

# КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА УКРАИН У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ БРОНХОЛЕГОЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В. Казмирчук, Н. Гуменюк, М. Мирошникова, Д. Плахотная  
Национальный медицинский университет им. А.А.Богдана-Хмельницкого, Киев

**В** Украине отмечается значительный рост числа заболеваний, обусловленных приобретенными иммунодефицитами. Наиболее часто они встречаются у детей и проявляются преимущественно инфекционным синдромом [1]. Выявление детей с иммунодефицитными заболеваниями на основании клинико-анамнестических критериев, предложенных ВОЗ (1997), является задачей участковых педиатров и специалистов узкого профиля [2, 3]. В то же время клинические иммунологи должны верифицировать иммунодефицитные заболевания, разрабатывать тактику индивидуальной иммунотерапии и иммуноорбизитации, а также мониторировать состояние больного [4].

Сотрудники кафедры клинической иммунологии и аллергологии НМУ занимаются проблемой иммунодефицитной патологии на протяжении 7 лет. За это время, на основании данных более чем о 7,5 тыс. пациентов, была создана классификация дисфункций иммунной системы [5], выявлены наиболее характерные маркеры иммунодефицитов, предложены клинико-анамнестические и лабораторные критерии выявления разных типов иммунодефицитов, разработаны схемы терапии пациентов с дефицитами гуморального звена. Нами было установлено, что в настоящее время в Украине у детей наиболее часто (41%) встречаются иммунодефицитные заболевания преимущественно клеточного звена иммунитета (CD3 и CD16), которые в 74% случаев проявляются рецидивирующей бронхолегочной патологией [6].

Иммунотерапия детей с данными

заболеваниями является сложной задачей, поскольку, во-первых, стимуляция незрелой иммунной системы может привести к срыву регуляторных механизмов; во-вторых, большинство иммуноглобулиновых препаратов, зарегистрированных в Украине, влияет преимущественно на фагоцитарное звено иммунитета и на антителопродукцию. Что касается тимических препаратов, то их использование ограничено в связи с распространением прионовых инфекций [7, 8].

Таким образом, возникла необходимость разработки схемы иммунотерапии детей с рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями с использованием препарата, не оказывающего выраженного иммуностимулирующего эффекта и влияющего преимущественно на клеточный иммунитет. По данным ранее проведенных исследований, препарат Украин в эксперименте на лабораторных животных [9] и *in vitro* [10, 11] оказывал иммуномодулирующий эффект, заключающийся в нормализации показателей клеточного иммунитета (CD3, CD16). Ранее [11] было проведено изучение влияния препарата Украин на клинические и иммунологические показатели у 20 детей с рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями [12]. Было установлено, что Украин приводил к улучшению клинического состояния детей и оказывал противовоспалительный эффект. Однако поскольку количество обследованных пациентов не было достаточным для установления статистических закономерностей динамики иммунологических показателей, исследования препарата Украин были продолжены.

Целью данного исследования было повышение эффективности терапии пациентов с рецидивирующими неспецифическими заболеваниями бронхолегочной системы при использовании иммуномодулирующего препарата Украин.

**Основные задачи исследования:**

1. Изучить влияние Украин на динамику клинических показателей у детей с рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями.
2. Исследовать иммунологические показатели до и после терапии Украинном.
3. Изучить функцию внешнего дыхания до и после терапии Украинном.
4. Разработать рекомендации по использованию препарата Украин у детей с рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями.

## Материалы и методы исследования

Было проконсультировано и обследовано 40 детей, направленных на вышеуказанную кафедру по поводу рецидивирующих бронхолегочных заболеваний. Эти дети предварительно неоднократно были обследованы, в результате чего у них было установлено наличие иммунодефицитного заболевания. Возраст детей составлял от 7 до 18 лет, девочек было 18, мальчиков – 22. Диагноз рецидивирующего бронхита был установлен у 26 детей, у 14 было 2 и более пневмонии на протяжении 2 и более лет.

