УДК 616.141:616-053.2/.5

Б.Ц.Цыбенова

ВЛИЯНИЕ ТИМАЛИНА НА ИММУНИТЕТ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ

ГУЗ Областной консультативный диагностический центр для детей, г. Чита (главный врач - д.м.н. профессор Г.И. Бишарова)

Резюме. *Целью нашего исследования явилась оценка состояния иммунитета у детей, больных хроническими воспалительными заболеваниями легких (ХВЗЛ) на фоне применения традиционной терапии и иммуномодулятора тималина. В ходе работы обследовано 20 здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет и 28 детей, больных ХВЗЛ, из них 18 больным применяли традиционную терапию и 10 больным вводился иммуномодулятор тималин. При ХВЗЛ у детей наблюдалось напряжение клеточного и истощение гуморального иммунитета, уменьшалось содержание лимфоцитов, способных адгезировать тромбоциты. Использование тималина стимулировало состояние клеточного и гуморального иммунитета, значительно улучшало результаты терапии.*

Хронические заболевания органов дыхания у детей являются одной из важнейших проблем современной педиатрии [6, 7]. Проведение традиционной антибактериальной и санационной терапии ХВЗЛ не всегда приводит к достаточной эффективности лечения, поскольку остаются нарушенными механизмы, обеспечивающие регуляцию иммунного ответа. Поэтому в последнее время многими авторами высказывается мнение о введении в комплексное лечение хронических заболеваний легких иммуномодулирующей терапии [1, 4, 5, 8, 9, 10, 11,12]. Одним из таких соединений является известный тимомиметик тималин.

Целью нашего исследования явилась оценка состояния иммунитета у детей, больных ХВЗЛ на фоне применения традиционной терапии и иммуномодулятора тималина.

Материалы и методы исследования. В ходе работы обследовано 28 детей, больных ХВЗЛ (18 девочек и 10 мальчиков) и 20 здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет, которые получали комплексное лечение, включающее антибактериальные, муколитические и симптоматические средства. У 16 (57,1%) детей диагностирована бронхоэктатическая болезнь, у 12 (42,9%)- хронический деформирующий бронхит. Методом случайной выборки больные разделены на две группы: Контрольную (n=18) с применением традиционной терапии и опытную (n=10), с введением иммуномодулятора тималина в дозе 1 мг/кг/курс в течение 5-10 дней внутримышечно наряду с комплексным лечением. Пациенты были сопоставимы по возрасту, давности заболевания, тяжести его течения, клиническим проявлениям на момент исследования.

В сыворотке крови - субпопуляции лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+) выявляли методом непрямой поверхностной иммунофлуоресценции [2]; показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА), относящийся к функциональным тестам оценки иммунокомпетенных клеток, вычисляли по способу Ю.А. Витковского и соавт. [3]; иммуноглобулины классов A, M, G определяли методом радиальной иммунодиффузии (Манчини G., 1965).

Эффективность иммуномодулирующей терапии оценивали с помощью коэффициента прироста (КП), равного отношению числа иммунокомпетентных клеток до начала лечения к соответствующим значениям после курса терапии, выраженного в процентах [10].

На наш взгляд об истинном состоянии гуморального иммунитета можно судить по той концентрации иммуноглобулинов, которые способен синтезировать один В-лимфоцит, переходя в плазматические клетки. Для чего были использованы 4 коэффициента, опубликованные Земсковым А.М. и др., (1993) в модификации, предложенной Б.И. Кузником (2002).

Перечисленные параметры исследовались в динамике - до начала лечения и спустя 2 недели. Все полученные данные обработаны методом вариационной статистики с вычислением показателя достоверности p по Стьюденту.

Результаты и обсуждение. Эффективность проведенной терапии оценивали двумя способами: клиническая эффективность, изменение иммунологического статуса.

