

Влияние иммуностимулятора Исмиген на иммунологические показатели детей с обструктивным бронхитом

Т.Б. Касохов, З.А. Цораева, О.Т. Бекузарова, С.В. Туриева, А.И. Мазур

¹ФГБОУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ;

²Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН, Владикавказ, Россия

Effect of immune stimulator Ismigen on immunological indicators of children with obstructive bronchitis

T.B. Kasokhov, Z.A. Tsoraeva, O.T. Bekuzarova, S.V. Turieva, A.I. Mazur

¹North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz;

²Institute of Biomedical Research of Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Russia

Одно из ведущих мест среди заболеваний детей раннего возраста занимает патология респираторного тракта. Причины обструктивного бронхита у детей весьма разнообразны, в том числе могут быть связаны с нарушением нормального функционирования иммунной системы или с иммунодефицитным состоянием. Цель исследования: определить характер иммунологических нарушений у детей с обструктивным бронхитом, оценить эффективность иммунокорректирующей терапии. У детей двух групп с обструктивным бронхитом проведено сравнительное исследование с определением уровня цитокинов и иммуноглобулинов сыворотки крови на фоне стандартной терапии (1-я группа) и на фоне включения в терапию иммуностимулятора исмигена, представляющего собой поливалентный антигенный комплекс лизатов бактерий (2-я группа). Показана эффективность проведенной иммуностимулирующей терапии в отношении состояния иммунной системы у детей в комплексном лечении обструктивного бронхита. Практическое значение работы состоит в оптимизации диагностики и иммунокоррекции при обструктивном бронхите у детей, сопровождающемся нарушением иммунореактивности организма.

Ключевые слова: дети, обструктивный бронхит, иммунотерапия, лизаты бактерий, цитокины, иммуноглобулины.

Для цитирования: Касохов Т.Б., Цораева З.А., Бекузарова О.Т., Туриева С.В., Мазур А.И. Влияние иммуностимулятора исмиген на иммунологические показатели детей с обструктивным бронхитом. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 96–99. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-96-99

One of the leading positions among the infant diseases belongs to the pathology of the respiratory tract. The causes of the obstructive bronchitis in children are very diverse including those, which can be associated with the disorder of the normal immune system functioning or immunodeficiency state. The purpose of the study is to determine the nature of the immune disorders in the children with the obstructive bronchitis, to assess the efficiency of the immunocorrecting therapy. For 2 groups of the children with the obstructive bronchitis, the comparative study with determination of the cytokine and immunoglobulin levels in the blood serum against the background of standard therapy (1st group) and against the background with immune stimulator ismigen included into the therapy was carried out; the ismigen is a multivalent antigenic complex of the bacterial lysates. The efficiency of the immune-enhancing therapy carried out towards the immune system condition of children during the comprehensive treatment of the obstructive bronchitis was shown. The practical importance of the work is to optimize diagnosis and immunocorrection in obstructive bronchitis in children, accompanied by the disorder of the body's immunoreactivity.

Key words: children, obstructive bronchitis, immunotherapy, bacterial lysates, cytokines, immunoglobulins.

For citation: Kasokhov T.B., Tsoraeva Z.A., Bekuzarova O.T., Turieva S.V., Mazur A.I. Effect of immune stimulator ismigen on immunological indicators of children with obstructive bronchitis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(1): 96–99 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-96-99

Болезни органов дыхания у детей являются одной из важных проблем педиатрии и детской пульмонологии [1–5]. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, эти заболевания до настоящего времени занимают одно из первых мест в струк-

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Касохов Тимофей Борисович – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней №3 Северо-Осетинской государственной медицинской академии, зав. отделом лаборатории детской патологии Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН
Цораева Зарина Агубечировна – к.м.н., доцент кафедры детских болезней №3 Северо-Осетинской ГМА
Бекузарова Ольга Тотразовна – д.м.н., профессор, проректор ДПО Северо-Осетинской ГМА
Туриева Светлана Владиславовна – к.м.н., асс. кафедры детских болезней №3 Северо-Осетинской ГМА
Мазур Артем Игоревич – аспирант кафедры болезней №3 Северо-Осетинской ГМА

362000 РСО–Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40

туре заболеваемости детей и подростков. Исследования последних лет позволили получить данные о том, что бронхолегочные заболевания часто развиваются на фоне нарушения нормального функционирования иммунной системы или в случае первичных и вторичных иммунодефицитных состояний. Следовательно, немаловажное значение в терапевтической тактике обструктивного бронхита имеет иммунотерапия [6].

Цель исследования: определить характер иммунологических нарушений у детей с обструктивным бронхитом, оценить эффективность иммунокорректирующей терапии.

