

На правах рукописи

**Чувиров Денис Геннадьевич**

**Клинико-иммунологическая эффективность применения  
полиоксидония, ликопида и биостима у детей  
с повторными инфекциями**

**14.00.36 - аллергология и иммунология**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва, 2004

Работа выполнена в ГНЦ - Институте иммунологии Федерального  
Управления медико-биологических и экстремальных проблем  
(«Медбиоэкстрем») при Минздраве России.

Научные руководители:

доктор медицинских наук Ярцев М. Н.

доктор медицинских наук, профессор Пинегин Б. В.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Ковальчук Л. В. доктор медицинских  
наук, профессор Караулов А.В.

Ведущая организация:

Московский государственный медико-стоматологический университет  
Минздрава России.

Защита состоится «»2004 г. в часов на заседании Диссертационного  
Совета Д 208.017.01 в ГНЦ - Институте иммунологии Федерального  
Управления «Медбиоэкстрем» при Минздраве России по адресу: 115478,  
г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, кор. 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГНЦ -

Института иммунологии Федерального Управления «Медбиоэкстрем» при  
Минздраве России.

Автореферат разослан «»2004 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук

Л.С.Сеславина

## **Общая характеристика работы**

### **Актуальность проблемы**

В группу длительно и часто болеющих (ЧБД) принято относить детей, подверженных частым респираторным заболеваниям из-за транзиторных отклонений и возрастных особенностей иммунной системы (Коровина Н. А. соавт., 2001). ЧБД составляют по данным разных авторов от 20% до 65% детской популяции (Таточенко В. К. с соавт., 1998). В последние годы наблюдается тенденция увеличения числа ЧБД с эпизодическим повышением заболеваемости, в частности эпизодов ОРЗ в течение года, так и в течение длительного периода жизни.

В этиологии ОРЗ у ЧБД большое место занимает аденовирусная, риносинцитиальная инфекция, вирусы гриппа и парагриппа, способствующие формированию повторных респираторных инфекций (Иванова В. В. с соавт., 1982). Развитию повторных ОРЗ способствует ряд факторов: нарушение экологии, запаздывание развития иммунной системы, нарушения местного иммунитета, сенсибилизация к бактериальным аллергенам и повышение частоты аллергических заболеваний (Коровина Н. А. с соавт., 2001).

В последние годы в комплексном лечении ЧБД большое внимание уделяется иммуностропным препаратам, в частности

бактериальным иммуномодулятором: бронхо-муналу, рибомунилу и другим.

### **Цель исследования**

Разработка схем применения иммуномодуляторов биостима, ликопида и полиоксидония в комплексном лечении ЧБД.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности нарушений иммунной системы ЧБД в возрасте 2-15 лет в зависимости от возраста и частот эпизодов ОРЗ;
2. Оценить клиническую эффективность и влияние биостима на показатели иммунной системы у ЧБД;
3. Апробировать схемы назначения ликопида и оценить клинико-иммунологическую эффективность у ЧБД;
4. Оценить клиническую эффективность и влияние бронхо- мунала на показатели иммунной системы у ЧБД в группе сравнения;
5. Оценить клиническую эффективность и влияние полиоксидония на показатели иммунной системы у ЧБД;
6. Провести сравнительное изучение клинико-иммунологической эффективности биостима, ликопида и бронхо-мунала у ЧБД.

### **Научная новизна.**

Впервые изучены нарушения иммунной системы ЧБД в возрасте 2-15 лет в зависимости от возраста и частоты ОРЗ. Впервые изучено влияние биостима, полиоксидония и ликопида на показатели иммунной системы у

ЧБД, изучена безопасность курсового применения, предложена новая схема приема ликопида и проведена сравнительная оценка клинико-иммунологической эффективности бронхо-мунала, биостима и ликопида. Показано действие препаратов на уровень IgA в слюне, имеющего большое значение для местного иммунитета респираторного тракта. Впервые показано влияние полиоксидония на активированные  $CO8^{+}45KA^{+}PO^{+}$ -клетки, цитотоксические клетки (ЕК-клетки, цитотоксические  $CO4^{+}$ -клетки).

### **Практическая значимость**

Назначение биостима и ликопида приводит к усилению местного иммунитета, повышению IgA в слюне, а также числа Т-клеток в периферической крови, активации функциональной активности макрофагов и в 2-2,5 раза снижает частоту и тяжесть ОРЗ, обострений хронического фарингита. Назначение полиоксидония влияет на макрофагальное звено, кооперативные взаимодействия клеток, цитотоксические клетки ( $CD16^{+}$ -, цитотоксические  $CD4^{+}$ - клетки). Клинический эффект ликопида во многом сходен с бронхо- муналом, но превосходит эффективность биостима. Можно рекомендовать применение биостима, полиоксидония и ликопида в комплексном лечении ЧБД.

