

УДК: 612.0167:625.834:615.83+615.34:547:616.24

Кузнецова Л.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика,
Киев, Украина

Kuznetsova L.

Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv, Ukraine

Влияние флавоноидов на показатели клеточного иммунитета у детей и подростков, которые болеют гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями, до и после лечения

Influence of flavonoids on the indices of cellular immunity in children and adolescents who are ill with influenza and acute respiratory viral infections before and after treatment

Резюме

В статье приведены данные о повышении эффективности лечения ОРВИ и гриппа у детей и подростков, изучении показателей клеточного звена иммунитета и возможности коррекции иммунной системы при помощи современных противовирусных и иммуномодулирующих препаратов. Для оценки эффективности лечения было проведено динамическое наблюдение в течение 2 лет (2016–2017 гг.) за 206 пациентами, среди которых было 106 детей в возрасте 1–9 лет и 100 подростков в возрасте 10–18 лет.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, грипп, флавоноиды, дети, подростки.

Abstract

The article presents data on increasing the effectiveness of treatment of acute respiratory viral infections and influenza in children and adolescents, studying cellular immunity parameters and the possibility of correcting the immune system using modern antiviral and immunomodulating drugs. To evaluate the effectiveness of treatment, a dynamic observation was carried out for 2 years (2016–2017) for 206 patients, including 106 children aged 1 to 9 years and 100 adolescents aged 10–18 years.

Keywords: acute respiratory viral infections, influenza, flavonoids, children, adolescents.

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние годы наблюдается рост заболеваемости вирусными и вирусно-бактериальными инфекциями. В их числе, прежде всего, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), в том числе и грипп – как у детей, так и у подростков.

Многочисленные данные указывают на то, что при ОРВИ и гриппе наблюдаются как количественные, так и функциональные иммунологические нарушения и снижение антиоксидантной активности [1, 2, 5]. Существует большое число «пусковых механизмов», которые вызывают иммунологические реакции и привлекают разные типы клеток крови и биологически активных факторов, поэтому можно считать, что у пациентов с ОРВИ и гриппом эти механизмы также нарушены, что обуславливает в патогенетическом плане прогрессирование данной патологии [3, 4]. Заболевания ОРВИ и грипп вызывают поражение всех органов и систем организма человека: органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, нервной системы и т.д. При этом у детей, по сравнению с подростками, отмечается более тяжелое течение заболеваний с частым развитием серьезных осложнений и хронической патологии.

К лекарственным средствам, обладающим комбинированными свойствами и имеющим одновременно противовирусную и иммунокорректирующую активность, доказанную эффективность и безопасность, относятся препараты, которые содержат флавоноиды диких злаков Щучки дернистой и Вейника наземного – это Иммунофлазид® и Протефлазид®, в дальнейшем будем называть эти препараты как иммуномодулирующие препараты ИМПИФ и ИМППФ. Препараты обладают противовирусными свойствами, являясь ингибитором вирусспецифических ферментов и нейраминидазы вируса гриппа, имеют иммуномодулирующее, антиоксидантное и апоптозомодулирующее действия, что обусловлено широким спектром действия флавоноидов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повышение эффективности лечения ОРВИ и гриппа у детей и подростков, изучение показателей клеточного звена иммунитета и возможности коррекции иммунной системы при помощи современных противовирусных и иммуномодулирующих препаратов [2, 5].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки эффективности лечения было проведено динамическое наблюдение в течение 2 лет (2016–2017 гг.) за 206 пациентами, среди которых было 106 детей в возрасте 1–9 лет и 100 подростков в возрасте 10–18 лет.

Для оценки иммунного статуса проводили комплексное иммунологическое обследование, которое включало в себя изучение зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺) и их субпопуляций (CD4⁺, CD8⁺), иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8), а также В-лимфоцитов (CD22⁺) и фагоцитарную активность фагоцитов (ФАМ).