Для оценки эффективности проводимой терапии мы использовали клинический индекс (КИ), включающий следующие признаки: температура, снижение аппетита, слабость, окраску кожных покровов, снижение толерантности к физической нагрузке, наличие кашля, характер мокроты, перкуторные и аускультативные дан-

Таблица

Изменение показателей иммунной системы у больных ХВЗЛ в зависимости от вида лечения

Показатель	Здоровые (n=20) (M±m)	Традиционная терапия (n=18) (M±m)		Группа лечения тималином (n=10) (M±m)	
			КП %		КП%
Лейкоциты	7211±197,4	7438,89±415,71 6638,89±301,32	-4,75	8300±894,30 5890±541,08*,**	-18,8
Лимфоциты, %	28,9±0,4	43,94±2,75* 46,83±2,52*	21,0	36±3,69 40,3±4,73*	18
в 1 мкл	1991,1±83,5	3180,11±214,66* 3086,28±190,81*	4,2	2771,30±226,29* 2262,30±241,96	-17
CD3+, %	56,1±0,5	43,20±1,37* 46,17±1,12*	7,7	44,70±2,31* 49,30±1,76*	11,5
в 1 мкл	1117,3±46,9	1364,11±96,07* 1428,86±98,41*	11,6	1206,96±64,76 1103,89±11,12	-8,2
CD4+, %	33,1±0,6	26,11±1,42* 29,39±1,36*	14,3	23,90±1,73* 28,90±1,94	22,49
в 1 мкл	659,3±30,9	803,49±51,00* 895,58±60,83*	17,5	650,03±53,61 635,95±65,01	3,6
CD8+, %	20,6±0,09	23,83±1,14* 24,61±1,41*	3,5	21,20±0,85 22,20±1,69	4,1
в 1 мкл	409,4±17,4	736,16±44,93* 754,43±60,64*	7,8	583,15±46,79* 506,34±66,22	-11,7
CD4+/CD8+	1,61±0,03	1,10±0,03* 1,22±0,05*,**	11,6	1,12±0,06* 1,25±0,05*	12,3
CD16+, %	10,8±0,3	10,89±1,20 12,00±1,25	13,5	12,70±1,49 11,60±1,18	-6,3
в 1 мкл	212,1±9,2	328,25±38,62* 365,77±39,90*	15,3	354,05±49,23* 264,08±39,86	-25,9
ЛТА, %	15,9±0,7	11,31±0,65* 13,25±0,56*,**	21	11,67±0,78* 13,92±0,44*,**	23,7
CD20+, %	21,1_1,2	25,72±1,16* 22,67±0,99*	-8,6	27,00±1,56* 23,40±1,37	-10,8
в 1 мкл	437,0_14,1	804,98±56,51* 712,84±65,69*	-6,2	745,07±70,44* 520,15±57,51**	-25,9
Ig A, г/л	1,5±0,2	0,91±0,07* 1,18±0,14	42,8	1,02±0,08* 1,37±0,14**	40,6
Ig G, г/л	11,6±1,3	6,27±0,85* 9,26±1,27	130,2	6,39±0,76* 10,52±1,80	79,7
Ig M, г/л	1,08_0,2	0,59±0,08* 0,85±0,15	162,2	0,93±0,19 2,04±0,38*	168,4
К Ig A/B-лимф	3,4±0,1	1,28±0,16* 1,87±0,29*	87,8	1,50±0,20* 2,82±0,32**	118,5
К Ig G/B-лимф	26,5±0,9	8,74±1,36* 14,66±2,13*,**	246,1	9,18±1,37* 21,29±3,43**	187,5
К Ig M/B-лимф	2,5±0,1	0,81±0,13* 1,49±0,41*	130,2	0,93±0,19* 2,04±0,38**	168,4
К G+A+M/B-л	32,4±1,3	10,82±1,58* 18,02±2,48*,**	212,6	11,60±1,68* 26,15±3,99**	172,5

Примечание: в числителе - значение показателей до лечения; в знаменателе - после лечения. *- достоверные различия по сравнению со здоровыми детьми - $p<0,05$, **- достоверность различий с показателей до лечения $p<0,05$.

ные. Хороший эффект получался при разности КИ до и после лечения от 4-6 баллов; удовлетворительный эффект при разности КИ до и после лечения от 1-3 баллов.

Благодаря проведенному комплексному лечению с использованием тималина у 5 (50%) больных отмечен хороший клинический эффект. Наряду с улучшением состояния отмечалось уменьшение синдрома хронической интоксикации (нормализация температуры тела, восстановле-

ние толерантности к физической нагрузке, улучшение аппетита); синдрома локальной симптоматики (урежение кашля, изменение характера мокроты от гнойной до слизистой и, как следствие, изменение объективного статуса у больного). У 5 (50%) детей получен удовлетворительный эффект (улучшение общего самочувствия больного, уменьшение локальной симптоматики). Клинический индекс изменился в среднем на 3,6 балла. Тогда как при применении традиционного лечения у 5 (27,8%) больных получен хороший клинический эффект и у 13 (72,2%) больных удовлетворительный результат. Клинический индекс изменился в среднем на 2,8 балла.