### **Внедрение результатов в практику**

Применение биостима, ликопида и полиоксидония внедрено в практику в ГНЦ - Института иммунологии Федерального Управления «Медбиоэкстрем» при Минздраве России, Москва. Результаты

исследования используются при подготовке врачей на кафедре клинической иммунологии и аллергологии Института повышения квалификации Федерального управления «Медбиоэкстрем» при Минздраве России, Москва.

### **Апробация диссертации и публикации**

Материалы доложены и обсуждены на 2-ом и 4-ом конгрессе «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии» (1998, 2001, Москва); III съезде иммунологов и аллергологов СНГ (2000, Сочи); VII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (1998, Москва); XVIII международном конгрессе Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (1999, Брюссель); XXI международном конгрессе Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (2002, Неаполь).

Материалы диссертации изложены в 12 публикациях.

### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы, включающего 56 работ отечественных и 60 работ иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 33 таблицами, 6 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В исследование включено 180 детей, наблюдавшихся амбулаторно

или в детском отделении клиники ГНЦ - Института иммунологии Федерального управления «Медбиоэкстрем» при Минздраве России, с повторными ОРЗ и сопутствующими заболеваниями, в возрасте от 2-х до 15 лет, из них 88 мальчиков и 92 девочки, см. табл. 1.

Критерии включения пациентов в исследование: давность заболевания > 1 года; частота эпизодов ОРВИ > 6 раз в год; частота обострений сопутствующих заболеваний за последние 6 месяцев - 4 и более раз; число дней с симптоматикой заболеваний 30 и более за последние 6 месяцев.

Критерии исключения пациентов из исследования: дети, страдающие аутоиммунными заболеваниями; дети, получавшие иммуномодуляторы в течение 6 предыдущих месяцев.

Дополнительно обследовано 30 детей с частотой ОРЗ менее 6 раз в год, не имеющих очагов хронической инфекции. Все дети на начало обследования осмотрены аллергологом-иммунологом, педиатром, а при необходимости другими специалистами. Длительность наблюдения ЧБД и появления сопутствующих заболеваний составила от 1 до 3 лет (в среднем  $22 \pm 1,2$  месяцев). Распределение по группам детей с сопутствующей патологией было сходным.

Обследование включало в себя лабораторные и инструментальные методы: клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, ФВД (по показаниям), бактериологически посева со слизистой зева, миндалин, носа на флору и чувствительность к антибиотикам.

Табл. 1. Сопутствующая патология у обследованных больных.

Сопутствующая патология	Количество детей					
	Получавшие Биостим	Получавшие ликолипд	Получавшие полиоксидоний	Получавшие бронхо-мунал	Контрольная группа	Всего
Частота ОРЗ > 6 в год	30	60*	30	30	30	180
Хронический аденоидит	8	18	6	7	6	36
Хронический тонзиллит	5	12	7	8	6	32
Хронический отит	8	18	7	8	9	43
Хронический фарингит	6	14	6	8	8	37
Ларинготрахеит затяжного течения	4	10	5	6	4	24

\* - больные получали ликолипд по 1 и 2-ой схеме.

Не отмечалось значимых изменений количества лимфоцитов, эозинофилов, палочкоядерных и нейтрофильных лейкоцитов. У 9 больных количество лейкоцитов было более  $11 \times 10^9/\text{л}$ , за счет нейтрофильных лейкоцитов; у 8 больных отмечена эозинофилия до 8-15% (480-1800/мкл). У 6 детей СОЭ было повышено до 12-18 мм/час. У 1 больного выявлена нормохромная анемия легкой степени (гемоглобин - 98 мг%, эритроциты -  $3,3 \times 10^9/\text{л}$ ). В биохимических анализах крови изменений не выявлено. У 3 больных выявлена оксалурия, у 2 - фосфатурия, у 1 - уратурия.

Исследование иммунологических показателей включало: определение CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD8\ CD16<sup>+</sup>-, CD19<sup>+</sup>-, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-, CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>-, CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>-, CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-, CD3HLA-DR<sup>+</sup>-, CD3<sup>+</sup>25<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>RO<sup>+</sup>-клеток стандартным методом прямой или непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител ГИЦ - Института иммунологии Федерального управления «Медбиоэктсрем» при Минздраве России и фирмы Becton-Dickinson. Пробы анализировали на проточном цитометре Epics PROFILE-II (Cultronics). Уровень сывороточных иммуноглобулинов Ig A, M, G. IgA в слюне определяли методом



радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. Показатели макрофагального звена определяли стандартным методом хемилюминесценции и фагоцитоза.

Аллергологическое обследование пациентов включало в себя: анализ анамнеза, скарификационные тесты с неинфекционными аллергенами, определение общего IgE в сыворотке стандартным методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «ХЕМА», Россия.