Метод основывался на взаимодействии моноклональных антител, меченых флуорисцентными метками, с поверхностными антигенами

лимфоцитов и следующим анализом образцов на проточном цитометре FACSCalibur («BectonDickinson», США). Фагоцитарную активность моноцитов (ФАМ) изучали оригинальным чашечным способом, при этом вычисляли фагоцитарные показатели: фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ) и индекс переваривания (ИП). Результаты обследования ФЧ выражали в %, ФИ и ИП – в условных единицах (усл. ед.).

Под наблюдением находились 106 детей, болеющих ОРВИ и гриппом (группа 1 – 100%) с нарушениями средней степени тяжести патологического процесса, среди них болел ОРВИ 51 ребенок (группа 1.1 – 48,1%) и гриппом – 55 детей (группа 1.2 – 51,9%) в возрасте 1–9 лет, среди них 56 мальчиков и 50 девочек. Под наблюдением также находились 100 подростков, болеющих ОРВИ и гриппом (группа 2 – 100%) в возрасте 10–18 лет с нарушениями средней степени тяжести патологического процесса: 46 из них болели ОРВИ (группа 2.1 – 46%) и 54 пациента болели гриппом (группа 2.2 – 54%) среди них было 55 мальчиков и 45 девочек. Контрольную группу (К1) иммунологических исследований составляли 20 практически здоровых детей в возрасте от 1 до 9 лет, а контрольную группу (К2) составляли 20 практически здоровых подростков в возрасте от 10 до 18 лет.

Дети групп 1.1 и 1.2 получали в комплексном лечении препарат ИМПИФ, а дети 3-й группы (сопоставления, 46 лиц) получала лишь общепринятую медикаментозную терапию. Обследуемые подростки групп 2.1 и 2.2 получали при комплексном лечении препарат ИМППФ, а подростки 4-й группы (сопоставления, 50 человек) лечилась общепринятой медикаментозной терапией. Пациенты, которые находились под наблюдением, были рандомизированы по возрасту, полу, длительности течения заболевания ОРВИ и гриппа. Диагноз патологии ОРВИ и грипп устанавливался экспертным путем с учетом данных анамнеза, результатов клинического и лабораторного обследования.

В качестве базисной терапии с первых часов начала заболевания в возрастных дозировках согласно инструкциям назначались этиотропные противовирусные препараты – ингибиторы нейраминидазы вируса гриппа, а также парацетамол (в качестве симптоматической терапии при высоком температурном синдроме), деконгестанты и противокашлевые препараты (по показаниям).

Пациенты основной группы детей 1–9 лет получали, наряду с базисной, противовирусную и иммуномодулирующую терапию сиропом ИМПИФ, в 100 мл которого содержится 0,32 мг флавоноидов в пересчете на рутин и 0,3 мг карбоновых кислот в пересчете на яблочную кислоту, за 20–30 минут до еды при помощи дозирующей емкости в течение 14 сут. 2 раза в сутки в возрастной дозировке согласно инструкции.

Пациенты основной группы детей 10–18 лет получали препарат ИМППФ в виде капель в течение 14 дней за 10–15 минут до еды в возрастной дозировке соответственно инструкции к препарату.

ИМПИФ и ИМППФ – новые оригинальные противовирусные и иммуномодулирующие препараты, которые нормализуют клеточный иммунитет, повышают миграцию и кооперацию Т- и В-лимфоцитов и фагоцитарную активность макрофагов, а также стимулируют процессы клеточного деления и дифференцировки, обладают широким спектром

противовирусной и антиоксидантной активности, имеют апоптозомодулирующие свойства.

В экспериментальных исследованиях установлено, что мишенями для фармакологического действия флавоноидов являются клетки фагоцитарной системы: моноциты/макрофаги и нейтрофилоциты, функциональная активность которых играет ведущую роль в выработке интерферона и активно влияет на показатели клеточного и гуморального иммунитета [1, 2, 4].

С помощью метода проточной цитометрии показано, что препараты ИМПИФ и ИМППФ при 37°C взаимодействуют практически со всеми клетками иммунной системы: лимфоцитами, нейтрофилами и моноцитами, но внутрь клетки проникает только в нейтрофилы и моноциты и практически не поступает в лимфоциты [1, 5].

