

НЕОПТЕРИН – МАРКЕР АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ

ШЕРВАШИДЗЕ МИРАНДА РЕВАЗОВНА, канд. мед. наук, старший преподаватель Батумского государственного университета им. Шота Руставели, член Грузинской респираторной ассоциации, Грузия, 6010, Батуми, ул. Руставели, 35/32, тел. +9(955)997-345-34, e-mail: miranda.sher7@gmail.com

МАГЛАКЕЛИДЗЕ ТАМАЗ АЛЕКСАНДРОВИЧ, докт. мед. наук, профессор Тбилисского государственного университета им. И. Джавахишвили, президент Грузинской респираторной ассоциации, главный пульмонолог Тбилиси, Грузия, 380028, Тбилиси, ул. Чавчавадзе, 1; зав. отделением пульмонологии Центра неотложной кардиологической помощи им. академика Г. Чапидзе, Грузия, Тбилиси, ул. Тенгиза Абуладзе, 20, тел.: +995-599-56-95-95, +995-322-23-57-00, e-mail: Tmaglak@gmail.com

БАРАБАДЗЕ КЕТЕВАН АНЗОРОВНА, докт. мед. наук, профессор кафедры медицины Тбилисского государственного университета им. И. Джавахишвили; руководитель педиатрического отделения Медицинского центра им. Давида Татишвили; член организационного комитета Грузинской респираторной ассоциации, член Европейской респираторной ассоциации, Грузия, Тбилиси, ул. Мариджана, 2б, тел. +995-599-28-24-20, e-mail: ketevan_barabadze@yahoo.com

Реферат. Цель исследования – определить влияние иммунокоррекции на уровень INF-γ и неоптерина у часто болеющих детей. **Материал и методы.** Нами определялся уровень INF-γ и неоптерина у детей с неспецифическими заболеваниями дыхательной системы до и после иммунокоррекции. Основным критерием включения детей в группу являлась частота заболевания. Сформулированы критерии заболевания в зависимости от возраста: от 1 года до 3 лет – 6 и более эпизодов острого респираторного заболевания в год; 4–5 лет – 5 и более эпизодов острого респираторного заболевания; старше 5 лет – 4 и более эпизодов острого респираторного заболевания. Отбор детей в группах наблюдения осуществлялся методом простой рандомизации. Исследования было одобрено этическим комитетом. Группы сформированы на основании принципа однородности и идентичности по полу и возрасту. Основную группу составили 30 часто болеющих детей в возрасте от 1 года до 5 лет. Из них 56% составили мальчики, 44% – девочки. Больные основной группы (А) помимо базисной терапии получали «Рибомунил» по схеме, предложенной производителем препарата. Контрольная группа была представлена 15 часто болеющими детьми, получавших только базисную терапию – группа В (67% мальчиков и 33% девочек). В периферической крови пациентов обеих групп проводилась оценка INF-γ и неоптерина методом иммуноферментного анализа (ELISA) реагентами QANTIKINE (R&D systems, UK) и IBL-Hamburg, Germany. Статистическую обработку цифрового материала осуществляли с помощью компьютерной программы SPSS, 10. **Результаты и их обсуждение.** В периферической крови концентрация INF-γ была гораздо ниже до терапии [(9,2±2,2) pg/ml], а после терапии значительно увеличилась у больных группы А [16,7±2,7) pg/ml] по сравнению с контрольной группой В [(12,1±3,2) pg/ml]. Уровень неоптерина в основной группе А был более высок [(19,5±1,2) pmol/l] как до, так и после терапии [(22,6±2,7) pmol/l] по сравнению с контрольной группой В [(7,2±4,5) pmol/l; *p*<0,05]. **Выводы.** Полученные в ходе нашего исследования результаты показывают, что, проводя направленную профилактику с помощью современных иммуномодуляторов, можно не только лечить, но и предотвратить развитие многих острых респираторных заболеваний и повысить качество жизни ребенка и его семьи.

Ключевые слова: INF-γ, неоптерин, иммуномодуляторы.

Для ссылки: Шервашидзе, М.Р. Неоптерин – маркер активации макрофагов у детей с заболеваниями респираторной системы / М.Р. Шервашидзе, Т.А. Маглакелидзе, К.А. Барабадзе // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 2. – С. 62–65. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).62-65.