180 ЧБД были рандомизированно разделены на 6 групп. У 150 детей назначалась иммуномодуляторы вне периода обострения: 30 из них получали биостим, 60 - ликолипид, 30 - бронхо-мунал, 30 - полиоксидоний. 30 детей не получали иммуномодуляторы (группа контроля). Группы были сходными по полу, возрасту, клиническим проявлениям заболеваний. Вовремя назначать иммуномодуляторов дети не получали антибактериальной терапии, в дальнейшем ее назначали по показаниям: высеивание из зева, носа или миндалин  $\beta$ -гемолитического стрептококка, гемолитического стафилококка на фоне обострения, при развитии гнойного отита. Дети наблюдались в течение года до и после назначения иммуномодуляторов. Для объективизации оценки состояния больных нами введен:

«индекс тяжести обострений» = число дней болезни + число дней антибактериальной терапии в месяц у одного больного (в случае госпитализации ребенка число дней болезни удваивалось).

Эффективность лечения оценивали по частоте ОРЗ и обострений сопутствующих заболеваний (профилактическое влияние): отрицательный эффект - увеличение числа обострений более чем на 25%; без эффекта - изменение числа обострений на 0- 25%; удовлетворительный - снижение числа обострений на 25-50%; хорошая - снижение эпизодов обострений более чем на 50%.

Биостим (Франция) назначали внутрь, по 2 мг (2 капсулы), в утренние часы, утром, натощак, в течение 8 дней, курс лечения включал три приема по 8 дней с интервалом 3 недели. Ликопид (Россия) назначали внутрь, по 1 мг, утром, натощак, в течение 10 дней (1-ая схема). 30 больных получали ликопид по 1 мг, утром натощак, в течение 10 дней, курс лечения включал три приема по 10 дней с интервалом 20 дней (2-ая схема). Курс ликопида по 2 схеме повторяли через 6 месяцев. Бронхо-мунал (Словения) назначали по 1 капсуле утром, натощак в течение 10 дней, курс лечения включал три приема по 10 дней с интервалом 20 дней. Курс бронхо-мунала повторяли через 6 месяцев. Полиоксидоний (Россия) назначали в дозе 0,1-0,15 мг/кг веса в/м через день в течение 10 дней.

Клинико-иммунологическое исследование проводили на начало наблюдения, после курса, через 3 месяца после курса биостима и ликопида (1-ая схема), через 6 месяцев после курса бронхо-мунала и ликопида (2-ая схема). При повторных курсах бронхо-мунала и ликопида (2-ая схема) последнее обследование проводили через год. В контрольной группе обследование проводили через 6 и 12 месяцев наблюдения.

Достоверность различий результатов определяли с помощью критерия Стьюдента, %<sup>2</sup> с применением пакета программ «Statistica».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Клинико-иммунологическая характеристика длительно и часто болеющих детей

ЧБД характеризуются персистенцией инфекции в различных отделах респираторного тракта. Результаты бактериологического исследования со слизистых на флору представлены в табл. 2. л этом монокультура выделена у 40%, два и более возбудителя - у 46,6%, сочетанная бактериальная и грибковая флора выделена у 10% ЧБД. С уменьшением частоты ОРЗ изменяется частота высеваания и спектр микроорганизмов. Возбудители лишь в 45-85% случаев чувствительны к антибиотикам, что приводит к персистенции резистентных штаммов.

Табл. 2. Микрофлора, высеваемая из зева обследованных детей.

Возбудитель	% детей, у которых высеваается возбудитель	
	Обострения ОРВИ более 6 раз в год	Обострения ОРВИ 4- 6 раз в год
Стафилококк	80	60
Staphylococcus aureus	66	50
Staphylococcus haemoliticus	45	15
Стрептококк	60	40
Streptococcus haemoliticus -β	30	5
Neisseria perflava	35	30
Corinaebacterium pseudodiphtheriae	15	5
Candida albicans	15	10
Роста флоры не обнаружено	10	20

У 15 больных (8,3%) выявлена рецидивирующая герпетическая инфекция (5-9 рецидивов в год). У 27 больных (15%) диагностированы

аллергические заболевания: у 9 - очаговый атопический дерматит (5%), у 12 - аллергический ринит (6,6%), включая 1 пациента с риноконъюнктивитом в сезон цветения деревьев, и у 6 больных - сочетание атопического дерматита и аллергического ринита (3,3%). Кожные скарификационные тесты положительны с аллергенами: домашней пыли - у 18 (10%); *Dermatophagoides pteronissimus* - у 9 (5%); с эпидермальными - у 6 (3,3%); пыльцы деревьев - у 2 (3,3%), включая 1 ребенка с поллинозом; пыльцы злаковых трав и сложноцветных - у 3 детей (1,6%) без клинических проявлений (латентная сенсibilизация).