Проведенные наблюдения показали, что у больных с ХВЗЛ количество лейкоцитов в среднем оставалось в пределах нормы. Отмечался относительный и абсолютный лимфоцитоз. Вместе с тем относительное количество зрелых Т-лимфоцитов было уменьшено. Относительное количество Т-хелперов по сравнению с нормой было снижено, а абсолютное количество было повышенным, относительное и абсолютное число цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) - повышено, из-за чего оказался сниженным иммунорегуляторный индекс. Относительное число NK-клеток оставалось в пределах нормы, тогда как абсолютное количество было значительно увеличено (табл.).

Наряду с изменениями Т-клеточного звена иммунитета у больных, нами отмечены существенные сдвиги в гуморальном иммунитете. У больных с ХВЗЛ, по сравнению со здоровыми, наблюдалось снижение концентрации IgA, IgM, IgG в сыворотке крови. Полученные данные можно расценить как проявления относительного гуморального иммунодефицита на фоне повышения относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов.

В дальнейшем мы исследовали коэффициенты, характеризующие способность синтезировать одним В-лимфоцитом иммуноглобулины. Чем больше будет коэффициент, тем напряженнее гуморальный иммунитет, чем меньше коэффициент, тем сильнее истощение гуморального иммунитета или сильнее выражена неполноценность В-лимфоцитов.

Как следует из полученных данных, при ХВЗЛ значительно снижены все изучаемые нами коэффициенты, что свидетельствовало о несостоятельности гуморального иммунитета. Наиболее резко в 2,9 раза снижен KG/B -лимф. Это значит, что если в норме один В-лимфоцит способен синтезировать 26,5 IgG, то теперь он синтезирует всего лишь 9,2 IgG. Идентичные сдвиги выявлены КМ и КА (интенсивность синтеза IgM, IgA уменьшена в 2,6 раза). Кроме того, снижен в 2,8 раза суммарный коэффициент синтеза иммуноглобулинов KG+A+M.

Выраженное истощение гуморального иммунитета свидетельствует о тяжелом течении заболевания и является основанием назначения иммуномодулирующей терапии.

У больных с ХВЗЛ выявлена пониженная способность лимфоцитов образовывать коагрегаты с тромбоцитами. Так, показатель ЛТА снизился до 11,67+0,78%, в то время как у здоровых лиц он составлял 15,9+0,7% ($p<0,001$). Указанные изменения проявлялись на фоне снижения относительного количества Т и повышения относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов.

На фоне традиционной терапии ХВЗЛ показатель ЛТА увеличился до 13,2+0,56%, КП до 21%. Применение тималина способствовало увеличению содержания лимфоцитарно - тромбоцитарных коагрегатов до 13,92+0,44% ($P<0,05$), КП до 23,7%, значительно приблизившись к норме.

Таким образом, под влиянием тималина наметилась тенденция к более, чем при традиционной терапии повышению функциональной активности лимфоцитов, способных адгезировать тромбоциты.

Следует заметить, что значения КП четко отражали изменения иммунных показателей [10]. Высокие значения КП иммуноглобулинов и их коэффициентов на фоне отрицательного значения В-лимфоцитов свидетельствовали о напряженности гуморального иммунитета. Нами в группе лечения тималином получен отрицательный КП, таких показателей, как, абсолютное содержание лимфоцитов, CD3+, CD8+, CD16+, свидетельствующие о том, что исследуемые показатели приближались к норме. В то время, как при традиционной терапии данные показатели КП оставались положительными, что отражало продолжение воспалительного процесса в легких.

В процессе традиционного лечения больных на фоне снижения лейкоцитов увеличивалось процентное и абсолютное содержание зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, ЦТЛ и NK- лимфоцитов. В этой группе также повышался иммунорегуляторный индекс, практически нормализовалось процентное содержание В-лимфоцитов, тогда как абсолютное их количество оставалось резко повышенным. Одновременно отмечалась тендендия

к восстановлению уровня IgA, IgM и IgG в сыворотке крови. При традиционном лечении продукция иммуноглобулинов, одним В-лимфоцитом, переходящим в плазматические клетки, практически не изменялась.

