

В.И. Новикова,
Ю.Н. Деркач,
Н.Д. Новикова

Витебский государственный
медицинский университет,
г. Витебск

Иммунокорректирующая терапия детей с вторичными иммунодефицитными состояниями

В работе представлена программа иммунореабилитации детей со стабильными вариантами иммунологической недостаточности, индуцированной бактериальными, вирусными и ассоциативными антигенами.

Актуальность проблемы:

Вторичная иммунологическая недостаточность формируется у детей, страдающих рецидивирующими и затяжным течением воспалительных заболеваний различной этиологии, чаще всего ассоциативного генеза при наследственной предрасположенности [1, 2, 4, 6, 7]. Естественно, это не способствует традиционно-классическому ходу болезни, часто приводит к повторным заболеваниям и прогрессивному нарушению функций органов детского организма [4, 6]. В этой ситуации устранение иммунных нарушений является актуальным и позволяет добиться снижения риска хронизации или рецидива заболевания, а в некоторых случаях выздоровления или устойчивой ремиссии [2, 3, 6].

Целью работы явилось научное обоснование и апробация программы иммунореабилитационных мероприятий у детей со стабильными вариантами иммунологической недостаточности, индуцированными бактериальными, вирусными и ассоциативными антигенами.

Иммунологические методы исследования включали:

1. Определение иммунофенотипа лимфоцитов с использованием стабильных антигенов на основе моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD25, CD22 - рецепторам лимфоцитов, IgG, IgM, IgA в сыворотке крови по Манчини [5].
2. Уровень ФНО, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 в сыворотке крови исследовался методом двухсайтового твердофазного ИФА.
3. РБТЛ спонтанная и стимулированная ФГА, НСТ-тест [5].

Результаты исследования:

Нами проведены клинично-лабораторные исследования 276 новорожденных и детей раннего возраста, больных гнойно-септическими заболеваниями, и 170 новорожденных детей с внутриутробной инфекцией.

Нами проводился клинично-иммунологический мониторинг детей с 3 до 10 лет, обследованных в периоде новорожденности и раннем детском возрасте по поводу тяжелых форм гнойно-воспалительных заболеваний и внутриутробных инфекций. Абсолютное большинство детей, по достижении возраста 3-х лет вошли в группу часто и длительно болеющих. По характеру иммунологических нарушений дети разделились на 3 группы (табл. 1):

- **1 группа** – преобладает Т-лимфоцитопения, когда отклонения популяции снижены более чем на 15 % от возрастной нормы;
- **2 группа** – наиболее выражены отклонения В клеточного звена иммунитета, при соответствующем снижении В-лимфоцитов более, чем на 15 % от нормативных значений;
- **3 группа** – комбинированные изменения, касающиеся обеих систем иммунитета (общая лимфоцитопения).

Наличие вторичного ИДС, индуцированного генерализованной инфекцией и модифицированного повторяющимися антигенными стимуляциями, логично обосновывает необходимость иммуновосстановительного лечения в комплексе реабилитационных мероприятий.

По преимущественному дефекту в системе основных популяций Т-лимфоцитов у детей к 3 годам жизни мы применяли препарат биологического происхождения - Т-активин по общепринятой схеме его использования курсом 10 инъекций по 1 мкг/кг массы в сутки. Выбор Т-активина основан на опыте его применения у больных детей с абсцедирующими и деструктивными пневмониями.

Таблица 1. Иммунный статус детей в возрасте 3 лет, перенесших внутриутробные инфекции и гнойно-септические заболевания. (M±m)

К-во обследованных	% отклонения от возрастной нормы									
	Т-клеточное звено иммунитета					В-клеточное звено иммунитета				Фагоциты
	CD3	CD4	CD8	CD25	РБТЛ	CD22	IgG	IgM	IgA	НСТ-тест
1. 100	56±3,1	37±2,6	39±3,3	52±2,4	63±3,7	12±1,8	11±1,6	12±1,4	9±1,7	7±2,0
2. 60	17±1,6	20±2,3	18±2,9	21±1,9	18±2,2	80±3,7	28±2,4	25±1,8	41±2,8	43±2,9
3. 90	59±4,2	65±2,1	34±2,3	35±1,9	49±3,0	59±1,9	26±2,6	26±1,8	16±1,9	21±2,2

Примечание: выделенные курсивом показатели - $P < 0,05$ в сравнении с возрастной нормой.