NEOPTERIN AS A MACROPHAGE ACTIVATION MARKER IN CHILDREN WITH RESPIRATORY DISEASES

SHERVASHIDZE MIRANDA R., C. Med. Sci., senior teacher of Batumi State University named after Shota Rustaveli, member of Georgian respiratory association, Georgia, 6010, Batumi, Rustaveli str., 35/32, tel. +995-599-73-45-34, e-mail: miranda.sher7@gmail.com

MAGLAKELIDZE TAMAZ A., D. Med. Sci., professor of Tbilisi State University named after I. Javakhishvili, president of Georgian respiratory association, chief pulmonologist of Tbilisi, Georgia, 380028, Tbilisi, Chavchavadze str., 1; the Head of the Department of pulmonology of Center for emergency cardiac care named after academician G. Chapidze, Georgia, Tbilisi, Tengiz Abuladze str., 20, tel.: +995-599-56-95-95; +995-32-223-57-00, e-mail: Tmaglak@gmail.com

BARABADZE KETEVAN A., D. Med. Sci., professor of the Department of medicine of Tbilisi State University named after I. Zhavakhishvili, the Head of the Department of pediatric of Medical Center named after David Tatiashvili, member of the Organizing committee of Georgian respiratory association, member of European respiratory association, Georgia, Tbilisi, Marizhana str., 2b, tel. +995-599-28-24-20, e-mail: ketevan_barabadze@yahoo.com

Abstract. Aim. The aim of the study was to determine the effect of immunocorrection on the level of INF-γ and neopterin in frequently ill children. **Material and methods.** We determined the level of INF-γ and neopterin in children with non-specific respiratory diseases before and after immunocorrection. The main inclusion criterion was the frequency of the disease. Children selection was performed by the method of simple randomization. The study was approved by the ethical committee. Grouping was performed according to the principle of similarity and identity by gender and age. The main group consisted of 30 frequently ill children aged 1–5 years. Among them there were 56% boys and 44% girls. The patients of the main group (A) were prescribed ribomunil according to the scheme proposed by the drug manufacturer, in addition to basic therapy. Control group was represented by 15 frequently ill children who was getting only basic

therapy – group B (67% boys and 33% girls). Serum INF- γ and neopterin were evaluated in both study groups via ELISA using such reagents as QANTIKINE (R&D systems, UK) and IBL-Hamburg, Germany. Statistical processing of digital data was performed using SPSS, 10 computer program. **Results and discussion.** Serum INF- γ was much lower before treatment [(9,2 \pm 2,2) pg/ml]. After the treatment it increased significantly in patients of the group A [(16,7 \pm 2,7) pg/ml] comparing to control group B [(12,1 \pm 3,2) pg/ml]. Neopterin level was higher in the main group A [(19,5 \pm 1,2) nmol/l] both before and after treatment [(22,6 \pm 2,7) nmol/l] comparing to control group B [(7,2 \pm 4,5) nmol/l, $p < 0,05$]. **Conclusion.** The results obtained in our study show that targeted prevention with modern immunomodulators makes it possible not only to treat, but also to prevent the development of numerous acute respiratory diseases, as well as to improve the quality of life of the child and one's family.

Key word: Neopterin, INF-gamma, immunostimulation.

For reference: Shervashidze MR, Maglakelidze TA, Barabadze KA. Neopterin as a macrophage activation marker in children with respiratory diseases. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (2): 62–65. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).62-65.

Введение. По литературным данным, заболевания респираторной системы занимают значительное место в структуре детской заболеваемости (47,7–62,2%), которые могут принять пролонгированный рецидивирующий характер, что и вызывает трудность терапии [1]. Неспецифические заболевания дыхательной системы, исходя из частоты и тяжести заболевания, представляют глобальную проблему здравоохранения. У часто и длительно болеющих детей значительно чаще выявляются хронические заболевания носоглотки, легких, чаще встречаются тяжелая бронхиальная астма, аллергический ринит, выше показатель частоты ревматизма, гломерулонефрита и ряда других заболеваний. Отмечено, что у часто болеющих детей нарушается социальная адаптация, обусловленная потерей контактов со сверстниками [2].

К сожалению, в начале третьего тысячелетия остро встала проблема снижения иммунореактивности организма, что и является причиной частой заболеваемости [3, 4]. Одним из важнейших маркеров сниженного клеточного иммунитета является интерферон-гамма (INF- γ) и неоптерин. INF- γ принадлежит к гликопротеиновым белкам, синтезируется Th₁-клетками, усиливает экспрессию антигенов MCH I и II классов, активизирует макрофаги, усиливает активность NK-клеток, дифференцировку В-клеток, снижает экспрессию CD23 и IgE-индуцированных IL-4; ингибирует пролиферацию Th₂-клеток. Неоптерин [2-амино-4-гидрокси-6-(D-эритро-¹,²,³-тригидроксипропил)-птерин] принадлежит птеринам, синтезируется макрофагами при их активации/стимуляции INF- γ . Бактериальные липополисахариды (ЛПС) также способны индуцировать синтез неоптерина моноцитами/макрофагами. Концентрация неоптерина увеличивается в крови в ходе инфекционных заболеваний и снижается после синтеза специфических антител. По мониторингу неоптерина можно оценить эффективность иммунокоррекции [5, 6, 7, 8].

