

# СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТЕФЛАЗИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С TORCH-ИНФЕКЦИЕЙ

Ф.М. Шамсиев, Н.Х. Мирсалихова, К.И. Алимova, Д.П. Таджиханова  
РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз

**Резюме.** Целью работы являлась оценка состояния иммунной системы детей с бронхолегочной патологией, ассоциированной с TORCH-инфекцией, в динамике лечения Протефлазидом. Сравнительный анализ по основным параметрам иммунной системы показал, что включение Протефлазида в комплекс лечения по новой схеме способствует более быстрому улучшению клинико-иммунологической динамики, корректируя нарушенные звенья иммунитета.

**Ключевые слова:** иммунная система, ассоциированная с TORCH-инфекцией бронхолегочная патология, иммунокорректор, Протефлазид.

## Введение

Сложность борьбы с ОРЗ и пневмониями человека, прежде всего, заключается в их полиэтиологичности. Исключительно разнообразные по клинической картине, эти заболевания могут быть вызваны возбудителями самой различной природы — вирусами, бактериями, риккетсиями, микоплазмами, хламидиями и др. К сожалению, до настоящего времени еще нет оснований считать, что знания, накопленные в области изучения этиологии ОРЗ и пневмоний, полностью отражают истинную картину явления. Весьма значительная часть пневмоний у детей все еще этиологически не диагностируется и представляет собой область пристального внимания исследователей, непрерывно предпринимающих все новые и новые попытки расшифровать природу и взаимосвязи возбудителей этих инфекций.

В клиническом плане еще в 30–40-х годах XX века все большее число исследователей стали выделять среди форм пневмоний отдельную, весьма значительную, группу, характеризующуюся выраженной спецификой клинического течения.

Проблема TORCH-инфекции до сих пор остается недостаточно изученной. Многообразие этиологических агентов, а также путей и факторов передачи возбудителей, обуславливают их широкую распространенность среди населения всего мира, что затрудняет контроль над этими заболеваниями, они наносят огромный экономический ущерб и уносят жизнь многих людей. Большинство исследований по TORCH-инфекции, к сожалению, не могут дать адекватного заключения о полученных результатах. Таким образом, данная проблема нуждается в значительном и более детальном изучении с использованием современных лабораторных методов диагностики и анализе полученных результатов, а также в адекватном лечении данных состояний.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение показателей иммунной системы детей с бронхолегочной патологией, ассоциированной с TORCH-инфекцией, в динамике лечения препаратом «Протефлазид».

## Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 169 больных детей (52% мальчиков и 48% девочек) с острой пневмонией в возрасте от 3-х дней жизни (на момент начала лечения) до 6 лет. Все дети находились на обследовании и лечении в отделении пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови всех детей определяли G, M-антитела к вирусам.

Методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в крови определяли ДНК вирусов. Участие бактериальных возбудителей на фоне бактериальных инфекций контролировалось бактериологическими исследованиями мазков из зева количественным методом.

Дети были разделены на две группы. Первую группу составили 82 больных ребенка (25 новорожденных, на момент начала лечения в возрасте от 3-х дней жизни до 3-х месяцев; 57 детей в возрасте от 3-х месяцев до 6-и лет), получавших Протефлазид по старой схеме:

- новорожденные от 0 до года — по 1-й капле в сутки;
- дети от 1 года до 2-х лет — по 1-й капле 2 раза в сутки;
- от 2-х до 4-х лет: первая неделя — по 1-й капле 2 раза в сутки, со второй недели — по 2 капли 2 раза в сутки;
- дети от 4-х до 6 лет получали Протефлазид по схеме: первая неделя — по 2 капли 3 раза в сутки, со второй недели — по 3 капли 3 раза в сутки.

Длительность приема основного курса составляла 4–5 недель, отмена следовала после постепенного снижения дозировки. Через один месяц курс повторяли.

Вторую группу составили 87 детей (26 новорожденных, на момент начала лечения в возрасте от 3-х дней жизни до 2-х месяцев; 61 ребенок в возрасте от 3-х месяцев до 7-и лет), к базисной терапии которых был подключен Протефлазид по новой схеме. Прием препарата начинался с минимальной суточной дозировки 1 капля в сутки, повышаемой до терапевтической дозировки в течение 2–4-х дней.