При взаимодействии с нейтрофилами и макрофагами/моноцитами отмечается существенная активация функциональной активности этих клеток, которая характеризуется усилением синтеза цитокинов и стимуляцией процессов фагоцитоза [1].

При взаимодействии с мононуклеарами периферической крови здоровых доноров флавоноиды ИМПИФ и ИМППФ индуцируют синтез моноцитами цитокинов, при этом важно отметить, что индуцирование продукции цитокинов происходит в данном случае только при их начальных низких или средних уровнях; в то же время при начальных повышенных уровнях цитокинов ИМПИФ и ИМППФ не оказывают влияния на их продукцию или даже несколько снижают ее.

Другой особенностью иммунокорректирующего действия препаратов ИМПИФ и ИМППФ является усиление синтеза α -интерферона мононуклеарами периферической крови доноров [4, 5].

При взаимодействии с мононуклеарами периферической крови человека ИМПИФ и ИМППФ усиливают цитотоксичность NK-клеток, но только в тех случаях, если эта цитотоксичность была изначально снижена [4].

Важно подчеркнуть, что в целом эффекты ИМПИФ и ИМППФ относительно иммунной системы являются иммуномодулирующими, то есть зависимыми от начального состояния ее функциональной активности.

Кроме иммуномодулирующего, они обладают выраженными детоксицирующими, антиоксидантными, апоптозомодулирующими и мембраностабилизирующими эффектами [1, 2, 5]. Совокупность этих свойств делает ИМПИФ и ИМППФ незаменимыми препаратами в комплексном лечении и профилактике ОРВИ и гриппа.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении эффективности влияния препаратов ИМПИФ и ИМППФ на состояние клеточного иммунитета у пациентов обеих групп констатировано, что в начале исследования у них была типичная картина заболевания, которая характеризовалась внезапным началом, выраженным синдромом общей интоксикации (сильная головная боль, ломота во всем теле, бессонница, бред, тошнота, рвота, выраженная тахикардия, частота дыхания более 28 в минуту, болезненный кашель, боли за грудиной, общая слабость и головокружение). Для наблюдаемых пациентов также были типичными психоэмоциональные расстройства,

которые характеризовались симптоматикой астеничного или депрессивного характера. Поэтому среди субъективных симптомов доминирующими были постоянное ощущение усталости, которое наблюдалось у всех обследованных и не исчезало после отдыха; общая слабость и выраженное недомогание, которое отмечалось у подавляющего большинства пациентов. Характерным являлось наличие повышенной раздражительности, выраженной эмоциональной лабильности, снижения аппетита, тупой диффузной боли в мышцах и в суставах, которые усиливались после физической нагрузки. В начале исследования было установлено, что в первые дни лечения в обеих группах пациентов отмечалось существенное снижение количества циркулирующих Т-лимфоцитов (CD3⁺), то есть Т-лимфопения, уменьшения количества Т-хелперов/индукторов (CD4⁺ клеток) и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 (Th/Ts); в то же время уровни Т-супрессоров/киллеров (CD8⁺) и В-клеток (CD22⁺) у большинства пациентов были в пределах нормы (табл. 1, 2).

Следовательно, в начале проведенного исследования у пациентов с ОРВИ и гриппом (так как грипп также относится к острым респираторным вирусным заболеваниям) отмечались четко выраженные на-

Таблица 1
Показатели клеточного звена иммунитета у пациентов с ОРВИ и гриппом до начала лечения (X±Sx) у детей от 1 до 9 лет