У 9 детей, преимущественно подросткового возраста, также отмечали проявления синдрома хронической усталости (СХУ): длительный субфебрилитет, выраженная общая слабость в течение более 6 мес., плохой

ночной сон, эмоциональная нестабильность, с периодическим возникновением депрессии, снижение памяти, хронический фарингит, увеличение и чувствительность передне- и заднешейных лимфатических узлов, отсутствие альтернативных причин для развития СХУ. Наиболее частой сопутствующей патологией были заболевания пищеварительного тракта - у 34 детей и ЛОР-органов - у 22.

Дети были консультированы иммунологами до, во время и после окончания терапии препаратом Украин. Катамнестическое наблюдение проводилось ежеквартально, иммунологическое обследование - до и после лечения. Иммунологическое обследование включало:

- общеклинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы;
- определение количества Т- и В-лимфоцитов (процентное и абсолютное) с использованием моноклональных антител к поверхностным дифференцировочным антигенам и подсчетом на клеточном сортере (CD3, CD4, CD8, CD16, CD27);

- определение уровня основных классов сывороточных иммуноглобулинов G, M, A проводилось с помощью простой радиальной иммунодиффузии по методу Mänchilö;

- определение фагоцитарной активности нейтрофилов;

- подсчет числа (процентного и абсолютного) больших гранулярных лимфоцитов, отражающего содержание естественных киллеров, проводилось двукратно, до и через 7 дней после окончания терапии Украинном

Спирометрия (автоматизированный комплекс для исследования функции внешнего дыхания "Пульмоаналит-1 002") включала регистрацию максимальной емкости легких на выдохе и на выдохе (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), максимальной

вентиляции легких за минуту (МВЛ); максимальной объемной скорости на уровне выдоха 25, 50, 75% ФЖЕЛ (МОС 25, МОС 50, МОС 75) и проводилась также двукратно, одновременно с иммунологическим обследованием.

Препарат вводился согласно разработанной ранее схеме [1] внутримышечно 1 раз в 4 дня в 17.00, учитывая, что иммунная система работает в противофазе с корой надпочечников, в разовой дозе 2,5 мг, курс состоял из 8 инъекций.

В зависимости от уровня поражения иммунной системы, дети при поступлении в стационар были распределены следующим образом (рис. 1).

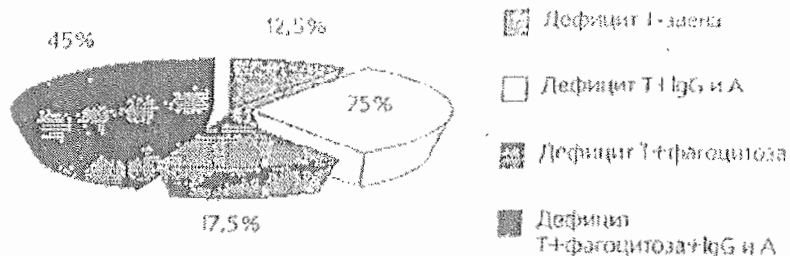


Рис. 1. Распределение детей с рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями в зависимости от звена поражения иммунной системы

Следует отметить, что дети, страдающие СХУ, наиболее часто имели сочетание дефицита Т-клетки и фагоцитоза. Что касается уровня натуральных киллеров (НК), то у 50% детей отмечалось их повышение, у 25% - их дефицит.

### Результаты исследования и их обсуждение

При анализе клинических данных мы использовали следующие пока-

затели: общее самочувствие, психоэмоциональное состояние, двигательная активность, эпизоды ОРВИ на фоне терапии Украином, количество рецидивов бронхита и пневмоний в течение года после лечения (катамнестическое наблюдение до даты, табл. 1).