Относительное количество Т-клеток,  $CO16^{+}$ -,  $CO19^{+}$ -клеток, фагоцитоз были сходными в различных возрастных группах, см. табл. 3. В возрасте 7,1-15 лет абсолютное количество  $CD3^{+}$ -,  $CD4^{+}$ -,  $CD16^{+}$ -,  $CO19^{+}$ -клеток ниже, чем у ЧБД 2-7 лет ( $p < 0,05$ ). У детей до 6- 7-летнего возраста может преобладать лимфоидный профиль крови, что приводит к увеличению абсолютных показателей. У 20% детей в возрасте 2-7 лет и 7,1-15 лет отмечалось снижение относительного и абсолютного количества  $CD3^{+}$ - клеток; у 23% ЧБД 2-7 лет и у 50% детей 7,1-15лет - снижение относительного и абсолютного количества  $CO4^{+}$ -клеток. У ЧБД 2-7 лет отмечается более низкий уровень сывороточного IgG ( $p < 0,05$ ), при этом у 30% детей снижен

уровень IgG по сравнению с нормой, что возможно связано с задержкой развития иммунной системы.

Табл. 3. Иммунологические показатели у длительно и часто болеющих детей в зависимости от возраста.

Показатели		Возраст	
		2-7 лет	7,1-15 лет
CD3 <sup>+</sup> - Клетки	%	59±1,6	59±1,5
	х 10 <sup>9</sup> /л	1,86±0,17	1,38±0,14*
CD4 <sup>+</sup> - Клетки	%	33 ±1,4	32±1,6
	х10 <sup>9</sup> /л	1,07 ±0,12	0,64±0,09*
CD8 <sup>+</sup> - Клетки	%	33±1,4	0,64±0,08
	х10 <sup>9</sup> /л	23±1,7	0,52±0,07
ИРИ		1,61±0,13	1,41±0,1
CD19 <sup>+</sup> - Клетки	%	32±1,6	20±2,1
	х10 <sup>9</sup> /л	0,93±0,06	0,45±0,05*
CD16 <sup>+</sup> - Клетки	%	9±0,04	7±0,8
	х10 <sup>9</sup> /л	0,46±0,04	0,17±0,08*
Фагоцитоз	%	86±4,2	82±3,8
Идм	мг /мл	1,05±0,06	1,36±0,07
IgG	мг/мл	8±1,1*	11±1,2
IgA	мг/мл	1,5 ±0,08	1,4±0,07
IgE	МЕ/мл	156±12	150±11

ИРИ - иммунорегуляторный индекс; \* p < 0,05

У детей 7,1-15 лет снижение IgG отмечалось лишь у 5% детей. У 30-35% детей повышен общий IgE в обеих возрастных группах по сравнению с нормой (ниже 100-120МЕ/мл), при этом у 15% детей подтвержден диагноз аллергического заболевания.

В зависимости от частоты ОРЗ и независимо от возраста ЧБД (см.табл. 4) отмечается снижение относительного и абсолютного количества CD3<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>-клеток, показателя фагоцитоза и абсолютного количества CD4<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>-клеток (p<0,05), тенденция к

снижению уровня сывороточного IgG и IgA, повышение уровня общего IgE (разница недостоверна).

Табл. 4. Иммунологические показатели у длительно и часто болеющих детей в зависимости от частоты ОРВИ.

Показатели		Частота ОРВИ в год	
		4-6 раз	Более 6 раз
СОЗ+-клетки	%	58±1,6	50±1,5*
	х10 <sup>9</sup> /л	1,26±0,17	0,9±0,13*
СЭ4+-клетки	%	31 ±1,4	28±1,5
	х10 <sup>9</sup> /л	0,9 ±0,11	0,54±0,08*
СО8+-клетки	%	30±1,2	25±1,6
	х 10 <sup>9</sup> /л	0,6±0,07	0,62±0,08
ИРИ		1,21±0,12	1,31±0,1
СО19+-клетки	%	31±1,4	22±2,1*
	х10 <sup>9</sup> /л	0,63±0,07	0,55±0,05
СО16+-клетки	%	10,2±1,4	5±0,8*
	х 10 <sup>9</sup> /л	0,52±0,05	0,27±0,06*
Фагоцитоз	%	86 ±4,2	62±3,8*
ДМ	мг/мл	1±0,07	1,03±0,06
IgG	мг/мл	7,5±1,1	7±1,2
IgA	мг/мл	1 ± 0,08	0,8±0,06
IgE	МЕ/мл	146 ±12	170±11

ИРИ - иммунорегуляторный индекс; \* p <0,05

Изменения в иммунной системе неоднородны, у отдельных детей наблюдается сочетание изменений различных звеньев иммунной системы. С увеличением частоты ОРЗ иммунологические нарушения более выражены.