Иммунологические показатели	Норма	Дети (1-я группа)		Группа сравнения 3 (n=46)
		1.1 (n=51)	1.2 (n=55)	
CD3+, %	68,2±2,3	50,4±2,1*	51,2±2,2*	49,4±2,1*
г/л	1,3±0,04	0,81±0,03*	0,82±0,03*	0,71±0,03*
CD4+, %	4,8±1,6	39,1±1,8*	38,3±1,7*	34,1±1,8*
г/л	0,86±0,03	0,56±0,03*	0,56±0,03*	0,56±0,03*
CD8+, %	1,9±1,1	18,8±1,2*	17,3±1,3*	18,8±1,2*
г/л	0,43±0,02	0,35±0,02*	0,36±0,02*	0,35±0,02*
CD4/CD8	2,0±0,002	1,61±0,02*	1,58±0,02*	1,71±0,02*
CD22+, %	21,1±1,2	23,6±1,3*	23,8±1,4*	22,6±1,3*
г/л	0,2±0,02	0,38±0,02*	0,38±0,02*	0,38±0,02*
РБТЛ на ФГА, %	68,5±2,5	40,6±2,1*	41,1±2,2*	39,6±2,1*

Примечание: * – вероятность различий относительно нормы P<0,05.

Таблица 2
Показатели клеточного звена иммунитета у пациентов с ОРВИ и гриппом до начала лечения (X±Sx) у подростков от 10 до 18 лет

Иммунологические показатели	Норма	Подростки (2-я группа)		Группа сравнения 4 (n=50)
		2.1 (n=46)	2.2 (n=54)	
CD3+, %	69,2±2,3	52,2±2,2*	53,2±2,2*	50,2±2,2*
г/л	1,3±0,04	0,91±0,03*	0,92±0,03*	0,84±0,03*
CD4+, %	45,8±1,6	35,3±1,7*	36,3±1,7*	37,3±1,7*
г/л	0,86±0,03	0,58±0,03*	0,56±0,03*	0,59±0,03*
CD8+, %	22,9±1,1	17,3±1,3*	18,3±1,3*	17,3±1,3*
г/л	0,43±0,02	0,36±0,02*	0,38±0,02*	0,39±0,02*
CD4/CD8	2,0±0,002	1,59±0,02*	1,58±0,02*	1,60±0,02*
CD22+, %	22,1±1,2	23,9±1,4*	26,8±1,4*	24,8±1,4*
г/л	0,42±0,02	0,39±0,02*	0,40±0,02*	0,37±0,02*
РБТЛ на ФГА, %	69,5±2,5	42,1±2,2*	43,1±2,2*	43,1±2,2*

Примечание: * – вероятность различий относительно нормы P<0,05.

рушения со стороны иммунологического статуса, которые можно охарактеризовать как иммунодефицитное состояние с относительным супрессорным вариантом, то есть с дефицитом циркулирующих Т-хелперов/индукторов (CD4⁺) и снижением показателя CD4/CD8 – коэффициента, который отзеркаливает соотношение Th/Ts и имеет название иммунорегуляторного индекса. При повторном проведении иммунологических тестов после завершения нашего исследования было установлено, что в 1-й и 2-й основных группах, которые получали лечение с включением препаратов ИМПИФ и ИМППФ отмечено существенное улучшение картины иммунологических показателей (табл. 3).

Действительно, у этих пациентов была отмечена ликвидация Т-лимфопении, повышение до уровня ниже предела нормы содержания лимфоцитов (Т-хелперов/индукторов) и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 (табл. 3).

В группе сопоставления также отмечалась позитивная динамика со стороны иммунологических показателей, однако существенно менее выраженная.

Поэтому после завершения лечения у пациентов группы сопоставления количество Т-лимфоцитов (CD3⁺ клеток) оставалось достоверно ниже как граничного значения нормы, так и относительно аналогичного показателя в основной группе. Уровень CD3⁺ клеток в относительном измерении у пациентов группы сопоставления был в среднем в 1,3 раза меньше нормы (P<0,05) и в абсолютном подсчете в 1,4 раза меньше нормы (P<0,05). Количество лимфоцитов было в среднем в группе сопоставления в этот период обследования в 1,2 раза меньше нормы в относительном измерении (P<0,05) и в 1,32 раза – в абсолютном (P<0,05).

Кроме количественных характеристик показателей клеточного звена иммунитета у пациентов были изучены также функциональные показатели, характеризующие активность Т-клеток, в частности РБТЛ (реакция бластотрансформации лимфоцитов) на ФГА (фитогемаглютинин).