В разное время в педиатрии и иммунологии были использованы иммуномодуляторы, принадлежащие к той или иной группе. Однако, на наш взгляд, оптимальным методом иммунотерапии и иммунопрофилактики часто болеющих детей следует считать группу иммуномодуляторов микробного происхождения.

Препарат «Рибомунил» (Pierre Fabre medicament Франция, выпускается в форме капсул, 375 мг) является рибосомальной вакциной, которая активизирует

врожденный и приобретенный иммунитет [9], широко используется для лечения и профилактики неспецифических заболеваний дыхательной системы (НЗДС) в 60 странах мира, в том числе в европейских [10]. Его эффективность доказана многочисленными контролируруемыми исследованиями [2, 10].

Цель исследования – определить влияние иммунокоррекции на уровень INF- γ и неоптерина у часто болеющих детей.

Материал и методы. Нами определялся уровень INF- γ и неоптерина у часто болеющих детей до и после иммунокоррекции. Основным критерием включения детей в группу являлась частота заболевания. В.Ю. Альбицкий и А.А. Баранов [1] сформулировали критерии определения детей в группу часто болеющих в зависимости от частоты эпизодов ОРЗ в течение года и от возраста: от 1 года до 3 лет – 6 и более эпизодов ОРЗ в год; 4–5 лет – 5 и более эпизодов; старше 5 лет – 4 и более. Отбор детей в группах наблюдения осуществлялся методом простой рандомизации. Исследование было одобрено этическим комитетом. Терапия начиналась только после собеседования с родителями и получения их осознанного, добровольного информированного согласия. Группы сформированы на основании принципа однородности и идентичности по полу и возрасту. Основную группу составили 30 часто болеющих детей в возрасте 1–5 лет. Из них 56% составили мальчики, 44% – девочки. Больные основной группы (А) помимо базисной терапии получали рибомунил по схеме, предложенной производителем препарата. Контрольная группа была представлена 15 часто болеющими детьми, получавших только базисную терапию – группа В (67% мальчиков и 33% девочек). В периферической крови пациентов обеих групп проводилась оценка INF- γ и неоптерина методом иммуноферментного анализа (ELISA) реагентами QANTIKINE (R&D systems, UK) и IBL-Hamburg, Germany. Статистическую обработку цифрового материала осуществляли с помощью компьютерной программы SPSS, 10. Различия между группами считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При иммунопатологическом обследовании было отмечено достоверное увеличение INF- γ и неоптерина. В периферической крови концентрация INF- γ была гораздо ниже до терапии [(9,2 \pm 2,2) pg/ml], а после терапии значительно увеличилась у больных группы А [(16,7 \pm 2,7) pg/ml] по сравнению с контрольной группой [(12,1 \pm 3,2) pg/ml]. Уровень неоптерина в основной группе был более высок [(19,5 \pm 1,2) nmol/l]

как до, так и после терапии [(22,6±2,7) pmol/l] по сравнению с контрольной группой [(7,2±4,5) pmol/l; $p < 0,05$]. Данные, полученные в результате нашего исследования, представлены в *таблице*.

Показатели INF-γ и неоптерина до и после лечения часто болеющих детей

Показатели в периферической крови	До терапии	После терапии		Достоверность, p
		Основная группа (A)	Контрольная группа (B)	
Interferon-γ, pg/ml	9,2±2,2	16,7±2,7	12,1±3,2	1–2 <0,05
Neopterin, pmol/l	19,5±1,2	22,6±2,7	7,2±4,5	1–3 <0,05 (2-3)

Уровень неоптерина в основной группе (A) по сравнению с INF-γ был значительно выше до и после терапии рибомунилом. По нашим данным, после иммунокоррекции выявилась корреляция между повышенной концентрацией INF-γ и неоптерин, поскольку рибомунил является препаратом микробного происхождения, составляющие его рибосомальные и мембранные фракции характеризуются микробной антигенностью и стимулируют продукцию Т-клетками INF-γ, а INF-γ индуцирует синтез моноперина моноцитами. Также мы выявили эффективность рибомунильной иммуностимуляции и профилактики заболеваний респираторного тракта у часто болеющих детей. Положительный эффект препарата проявляется в снижении частоты заболеваемости и использовании антибиотиков, что совпадает с данными зарубежных авторов. Оценка клинических результатов выявила снижение стоимости терапии, пропущенных дней на работе родителями и посещения детского сада детьми, что позволяет нам рекомендовать включение рибомунила в схему лечения с целью профилактики неспецифических заболеваний дыхательной системы у часто болеющих детей.