Из табл. 1 видно, что препарат Украин эффективен в отношении астенодепрессивного синдрома, сопутствующего рецидивирующим и хроническим бронхолегочным заболеваниям. При анализе клинических показателей на фоне лечения получены следующие данные: увеличение самочувствия - у 62,5% детей; нормализация психоэмоционального

статуса - у 52,6%, улучшение двигательной активности - у 70%, увеличение продолжительности эпизодов ОРВИ и отсутствия бактериальных осложнений у 62,5% детей. У всех 9 пациентов, имевших симптомы СХУ, общее состояние нормализовалось.

При катамнестическом наблюдении 20 детей были получены следующие данные, на протяжении года рецидивов бронхита не отмечалось, ОРЗ и ОРВИ протекали без осложне-

Таблица 1  
Динамика клинических показателей у детей с рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями на фоне терапии Украином

Показатель	До терапии, n=40 (%)	После терапии, n=40 (%)
Наличие самочувствия	16 (40)	6 (15)
Наличие психоэмоционального состояния (сон, концентрация внимания, настроение)	19 (47,5)	9 (22,5)
Наличие двигательной активности	10 (25)	3 (7,5)
Продолжительность ОРВИ	2 нед и более	5-7 дней
Количество детей с осложнениями ОРВИ и необходимость антибактериальной терапии	16 (40)	6 (15)

ний и не требовали назначения антибактериальных препаратов.

В табл. 2 приведены данные о динамике иммунологических показателей при лечении препаратом Украина.

было возможности провести статистическую обработку данных. В настоящей статье мы хотим отразить динамику показателей функции внешнего дыхания (табл. 1) и про-

тельно, препарат никакого влияния на нее не оказывал. У детей с СХУ не только нормализовались показатели ФЖЕЛ и исчезла обструкция на уровне крупных бронхов (ОФВ<sub>1</sub>, МОС 25), но и увеличилась максимальная вентиляция легких.

Также приведены несколько клинических примеров, демонстрирующих клиническую эффективность препарата Украина.

**Большая Д., 12 лет.** Обратилась на кафедру с жалобами на повышенную утомляемость на протяжении последнего года, длительный субфебрилитет, периодическую головную боль, а также боль и царапание в горле, болезненные ощущения в отдельных группах мышц и нарушение сна. При физикальном исследовании выявлено лишь незначительное увеличение шейных и подчелюстных лимфоузлов, т.е. не было установлено объективных причин изложенных жалоб. При помощи иммунологического обследования было выявлено угнетение клеточного звена иммунитета. На основании полученных дан-

Показатели клеточного иммунитета (%) у детей с рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями до и после терапии Украином

Показатель	До терапии, n=48 (М±m)	После терапии, n=40 (М±m)
CD3	55,69±0,92	61,2±1,33*
CD4	40,23±0,93	37,11±2,18*
CD8	20,59±0,51	20,43±1,0
CD16	19,09±0,75	18,29±1,16
CD22	18,37±0,66	16,14±1,31

\* - p < 0,05.

Как видно из приведенных данных, после лечения достоверно повысился уровень CD3+ лимфоцитов (Т-клеток), за счет CD4+ (Т-хелперов), в то время как количество CD8+ лимфоцитов (Т-цитотоксических клеток), CD16+ (натуральных киллеров) и CD22+ клеток (В-лимфоцитов) достоверно не изменилось. Достоверное повышение CD3+ лимфоцитов было у 14 детей (35%), CD4+ - у 17 (42,5%). При нормальном и повышенном уровне Т-лимфоцитов и их субпопуляций препарат Украина не оказывал стимулирующего действия.

Результаты влияния Украина на показатели гуморального иммунитета приведены на рис. 2.

Произошло достоверное повышение уровня IgG, который был снижен у 20 детей (50%) до лечения, остальные показатели достоверно не изменились.

У 9 детей с симптомами СХУ до лечения Украином дефицит Т-клеточного звена сочетался с достоверно сниженным показателем фагоцитоза (45±5,2%, при норме 70±10%). После лечения показатели фагоцитоза у данной группы детей достоверно повысились до нормы.