Терапевтическую дозировку повышали от 1–2-х капель в сутки (в 1–2 приема) в первую неделю жизни; до 2–3-х капель в сутки (в 2–3 приема) во вторую неделю; в третью неделю жизни до 2–4-х капель в сутки (в 2–3 приема) и в четвертую неделю 3–5-и капель в сутки (в 2–3 приема). Далее, до одного года, дозировка повышалась на 1 каплю в сутки каждые 2 месяца.

Таким образом, дети от 1-го года до 2 лет получали 8–12 капель в сутки (в 2–3 приема); от 2–3 лет получали 12–14 капель в сутки (в 2–3 приема); от 3-х до 5-и лет получали 14–16 (в 2–3 приема); от 5-и до 7-и лет получали 16–18 капель в сутки (в 2–3 приема).

Основной курс составил 5–6 месяцев, далее дозировка снижалась. Постепенное снижение дозы после основного курса проводилось медленно, по 1 капле в неделю до полной его отмены, что способствовало мягкому снижению влияния препарата на организм и благоприятно сказывалось на состоянии иммунной системы.

В состав препарата «Протефлазид» входят флавоноидные гликозиды, содержащиеся в диких злаковых расте-

Показатели иммунной системы у обследованных детей (M±m)

Иммунологические параметры	Контрольная группа	До лечения (n=169)	После лечения	
			I группа	II группа
CD3+, %	54,3±1,2	43,0±1,1*	47,6±1,3*	51,0±1,6**
CD3+, абс.	1387±83	1608±79*	1401±48**	1438±54**
CD20+, %	24,3±1,1	38,3±1,6*	36,6±0,8	28,0±1,1**
CD20+, абс.	683±74	1786±54*	1532±27**	844±37**
CD4+, %	32,6±1,4	26,8±0,9*	27,0±1,1*	31,6±1,2**
CD8+, %	18,5±1,0	26,7±0,8*	27,1±1,2*	20,3±1,2**
CD16+, %	9,7±0,5	17,8±1,3*	16,4±1,2	12,5±0,9**
ФАН, %	56,6±1,8	41,0±0,5	47,5±1,2**	52,0±1,8**
IgA, мг/%	124±11	76±5,9*	79,7±6,3*	100±10**
IgM, мг/%	87±6,1	63±4,5*	65±7,4*	82±6,2**
IgG, мг/%	899±23	645±22*	640±31	965±45**

Примечание: \* значения достоверны по сравнению с контрольной группой; \*\* значения достоверны по отношению к группе до лечения (p<0,05–0,001).

ниях (разработчик ООО «НПК Экофарм», Украина, Киев; производство ОАО «Фитофарм», Украина, Артемовск).

Базисная терапия включала в себя антибактериальную (в основном макролиды), симптоматическую терапию (противокашлевые, отхаркивающие, антигистаминные препараты).

Для оценки клинической эффективности использования препарата изучалась динамика изменения ряда факторов клеточного и гуморального иммунитета у данного контингента детей.

Контрольную группу составили 35 практически здоровых детей того же возраста.

Иммунологические исследования проводились путем изучения количественного определения лимфоцитов с фенотипом CD3, CD4, CD8, CD16, CD20 с помощью моноклональных антител серии LT (Институт иммунологии АНРУЗ, ТОО «Сорбент», Москва, Россия). Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли с использованием латексных частиц (1,5 микрон) производства Российского НИИ биологического приборостроения (Москва). Концентрацию иммуноглобулинов определяли общеизвестным методом радиальной иммунодиффузии по Mancini et al., 1961 (моноспецифические сыворотки института им. Н.Ф. Гамалеи, Москва). Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ.

### Результаты исследования и их обсуждение

По результатам исследования, у наблюдаемых детей превалировали цитомегаловирус в сочетании с герпесом (50%), цитомегаловирус (34,6%), микоплазма (26,4%), цитомегаловирус в сочетании с микоплазмой (19,2%), цитомегаловирус в сочетании с уреоплазмой (12,6%).

Анализ анамнестических данных по бронхолегочной патологии показал, что частые ОРВИ встречались у 100% больных, неоднократно переносили пневмонию 56,6% детей. В общей сложности, количество детей с отягощенным по бронхолегочным заболеваниям анамнезом составило 100%. Среди фоновых состояний у детей превалировали анемия (94%), аллергические диатезы (32%), гипотрофии (48%).

