

УДК 616.248.8

DOI: 10.14427/jipai.2017.1.31

Оценка иммунокорректирующего эффекта глюкозаминил-мурамилпептида при бронхиальной астме у детей

Н.Д. Титова¹, В.И. Новикова²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования

² Витебский государственный медицинский университет

Evaluation of the immunocorrecting effect of glucosaminemuramylpeptide in pediatric bronchial asthma

N.D. Titova¹, V.I. Novikova²

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education

² Vitebsk State Medical University

Аннотация

Применение глюкозаминилмурамилпептида (ликопида) для терапии аллергической бронхиальной астмы, ассоциированной с инфекцией, у детей уменьшало длительность обострений астмы, обусловленных инфекцией, повышало уровень секреторного IgA, снижало уровень общего IgE, уменьшало частоту дисиммуноглобулинемий, понижало уровень IgE-антител к грибковым аллергенам, модифицировало цитокиновый профиль с Tх2 (ИЛ-4, ИЛ-5) на Tх1 (ИЛ-2, ИНФγ).

Ключевые слова

Бронхиальная астма, дети, глюкозаминилмурамилпеп-тид.

Summary

The application of glucosaminemuramylpeptide for allergic bronchial asthma treatment in children reduced the duration of asthma exacerbations caused by infection, increased sigA level, decreased total IgE, reduced the frequency of disimmunoglobulinaemia. decreased the IgE-level to fungal allergens, modified the cytokine profile from Th2 (IL-4, IL-5) to Th1 (IL-2, INFγ).

Keywords

Bronchial asthma, children, glucosaminemuramylpeptide.

Бронхиальная астма - гетерогенное заболевание с различными фенотипами и эндотипами [1, 2]. Однако общими ее признаками являются гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов к аллергенам и неспецифическим факторам, которые индуцируют хроническое воспаление с обструкцией дыхательных путей и приступами удушья [1, 2, 3, 4].

Основой аллергического процесса при астме служит преобладание активности Th2, продуцирующих провоспалительные цитокины - ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и другие, над Tх1, синтезирующими ИЛ-2, интерферон-γ (ИНФ-γ) [1, 4, 5]. Этот дисбаланс объясняется «гигиенической» гипотезой [6], согласно которой у детей, предрасположенных к аллергии, имеется недостаточная стимуляция Tх-1 типа микробными антигенами. Это приводит к снижению экспрессии CD14 и образ-распознающих PAMP-рецепторов для липополисахаридов на макрофагах и моноцитах и продукции ИЛ-12 и ИЛ-18, угнетающих

активность Tх2-лимфоцитов. Видимо поэтому активация макрофагов-моноцитов бактериальными иммуномодуляторами может подавлять аллергические реакции [7, 8, 9].

В связи с этим, при астме полезными могут быть препараты бактериального происхождения, такие как глюкозаминил-мурамилпептид (ГАМП, ликолипид), стимулирующие образ-распознающие NOD-2 рецепторы макрофагов. Установлено, что он влияет на соотношение Tх/Tх2 в эксперименте [10]. По структуре ГАМП является синтетическим аналогом гликопептидов бактериальной стенки, обладает иммуномодулирующей активностью, способен стимулировать развитие клеточного иммунного ответа, активирует лейкопоз, фагоцитоз, усиливает антиинфекционный иммунитет у детей [10, 11]. Совокупность вышеуказанных эффектов препарата дала основание для применения его при различных заболеваниях у детей [12, 13, 14].

Цель данной работы - оценка клинико-иммунологической эффективности глюкозаминилмурамилпептида при аллергической бронхиальной астме, ассоциированной с инфекцией, у детей.

Материалы и методы исследования

В открытое сравнительное исследование было включено 53 ребенка с аллергической бронхиальной астмой в возрасте 6-15 лет, находившихся на лечении в аллергологическом отделении Витебской детской областной клинической больницы.