Учитывая стабильный тип ИДС, у половины из лечившихся детей мы применяли повторную стимуляцию Т-активинем 1 раз в неделю в течение месяца.

Иммунологические сдвиги, определяемые в контрольный срок мониторинга – 3 года и 3 месяца – выявили эффективность иммуновосстановительного действия Т-активина (таблица 2). Кроме основных пока-

зателей, нормализовавшихся под действием Т-активина, отмечалось восстановление пролиферативной активности лимфоцитов и повышение метаболического потенциала фагоцитирующих клеток, опосредованно зарегистрированного по НСТ-тесту. Наиболее показательным явился факт восстановления индекса иммунорегуляции.

Таблица 2. Иммунокорректирующая терапия моно препаратом однонаправленного действия вторичных иммунодефицитных состояний с ведущим Т-лимфоцитопеническим синдромом у детей. (M±m)

группа	% отклонения от возрастной нормы										ИРИ
	Т-клеточное звено иммунитета					В-клеточное звено иммунитета				Фагоциты	
	CD3	CD4	CD8	CD25	РБТЛ	CD22	IgG	IgM	IgA	НСТ-тест	
0	56±3,1	37±2,6	39±3,3	52±2,4	63±3,7	12±1,8	11±1,6	12±1,4	9±1,7	7±2,0	1,5±0,2
1	54±6,1	38±5,2	38±4,1	48±8,9	59±10	14±3,1	12±3,5	11±2,4	8±2,9	7±2,7	1,5±0,3
2	40±4,2	33±4,3	31±3,0	21±5,7	30±7,3	10±3,4	7±1,9	3±5,3	8±2,6	1±2,1	1,8±0,3
3	25±3,7	19±4,6	12±2,1	39±4,3	42±6,8	8±6,9	10±3,8	7±4,2	5±6,1	4±3,5	2,9±0,2

Примечания: выделенные курсивом показатели - $P < 0,05$ по отношению к 0 группе;

- 0 - n=100, возраст 3 года, показатели иммунного статуса до проведения иммунокорректирующей терапии;
- 1 - n=25. Детям не проводилась иммунокорректирующая терапия, показатели иммунного статуса детей в возрасте 3 лет и 3 месяцев.
- 2 - n=13. Детям проводилась иммунокорректирующая терапия дибазолом в возрасте 3 года, показатели иммунного статуса через 3 месяца после лечения.
- 3 - n=12. Детям проводилась иммунокорректирующая терапия Т-активинем в возрасте 3 года, показатели иммунного статуса через 3 месяца после лечения.

Определение иммунологического эффекта Т-активина в катамнезе у детей 5-летнего возраста выявило положительный результат у 8 детей из 12. Показатели Т-клеточного звена оказались ниже возрастных нормативов на 15-18 % по CD3 -рецепторам и на 16-18 % по CD4-маркерам ($P < 0,05$). К 9-10 годам рецидив вариабельной Т-лимфоцитопении отмечался у 5 % детей. Клинически у детей 5-летнего возраста, получавших Т-активин, отмечалось снижение частоты острых респираторных заболеваний (даже при негативной иммунологической динамике) до 2-3 эпизодов,

в основном в осенне-весеннем сезоне и во время эпидемии гриппа, но к сроку катамнеза за 6-7 лет подверженность респираторной инфекции увеличилась до 4-6 раз в год.

Уровни определяемых цитокинов характеризовались монотонностью как в период выздоровления после генерализованных инфекций в возрасте 2,5-3 месяца, так и к периоду стабилизации ИДС, также и после иммунокорректирующего лечения, несмотря на рецептор, восстанавливающий его эффект по CD3, CD4, CD25 антигенам. Этот факт свидетельствует о пер-

систирующей несостоятельности функциональной активности лимфоидных клеток или, вероятнее, о медленном следовом восстановлении цитокинной активности в течение последующих двух лет в случаях сохранения восстановленной экспрессии.

15 детям со стабильными ИДС Т-лимфоцитопенического варианта мы назначали дибазол курсом в 2 недели в возрастной дозе 0,003 через 2 часа после еды. Артериальное давление контролировали электронным манометром фирмы «Цептер». Эффекта падения АД (вероятно, из-за нормального исходного уровня) не отмечалось. Второй поддерживающий курс проводился через 3 недели в такой же дозе. Показатели дефицита экспрессии Т-клеток после двух курсов терапии дибазолом нормализовались к декретированному контрольному возрасту практически у всех больных (таблица 2), но к 5-летнему возрасту отмечался рецидив ИДС. Клинически у 9 детей после курса ИКТ дибазо-

лом значительно снизилась частота повторной респираторной инфекции до 2-3 эпизодов в год, которые чаще проявлялись в сезон «весна-осень».