Таблица 3
Показатели клеточного звена иммунитета у пациентов с ОРВИ и гриппом после завершения лечения (X±Sx)

Иммунологические показатели	Норма	Группы обследованных пациентов					
		Дети (1-я группа)			Подростки (2-я группа)		
		1.1 (n=51)	1.2 (n=55)	Группа сравнения 3 (n=46)	2.1 (n=46)	2.2 (n=54)	Группа сравнения 4 (n=50)
CD3+, % г/л	69,2±2,3 1,3±0,04	69,4±2,2** 1,28±0,04**	64,2±2,1** 0,92±0,03**	49,2±2,1 0,92±0,03	69,4±2,2** 1,28±0,04**	64,2±2,1** 0,92±0,06**	54,2±2,1 0,92±0,036
CD4+, % г/л	45,8±1,6 0,86±0,03	45,2±1,5** 0,84±0,03**	41,1±1,6*** 0,65±0,03**	38,1±1,6 0,65±0,03	45,2±1,5** 0,84±0,03**	42,1±1,6** 0,65±0,03**	38,1±1,6 0,65±0,03
CD8+, % г/л	22,9±1,1 0,43±0,02	22,8±1,2** 0,42±0,02**	21,2±1,3*** 0,36±0,02**	19,2±1,3 0,36±0,02	22,8±1,2** 0,42±0,02	21,8±1,3** 0,36±0,02**	20,2±1,3 0,36±0,02
CD4/CD8	2,0±0,002	1,98±0,03**	1,8±0,02**	1,7±0,02	1,98±0,03**	1,8±0,02**	1,6±0,02
CD22+, % г/л	22,1±1,2 0,42±0,02	21,5±1,3** 0,42±0,02**	22,8±1,4** 0,39±0,02**	19,8±1,4 0,37±0,02	22,0±1,3** 0,42±0,02**	21,8±1,4** 0,39±0,02**	20,8±1,4 0,39±0,02
РБТЛ на ФГА, %	69,5±2,5	66,8±2,3**	59,1±2,5**	51,1±2,5	65,8±2,3**	58,1±2,5**	51,1±2,5

Примечание: ** – вероятность различий после лечения P<0,05.

Таблица 4.1

Показатели ФАМ у обследованных пациентов (дети) с ОРВИ и гриппом до и после лечения, $X \pm Sx$

Показатели ФАМ	Здоровые люди, n=20	Группы обследованных пациентов					
		Дети (1-я группа)					
		1.1 (n=51)		1.2 (n=55)		Группа сравнения 3 (n=46)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ПФ, %	60,3±2,1	50,8±0,05*	59,6±0,04**	49,4±0,03*	58,5±0,01**	51,8±0,05*	58,5±0,01
ФЧ, усл. ед.	9,2±0,5	5,4±1,6*	8,6±1,8**	6,2±1,4*	8,9±1,3**	5,9±1,6*	6,9±1,3
НСТ-тест, %	30,7±0,4	18,2±0,6*	27,5±0,8**	19,5±0,4*	28,8±0,9**	18,2±0,6*	18,8±0,9

Таблица 4.2

Показатели ФАМ у обследованных пациентов (подростки) с ОРВИ и гриппом до и после лечения, $X \pm Sx$

Показатели ФАМ	Здоровые люди, n=20	Группы обследованных пациентов					
		Подростки (2-я группа)					
		2.1 (n=46)		2.2 (n=54)		Группа сравнения 4 (n=50)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ПФ, %	60,3±2,1	52,8±0,05*	58,4±0,01**	53,8±0,05*	59,5±0,01**	49,8±0,05*	50,5±0,01
ФЧ, усл. ед.	9,2±0,5	5,6±1,6*	6,1±1,3**	6,9±1,6*	8,9±1,3**	6,0±1,6*	7,9±1,3
НСТ-тест, %	30,7±0,4	19,2±0,6*	20,8±0,9**	18,7±0,6*	28,8±0,9**	17,2±0,6*	18,8±0,9

Примечания:

* – достоверность показателей ФАМ до лечения по отношению к контрольным показателям, $P < 0,05$;** – достоверность показателей ФАМ после лечения по отношению к контрольным показателям, $P < 0,05$.