Полученные данные указывают на необходимость разработки схем и доз иммуномодуляторов в комплексном лечении ЧБД с целью повышения эффективности. Были выбраны бронхо-мунал, биостим, в

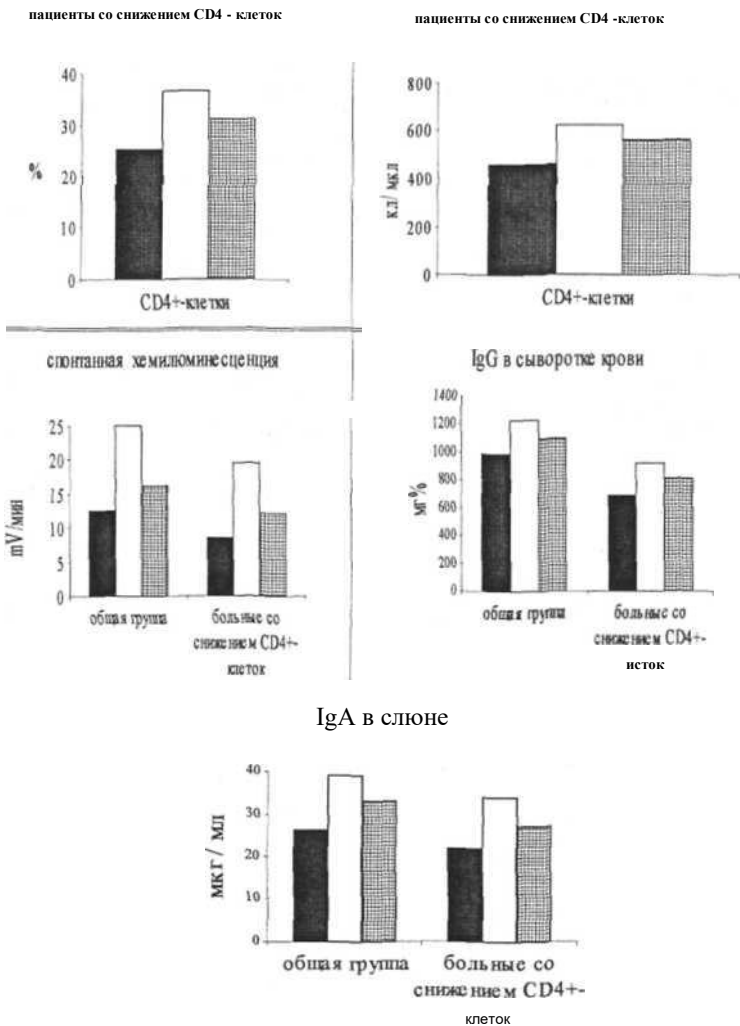


Рис. 1. Щгюспё курса  
Динамика иммунологических показателей у больных получавших ликолипд по 2 -ой схеме.

через 6

состав которых входят лизаты бактериальных возбудителей, липопид, синтетический аналог мурамилдипептида, и полиоксидоний.

Переносимость бактериальных иммуномодуляторов была хорошей, побочные эффекты не были выраженными. При приеме биостима или липопида или бронхо-мунала у отдельных больных отмечалось обострение аденоидита, повышение температуры до 37,2-37,5°C (контролировалось приемом жаропонижающих), ОРЗ на фоне лечения, не потребовавшее назначения антибактериальной терапии. При назначении липопида диспепсические явления отмечались у 2 больных и прошли самостоятельно.

При апробации 1-ой схемы приема липопида клинико-иммунологический эффект сохранялся в течение 3 месяцев, что с учетом клинических данных позволило определить интервал между курсами в 3 месяца. Нами впервые предложена и апробирована 2 схема приема липопида, позволившая пролонгировать эффект до 6 месяцев. На рис. 1 показана динамика иммунологических показателей на фоне липопида (2-ая схема). Относительное и абсолютное количество СО4<sup>+</sup>-клеток, показатели спонтанной хемилюминесценции, уровень сывороточного IgG и IgA, уровень IgA в слюне у больных с изначальным снижением СО4<sup>+</sup>-клеток повышались после курса липопида и снижались через 6 месяцев. Аналогично изменялся уровень сывороточного IgG и IgA в слюне и



