

Т.В. Шальнева, Н.А. Быстрова, А.И. Конопля, А.Л. Локтионов
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ
ПРИМЕНЕНИЯ ДЕРИНАТА
У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ БРОНХИТОМ**

Каф. биохимии ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Росздрава»

Резюме. Рецидивирующий бронхит вызывает повышение концентрации провоспалительных цитокинов и компонентов комплемента, активности нейтрофилов периферической крови и снижение функциональных резервов этих клеток. Традиционная фармакотерапия обладает частичным корригирующим эффектом. Ингаляционное и ректальное применение дерината в сочетании с традиционным лечением обладает выраженной противовоспалительной активностью, нормализует количество нейтрофильных гранулоцитов и их функциональную активность. Микроклизмы с деринатом, по сравнению с ингаляциями не оказывают влияние на отдельные показатели кислородзависимой активности полиморфноядерных лейкоцитов.

Ключевые слова: рецидивирующий бронхит, деринат, иммунокоррекция.

Актуальность. Рецидивирующим бронхитом страдает 3/1000 детей в возрасте от 1 до 15 лет вне зависимости от пола ребенка. Эта патология чаще регистрируется у пациентов от 3 до 7-8 лет, но с возрастом удельный вес рецидивирующего бронхита в структуре респираторной патологии снижается в связи с трансформацией большинства случаев в хронический бронхит, бронхиальную астму и хронические обструктивные заболевания легких [2]. Причиной развития рецидивирующего бронхита является реинфицирование через непродолжительное время за счет инфекционных процессов, протекающих в верхних дыхательных путях [5, 6].

Рецидивирующие респираторные заболевания включают разнообразную по этиологии группу инфекций, однако, в большинстве случаев вызываются вирусами, иногда в ассоциации с микроорганизмами, колонизирующими верхние дыхательные пути. Реже причиной рецидивирующих респираторных заболеваний у детей могут быть хламидии, микоплазмы, патогенные грибки и др. микроорганизмы [4]. При этом, особую роль в развитии рецидивирующего бронхита играет вторичная иммунная недостаточность, так как окончательная элиминация патогенного микроорганизма обеспечивается адекватным нормальным иммунным ответом. В связи с этим, иммуномодулирующая терапия должна занимать важное место в лечении заболеваний респираторного тракта у детей [7].

В качестве иммуномодуляторов в условиях иммунопатологии используются препараты различных фармакологических групп, различные способы и методы их введения, однако, среди этого множества, благодаря спектру своей биологической активности интерес представляет препарат деринат. Основными способами его введения являются внутримышечное и интраназальное [1], но, учитывая болезненность процедуры при первом способе введения и недостаточную эффективность второго, перспективным является возможность его использовать в составе ингаляций и микроклизм.

Цель исследования – изучить сравнительную эффективность различных способов введения дерината при рецидивирующем бронхите.

Материал и методы исследования. Обследовано 32 пациента в возрасте от 7 до 15 лет (средний возраст составлял 11 лет) педиатрического отделения МУЗ «Детская городская больница» г. Белгорода. В исследуемую группу включались больные с диагнозом рецидивирующий бронхит на основании осознанного информированного согласия родителей или опекунов ребенка. Все больные были разделены на 3 рандомизированные по возрасту и проводимому лечению группы: 1-я (11 пациентов), получавших традиционное лечение (антибиотики, бронхолитики, отхаркивающие, антигистаминные, мембраностабилизаторы, метилксантины, физиолечение); 2-ю группу (11 пациентов), дополнительно получавших ингаляции с деринатом (1,5% - 2,5 мл, с физиологическим раствором 1:1, через 24 часа, №10); в 3-ю группу вошло 10 больных, которые в составе лечения получали микроклизмы с деринатом (1,5% - 5,0 мл с физиологическим раствором 1:2, через 24 часа, №10). Контрольная группа состояла из 10 здоровых доноров-добровольцев.

Фенотип лимфоцитов определялся методом иммуноферментного анализа с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) к структурам CD3 (общие Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксические клетки), CD22 (В-лимфоциты), CD16 (NK-клетки), CD25 (рецептор к ИЛ-2), HLA-DR-клетки (поздние маркеры активации), CD95 (индуктор апоптоза), CD56 (нейтрофильные гранулоциты). Количественная оценка уровней ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, C₃-, C₄-компонентов комплемента, фактора Н, C₁-ингибитора, IgA, М, G в сыворотке крови проводилась с помощью набора реагентов ОАО «Вектор-Бэст». Фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови оценивали по фагоцитарному индексу (ФИ), фагоцитарному числу (ФЧ) и индексу активности фагоцитоза (ИАФ) [3]. Кислородзависимую активность – по спонтанному и стимулированному зимозаном тесту восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-сп. и НСТ-ст.), индексу стимуляции (ИСН) и функциональному резерву нейтрофилов (ФРН) [8].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы (критерии Вилкоксона, Манна-Уитни), параметрический критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение. До лечения в крови детей установлено повышение содержания HLA-DR, CD95 CD56-клеток, концентрации IgA, М, G, ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10, C₃, C₄, C₅-компонентов комплемента, C₁-ингибитора и фактора Н. Число CD3, CD4, CD8, CD25 CD16⁺ и уровень ФНО α не отличались от показателей здоровых доноров (табл.). Таким образом, при рецидивирующем бронхите основные иммунопатологические изменения развиваются в клеточном звене иммунитета, что проявляется в повышении содержания клеток, экспрессирующих поздние маркеры активации, и их готовности к апоптозу. Кроме того, наблюдается

недостаточность нейтрофильного звена антиинфекционной защиты, на фоне выраженного воспаления. Такие изменения могут быть причиной хронизации процесса, так как не позволяют элиминировать возбудителя из организма, или в дальнейшем могут привести к трансформации рецидивирующего бронхита в другие формы бронхолегочной патологии.