Критерии включения в исследование были следующие:

Возраст детей - 5-14 лет мужского и женского пола с верифицированным диагнозом аллергической БА легкого персистирующего и среднетяжелого течения.

Информированное согласие родителей ребенка.

Отсутствие сопутствующей патологии. *Критерии исключения из исследования:* Приступный период заболевания.

Наличие сопутствующей патологии.

Лечение системными глюкокортикостероидами.

Диагноз бронхиальной астмы у всех пациентов был верифицирован после клинического и аллергологического обследования, включавшего анамнез, кожные пробы, определение уровня общего IgE в сыворотке крови, обследование на наличие антител классов IgE на бытовые аллергены домашней пыли, шерсть животных, перо подушки, грибковые аллергены. У большинства из них были отрицательные или слабо положительные («+» и «++» у 19 детей) кожные пробы на бытовые аллергены (у 5-ти - и +++)) и отсутствовали или были низкими (I-II класс) уровни IgE-антител к этим аллергенам у 32 детей (только у 6 - III класс).

Среди клинических симптомов наиболее типичным признаком бронхиальной астмы у детей было наличие приступов экспираторного удушья, которые развивались в холодный период года (осень, весна) на фоне какого-либо простудного заболевания (ОРЗ, ОРВИ), или в связи с обострением очага хронической инфекции (ЛОР-патология). Эти периоды острых респираторных инфекций в общей сложности наблюдались от 6 до 10 раз в течение года. Всем детям проводилась базисная противоастматическая терапия в возрастных дозах (бронхолитики, интал, ингаляционные кортикостероиды) и комбинированные препараты согласно рекомендациям [2, 4].

15 детей проживали в сырых помещениях с наличием плесневых грибов.

В связи с рецидивами респираторных инфекций и хронической инфекции, некоторым детям назначали антибактериальную терапию. Так как давность заболевания у большинства составляла более 2-4-х лет, неотложная помощь оказывалась имевшимися дома аэрозольными симпатомиметиками и

добавлением ингаляционных кортикостероидов. Базисная терапия бронхиальной астмы у части детей была дополнена фитотерапией, ЛФК, методами физиолечения, иглорефлексотерапией. В анамнезе детей отмечалась повторная заболеваемость, начиная с периода раннего детского возраста (обструктивные бронхиты, рецидивирующие бронхиты).

В анамнезе родителей и близких родственников отмечались аллергические заболевания в 40% случаев. Социально-гигиенические условия детей наблюдаемой группы было удовлетворительным. Как родители, так и больные дети прошли занятия в астма-школе.

Принято считать, что условием развития атопического заболевания является наследственная предрасположенность к атопии и повышенной продукции IgE [3, 5]. Однако, учитывая связь обострений БА с инфекцией, можно полагать, что у наших детей пусковым фактором может быть комплекс инфекционных стимулов на фоне аллергии. Поэтому основным фенотипом бронхиальной астмы у детей был смешанный - атопическо-инфекционный.

Данные клинического обследования, частота и тяжесть приступов удушья, нарушение функции внешнего дыхания, резистентность к проводимой базисной терапии уровень контроля позволили оценить тяжесть течения бронхиальной астмы у наблюдаемых детей как легкую персистирующую у 35 и среднетяжелую персистирующую у 18 детей.

Дети были рандомизированы с помощью таблиц случайных чисел (с четным числом - в опытную группу, с нечетным - в контрольную) на две группы: 1-я группа - 24 ребенка (14 с легкой персистирующей и 10 со средне-тяжелой астмой) получали ликолипид, 2-я группа - 29 детей (20 - с легкой персистирующей и 9 со средне-тяжелой) с такой же астмой - нет. Обе группы получили одинаковую базисную терапию согласно клиническим протоколам.

Препарат назначали 24 детям (6-14 лет, 13 мальчиков, 11 девочек) 1-й группы по 1 мг в течение 20 дней 1 раз в сутки. Контрольную 2-ю группу сравнения составили 29 детей (5-14 лет, 15 мальчиков, 14 девочек) больных астмой, получавшие вместо ГАМП глицин по 1 таб. 1 раз в сутки в течение 20 дней, оказывающий положительный эффект на метаболизм.