Характеристика детей и методы исследования

Для реализации поставленной цели обследованы 27 детей в возрасте 6 до 15 лет с обструктивным бронхитом, находившихся на стационарном лечении

в пульмонологическом отделении Республиканской детской клинической больницы г. Владикавказа. Дети были разделены на две группы: 1-я группа — 13 детей, получавших терапию по общепринятой схеме; 2-я группа — 14 детей, получавших в комплексной терапии препарат Исмиген — комбинированный иммуностимулирующий препарат бактериального происхождения для сублингвального (подъязычного) приема. Группу сравнения составили 10 здоровых детей.

Исмиген представляет собой поливалентный антигенный комплекс, включающий лизаты бактерий — наиболее часто встречающихся возбудителей респираторных инфекций. Лизаты, входящие в состав Исмигена, получены путем механического воздействия. Исмиген, как и другие иммуностимуляторы бактериального происхождения второго поколения, оказывает неспецифическое иммуностимулирующее и специфическое вакцинирующее действие, влияет на различные звенья иммунитета, стимулирует как местный клеточный и гуморальный иммунный ответ, так и системный иммунный ответ. Этот препарат активизирует фагоцитоз, увеличивает содержание лизоцима в слюне, способствует росту количества иммунокомпетентных клеток, повышает функциональную и метаболическую активность макрофагов (в том числе альвеолярных) и полиморфно-ядерных лейкоцитов. Активирует процессы перекисного окисления и экспрессию молекул адгезии на макрофагально-моноцитарных клетках и гранулоцитах LEA-1, MAC-1, p-150, ICAT-1, что обеспечивает кооперацию с Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками, и способствует уничтожению инфекционных агентов. Исмиген стимулирует секрецию макрофагально-моноцитарными клетками простагландинов ПГЕ₂; активирует естественные киллеры; стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона (ИФН)- γ , фактора некроза опухоли-альфа; угнетает синтез ИЛ-4, ИЛ-12; повышает концентрацию секреторного иммуноглобулина (Ig)A в слюне, сывороточных IgA, IgG, IgM; уменьшает концентрацию сывороточного IgE [7,8].

В результате лечения Исмигеном снижается частота, выраженность и длительность острых инфекций респираторного тракта; наблюдается облегчение и значительное снижение проявления таких симптомов, как лихорадка, кашель, одышка, уменьшается потребность в антибактериальной и противовоспалительной терапии; у пациентов с хроническими заболеваниями респираторного тракта снижается число обострений [9]. Препарат выпускается в виде таблеток (7 мг), принимается натощак. Таблетку необходимо держать под языком до полного растворения, при этом ее не следует рассасывать или разжевывать.

Для достижения необходимого эффекта Исмиген больные дети принимали в течение трех курсов

по 10 дней с двумя перерывами по 20 дней. Иммунологическое обследование детей с обструктивным бронхитом проводилось дважды: при поступлении в стационар и после окончания лечения. Оценка иммунного статуса осуществляли путем CD-типирования лейкоцитов (иммунофенотипирование лейкоцитов с использованием моноклональных антител). Уровень цитокинов в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа. Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью метода непараметрической статистики — критерия Вилкоксона. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы «Statistica 6,0».

Результаты и обсуждение

В ходе работы определяли содержание CD-лимфоцитов в сыворотке крови больных детей. Результаты исследования показали, что при поступлении в стационар у детей раннего возраста, страдающих обструктивным бронхитом, отмечалось: достоверное снижение процентного содержания CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов (табл. 1).

У всех обследованных больных при поступлении в стационар обнаружен дисбаланс цитокинов. Уровень ИЛ-8, ИЛ-1 ρ был достоверно повышен. Уровень ИФН- α в сыворотке крови достоверно снижен в остром периоде заболевания. Эти результаты свидетельствуют об остроте воспалительного процесса в начальном периоде обструктивного бронхита.

Результаты исследования иммуноглобулинов в периферической крови детей представлены в табл. 2. При исследовании концентрации основных классов иммуноглобулинов в остром периоде заболевания установлено достоверное снижение концентрации IgA, IgG в сыворотке крови и повышение уровня IgM.