Основными жалобами были повышение температуры тела (100%), понижение аппетита (95%), обструктивный синдром (58%), слабость (86%), снижение веса (75%), кашель (75%).

Острое начало заболевания зарегистрировано у 27 (15,97%) детей, у остальных 142 (84,03%) детей отмечались предшествующие ОРВИ. Клиническая картина острой внебольничной пневмонии характеризовалась преобладанием среднетяжелых форм болезни —

121 (71,59%) ребенок, тяжелое течение зарегистрировано у 47 (27,8%) детей. Выраженные катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей выявлены у большинства больных — 118 (69,82%), у 10 (5,9%) — диагностирован острый гайморит, у 2 (1,18%) — острый отит.

Анализ клинической эффективности включения Протефлазида в комплексную терапию детей с бронхолегочной патологией по новой схеме позволил установить, что данный препарат оказывает благоприятное действие на течение заболевания. При сравнении клинических данных на фоне лечения Протефлазидом во второй группе и в группе сравнения было установлено, что продолжительность лихорадочного периода во второй группе детей была достоверно меньше (на 2–3 дня). При рецидивирующем стоматите отмечалось достоверное ускорение сроков эпителизации слизистой оболочки ротоглотки. У больных в более короткие сроки купировались проявления интоксикации, уменьшалась длительность сухого и влажного кашля (2,6±0,4; 5,0±0,2 дня соответственно) по сравнению с детьми контрольной группы (3,1±0,2; 6,2±0,4 дня соответственно, p<0,05), снижение температуры и улучшение общего состояния в первые 1–2 дня от начала лечения. Длительность заболевания сократилось до 8,2±0,3 дня по сравнению с контрольной группой (p<0,05). Катамнестические наблюдения показали положительное влияние Протефлазида, которое было отмечено и родителями ребенка: уменьшилась плаксивость, раздражительность, улучшился аппетит, нормализовался сон, уменьшилась потливость.

При изучении параметров иммунной системы у больных детей через 1 месяц после терапии были выявлены существенные однонаправленные изменения в общем числе Т-лимфоцитов, включая иммунорегуляторные субпопуляции (p<0,05) (табл.). У 53% обследованных наблюдалось повышение относительного уровня В-лимфоцитов (CD20+) в 1,6 раза, а абсолютное — в 2,2 раза. Известно, что абсолютное содержание В-лимфоцитов весьма лабильно и изменяется в соответствии с колебаниями лейкоцитов периферической крови. Для обследованной группы больных детей было характерно повышенное содержание CD8+-клеток в 1,44 раза (p<0,05) на фоне явного недостатка Т-хелперов/индукторов (p<0,05).

Нарушение клеточного звена иммунитета сопровождалось снижением фагоцитарной активности нейтрофилов в 1,4 раза (p<0,01). Анализ данных гуморального звена иммунитета у больных детей показал достоверное снижение уровня иммуноглобулинов G, A и M по сравнению с данными контрольной группы (p<0,05). Обследование больных детей через 1 месяц после проведенного лечения показало, что включение в общепринятую терапию препарата «Протефлазид» по новой схеме способствовало количественному изменению изученных параметров.

Так, во второй группе детей достоверно возросло число CD3-лимфоцитов ( $p < 0,001$ ). Несмотря на то, что число CD3-лимфоцитов достоверно возрастает и в первой группе больных детей, нормализации эти значения не достигли. Известно, что НК-клетки обладают способностью секретировать ряд цитокинов, благодаря чему участвуют в регуляции реакций гуморального и клеточного иммунитета, а также гемопоэза, контролируют рост и дифференцировку стволовых кроветворных клеток. У больных детей CD16-клеток в 1,8 раза превышал контрольные значения ( $p < 0,01$ ). Проведенная иммунокоррекция способствовала достоверному снижению количества CD16-клеток. Показатели гуморального иммунитета (количество CD20<sup>+</sup>-клеток, уровни IgA, IgM и IgG), а также фагоцитарная активность лейкоцитов у этих больных детей приближались к контрольным значениям.