Клинико-лабораторное обследование детей проводили до начала лечения и в динамике через 7 дней, 1 месяц и 6 месяцев.

Определение общего IgE, иммуноглобулинов и цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ФНО α , ИНФ- γ) проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментных тест-систем Вектор-Бест и «Протеиновый контур».

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ

Результаты и обсуждение

В результате проведенного лечения уменьшалась частота обострений респираторных инфекций у детей с БА и средняя продолжительность этих обострений после проведенного лечения более чем в 2 раза за период наблюдения (табл. 1). Причем в группе, получавшей препарат, эти показатели были лучше, чем в контрольной. У большинства детей этот период совпал с сезонами осень-зима. Во-вторых, у 19 из 24 детей уменьшилась тяжесть удушья во время приступов бронхиальной астмы. В-третьих, у большинства пациентов отмечен анаболический эффект, который проявился улучшением аппетита и уменьшением симптомов хронической интоксикации, отмечалась прибавка в массе тела до соответствия границ возрастным нормативов.

Динамика общего IgE в сыворотке крови наблюдаемых детей с бронхиальной астмой представлена в табл. 2. При исследовании уровня показателей общего IgE через 2 мес после проведенного лечения у 17 детей отмечалось его снижение в 2 раза ($p < 0,05$), однако у 7 детей оно отсутствовало (табл. 2). В контрольной группе достоверного снижения уровня IgE не наблюдалось.

До лечения у 16 детей 1-й группы и у 18-ти 2-й группы выявлялись IgE-антитела к грибковым аллергенам. После лечения у 6 из 16 детей

1-й группы IgE-антитела к аллергенам грибов не выявлялись, а у 5-ти их уровень снизился с III класса до II класса ИФА, т.е. у 11 из 16 детей ($p < 0,05$) отмечено уменьшение IgE-антител к грибковым аллергенам. У 3-х детей 2-й группы (без ликопада) уровень антител снизился, а у

2-х увеличился. Следовательно, после лечения уровень IgE-антител к аллергенам грибов понижался ($p < 0,05$). IgG-антитела к аллергенам грибов выявлялись у 17 детей 1-й группы и 22 детей 2-й группы. После лечения у 6 детей 1-й группы их уровень увеличился, а у 4-х - уменьшился. Существенных изменений уровня IgG-антител после

лечения во 2-й группе не обнаружено.

В сыворотке крови больных до лечения выявлены различные виды дисиммуноглобулинемий: снижение уровней IgA (у 32% больных), IgG (у 18%), IgM (в 21% случаев), повышение уровней IgG (у 16% больных), IgA (у 20%), IgM (в 21% случаев); суммарно у 63% больных опытной и 62% контрольной групп отмечены дисиммуноглобулинемии. У детей, получивших курс ГАМП, по сравнению с контрольной группой уменьшалась частота дисиммуноглобулинемий (табл. 3). Наиболее часто (98%), отмечалось повышение IgG, а также увеличение IgA.

Одновременно выявлено увеличение уровня секреторного IgA в слюне больных после приема ликопада, тогда как оно было недостоверным в контрольной группе (рис. 1).

