

Н.А. Коровина, И.В. Лепусева, Л.В. Заплатникова, А.В. Суздальников, В.А. Иванов

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОПИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ЛИЗАТАМИ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрав, Москва

В открытом контролируемом рандомизированном исследовании проведено изучение клинико-иммунологической эффективности топического иммуномодулятора бактериального происхождения ИРС 19 у 50 детей в возрасте 3,5–5 лет с рекуррентными респираторными заболеваниями (РРЗ). Установлено, что у 76,7–90% часто болеющих детей (ЧБД) имеют место нарушения в системе интерферона (ИФН), характеризующиеся снижением индуцированной продукции ИФН $\alpha$  и  $\gamma$  при нормальном содержании сывороточного ИФН. Использование ИРС 19 приводило к нормализации индуцированной продукции ИФН $\alpha$  у 66,7% детей с РРЗ. Включение ИРС 19 в комплекс оздоровительных мероприятий у ЧБД сопровождалось снижением уровня заболеваемости респираторными инфекциями в 1,86 раза в течение первых 3 месяцев наблюдения и в 1,48 раза – на протяжении первого года мониторинга. Установлена хорошая переносимость детьми иммуномодулятора ИРС 19.

*Ключевые слова:* часто болеющие дети, иммуномодуляторы, интерферон, ИРС 19.

---

Clinical and immunological efficacy of IRS 19 – topical immune response modulating agent based on bacterial lysate – was performed in open controlled randomized trial involving 50 children aged 3,5–5 years with recurrent infections of respiratory tract (RIRT). The study showed that 76,7–90% of children with frequent acute respiratory infections had disorders of interferon (IFN) system, presented as decreased induced IFN $\alpha$  and  $\gamma$  pro-

### *Контактная информация*

Коровина Нина Алексеевна – д. м. н., проф. каф. педиатрии ГОУ ДПО РМАПО

Адрес: 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Тел.: (495) 948-53-64, E-mail: kafedra25@yandex.ru

Статья поступила 30.06.09, принята к печати 15.07.09

duction with normal serum IFN level. IRS 19 usage in complex of health-improving measures led to decreasing of respiratory infections morbidity in 1,84 times during first 3 months of follow up and in 1,48 times during first year of follow up. The study showed good tolerance of IRS 19 in examined children.

*Key words:* children with frequent respiratory infections, immune response modulating agents, interferon, IRS 19.

Эффективная профилактика острых респираторных заболеваний (ОРЗ) у детей по-прежнему остается одной из актуальных проблем современной педиатрии [1]. При этом наиболее высокий уровень респираторной заболеваемости у часто болеющих детей (ЧБД) и особо неблагоприятное воздействие повторных ОРЗ на состояние их здоровья определяют первоочередную необходимость разработки и внедрения действенных мер профилактики респираторных инфекций у данного контингента детей [1–3]. В комплексе мероприятий по снижению заболеваемости ОРЗ у ЧБД особое место занимают иммунопрофилактика и иммунотерапия [1, 3–5]. При этом в последние годы активно изучается профилактическая и клинико-иммунологическая эффективность у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями (РРЗ) различных иммуномодуляторов бактериального происхождения [6–9]. Особый интерес при этом вызывает возможность эффективного применения у ЧБД местной иммунотерапии, используя препарат ИРС 19 (Solvay Pharma). ИРС 19 – назальный аэрозоль, содержащий высокоочищенные лизаты наиболее распространенных пневмотропных бактерий. Анализ результатов проведенных исследований свидетельствует о том, что применение ИРС 19 у детей сопровождается достоверным снижением частоты ОРЗ и урежением рецидивов хронических заболеваний ЛОР-органов [8–10]. При этом отмечено, что основным вектором иммуномодулирующего эффекта ИРС 19 является нормализация системы местного иммунитета респираторного тракта. Однако, несмотря на полученные данные, механизм действия топического иммуномодулятора бактериального происхождения ИРС 19 нельзя считать до конца расшифрованным. Так, в доступной литературе нам не удалось найти работ, посвященных изучению влияния ИРС 19 на показатели системы интерферона (ИФН). Кроме этого остается открытым вопрос о длительности профилактического эффекта препарата при его применении у детей с РРЗ. Все вышеизложенное определило цель настоящего исследования – изучить влияние иммуномодулятора ИРС 19 на динамику показателей ИФН-статуса у ЧБД и оценить продолжительность его профилактического эффекта.

Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулятора ИРС 19 изучали в открытом контролируемом рандомизированном исследовании у 50 организованных детей в возрасте 3,5–5 лет с РРЗ. Исследование проводилось в строгом соблюдении этических норм и прав пациентов, определенных «Хельсинкской декларацией» (WMA, 1964). Для включения детей в группу ЧБД ис-

пользовали критерии В.Ю. Альбицкого и А.А. Баранова [2]. Группы наблюдения формировали методом случайного распределения. Детям из основной группы (22 ребенка), кроме общих оздоровительных мероприятий, назначали 2-недельный курс терапии иммуномодулятором ИРС 19, способ применения и режим дозирования которого соответствовал официальным рекомендациям [11]. В контрольной группе (28 детей) использовали только общие оздоровительные мероприятия. Общеукрепляющие и оздоровительные мероприятия были идентичны в обеих группах и состояли из рационального режима дня, полноценной диеты, закаливания, ЛФК, витаминотерапии. Оздоровительные программы были индивидуализированы и составлялись с учетом фоновых состояний здоровья.

Исследование ИФН-статуса проводили в лаборатории гибридных клеточных культур НИИ вирусных препаратов РАМН им. О.Г. Анджaparидзе (зав. лаб. – д.м.н. Ф.Г. Нагиева), определяя сывороточный ИФН, индуцированную продукцию ИФН $\alpha$  и ИФН $\gamma$ . ИФН определяли биологическим методом в монослойной культуре клеток Vero. В качестве тест-вируса использовали вирус везикулярного стоматита. Титрование ИФН проводили до подавления цитопатического действия тест-вируса на клетках диплоидной культуры линии М-19. За единицу активности ИФН принимали величину, обратную его разведению, тормозящую деструкцию монослоя на 50% (МЕ/мл). Для определения ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов *in vitro* использовали вирус болезни Ньюкасла в качестве индуктора продукции ИФН $\alpha$  и фитогемагглютинин – для индукции продукции ИФН $\gamma$  [12]. Динамическое исследование показателей системы ИФН (до начала терапии и через 2 недели после окончания) проведено у 12 детей из основной группы и у 18 – из группы контроля. Забор крови для изучения ИФН-статуса проводили у детей в период клинического благополучия, вне обострений хронических заболеваний ЛОР-органов.

Изучение клинической и профилактической эффективности иммуномодулятора ИРС 19 проводили на основании результатов динамического клинического наблюдения за исследуемыми детьми, а также данных сравнительного анализа в исследуемых группах таких показателей, как частота и характер течения ОРЗ, их средняя продолжительность и частота применения при этом антибактериальных средств. Продолжительность наблюдения составила 2 года. Исследование закончили 20 детей (по 10 человек в основной и контрольной группах).

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel 7.0 и определением критерия достоверности Стьюдента (*t*).

Результаты исследования показателей системы ИФН, проведенного у 30 детей дошкольного возраста с РРЗ, позволили выявить у них существенные сдвиги в ИФН-статусе. Так, установлено, что при нормальном уровне сыровоточного ИФН у подавляющего большинства обследованных детей (76,7–90%) имело место снижение индуцированной продукции ИФН $\alpha$  и/или ИФН $\gamma$ . При этом адекватный уровень индуцированной продукции ИФН $\alpha$  (32 МЕ/мл и более) выявляли у 23,3% детей, а ИФН $\gamma$  (16 МЕ/мл и более) – только у 10% ЧБД. Следует отметить, что высокий уровень индуцированной продукции ИФН $\alpha$  стимулированными лейкоцитами (64–128 МЕ/мл) определяли только у 6,7% детей с РРЗ. В то же время индуцированная продукция ИФН $\gamma$  ни в одном из случаев не превышала уровня 32 МЕ/мл. Особо следует отметить, что выявленные особенности ИФН-статуса были обнаружены у детей в период клинического благополучия, что может свидетельствовать о существенных дисфункциях процессов индукции–продукции ИФН у ЧБД. Полученные результаты согласуются с данными М.Г. Романцова (1992), В.И. Марушкова (2000) и ряда других авторов, указывающих на нарушения в системе ИФН у ЧБД [13–15]. Учитывая существенную роль системы ИФН в противовирусной защите организма [16–18], вполне обоснованными выглядят предположения, что одним из факторов, определяющих высокую частоту ОРЗ вирусной этиологии у ЧБД, является нарушение у них процессов ИФН-продукции. В пользу этого свидетельствуют также данные о профилактическом эффекте препаратов ИФН и индукторов эндогенного ИФН при использовании их у пациентов с РРЗ [1, 3, 4, 18, 19].