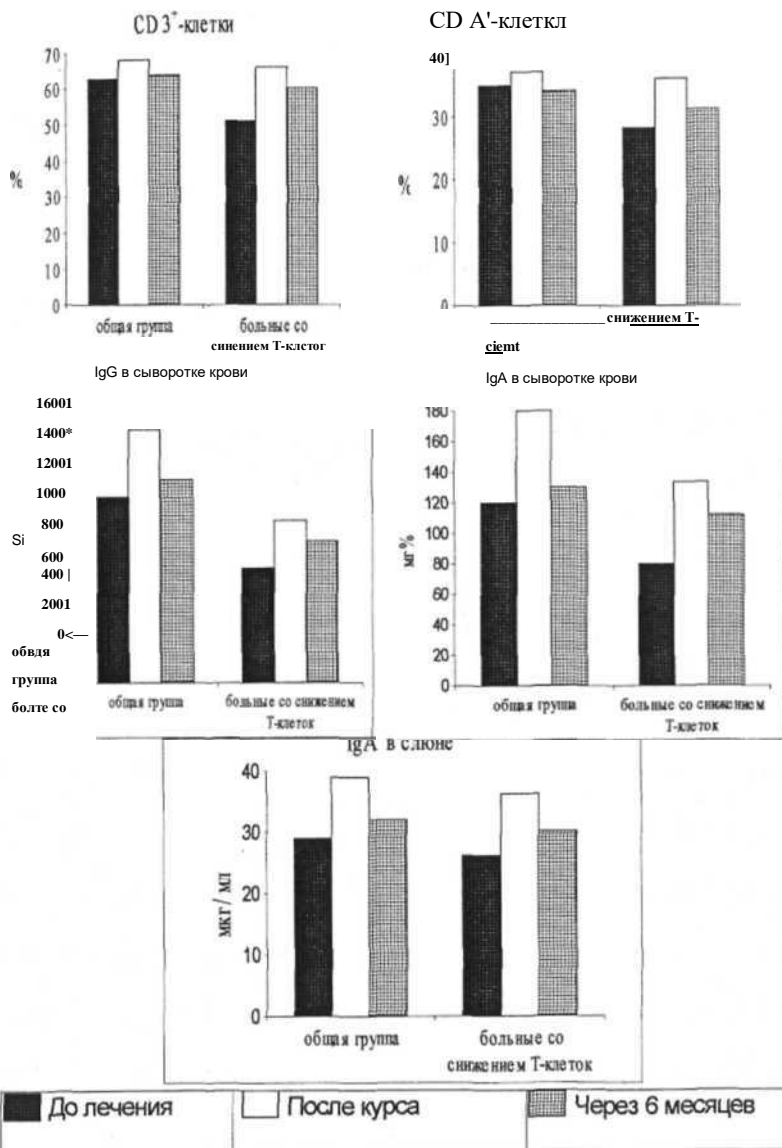


Рис. 2. Динамика иммунологических показателей на фоне применения бронхо-мунала.

показатели хемилюминесценции в общей группе больных. Сохранение динамики иммунологических показателей в течение 6 месяцев с учетом клинических данных при 2-ой схеме приема ликопида позволило рекомендовать этот интервал между курсами. Динамика иммунологических показателей на фоне ликопида и биостима была сходной.

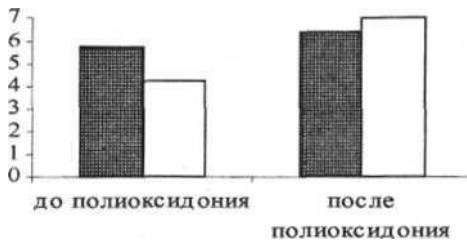
На рис. 2 представлена динамика иммунологических показателей у ЧБД, получавших бронхо-мунал.

Положительный эффект бронхо-мунала, включая относительное количество CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>- клеток, уровень IgG и IgA в крови, уровень IgA в слюне в общей группе и у больных с изначальным снижением Т-клеток, сохранялся в течение 6 месяцев, что с учетом клинических данных позволило рекомендовать этот интервал между курсами.

При назначении полиоксидония у 1 больного отмечалось повышение температуры до 37,7°C и головная боль, не потребовавшие назначения дополнительной терапии. У 2-х детей отмечалась боль в месте введения препарата.

На рис. 3 представлена динамика иммунологических показателей у ЧБД получавших полиоксидоний.

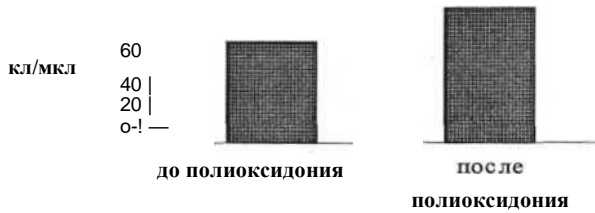
Отмечается повышение относительного количества CD8<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>RO<sup>+</sup>-клеток с 4,2±0,2 до 7±1,5%, снижение абсолютного количества СО4<sup>+</sup>-клеток, содержащих перфорин и



3% моноцитов □ CD8+45RA+R.O+



содержание перфорины в CD4+-клетке □  
содержание перфорины в EK-клетке



В\_СО4+-клетки\_с\_перфорином

Рис. 3. Динамика иммунологических показателей у больных, получавших полиоксидоний.

среднего содержания перфорина в ЕК-клетках (CD3CD16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup>) и цитотоксических СО4<sup>+</sup>-клетках, повышается относительное количество моноцитов и показатели индуцированной хемилюминесценции при их изначальном снижении (p < 0,05).