Выраженные изменения со стороны иммунограммы отмечались в группе больных, получавших тималин. У больных не только уменьшилось число лейкоцитов, но и снизилось абсолютное количество лимфоцитов. Одновременно при этом возрастало относительное количество зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) и Т- хелперов (CD4+), а абсолютные цифры или достигли нормы. У таких больных увеличился иммунорегуляторный индекс (до 1,25+0,05) за счет снижения числа цититоксических лимфоцитов. После лечения тималином содержание В-лимфоцитов и концентрация всех исследуемых иммуноглобулинов или достигла, или приближалась к норме. Нагрузка, приходящаяся на один В-лимфоцит, или достигала нормы, или значительно приближалась к ней.

Представленные данные, бесспорно, свидетельствуют о том, что при использовании тималина сильнее, чем под влиянием традиционной терапии, со стороны иммунограммы наступили благоприятные сдвиги, ибо большинство изучаемых показателей к концу курса лечения соответствовало норме.

Таким образом, тималин, являясь биорегулирующим препаратом, оказывал положительное влияние на состояние клеточного и гуморального иммунитета.

Выводы:

1. При ХВЗЛ у детей падало относительное и увеличивалось абсолютное содержание Т-лимфоцитов, несущих маркеры CD3+, CD4+, а также В-лимфоцитов (CD20+) и резко уменьшался иммунорегуляторный индекс. У таких больных понижалось содержание IGA, IGG и IGM и их коэффициентов. У больных ХВЗЛ уменьшалось содержание лимфоцитов, способных адгезировать тромбоциты.
2. Применение традиционной терапии увеличивало процентное и абсолютное содержание CD3+, CD4+, CD8+ и CD16+, а также иммунорегуляторный индекс, процентное содержание В-лимфоцитов практически достигало нормы, тогда как абсолютное число оставалось резко повышенным. Отмечалась тенденция к восстановлению уровня IgA, IgM и IgG и их коэффициентов, лимфоцитов, способных адгезировать тромбоциты.
3. В группе лечения тималином получен отрицательный КП абсолютного содержание лимфоцитов, CD3+, CD8+, CD16+, свидетельствующий о том, что исследуемые показатели приближались к норме. В то время как при традиционной терапии данные показатели КП оставались положительными, что отражало продолжение воспалительного процесса в легких.
4. Применение тималина значительно улучшает результаты терапии, приближет к норме показатели клеточного и гуморального иммунитета уровня IgA, IgM и IgG и их коэффициентов, число лимфоцитов, способных адгезировать тромбоциты. Всё это сопровождается значительным улучшением клинического состояния больных детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемова О.П., Борисова А.М., Кулаков А.В., Сергеев В.А., Пинегин Б.В. Гуморальные факторы местного иммунитета у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Иммунология.-1996.- №6.- С.59-62.
2. Барышников А.Ю. Моноклональные антитела серии ико к дифференцировочным антигенам лимфоцитов человека //Гематол. Трансфузиология.- 1990.- №8.- С.4-7.
3. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно -тромбоцитарного разеткообразования // Иммунология. -1999. - №4 -с.35-37.
4. Земсков А.М., Земсков В.М., Золоедов В.И. Иммунокоррекция при заболеваниях легких // Иммунология.- 1998.- №4.- с.40-44.
5. Иллек Я.Ю., Скобелев В.А., Галкин В.Н. Иммунные нарушения у больных хронической пневмонией, подвергавшихся резекции пораженных участков легких //Педиатрия.- 2001. - №5.-С.34-38.
6. Ильина Е.С. Организация пульмонологической помощи детям с бронхолегочной патологией //Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2002.- №1.-С.23-27.
7. Каганов С.Ю., Розинова Н.Н. Пульмонология детского возраста и ее насущные проблемы // Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2000.- Т.45, № 6.- С.6-11.
8. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови // Чита. - 2002. -319 с.
9. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Витковский Ю.А., и др. Применение пептидных биорегуляторов в хирургии и онкологии. - Чита.- 2001. - 325 с.
10. Нестерова И.В., Шадрин С.А., Баюкина А.В. Ликопид в программе иммунореабилитации детей, больных муковисцидозом // Иммунология.- 2000.- №1.- С.42-46.
11. Сенникова Ю.А., Ширинский В.С. Сравнительная клинико-иммунологическая эффективность при-

менения иммуномодуляторов в лечении больных хроническим бронхитом // Иммунология. - 1996. - № 4. - С. 44 - 47.
12. Чучалин А.Г. Иммунокоррекция в пульмонологии. М. "Медицина". -1989. -256 с.