Установлено, что 2-недельный курс лечения иммуномодулятором ИРС 19 приводил к существенному повышению индуцированной продукции ИФН $\alpha$  у детей с РРЗ. Так, в результате иммунотерапии у 66,7% детей восстанавливалась способность лейкоцитов к адекватному синтезу ИФН $\alpha$ , тогда как в контрольной группе нормальный уровень индуцированной продукции анализируемого цитокина отмечали только у 33,3% обследованных ( $p < 0,05$ ). При этом средние геометрические титры ИФН $\alpha$  и его концентрация составили соответственно  $5,3 \log_2$  и 57,7 МЕ/мл в основной группе и  $3,2 \log_2$  и 14,6 МЕ/мл – в группе контроля ( $p < 0,05$ ). В то же время существенных межгрупповых различий в частоте нормализации продукции лейкоцитами ИФН $\gamma$  на фоне проводимой иммунотерапии выявлено не было. Таким образом, установлено, что у детей с частыми респираторными инфекциями 2-недельная терапия иммуномодулятором ИРС 19 сопровождается достоверной нормализацией продукции ИФН $\alpha$ , что может определять один из механизмов повышения противовирусной резистентности.

Анализ результатов проспективного наблюдения за детьми с РРЗ свидетельствует о сохранении положительного клинического и профилактического эффекта ИРС 19 на протяжении 9–12–15 месяцев с момента применения препарата. Установлено, что за первый год наблюдения частота острых респираторных инфекций в основной группе снизилась на 42,6% ( $p < 0,05$ ) от исходного уровня и составила  $3,1 \pm 0,5$  ОРЗ/год ( $p < 0,05$ ), тогда как в контрольной группе уменьшение заболеваемости было незначительным – лишь на 14,8%, что обусловило сохранение высокой частоты ОРЗ –

Таблица

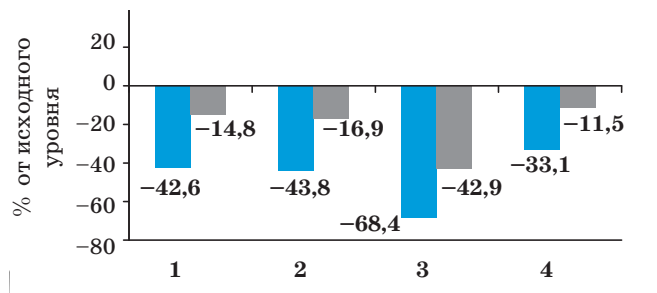
## Клиническая эффективность ИРС 19 у детей с РРЗ

Показатели	Группы	До лечения	Через 1 год	Через 2 года
Частота ОРЗ, количество эпизодов ОРЗ/год (M $\pm$ m)	Основная (n=10)	5,4 $\pm$ 0,22	3,1 $\pm$ 0,48*	2,1 $\pm$ 0,69*
	Контрольная (n=10)	5,4 $\pm$ 0,22	4,6 $\pm$ 0,69	2,5 $\pm$ 0,52*
Количество дней пропусков детского коллектива из-за ОРЗ, дни/год (M $\pm$ m)	Основная (n=10)	48,0 $\pm$ 4,39	27,0 $\pm$ 6,16*	18,9 $\pm$ 6,27*
	Контрольная (n=10)	49,2 $\pm$ 4,51	40,9 $\pm$ 5,49	22,3 $\pm$ 4,62*
Количество курсов антибактериальной терапии при ОРЗ, курсы/год (M $\pm$ m)	Основная (n=10)	3,8 $\pm$ 0,44	1,2 $\pm$ 0,36*	0,9 $\pm$ 0,31*
	Контрольная (n=10)	3,5 $\pm$ 0,40	2,0 $\pm$ 0,47*	0,8 $\pm$ 0,33*
Средняя продолжительность лихорадки при ОРЗ, дни (M $\pm$ m)	Основная (n=10)	2,42 $\pm$ 0,26	1,62 $\pm$ 0,28	2,49 $\pm$ 0,17
	Контрольная (n=10)	2,53 $\pm$ 0,16	2,24 $\pm$ 0,37	2,49 $\pm$ 0,22

\*  $p < 0,05$  при сравнении с исходными данными.