Выводы. В результате анализа полученных данных можно заключить, что у часто болеющих детей понижен первичный иммунный ответ, а иммунная недостаточность является важнейшей проблемой в современной педиатрии, так как она является причиной большинства хронических инфекционных заболеваний детского возраста.

При применении рибомунила отмечено достоверное увеличение уровня INF-γ и неоптерина, следовательно, клиническая эффективность применения рибосомальной вакцины у часто болеющих детей была подтверждена позитивными изменениями клеточного иммунного статуса. Таким образом, проводя направленную профилактику с помощью современных иммуномодуляторов, можно не только лечить, но и предотвратить в дальнейшем развитие многих ОРЗ и повысить качество жизни ребенка и его семьи.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в

разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цветкова, О.А. Состояние системы провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких / О.А. Цветкова // Пульмонология. – 2005 – № 3 – С.66–100.
2. Eisenhut, M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases / M. Eisenhut // Journal of Biomarkers. – 2013. – Vol. 2013. – Article ID 196432. – 10 p.
3. Ярцев, М.Н. Иммунная недостаточность у детей: первичные и вторичные иммунодефицитные состояния, «иммунокомпрометированный ребенок», подходы к иммуномодулирующей терапии / М.Н. Ярцев, К.П. Яковлева, М.В. Плахтиенко // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С.49–57.
4. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence / S. Esposito, M.E. Soto-Martinez, W. Feleszko [et al.] // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. – 2018. – Vol. 18, issue 3. – P.198–209.
5. Serum neopterin level in children with lower respiratory tract infections / G.I. Luczak, K. Plata-Nazar, E. Kozielska [et al.] // Med. Wieku. Development. – 2007. – Vol. 11 (4). – P.423–427.
6. Serum Neopterin, an Immune Activation Marker, Independently Predicts Disease Progression in Advanced HIV-1 Infection / D. Mildvan, J. Spritzler, S.E. Grossberg [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2005. – Vol. 40, issue 6. – P.853–858.
7. Neopterin as a marker for immune system activation / C. Murr, B. Widner, B. Wirleitner [et al.] // Curr. Drug. Metab. – 2002. – Vol. 3 (2). – P.175–187.
8. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study / U.B. Schaad, R. Mütterlein, H. Goffin; BV-Child Study Group // Chest. – 2002. – Vol. 122 (6). – P.2042–2049.
9. Вельтищев, Ю.Е. Иммунная недостаточность у детей / Ю.Е. Вельтищев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004 – № 4. – С.10.
10. Самсыгина, Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии / Г.А. Самсыгина // Пульмонология. – 2005. – № 1. – С.66–73.

REFERENCES

1. Tsvetkova OA. Sostoyaniye sistemy provospalitel'nykh tsitokinov u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [The state of the system of pro-inflammatory cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2005; 3: 66-100.
2. Eisenhut M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases. Journal of Biomarkers. 2013; 2013 (196432): 10 p. doi: 10.1155/2013/196432
3. Yartsev MN, Yakovleva KP, Plakhtiyenko MV. Immunaya nedostatochnost' u detey: pervichnyye i vtorichnyye immunodefitsitnyye sostoyaniya, «immunokomprometirovannyy rebenok», podkhody k immunomoduliruyushchey terapii [Immune deficiency in children: primary and secondary immunodeficiency states, «immunocompromised child», approaches to immunomodulating therapy]. Tsitokiny i vospaleniye [Cytokines and inflammation]. 2005; 4 (3): 49-57.

4. Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, Jones MH, Shen KL, Schaad UB. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2018; 18 (3): 198–209.
5. Luczak G, Plata-Nazar K, Kozielska E, et al. Serum neopterin level in children with lower respiratory tract infections. *Med Wiek Development*. 2007; 11 (4): 423–427.
6. Mildvan D, Spritzler J, Grossberg SE, Fahey JL, Johnston DM, Schock BR, Kagan J. Serum neopterin, an immune activation marker, independently predicts disease progression in advanced HIV-1 infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2005; 40 (6): 853–858.
7. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab*. 2002; 3 (2): 175–187.
8. Schaad UB, Mütterlein R, Goffin H, BV-Child Study Group. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest*. 2002; 122 (6): 2042–2049.
9. Veltishchev YuE. Immunnaya nedostatochnost' u detey [Immune deficiency in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2004; 4: 10.
10. Samsygina GA. Chasto boleyushchiye deti: problemy patogeneza, diagnostiki i terapii [Often ill problems of the pathogenesis of diagnosis and therapy]. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2005; 1: 66–73.