В предыдущих исследованных показало, что препарат Украина улучшает функцию бронхиального аппарата (вспирометрия) не только у многих, а у большинства детей на-

иллюстрировать самые красочные клинические примеры.

У обследованных детей до лечения отмечались преимущественно рестриктивные нарушения (снижение ФЖЕЛ) и обструктивные на уровне крупных бронхов (ОФВ<sub>1</sub>, МОС 25). После лечения эти показатели достоверно повысились, что свидетельствует о противовоспалительном эффекте препарата Украина. Изначально обструкция на уровне мелких бронхов у детей отсутствовала и, следова-

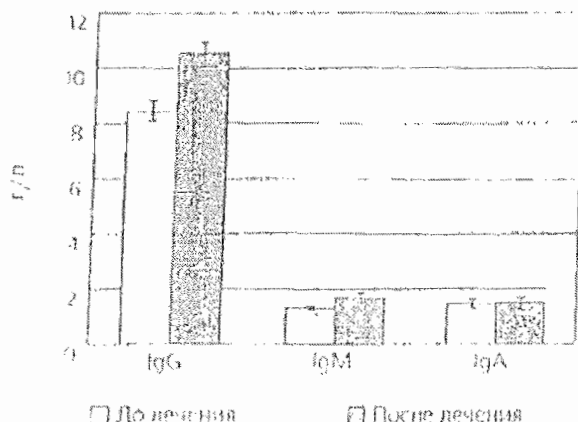


Рис. 2. Динамика показателей гуморального звена иммунитета (г/л) у детей с рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями на фоне лечения Украином

Таблица 3  
Показатели функции внешнего дыхания (% по отношению к возрастной норме) у детей с рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями до и после лечения Украином (n=40)

Показатель	ФЖЕЛ	ЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub>	МОС 25	МОС 50	МОС 75	МВЛ
До лечения	66,19±2,8	31,9±4,2	65,5±11,8	32,6±7	57,3±6,5	114,2±15,5	45±19
После лечения	70,5±2,8	63,4±7,9	81,5±16,5	60,6±9*	61,9±11,6	106,5±8,9	58,3±1

\* - p < 0,05

ных был сформулирован диагноз СХУ и назначено лечение Украинном. После терапии по вышеприведенной схеме удалось ликвидировать головные боли, улучшить сон, повысить психоэмоциональный тонус и успешность обучения ребенка. При иммунологическом обследовании отмечалась нормализация показателей клеточного звена иммунитета. Данные о показателях внешнего дыхания у пациентки до и после терапии Украинном приведены в табл. 4.

**Больной К., 5 лет.**

С раннего возраста страдал рецидивирующим бронхитом, неоднократно переносил бронхопневмонии. На фоне проявлений бронхита с 3-летнего возраста у ребенка стали возникать приступы экспираторной одышки, в связи с чем был установлен диагноз бронхиальной астмы. Заболевание не поддавалось коррекции при помощи традиционной терапии. При анализе семейного анамнеза установлено, что у родственников пациента в нескольких поколениях по обеим линиям астматических проявлений не отмечалось. При иммунологическом исследовании было выявлено дефицит Т-лим-

фоцитов и IgG. После курса лечения Украинном приступы бронхиальной астмы не наблюдались, согласно иммунологическим данным, произошла нормализация показателей Т-клеток и IgG.

Данные показателей внешнего дыхания пациента до и после терапии Украинном приведены в табл. 5.

### Выводы

1. Применение препарата Украинном в целях иммунореабилитации у детей с рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями приводило к выраженному положительному клиническому эффекту.

2. Получена достоверная модуляция клеточного звена иммунитета (CD3+ Т-лимфоцитов) преимущественно за счет субпопуляции CD4+ Т-клеток.

3. Выявлено достоверное улучшение функции внешнего дыхания за счет повышения форсированной жизненной емкости легких и увеличения объема форсированного выдоха.