4,6±0,7 ОРЗ/год (см. таблицу и рисунок). В целом отмечено, что в течение первого года мониторинга частота острых респираторных инфекций у детей, получавших ИРС 19, была в 1,48 раза ниже, чем в контрольной группе ( $p>0,05$ ). При этом установлено, что наиболее выраженные межгрупповые различия в уровне заболеваемости ОРЗ были отмечены в течение первых 3 месяцев наблюдения, когда дети, получавшие иммунотерапию ИРС 19, болели респираторными инфекциями в 1,86 раза реже по сравнению с детьми из группы контроля.

Установлено, что за время наблюдения в исследуемых группах была отмечена тенденция к снижению частоты бактериальных инфекций верхних отделов респираторного тракта (см. таблицу). При этом у детей, которым проводилась терапия иммуномодулятором ИРС 19, выявленная тенденция была более значима. Так, отмечено, что в основной группе снижение частоты респираторных инфекций бактериального генеза составило 68,4% по сравнению с исходным уровнем, в то время как в группе контроля – 42,9% ( $p>0,05$ ). При этом у детей, получавших ИРС 19, средняя частота использования антибиотиков при ОРЗ за первый год наблюдения сократилась до 1,2±0,4 курса/год, а в группе контроля – до 2,0±0,5 ( $p>0,05$ ). Кроме того, у детей основной группы была отмечена также положительная ди-



**Рисунок.** Клиническая эффективность ИРС 19 у ЧБД.

1 – количество ОРЗ/год; 2 – суммарная продолжительность пропусков детского сада из-за ОРЗ/год; 3 – количество курсов антибактериальной терапии/год; 4 – средняя продолжительность периода лихорадки при ОРЗ; 1-й столбик – основная группа, 2-й столбик – контрольная группа.

намика значений такого показателя, как суммарная продолжительность пропусков детского сада из-за ОРЗ ( $p<0,05$ ). Так, установлено, что пропуски детского коллектива из-за респираторных инфекций у детей, получавших ИРС 19, за первый год мониторинга сократились на 43,8% и составили 27,0±6,2 дней/год, в то время как в группе контроля сокращение было незначительным – на 16,9%, а суммарная продолжительность пропусков при этом соответствовала 40,9±5,5 дней/год ( $p<0,05$ ) (см. рисунок). Очевидно, что уменьшение значений данного показателя в основной группе



было обусловлено как снижением заболеваемости ОРЗ, так и сокращением средней продолжительности эпизодов острых респираторных инфекций за счет более легкого их течения. В основной группе отмечена также и более существенная тенденция к сокращению средней продолжительности периода лихорадки при ОРЗ. Так, если у детей, получавших ИРС 19, продолжительность фебрильного интервала при ОРЗ сократилась на 33,1%, то в контрольной – лишь на 11,5% ( $p > 0,05$ ) (см. рисунок). При этом период лихорадки при острых респираторных инфекциях в течение первого года наблюдения составил в среднем  $1,6 \pm 0,3$  дня у детей основной группы и  $2,2 \pm 0,4$  дня – в группе контроля ( $p > 0,05$ ) (см. таблицу).

В течение второго года наблюдения в обеих группах сохранялась положительная динамика значений таких показателей, как частота респираторных инфекций, продолжительность пропусков детского сада из-за ОРЗ и частота применения антибактериальной терапии при ОРЗ (см. таблицу). При этом было отмечено, что в этот период наблюдения темпы снижения анализируемых показателей были более выражены в группе контроля. В целом, на втором году мониторинга существенных межгрупповых различий в значениях уровней заболеваемости ОРЗ, тяжести и характере острых респираторных инфекций, а также частоты применения при этом антибактериальных препаратов выявлено не было.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у детей с РРЗ имеет место существенный дисбаланс в системе ИФН, характеризующийся значительным снижением индуцированной продукции ИФН $\alpha$  и ИФН $\gamma$  при нормальных уровнях сывороточного ИФН. Установлено, что планомерное и систематическое использование общеукрепляющих мероприятий для оздоровления ЧБД с учетом их индивидуальных особенностей способствует снижению частоты острых респираторных инфекций у данной категории пациентов. При этом включение топического имму-

номодулятора бактериального происхождения ИРС 19 в реабилитационные комплексы у детей с частыми ОРЗ способствует повышению эффективности проводимых оздоровительных мероприятий. Показано, что применение ИРС 19 у ЧБД сопровождается нормализацией показателей индуцированной продукции ИФН $\alpha$  и характеризуется высокой клинической и профилактической эффективностью, а также хорошей переносимостью. Установлено, что профилактическое действие топического иммуномодулятора ИРС 19 у детей с РРЗ сохраняется на протяжении 9–12–15 месяцев, а максимальный профилактический эффект отмечается в первые 3 месяца от начала иммунотерапии.