Установлено, что к началу проведения лечения показатель РБТЛ в основной группе был в 1,7 раза меньше нормы ($P < 0,05$), а в группе сопоставления – в 1,68 раза ($P < 0,05$). В то же время достоверной разницы между показателями РБТЛ в этих группах не было обнаружено. У пациентов 1-й и 2-й групп, которые дополнительно получали препараты ИМПФИ и, соответственно, ИМППФ, отмечено повышение показателя РБТЛ в среднем в 1,6 раза относительно исходного уровня ($P < 0,05$) и достижение нижнего предела нормы ($P < 0,05$). У пациентов группы сопоставления детей и подростков в этот период обследования показатель РБТЛ хотя и вырос относительно исходного значения в 1,25 раза ($P < 0,05$), однако оставался достоверно ниже нормы – в 1,35 раза.

При изучении показателей ФАМ (табл. 4.1, 4.2) было доказано, что к началу лечения в основной группе пациентов у детей и подростков было иммунодефицитное состояние, особенно показателей фагоцитоза: снижение ФЧ в 2,2 раза, ФИ – в 1,9 раза, ИП – в 2,6 раза.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в начале проведенного исследования у пациентов было выявлено существенное угнетение фагоцитарной реакции. После окончания лечения в 1-й и 2-й основных группах отмечалось повышение показателей ФАМ относительно нижних граничных значений показателей физиологической нормы. Поэтому в контрольных группах на момент окончания проведения базисной терапии сохранялась достоверная разница изучаемых показателей, особенно это касается фазы переваривания ФАМ. При использовании препаратов ИМПИФ и ИМППФ на фоне традиционной терапии у пациентов с ОРВИ и гриппом прослеживалась нормализация показателей фагоцитоза по сравнению с пациентами контрольных групп, получавших базисную терапию.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе проведенного клинического и иммунологического исследования данные позволяют считать, что с точки зрения доказательной медицины применение препаратов ИМПИФ и ИМППФ способствует улучшению как субъективной, так и объективной клинической симптоматики среди обследованных пациентов с ОРВИ и гриппом, – как у детей (в возрасте 1–9 лет), так и у подростков по сравнению с пациентами контрольных групп, что в целом характеризовалось ликвидацией или уменьшением выраженности интоксикационных, астеновегетативных симптомов, а также признаков обострения хронического воспалительного процесса в различных органах и системах.

Улучшение клинического состояния пациентов, принимающих препараты ИМПИФ и ИМППФ, происходит на фоне нормализации (или выраженной тенденции к ней) показателей клеточного иммунитета.

Исходя из полученных нами иммунологических данных, можно считать этиопатогенетически обоснованным и клинически перспективным включение современных противовирусных препаратов ИМПИФ и ИМППФ в комплекс лечения и профилактики пациентов с ОРВИ и гриппом.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bilovol O., Kravchun P., Babadzhan V., Kuznecova L. (2011) *Klinichna imunologiya ta alergologiya* [Clinical Immunology and Allergology]. Kharkiv: Grief. (in Ukrainian).
2. Kazmirchuk V., Koval'chuk L. (2006) *Klinichna imunologiya ta alergologiya* [Clinical Immunology and Allergology]. Vinnicya: Nova kniga. (in Ukrainian).
3. Kuznecova L., Babadzhan V., Frolov V. (2012) *Klinichna ta laboratorna imunologiya* [Clinical and Laboratory Immunology]. Kiev: Polygraph Plus. (in Ukrainian).
4. Kuznecova L. (2008) *Allergologiya* [Allergology]. Kiev. (in Ukrainian).
5. Kuznecova L., Babadzhan V., Harchenko N. (2013) *Imunologiya: Nacional'nij pidruchnik* [Immunology: National tutorial]. Kiev: Merk'yuri-Podillya. (in Ukrainian).

Поступила / Received: 17.08.2017

Контакты / Contacts: kuznetsova_jarisa@ukr.net