Исследование в динамике уровня цитокинов в сыворотке крови у 15 детей 1-й группы (опытной) и у 11 детей 2-й группы (контрольной) показало, что в 1-й группе уже через неделю после приема ГАМП понижался уровень провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ-5, а через месяц их уровни уменьшались в большей степени (рис. 2). Во 2-й группе только через месяц снижался уровень ФНО α , а ИЛ-5 - недостоверно (рис. 2). Уровень ИЛ-4 в 1-й группе под влиянием ликопада через неделю уменьшался, а еще больше - через 4 недели (рис. 2). Снижение его уровня во 2-й группе было недостоверным. Исходный уровень ИЛ-2 имел тенденцию к повышению через 7 дней, а через 4 нед достоверно повысился ($p < 0,05$). Похожая динамика наблюдалась с ИНФ γ - уже через 7 дней его уровень увеличился и это увеличение сохранилось через месяц (рис. 2). Полученные данные указывают на изменение цитокинового профиля у больных, получавших ликопад, с «проаллергического», - гуморального - Тх2 (ИЛ-4, ИЛ-5) на клеточный - Тх1 (ИЛ-2, ИНФ- γ). Угнетение Тх2 сопровождалось ингибацией аллергических реакций, так как уменьшались основные маркеры атопии - IgE-общий, IgE-антитела к аллергенам грибов.

Таблица 1. Уменьшение частоты обострений респираторных инфекций при бронхиальной астме у детей после применения препарата ГАМП (через 6 мес) (M \pm т)

Показатели	До лечения		После лечения	
	Опытная (n=24)	Контрольная (n=29)	Ликопадом (n=24)	Контрольная (n=29)
Средняя частота (разы) обострений у одного ребенка	7,2 \pm 1,2	6,8 \pm 1,3	3,1 \pm 1,4* **	5,1 \pm 1,2
Средняя длительность обострений (в днях)	78,3 \pm 8,4*	76,5 \pm 7,3*	28 \pm 6,4* **	46 \pm 8,2*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с периодом «до лечения»;

** - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Н.Д. Титова, В.И. Новикова

Известно, что бактериальные иммуномодуляторы улучшают клиническое течение аллергических заболеваний и бронхиальной астмы [7, 8, 9]. Результаты применения ГАМП у детей с аллергической бронхиальной астмой, характеризовавшейся обострениями на фоне инфекций, показывают значимую клиническую и лабораторную эффективность препарата. Так как ГАМП усиливает активность макрофагов, активирует Т- и В-систему иммунитета, при включении его в комплекс лечения пациентов с астмой, происходит не только стимуляция иммунитета, но и наблюдается повышение толерантности к аллергенам, так как снижается продукция IgE. Клиническая противоинфекционная эффективность препарата установлена при многих заболеваниях [11, 12, 13, 14]. Однако его действие не ограничивается стимуляцией

противоинфекционного иммунитета и нами выявлен его иммунорегулирующий эффект при астме, заключающийся в изменении профиля цитокинов с провоспалительного, аллергического (ИЛ-4, ФНО α , ИЛ-5) на антиаллергический (ИНФу, ИЛ-2), очевидно, за счет стимуляции Тх1 в противовес Тх2.

Глюкозаминилмурамилпептид, являющийся лигандом цитоплазматических паттернраспознающих рецепторов - NOD-2 [10] макрофагов, активирует Тх1, что определяет подавление аллергии и стимулирует противоинфекционный иммунитет.

Такое взаимодействие изменяет регуляцию иммунного ответа, приводит к активации Тх1, ингибирует аллергические реакции (рис. 3). Применение агонистов-стимуляторов паттернраспознающих рецепторов является новым

Таблица 2. Показатели общего IgE в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой после лечения (M \pm m)

Группы	Дети с БА	Показатели IgE в КЕ/л	
		До лечения	После лечения
ГАМП (n=24)	n=17	225 \pm 36*	103 \pm 46* **
	n=7	88 \pm 36	90 \pm 54
Контрольная(n=25)		178 \pm 46	161 \pm 44

Примечание: * - p<0,05 по сравнению с периодом «до лечения»; ** - p<0,05 по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3. Уменьшение частоты дисиммуноглобулинемий у детей с бронхиальной астмой в ходе лечения

Основная группа (n=24)		Контрольная группа (n=29)	
До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
63 \pm 4,5%	22 \pm 5,1% *	62 \pm 5,4%	52 \pm 6,3%

Примечание: * - p<0,05 по сравнению с периодом «до лечения».