Табл. 5. Сравнение клинической эффективности биостима, ликопида и бронхо-мунала (срок наблюдения 6 месяцев).

Показатели	Контрольная группа	Через 6 месяцев после курса полиоксидония	Через 6 месяцев после курса биостима	Через 3 месяца после курса ликопида (1 схема)	Через 6 Месяцев. После курса ликопида (2 схема)	Через 6 месяцев после курса бронхомунала
Эффективность лечения (количество/% больных):						
Хорошая	4/13,3	5/16,6	7/23,4	3/10	12/40*	12/40*
Удовлетворительная	12/40	18/60	18/60	15/50	15/50	13/43,4
Без эффекта	14/46,7*	7/23,4	5/16,6	12/40	3/10	5/16,6
Индекс тяжести обострений (+)	16±1,3	10±1,2*	11±1,1*	14±1,4	9±0,2*	8,5 ±0,1*
Частота ОРЗ	0,9±0,2	0,4±0,12*	0,6±0,15	0,7±0,1	0,4±0,1*	0,4±0,1*
Частота обострений хронического фарингита	0,8±0,1	0,4±0,1*	0,5±0,15	0,6±0,2	0,4±0,1*	0,4±0,15*
Частота обострений хронического отита	0,7±0,2	0,6±0,14	0,5±0,2	0,6±0,2	0,4±0,1	0,4±0,1

\*p < 0,05; +) - показатель у 1 больного за 1 месяц

У больных, получавших бронхо-мунал и ликопид по 2-ой схеме, хорошая эффективность лечения преобладает над показателями контрольной группы и больными, получавшими ликопид по 1-ой схеме ( $\chi^2 > 3,8$ ; p < 0,05), см. табл. 5. Традиционное лечение не влияло на частоту ОРЗ в контрольной группе у 14 человек, что достоверно выше при сравнении с группой, получавшей полиоксидоний, биостим, бронхо-мунал и ликопид по 2-ой схеме ( $\chi^2 > 3,8$ ; p < 0,05). Индекс тяжести обострений,

частота ОРЗ и хронического фарингита ниже в группе, получавшей полиоксидоний, биостим, бронхо-мунал, ликолипид группой. Снижение частоты обострений хронического отита не было достоверным.

Табл. 6. Клиническая эффективность курсового применения бронхо-мунала и ликолида у длительно и часто болеющих детей (среднее наблюдения 1 год).

Показатели	Контрольная группа через 1год наблюдения	После 2 курсов ликолида (2-ая схема)	После 2 курсов бронхо-мунала
Хорошая	6/20	16/53,3*	17/56,6* TI
Удовлетворительная	11/36,6	11/36,6	10/33,3
Без эффекта	13/43,3*	3/10	3/10
Индекс тяжести обострений +)	14+1,5	7/10,3*	7,5/10,2*
Частота ОРЗ	0,8/10,15	0,4/10,1*	0,35/10,1*
Частота обострений хронического фарингита	0,7+0,12	0,35+0,1*	0,3/10,11*

\*p <0,05; +) - у 1 больного за 1 месяц

Через год в контрольной группе повышена частота ОРЗ и обострений хронического фарингита ( $\chi^2 > 3,8$ ; p <0,05). В группах, получивших за год по 2 курса бронхо-мунала и ликолида по 2-ой схеме, снижался индекс тяжести обострений, частота и тяжесть обострений, потребность в назначении антибиотиков, число больных с хорошим эффектом лечения выше по сравнению с контрольной группой ( $\chi^2 > 3,8$ ; p <0,05), см. табл. 6.

### Практические рекомендации

Прием биостима, ликолида по рекомендованным схемам улучшает показатели иммунной системы (СОЗ<sup>+</sup>-, СО4<sup>+</sup>-клетки, показатели макрофагального звена, уровень IgG в крови, уровень IgA в слюне).

Применение полиоксидония влияет на кооперативные

взаимодействия клеток, цитотоксические клетки (ЕК-клетки, цитотоксические СО4<sup>+</sup>-клетки, содержание перфорина в клетке), повышает функциональную активность макрофагов (индуцированная хемилюминесценция при снижении изначальных показателей).

Клинически назначение иммуномодуляторов вне периода обострения в 2-2,5 раза снижает частоту ОРЗ, хронического фарингита, индекса тяжести обострений. Назначение ликопада более эффективно по сравнению с биостимом. Применение биостима, полиоксидония и ликопада безопасно, не приводит к обострению аллергических заболеваний и может быть рекомендовано в лечении 1БД курсами с интервалом 6 месяцев.