Детям с преимущественно В-лимфоцитопеническим синдромом стабильного ИДС проведена ИКТ с помощью иммунокорректора В-клеток – *продигиозана*. Продигиозан вводили подкожно курсом в 3 инъекции с интервалом в 2 дня по возрастной дозе, начиная с 0,15 мл 0,001 % раствора, затем 0,2 мл и затем 0,3 мл указанной концентрации раствора. Через неделю после 1 курса терапии продигиозаном проводилась поддерживающее лечение двумя инъекциями в дозе 0,3 мл с интервалом 3 дня. Иммунологическое обследование подтвердило эффективность продигиозана по экспрессии рецепторов В-лимфоцитов и нормализации показателей бласттрансформации с ФГА, а также НСТ-тесту (таблица 3) в декретированном сроке 3 лет и 3 месяцев.

Таблица 3. Иммунокорригирующая терапия вторичных иммунодефицитных состояний с ведущим В-лимфоцитопеническим синдромом у детей (M±m)

Группа	% отклонения от возрастной нормы									
	Т-клеточное звено иммунитета					В-клеточное звено иммунитета			Фагоциты	
	CD3	CD4	CD8	CD25	РБТЛ	CD22	IgG	IgM	IgA	НСТ-тест
0	17±1,6	20±2,3	18±2,9	21±1,9	18±2,2	80±3,7	28±2,4	25±1,8	41±2,8	43±2,9
1	18±2,3	21±5,1	17±4,5	23±4,2	17±4,8	76±8,2	27±4,9	24±3,9	39±5,6	41±3,7
2	12±3,9	16±4,7	12±3,5	15±3,4	12±6,0	37±5,1	12±3,4	17±4,2	20±3,2	28±3,0

Примечание: выделенные курсивом показатели - P < 0,05;

- 0 - n=60, возраст 3 года, показатели иммунного статуса до проведения иммунокорригирующей терапии;
- 1 - n=15. Детям не проводилась иммунокорригирующая терапия, показатели иммунного статуса детей в возрасте 3 года и 3 мес.;
- 2 - n=15. Детям проводилась иммунокорригирующая терапия продигиозаном в возрасте 3 года, показатели иммунного статуса через 3 месяца после начала лечения.

Восстановленная экспрессия В-клеток, нивелиция дисиммуноглобулинемии сохранилась к 5-летнему возрасту у 8 детей из 15, к 8-9 летнему периоду катamnестического наблюдения только у 3 из детей, прошедших контрольные исследования.

Рибомунил использован **при комбинированной форме иммунологической недостаточности** детям в возрасте 3-х лет при стабилизации ИДС после перенесенных генерализованных инфекций по следующей схеме: 5 недель подряд по 4 дня в неделю по 1 таблетке 2 раза в день до еды, затем через 2 недели - поддерживающее лечение в течение еще 4-х недель.

Наибольший показатель эффективности по коррекции иммунных нарушений получен при 9-недельном курсе лечения и

в отдельных случаях при 12-недельном курсе лечения, т.е. пролонгированной вакцинации рибомунилом.

Эффект рибомунила по экспрессии Т- и В-лимфоцитов был положительным уже к концу периода ИКТ. Наибольший эффект стимуляции нарушенного показателя определялся по маркерам CD4, CD8 и CD22 (табл. 4). Нивелировались не только рецепторные нарушения экспрессии лимфоцитов, восстанавливался баланс иммуноглобулинов, активизировалась РБТЛ на ФГА, нормализовался НСТ-тест. Иммунокорригирующее действие рибомунила имело стойкий эффект коррекции наиболее тяжелой формы ИДС с дефектами Т- и В-систем лимфоцитов. Такой факт зарегистрирован у 14 из 15 детей к возрасту 3

лет и 3 месяцев, а к возрасту 5 и 9 лет количество детей с восстановленной экспрессией клеток и нормальным иммунорегуляторным индексом уменьшилось до 4 из 15 детей, получавших рибомунил. Показатель частоты повторной заболеваемости снизился в два раза. На основании полученных данных нами разработаны комплексные подходы к иммунокорригирующей терапии детей, перенесших гнойно-септические заболевания и внутриутробные инфекции и стабилизировавших статус ИДС в виде Т- и В-лимфоцитопенических синдромов и комбинированной формы иммунологической несостоятельности.