4. Таким образом, на основании клинических перкуторно аускультативных, иммунологических и пневмометрических исследований

впервые получены достоверные данные о нормализующем влиянии препарата Украин на функцию бронхолегочной и иммунной систем у детей.

### Литература

1. *Аллергическая иммунология и аэроаллергия* / Под ред. Л.М. Висера. М.: Медицина, 1994. - Ч. 1. - 310 с.
2. *Структура вторичной иммунной недостаточности (протокол диагностики и лечения)* / И.И. Ульянова, Т.Л. Ващенко, Б.В. Писаренко, Н.Х. Сетяшкова // Иммунология. - 2001. - № 5. - С. 8-9.
3. *Настежук И.В.* Аутоиммунные заболевания пациентов со вторичными иммунодефицитами: обзор литературы, обзор исследований в отношении синдрома вируса бактериальной инфекции // International Journal on Immunorehabilitation. - 2000. - Vol. 2. - № 1. - С. 81-86.
4. *Харитон Р.М., Писаренко Б.В.* Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение // Иммунология. - 1999. - № 1. - С. 14-17.
5. *Калыфирук В.В.* Личні клінічні імунологічні параметри дітей з вторичними імунними недостатками, їх клінічна класифікація // Актуальні проблеми клінічної вірусології та алергології. - 1996. - Вип. 1, № 1. - С. 51-57.
6. *Дришак Н.А., Калыфирук В.В.* Вторичные иммунодефицитные заболевания у детей (описание клинических случаев) // Проблемы стоматологии та медичини. - 2002. - Т. 6. № 5. - С. 15-19.
7. *Дришак Г.П.* Иммунодефициты. - Одесса: Астропринт, 1999. - 604 с.
8. *Настежук И.В.* Препараты иммунореабилитации больных со вторичными иммунодефицитами // International Journal on Immunorehabilitation. 1998. - № 2. - С. 40-45.
9. *Дослідження впливу фізичної активності тренувань України в експерименті* / Ю.А. Ціришев, С.Д. Велдєж, Н.М. Христюк, С.В. Мартыненко, Г.Г. Калыфирук // Вісник Українського товариства алергологів. - 2001. - № 1. - С. 22-26.
10. *Спосіб визначення чистоти плазми та лімфоцитів в імунномодуляторі групі пептидів фенілаланінової кислоти* / Н.К. Калыфирук, Ч.Г. Вельжко, А.А. Андрушук, З.П. Пелтєвич, Г.П. Крамарук // Лік. дело. - 1985. - № 3. - С. 169-171.
11. *Калыфирук В.В., Дришак Н.А.* Клінічні ефекти препарату Украин у дітей з рецидивними бронхолегочними захворюваннями // Лік. Україн. - 2003. - № 4. - С. 40-42.
12. *Доклад Российской патентной комиссии. Способ иммулоферонотерапевтического лечения детей с заболеваниями* № 17259/А, от 17.06.02.

Таблица 4  
Динамика показателей внешнего дыхания у больной Д. до и после лечения

Показатель, ед. измерения	Фактическое значение до лечения	Возрастное значение	Фактическое значение после лечения
ЖЕЛ, мл	952	2220	1032
ФЖЕЛ, мл	1646	2590	1865
ПЭС, мл/с	1001	5080	2430
МОС 25, мл/с	1477	4516	2403
МОС 50, мл/с	1562	3122	1896
МОС 75, мл/с	1188	1620	1133

\* - p < 0,05.

Таблица 5  
Динамика показателей внешнего дыхания пациента К. до и после лечения

Показатель, ед. измерения	Фактическое значение до лечения	Возрастное значение	Фактическое значение после лечения
ЖЕЛ, мл	1164	1201	1716
ФЖЕЛ, мл	1037	1676	1156
ПЭС, мл/с	2149	3175	2936
МОС 25, мл/с	1896	3057	2533
МОС 50, мл/с	1291	2133	1612
МОС 75, мл/с	801	1067	1133

\* - p < 0,05