### **Выводы.**

1. Группа ЧБД в возрасте от 2 до 15 лет характеризуется различными нарушениями в иммунной системе, у 90% детей наблюдается снижение уровня IgA в слюне, у 20-50% детей снижено количество Т-клеток (CD4<sup>+</sup>-, СО3<sup>+</sup>-клетки), у 10% детей снижено количество ЕК-клеток (СО16<sup>+</sup>-клетки), у 5-23% детей наблюдается снижение уровня сывороточного IgG и IgA, у 30-35% детей повышен уровень общего IgE.
2. Характер нарушений в иммунной системе зависит от возраста детей, частоты ОРЗ и наличия очагов хронической инфекции, подтверждаемой бактериологическими посевами на флору, лишь в 45-88% случаев чувствительной к антибактериальной терапии. У 30% детей высевается β-гемолитический стрептококк.
3. Влияние ликопада и биостима на иммунологические показатели

связано с повышением синтеза IgA, его фиксацией на слизистых и усилением системы местного иммунитета. В периферической крови отмечается увеличение числа Т-клеток (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>-клетки), повышение функциональной активности макрофагов.

4. Влияние полиоксидония на иммунологические показатели связано с повышением активированных CD8<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>RO<sup>+</sup>-КнеТОК, повышением функциональной активности макрофагов (индуцированная хемилюминесценция при изначальном снижении показателя), влиянием на цитотоксические клетки (снижение CD4<sup>+</sup>-клеток, содержащих перфорин, среднего содержания перфорина ЕК-клетках и цитотоксических CD4<sup>+</sup>-клетках).
5. Применение биостима, ликопида и полиоксидония курсами с интервалом 6 месяцев безопасно, в 2-2,5 раза снижает частоту и тяжесть ОРЗ, хронического фарингита, индекса тяжести обострений и может быть рекомендовано в комплексном лечении ЧБД.

#### Список опубликованных работ

1. Маркова Т. П., Чувиров Д.Г. Механизм действия бактериальных, иммунокорректоров. Материалы VIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. Симпозиум «Профилактика рецидивирующих инфекций дыхательных путей» (22-24 октября 1998, Москва), М., Медицина, 1998, с. 4-7.
2. Чувиров Д.Г., Ярцев М. Н. Оценка переносимости и клинической эффективности препарата «биостим» у детей с повторными инфекциями. Материалы 2-го конгресса «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии» (21-24 сентября 1998, Москва), М., ВИНТИ, 1998, с. 562.

3. Чувиров Д.Г., Маркова Т. П., Гаращенко Т. И. Клинико- иммунологическая характеристика иммунокомпрометированных детей. Материалы 2-го конгресса «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии» (21-24 сентября 1998, Москва), М., ВИНТИ, 1998, с. 527.
4. Маркова Т. П., Чувиров Д.Г., Гаращенко Т. И. Механизм действия и эффективность бронхо-мунала в группе длительно и часто болеющих детей. Иммунология, 1999, № 6, с. 56-59.
5. Богомильский М.Р., Маркова Т. П., Гаращенко Т. И., Чувиров Д.Г. Клинико-иммунологическое обоснование применения топического бактериального иммунокорректора ИРС-19 для профилактики заболеваний верхних дыхательных путей у детей. Детский доктор, 2000, № 5, с. 4-7.
6. Маркова Т. П., Чувиров Д.Г., ГаращенкоТ.И. Механизм действия и эффективность бронхо-мунала у длительно и часто болеющих детей.



Материалы VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (2-5 апреля 2000, Москва), М., ГУП Чеховский полиграфический комбинат, 2000, с. 217.

7. Маркова Т. П., Чувиров Д.Г., Гаращенко Т. И. Механизм действия и эффективность бронхо-мунала у длительно и часто болеющих детей. Материалы 4-го съезда иммунологов СНГ. Аллергология и Иммунология, 2000, том 1, с. 30.

8. Чувиров Д.Г., Ярцев М. Н. Клинико-иммунологическая эффективность применения ликопада у детей с повторными инфекциями верхних дыхательных путей. Иммунология, 2000, № 2, с. 48-50.

9. Маркова Т. П., Чувиров Д.Г. Применение топических иммуномодуляторов в группе длительно и часто болеющих детей. В кн. Иммунокоррекция в педиатрии, под редакц. М.В.Костинова. М., Медицина для всех, 2001, с. 91-99.

10. Чувиров Д.Г., Ярцев М. Н. Изучение переносимости и клинической эффективности препарата «Полиоксидоний» у детей с повторными инфекциями дыхательных путей. Материалы 4-го конгресса «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии» (29-31 мая 2001, Москва), М., ВИНТИ, 2001, с. 307.

11. Маркова Т. П., Чувиров Д.Г. Длительно и часто болеющие дети. РМЖ, 2002, т.10, №3, с. 125-129.

12. Tchouvirov D.G., Kozhinova E.V. Clinical and immunological characteristic of children with immunologic disorders. Allergy, suppl.52, V.54, p. 91-92.