Базисной иммунокорригирующей терапией при преимущественно Т-лимфоцитопеническом синдроме явилось назначение препаратов Т-активина и тимогена. Т-активин — препарат биологического происхождения — вводится подкожно в общепринятой терапевтической дозе 1 мг/кг массы тела, тимоген — курсом 10 дней по 2 капли 2 раза в нос в день. Выбор Т-активина основан на Т-рецептор восстанавливающим свойстве его по отношению к Т-клеточной популяции, тимогена (как синтетического дипептида) — на Т-ИЛ-2 экспрессирующем действии и стимуляции естественных киллерных клеток. Интервал между Т-активином и тимогеном составлял 6-7 дней.

Таблица 4. Иммунокорригирующий эффект рибомунила при комбинированной иммунологической недостаточности у детей, перенесших ранее генерализованную инфекцию (M±m)

Группа	% отклонения от возрастной нормы									
	Т-клеточное звено иммунитета					В-клеточное звено иммунитета				Фагоциты
	CD3	CD4	CD8	CD25	РБТЛ	CD22	IgG	IgM	IgA	НСТ-тест
0	59±4,2	65±2,1	54±2,3	35±1,9	49±3,0	59±1,9	26±2,6	26±1,8	16±1,8	21±2,2
1	59±8,1	62±7,2	52±7,1	37±5,6	48±7,3	56±6,7	27±3,9	25±3,4	18±4,9	21±2,9
2	<i>17±3,2</i>	<i>12±1,8</i>	<i>9±0,7</i>	<i>12±1,1</i>	<i>9±0,7</i>	<i>9±0,4</i>	<i>6±0,7</i>	<i>6±0,4</i>	<i>7±0,3</i>	<i>10±1,2</i>

Примечание: выделенные курсивом показатели - P < 0,05 в сравнении с 0, 1 группами;

0 - n=90, возраст 3 года, показатели иммунного статуса до проведения иммунокорригирующей терапии;

1 - n=15. Детям не проводилась иммунокорригирующая терапия, показатели иммунного статуса детей в возрасте 3 года и 3 мес.;

2 - n=15. Детям проводилась иммунокорригирующая терапия рибомунилом в возрасте 3 года, показатели иммунного статуса через 3 месяца после начала лечения.

Базисная иммунокорригирующая терапия преимущественно В-лимфоцитопенического синдрома состояла из спленина — биологического препарата с выраженным иммуномодулирующим действием и берлопентина — комбинированного препарата на основе диацетиленолентин гидро-

хлорида, получаемого биотехнологическим путем. Берлопентин назначался из расчета 1,5 мг/кг массы внутримышечно 3 раза в неделю. При комбинированном варианте ИДС комплексная схема ИКТ представлена в таблице 5.

Таблица 5. Комплексная схема иммунокорригирующей терапии при комбинированном варианте стабильного ИДС

Цель воздействия	Используемые средства и методы	Длительность лечения
Этап подготовки к иммунокоррекции	Поляризованный свет «Биоптрон», бронхомунал	2 недели
Базисная иммунокоррекция	Т-активин, спленин, тимоген, просплен	4,5 недели
Этап энергетического обеспечения, пополнения пластического резерва	Нуклеинат натрия, дибазол, курантил	3 недели
Поддерживающее лечение однонаправленное с базисной терапией	УЗ на область вилочковой железы и селезенки	10 дней
Иммуносимптоматическое лечение	Рибомунил, трексил	6 недели
Донация базисного материала для поддержания процессов перестройки	Нуклеинат натрия, Кетотифен или задитен	2 недели 4 недели

Примечание: полный курс ИКТ составляет 16-17 недель за счет частичного совмещения последних двух этапов.

Клинически эффект комплексной иммунотерапии четко прослеживается в катмнезе пять лет. Положительная клиническая динамика определялась уже после этапа подготовки к иммунокорригирующей терапии. Иммунологический эффект экспрессировался по основным параметрам после базисной иммунокоррекции, а полное восстановление — по окончании иммуносимптоматической терапии (табл. 6).