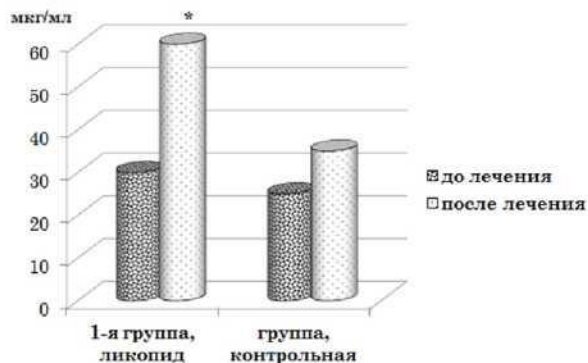


Рис. 1. Повышение уровня секреторного IgA в слюне детей с бронхиальной астмой.

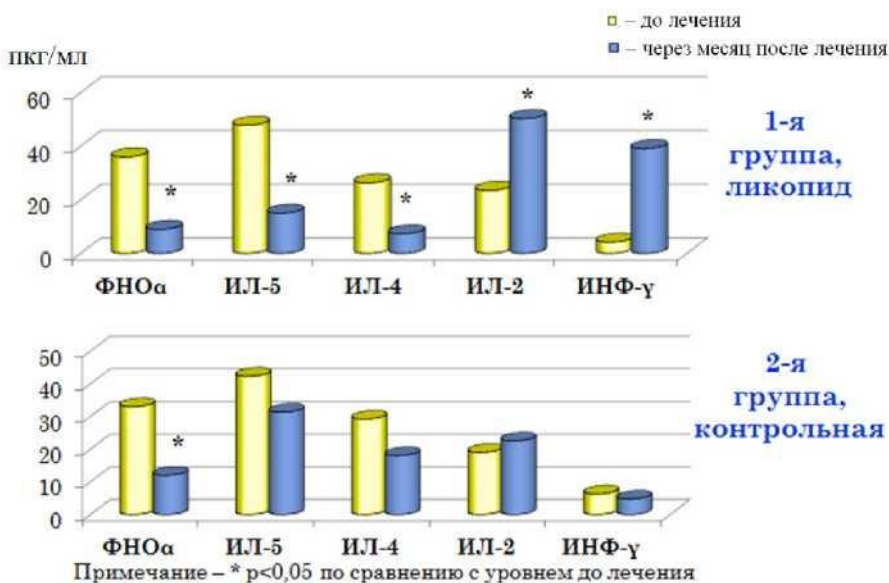


Рис. 2. Снижение уровней цитокинов Th2 (ИЛ-5, ИЛ-4) и увеличение цитокинов Th1 (ИЛ-2, ИНФ-γ) под влиянием ГАМП

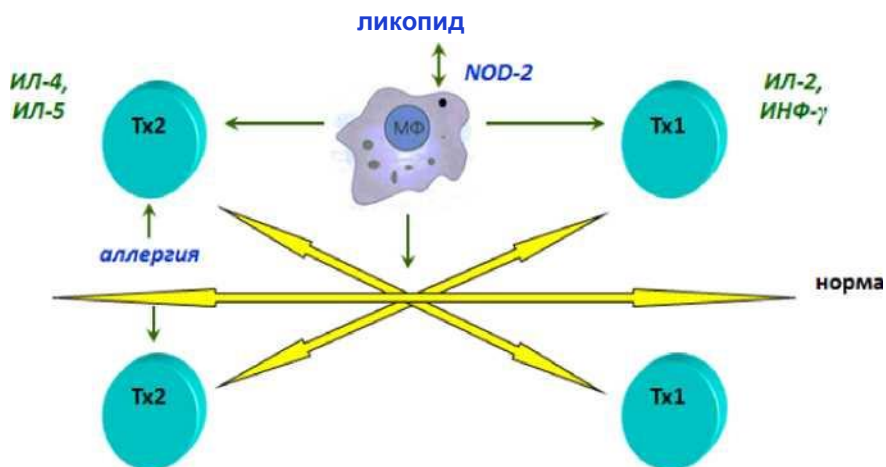


Рис. 3. Фенотипическая иммунокоррекция ликопидом цитокинового профиля при аллергической бронхиальной астме у детей с одновременным снижением длительности обострений инфекций, общего IgE, повышением уровня секреторного IgA.