После терапии с использованием иммуностимулятора Исмиген уровень CD3+ лимфоцитов достоверно повышался (см. табл. 1). По сравнению с данными у детей, получивших терапию по общепринятой схеме, с помощью указанного препарата удалось достичь лучших результатов: уровень CD3+ лимфоцитов на фоне комплексной терапии составил $50,8 \pm 1,5\%$, тогда как на фоне базисной терапии — $43,88 \pm 1,36\%$ ($p_3 < 0,05$). Если после лечения детей по общепринятой схеме отмечена лишь тенденция к нормализации процентного содержания CD4+ лимфоцитов, то у детей 2-й группы выявлено достоверное его повышение ($p_2 < 0,005$). Как видно из таблицы после окончания терапии абсолютные показатели CD4+ оставались достоверно сниженными в обеих группах, но более выраженный подъем наблюдался у детей, получивших Исмиген ($p_3 < 0,05$), относительный уровень супрессорных лимфоцитов на фоне базисной терапии не менялся. А показатели CD8+ лимфоцитов после использования в комплексной терапии Исмигена соответствовали таковым у здоровых детей. При сопоставлении исследуемых показателей после

лечения у детей в 1-й и 2-й групп был отмечен достоверный рост угнетенных показателей процентного содержания CD3+ лимфоцитов, относительного и абсолютного количества CD4+ лимфоцитов, процентного содержания CD8+ лимфоцитов.

После лечения в сыворотке крови детей, получавших Исмиген, отмечалась более выраженная тенденция к нормализации содержания провоспалительного цитокина ИЛ-1, тогда как в 1-й группе

уровень ИЛ-1p в сыворотке достоверно оставался выше нормы. Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-8 в сыворотке у детей 2-й группы достоверно снижалось и приближалось к норме, тогда как у детей 1-й группы уровень ИЛ-8 достоверно оставался выше нормы. Анализ содержания ИФН-α в сыворотке крови у детей обеих групп выявил тенденцию к росту этого показателя, наиболее выраженную у детей, получавших Исмиген.

Таблица 1. Динамика иммунологических показателей в периферической крови у детей с обструктивным бронхитом до и после лечения, $M \pm \delta$

Table 1. Dynamics of immunological indicators in peripheral blood in children with obstructive bronchitis before and after treatment, $M \pm \delta$

Показатель	Здоровые дети, n=10	1-я группа, n=13		2-я группа, n=14	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD3+, %	57,87±1,8	40,8±1,8 $p_1 < 0,05$	43,88±1,36 $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$	40,8±1,75 $p_1 < 0,05$ -	50,8±1,5 $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$, $p_3 < 0,05$
CD4+, %	31,1±1,37	26,33±2 $p_1 < 0,01$	26,55±1,1 $p_1 < 0,05$ -	25,1±1,96 $p_1 < 0,05$ -	39,0±1,3 $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,005$, $p_3 < 0,05$
CD8+, %	29,27±1,8	25,6±1,57 $p_1 < 0,01$	25,18±1,62 $p_1 < 0,01$ -	25,41±1,2 $p_1 < 0,01$	28,08±1,3 $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$
ИЛ-8, пг/мл	4,36±0,78	20,48±3,0 $p_1 < 0,05$	12,5±2,3 $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,01$	20,65±3,07 $p_1 < 0,05$ -	5,4±1,36 $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,01$
ИФН-α, пг/мл	10,25±1,27	6,0±1,09 $p_1 < 0,05$	6,88±1,2 $p_1 < 0,05$ -	6,15±1,07 $p_1 < 0,05$ -	7,58±1,1 $p_1 < 0,05$, $p_2 = 0,05$ -
ИЛ-1p, пг/мл	2,24±0,47	5,3±0,81 $p_1 < 0,05$	4,7±0,69 $p_1 < 0,05$ -	5,46±0,95 $p_1 < 0,05$ -	3,8±0,61 $p_1 = 0,05$, $p_2 = 0,001$, $p_3 = 0,005$

Примечание. Здесь и в табл. 2: p – достоверность различий, определенная с помощью критерия Вилкоксона; p_1 – по отношению к группе здоровых детей; p_2 – внутри группы больных (между данными первого и второго обследования); p_3 – между показателями первых и повторных исследований разных групп

Таблица 2. Содержание иммуноглобулинов (в г/л) в периферической крови у детей раннего возраста с обструктивным бронхитом, $M \pm \delta$

Table 2. The concentration of immunoglobulins in the peripheral blood in children of early age with obstructive bronchitis, $M \pm \delta$

Показатель	Здоровые дети, n=10	1-я группа, n=13		2-я группа, n=14	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IgA	1,34±0,43	0,65±0,06 $p_1 < 0,01$	0,69±0,05 $p_1 < 0,01$	0,7±0,08 $p_1 < 0,05$ -	1,33±0,45 $p_2 < 0,05$, $p_3 < 0,05$
IgG	9,87±0,81	8,09±0,78 $p_1 < 0,01$	7,95±0,43 $p_1 < 0,01$ -	8,13±0,68 $p_2 < 0,01$ -	9,41±0,97 $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,05$
IgM	0,717±0,05	1,0±0,198 $p_1 < 0,01$	0,99±0,43 $p_1 < 0,01$ -	1,0±0,149 $p_2 < 0,05$ -	0,77±0,09 $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,05$