### Выводы

1. У 76,7–90% детей с РРЗ имеет место существенный дисбаланс в системе ИФН. При этом наиболее часто выявляли нарушения, характеризующиеся снижением индуцированной продукции ИФН $\alpha$  и/или ИФН $\gamma$  при нормальном уровне сывороточного ИФН.
2. Установлено, что 2-недельный курс иммунотерапии ИРС 19 у 66,7% ЧБД сопровождался нормализацией ИФН-статуса, при котором восстанавливалась способность лейкоцитов к адекватному синтезу ИФН $\alpha$ .
3. Включение ИРС 19 в комплекс оздоровительных мероприятий у ЧБД сопровождалось снижением уровня заболеваемости острыми респираторными инфекциями в 1,86 раза ( $p < 0,05$ ) в течение первых 3 месяцев наблюдения и в 1,48 раза ( $p > 0,05$ ) – на протяжении первого года мониторинга.
4. Применение ИРС 19 в комплексной реабилитации ЧБД позволило достоверно сократить (в 3,1 раза) частоту использования антибиотиков уже в первый год наблюдения.
5. Эффективная реабилитация ЧБД возможна только при планомерном, систематическом и комплексном оздоровлении, с учетом их индивидуальных особенностей и фоновых состояний здоровья.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002.
2. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов: Изд-во Саратовского университета, 1986.
3. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации. М.: Контимед, 2001.
4. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. М.: Медицина, 1996.
5. Караулов А.В., Сокуренок С.И., Бармотин Г.В. Принципы иммунопрофилактики и иммунотерапии рецидивирующих респираторных заболеваний. Иммунопатология, 2000; 1: 71–73.
6. Современные подходы к лечению и реабилитации часто болеющих детей: Пособие для врачей. Под ред. Л.С. Балевой, Н.А. Коровиной, В.К. Таточенко. М.: Агентство Медицинского Маркетинга, 2006.
7. Караулов А.В., Климов Э.В. Комбинированная иммунотерапия бактериальными иммуномодуляторами рецидивирующих респираторных заболеваний детского возраста. Medical Market. 1999; 1 (31): 10–13.
8. Гаращенко Т.И., Балаболкин И.И., Булгакова В.А. и др. Результаты многоцентрового исследования применения ИРС 19 для профилактики ЛОР-заболеваний у часто болеющих детей. Детский доктор. 2001; 1: 24–28.
9. Богомилский М.Р., Маркова Т.П., Гаращенко Т.И. и др. Клинико-иммунологическое обоснование применения топического бактериального иммунокорректора со свойствами вакцин ИРС 19 в профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей. Детский доктор. 2000; 4: 16–20.
10. Леонова М.В., Ефременкова О.В. Местная иммунотерапия при заболеваниях верхних дыхательных путей. Качественная клиническая практика. 2002; 1: 14–22.
11. Государственный реестр лекарственных средств: МЗ РФ, 2008.
12. Григорян С.С., Ершов Ф.И. Методические принципы определения интерферонов статуса. В кн.: Система интер-

ферона в норме и патологии. Под ред. Ф.И. Ершова. М.: Медицина, 1996: 147–155.

13. Романцов М.Г. Реабилитационное лечение детей, часто болеющих респираторными заболеваниями. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1992.

14. Марушков В.И. Клинико-иммунологические показания к иммунореабилитации и оценке ее эффективности у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов дыхания. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2000.

15. Малиновская В.В. Особенности системы интерферона в онтогенезе. В кн.: Система интерферона в норме и патологии. Под ред. Ф.И. Ершова. М.: Медицина, 1996: 117–135.

16. Interferons. Series Scient. Com. Ed. I. Gresser.

London: Academic Press, 1983–1987, Ser. № 5–9.

17. Moore M., Dawson M.M. Interferons. In: Textbook of Immunopharmacology. Eds. M.M. Dale, J.C. Foreman. Oxford-London-Edinburgh: Blackweell Scientific Publication, 1989: 292–306.

18. Иммунный ответ при вирусных инфекциях: Руководство для врачей. Под ред. Ф.И. Ершова, М.Г. Романцова. СПб., 1998.

19. Чеботарева Т.А., Тимина В.П., Малиновская В.В., Павлова Л.А. Применение Виферона при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у детей. Детский доктор, 2000; 5: 16–18.