направлением в лечении аллергических заболеваний [13].

Выводы

1. Применение глюкозаминилмурамилпептида (ликопида) для терапии аллергической бронхиальной астмы, ассоциированной с инфекцией, у детей уменьшало длительность обострений астмы, обусловленных инфекцией, повышало уровень секреторного IgA, снижало

уровень общего IgE, уменьшало частоту дисиммуноглобулинемий, понижало уровень IgE-антител к грибковым аллергенам, модифицировало цитокиновый профиль с Tх1 (ИЛ-4, ИЛ-5) на Tх1 (ИЛ-2, ИНФу).

2. Препарат индуцирует направленную супрессивную иммунокоррекцию аллергического ответа, что указывает на целесообразность его применения при бронхиальной астме.

Литература

1. Global atlas of asthma. Cezmi A. Akdis, Ioana Agache, eds. EAACI, 2013: 179.
2. Балаболкин И.И., Булгакова В.А. Бронхиальная астма у детей. М.: ООО «Изд-во «МИА», 2015: 141.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд. М.: Оригинал-макет, 2014; 19: 36.
4. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Смирнов И.Е. и др. Современный взгляд на развитие бронхиальной астмы у детей. Педиатрия 2014; 93(3): 92-100.
5. Romagnani S. Аллергия: болезнь с преобладанием Th2? Аргументы «за». Аллергические заболевания у детей и окружающая среда. Под ред. В.А. Ревякиной, О.К. Нетребенко. М. 2005, с. 50-71.
6. Намазова Л.С., Балаболкин И.И., Ботвиньева В.В. Терапия бактериальными иммуномодуляторами детей с аллергическими заболеваниями. В кн.: Рибосомальная иммунокоррекция в практике педиатра. Н.А. Коровина, ред. 4-е изд. М.: б/и, 2011: 168-76.
7. Новиков Д.К., Новикова В.И. Ликопид в комплексном лечении инфекционно-зависимой бронхиальной астмы у детей. Materia Medica 2004; №1(41): 73-9.
8. Новикова Н.Д., Новикова В.И., Новиков Д.К. Применение ликопида в комплексном лечении бронхиальной астмы у детей. Иммунопатол., аллергол., инфектол. 2003; 4: 52-6.
9. Гурьянова С.В. и др. Глюкозаминил-мурамилдипептид нормализует баланс ТН1/ТН2 при атопической бронхиальной астме. Иммунология 2009; 5: 305-8.
10. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новикова В.И. Характеристика иммунотерапевтических препаратов. Иммунопатол., аллергол., инфектол. 2002; 4: 7-27.
11. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Бахтиян К.К. Опыт применения иммуномодулятора «Ликопид» у новорожденных детей различного гестационного возраста с затяжным течением пневмонии. Мед. картотека 2000; 3: 24-6.
12. Кирюхин А.В., Парфенова Н.А., Максимова Т.А. и др. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция Ликопидом. Росс. педиатр. журн. 2001; №5: 27-9.
13. Зуев Н.Н. Обоснование применения ликопида и ронколейкина для лечения хронического гранулярного цистита у детей. Иммунопатол., аллергол., инфектол. 2005; 4: 23-7.
14. Титова Н.Д. Паттернраспознающие рецепторы и аллергия. Росс. аллергол. журн. 2011; 1: 32-9.

Сведения об авторах:

Новикова Валентина Ивановна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет», 210023 Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27. Тел. +375259454484, e-mail: all-vgmu@mail.ru.

Титова Надежда Дмитриевна, д.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии Белорусской медицинской академии последипломного образования. Беларусь, г. Минск. e-mail: nadytitova@mail.ru.

Поступила 11.01.2017 г.