После лечения в сыворотке крови у детей 1-й группы сохранялось достоверно повышенное содержание IgM, что свидетельствовало об остроте воспалительного процесса. В то время как во 2-й группе у детей, получавших Исмиген, уровень IgM достоверно снижались и не отличался от показателей у практически здоровых детей. Содержание IgG в сыворотке крови у детей 2-й группы достоверно увеличивалось по сравнению с острым периодом и восстанавливалось до нормы. В то время как у детей 1-й группы после лечения этот показатель оставался таким же низким, как и при поступлении в стационар, и достоверно отличался от нормы. При сопоставлении результатов повторных исследований в двух группах был выявлен достоверный

рост содержания IgG в сыворотке у пациентов, получавших данный препарат. У этих детей сниженный уровень IgA достиг нормальных значений, тогда как у детей 1-й группы после лечения показатель IgA в сыворотке достоверно оставался ниже нормы. Полученные данные свидетельствуют об эффективном влиянии иммуностимулятора Исмиген на гуморальное звено иммунитета.

Таким образом, проведенные исследования показали положительное влияние иммуностимулирующей терапии на состояние иммунной системы у детей с обструктивным бронхитом.

Включение Исмигена в схемы комплексной терапии является перспективным клиническим решением для детей с данной патологией

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Tenne H.A.* Терапия обострений бронхиальной астмы у детей. *Consilium medicum*. Приложение 2006; 1: 103–106. [Geppe N.A. Therapy of exacerbations of asthma in children. *Consilium medicum* 2006; 1: 103–106. (in Russ)]
2. *Германова О.Н., Голубева М.В., Барычева Л.Ю.* Бронхообструктивный синдром у детей с инфекциями респираторного тракта. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2010; 4: 42–48. [Germanova O.N., Golubeva M.V., Barysheva L.Yu. Bronchial obstructive syndrome in children with respiratory tract infections. *Meditsinskij vestnik Severnogo Kavkaza* 2010; 4: 42–48. (in Russ)]
3. *Касохов Т.Б., Третьякова И.Е., Елканова Ж.М.* Оценка иммуномодулирующих эффектов полиоксидония у детей, страдающих рецидивирующим обструктивным бронхитом. Цитокины и воспаление 2008; VII (3): 48–49. [Kasokhov T.B., Tretyakova I.E., Elkanova J.M. Evaluation of immunomodulating effects of polyoxidonium in children suffering from recurrent obstructive bronchitis. *TSitokiny i vospalenie* 2008; VII (3): 48–49. (in Russ)]
4. *Симованян Э.Н., Харабаджакян Э.Д., Денисенко В.В.* Эффективность использования рекомбинантного интерферона а2b (виферона) при остром обструктивном бронхите у детей. *Педиатрия* 2008; 87(1): 106–114. [Shimovonyan E.N., Karabajakian E.D., Denisenko V.B. Effectiveness of using recombinant interferon a2b (Viferon) in acute obstructive bronchitis in children. *Pediatriya* 2008; 87(1): 106–114. (in Russ)]
5. *Касохов Т.Б., Третьякова И.Е.* Состояние иммунологической реактивности у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом. *Владикавказский медико-биологический вестник* 2007; VII(13): 169–170. [Kasokhov T.B., Tretyakova I.E. The State of immunological reactivity in children with recurrent obstructive bronchitis. *Vladikavkazskij mediko-biologicheskij vestnik* 2007; VII (13): 169–170. (in Russ)]
6. *Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М.* Дифференцированная иммунокоррекция у детей с частыми респираторными инфекциями. М: «Оверлей» 2009; 144. [Mizernitsky Yu.L., Mel'nikova I.M. Differentiated immunocorrection in children with frequent respiratory infections. Moscow: «Overlej» 2009; 144. (in Russ)]
7. *Braido F., Schenone G., Pallestrini E., Reggiardo G., Cangemi G., Canonica G.W., Melioli G.* The relationship between mucosal immunoresponse and clinical outcome in patients with recurrent upper respiratory tract infections treated with a mechanical bacterial lysate, *J. of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 25, 2011, 3, 477–485
8. *Tricarico D., Variccio A.D., Ambrozio C.I.* Prevention of recurrent upper respiratory tract infections in a community of cloistered nuns using a new immunostimulating bacterial lysate. *Arzneim-forsch/drug* 54, 2004, 1, 52–63
9. *Cazzola M., Anapurapu S., Page C.P.* Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: A meta-analysis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2012, 25(1), 62–68. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.11.002

Поступила 07.10.17

Received on 2017.10.07

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.