Таким образом, использование схем комплексного поэтапного лечения детей со стабильными вариантами ИДС позволяет в подавляющем большинстве случаев иммунологически и клинически реабилитировать пациента. При этом отмечается санация хронических очагов инфекции, исчезает субфебрилитет, начинает проявляться клинический эффект при стандартной терапии заболеваний, не прогрессируют аллергические и псевдоаллергические реакции.

Таблица 6. Эффективность ИКТ комплексного типа при различных вариантах стабильного ИДС (M±m)

Группа	% отклонения от возрастной нормы									
	Т-клеточное звено иммунитета					В-клеточное звено иммунитета				Фагоциты
	CD3	CD4	CD8	CD25	РБТЛ	CD22	IgG	IgM	IgA	НСТ-тест
1	56±3.1	37±2.6	26±3.0	52±2.4	63±3.7	12±1.8	11±1.6	12±1.4	9±1.7	10±2.0
2	49±2.8	32±3.0	21±3.5	46±4.2	57±5.6	13±1.0	11±1.8	9±1.8	7.5±1.0	9±1.8
3	13±1.9	9±2.4	6±2.5	9±2.5	17±3.9	10±1.7	9±2.0	8±2.1	7±1.6	7±2.0
4	17±1.6	20±2.3	18±2.9	21±1.9	18±2.2	80±3.7	28±2.4	25±1.8	41±2.8	43±2.9
5	18±2.3	21±5.1	17±4.5	23±4.2	17±4.8	76±8.2	27±4.9	24±3.9	39±5.6	41±3.7
6	16±4.0	18±3.9	12±3.9	18±4.0	17±2.9	14±3.1	10±1.4	10±3.0	9±2.8	19±2.0
7	59±4.2	65±2.1	54±2.3	35±1.9	49±3.0	59±1.6	26±2.6	26±1.8	16±1.9	21±2.2
8	52±3.8	51±2.6	39±1.9	31±1.9	42±3.6	49±2.4	25±2.5	24±2.4	18±2.1	17±2.6
9	17±1.9	17±2.1	9±1.5	14±2.0	15±2.1	16±1.9	18±1.9	9±1.6	10±0.9	8±0.7

Примечание: выделенные *курсивом* показатели - $P < 0,05$; 1 - исходные данные при Т-лимфоцитопеническом синдроме; 2 - показатели без ИКТ; 3 - результат комплексной ИКТ; 4 - исходные данные при В-лимфоцитопеническом синдроме; 5 - показатели без ИКТ; 6 - результат комплексной ИКТ; 7 - исходные данные при общем лимфопеническом синдроме; 8 - показатели без ИКТ; 9 - результат комплексной ИКТ.

Для более объективной оценки конечных результатов испытаний использовали балльную оценку совокупности клинических и иммунологических показателей (Земсков А.М., 1995). Из 20 оптимальных баллов, оцениваемых по клиническим и иммунным нарушениям, наилучшие результаты получены при комплексной терапии детей. Промежуточное место занимает комбинированная ИКТ, худшие результаты — при терапии одним препаратом, назначенным по ведущему дефекту в иммунном статусе больных. Такой вид иммунокоррекции должен более часто использоваться в клинике транзиторных ИДС после заболеваний различного плана, хотя в отдельных случаях, особенно при поддерживающем лечении у детей нашей группы наблюдения была достигнута значительная позитивная клинико-иммунологическая эффективность.

Литература

1. *Внутриутробная вирусная инфекция.* / Махина Н.Н., Деркач Ю.Н., Новикова В.И., Лысенко И.М. Метод. рек. - ВГМУ, 1999. 15с.
2. *Галактинов В.Г. Иммунология* //М.: Мед., -1999. 480с.
3. *Земсков А.М., Караулов А.В., Земсков В.М. Комбинированная иммунокоррекция.*-М.: Наука, 1994. 260 с.
4. *Клиническая иммунология*/ Под. ред. Караулова А.В. МИА. М. 1999. 603с.
5. *Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса.* // Витебск, -1996, 280 с.
6. *Новикова В.И., Деркач Ю.Н., Новиков П.Д. Иммунореабилитация детей, перенесших гнойно-септические заболевания и внутриутробную инфекцию.* ВГМУ, Витебск, 1999. 21с.
7. *Immunological indicators (IgM and C-reactive protein) in neonatal infections* / Vaz-FA; Ceccon-ME; Diniz-EM; Valdetaro-F.//Rev-Assoc-Med-Bras. 1998 Jul-Sep; 44(3): 185-95