Полученные результаты свидетельствуют об иммунокорректирующих свойствах Протефлазида. Наши данные согласуются и дополняют современные представления по иммуностимулирующему действию Протефлазида на систему иммунитета при герпесвирусной инфекции. Сравнительный анализ влияния проводимой терапии показал, что во II-й группе обследованных больных выявлено больше значений, направленных на восстановление изучаемых параметров, в сравнении с детьми I-й группы, что свидетельствует о преимущественной эффективности комплексной терапии с применением иммунокорректора Протефлазида по новой схеме.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о значительной патогенетической роли

иммунных нарушений в процессе формирования острой пневмонии, ассоциированной с TORCH-инфекцией. Сложность патогенеза, каскадность патологических процессов и многообразие механизмов реализации, а также глубина иммунных повреждений указывают на необходимость включения препарата с иммунокорректирующим и противовирусным эффектом в схемы лечения пневмоний у детей.

### Выводы

1. Включение в комплексную терапию пневмонии, ассоциированной с TORCH-инфекцией, препарата «Протефлазид» является не только обоснованным и эффективным, но и безопасным.

2. Рекомендуемая схема лечения (с более высокой дозировкой, чем применяемая нами ранее, и более длительным приемом препарата — 5–6 месяцев) является более эффективной в восстановлении функционирования нарушенных звеньев иммунной системы и снижении титров антител IgG TORCH-инфекции, чем при применении меньших дозировок Протефлазида в более короткий период времени.

3. Применение препарата Протефлазид по новой схеме обуславливает длительную ремиссию и, таким образом, демонстрирует не только более выраженный терапевтический, но одновременно и стойкий противорецидивный эффект.

4. Доказано, что двойное (иммунокорректирующее и противовирусное) действие Протефлазида усиливается при применении по новой схеме.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Заплатников А. Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей : автореферат дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук / А. Л. Заплатников. — М., 2003. — 48 с.
2. Крамов И. М. Герпесвирусная инфекция / И. М. Крамов. — М. : МИА 2004. — 120 с.
3. Сепиашвили Р. И. Физиологические основы функционирования новой субпопуляции лимфоцитов-ЕКТ / Р. И. Сепиашвили, И. П. Балмасова / Аллергология и иммунология. — 2005. — Т. 6, № 1. — С. 14–22.
4. Фирас Зей До Протефлазид в комплексном лечении вирусных инфекций / Фирас Зей До, Б. Д. Луцки, С. А. Сорокивська // Физиология и патология иммунной системы. — 2004. — Т. 6, №1.
5. Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы / Р. М. Хаитов. — М., 2005. — 375 с.

### СТАН ІМУННОГО СТАТУСУ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТЕФЛАЗИДУ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ДІТЕЙ З БРОНХОЛГЕНЕВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ, АСОЦІЙОВАНОЮ З TORCH-ІНФЕКЦІЄЮ

*Ф.М. Шамсієв, Н.Х. Мирсаліхова, К.І. Алімова, Д.П. Таджіханова*

**Резюме.** Метою роботи була оцінка стану імунної системи дітей з бронхолегеневою патологією, асоційованою з TORCH-інфекцією, у динаміці лікування Протефлазидом. Порівняльний аналіз за основними параметрами імунної системи показав, що включення імунокоректора Протефлазиду за новою схемою у комплекс лікування сприяє швидшому покращенню клініко-імунологічної динаміки, коригуючи порушені ланки імунітету.

**Ключові слова:** імунна система, асоційована з TORCH-інфекцією бронхолегенева патологія, імунокоректор, Протефлазид.

### STATE OF THE IMMUNE STATUS AND EFFECTIVENESS OF PROTEFLAZID IN THE COMPLEX THERAPY OF CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY ASSOCIATED WITH TORCH-INFECTION

*Shamsiev F.M., Mirsalihova N.H., Alimova K.I., Tadzhihanova D.P.*

**Summary.** The aim of the work was to evaluate the immune status of children with bronchopulmonary diseases associated with TORCH-infection, in the dynamics of treatment by Proteflazid. Comparative analysis of the basic parameters of the immune system has shown that the inclusion of Proteflazid by the new scheme in the complex treatment contributes to a more rapid improvement of clinical and immunological dynamics resolving the impaired immunity.

**Key words:** immune system associated with TORCH-infection, bronchopulmonary pathology immunocorrector, Proteflazid.