Традиционное лечение нормализовало количество HLA-DR и CD56-клеток, концентрацию IgA, ИЛ-1 β , C₃-компонента комплемента, корригировало уровень IgM, ИЛ-8, C₄, C₅-компонентов комплемента, C₁-ингибитора и фактора H, повышало ИЛ-4 и не изменяло содержание CD95, IgG, ФНО α и ИЛ-10 (табл.).

Можно констатировать, что традиционное лечение недостаточно эффективно нормализовало патологические процессы в бронхиальном дереве у детей, так как не приводило к адекватной коррекции иммунных нарушений при рецидивирующем бронхите.

Ингаляции с деринатом нормализовали количество HLA-DR, CD56 и CD95, концентрацию цитокинов, показателей системы комплемента, IgA, повышали количество CD3-, CD4-, CD8-лимфоцитов, корригировали концентрацию IgM, не влияя на количество CD16, CD25-клеток и IgG. Микроклизмы по сравнению с традиционным лечением оказывали более благоприятный эффект, но в отличие от ингаляций, не нормализовали содержание CD95-клеток и не влияли на концентрацию IgA, M и G (табл.).

Клинически у детей с рецидивирующим бронхитом ни в одной группе лихорадки и одышки не было. При проведении лечения по традиционной схеме, симптомы интоксикации наблюдались до 3 дней, кашель отмечался около 10 дней, причем продуктивный появлялся на 5 день от начала лечения. Хрипы аускультативно определялись около 10 дней.

Таблица

Изменение показателей иммунограммы у детей с рецидивирующим бронхитом до и после различных способов лечения.

Показатели	Ед. измер.	Здоровые	Больные рецидивирующим бронхитом			
			До лечения	Традиционное лечение (ТЛ)	ТЛ+ ингал. дерината	ТЛ+ клизмы с деринатом
CD3	%	65,7±4,1	50,4±3,3 ^{*1}	53,7±2,1 ^{*1}	66,1±3,3 ^{*2,3}	58,9±4,0 ^{*2}
	10 ⁹ /л	1,14±0,07	1,17±0,11	0,90±0,15	1,50±0,07 ^{*1-3}	1,33±0,12 ^{*1-3}
CD4	%	46,4±1,8	30,2±1,4 ^{*1}	39,8±2,0 ^{*1,2}	45,1±3,2 ^{*2,3}	47,1±3,9 ^{*2,3}
	10 ⁹ /л	0,81±0,05	0,70±0,09	0,67±0,17	1,03±0,09 ^{*1-3}	1,06±0,08 ^{*1-3}
CD8	%	25,4±1,5	20,1±1,1 ^{*1}	24,1±1,3 ^{*2}	25,0±1,3 ^{*2}	26,2±3,3 ^{*2}
	10 ⁹ /л	0,44±0,02	0,47±0,06	0,40±0,07	0,57±0,02 ^{*1-3}	0,59±0,07 ^{*1-3}
CD16	%	10,4±1,3	9,1±1,1	9,6±1,1	10,5±2,1	10,8±2,0
HLA-DR	%	12,9±1,37	15,6±1,0 ^{*1}	13,2±1,4 ^{*2}	12,7±1,5 ^{*2}	11,9±2,1 ^{*2}
CD56	%	16,6±1,73	20,4±1,3 ^{*1}	17,4±1,21 ^{*2}	16,0±1,3 ^{*2}	15,8±2,1 ^{*2}
CD25	%	8,9±0,33	8,7±0,5	8,4±0,7	7,9±1,3	8,3±1,5
CD95	%	13,8±0,2	17,2±0,3 ^{*1}	18,0±0,7 ^{*1}	14,0±0,3 ^{*2,3}	15,1±0,8 ^{*1-3}
CD22	%	22,1±2,3	20,4±1,7	21,5±1,2	23,8±3,7	20,1±2,5
	10 ⁹ /л	0,38±0,03	0,47±0,09	0,36±0,05	0,54±0,11	0,45±0,07
IgM	г/л	0,83±0,06	1,55±0,08 ^{*1}	1,10±0,16 ^{*1,2}	1,03±0,12 ^{*1,2}	1,41±0,16 ^{*1-4}
IgG	г/л	7,59±0,40	11,25±0,6 ^{*1}	12,61±0,74 ^{*1}	12,60±1,09 ^{*1}	15,49±0,70 ^{*1-4}
IgA	г/л	1,26±0,14	1,98±0,11 ^{*1}	1,20±0,11 ^{*2}	1,23±0,24 ^{*2}	1,84±0,25 ^{*1,3,4}
ФНОα	пкг/мл	4,3±0,7	3,94±0,49	4,8±0,31	5,5±0,37	5,3±0,82
ИЛ-1β	пкг/мл	8,2±1,48	15,1±0,36 ^{*1}	7,8±0,32 ^{*2}	7,1±0,92 ^{*2}	9,3±0,73 ^{*2}
ИЛ-8	пкг/мл	6,3±1,1	19,5±1,3 ^{*1}	15,7±0,21 ^{*1,2}	7,7±1,2 ^{*2,3}	5,4±0,95 ^{*2,3}
ИЛ-4	пкг/мл	59,1±3,7	93,2±5,4 ^{*1}	144,2±10,8 ^{*1,2}	59,8±5,1 ^{*2,3}	49,3±4,7 ^{*2,3}
ИЛ-10	пкг/мл	12,7±1,4	30,9±2,7 ^{*1}	28,7±3,0 ^{*1}	15,3±3,3 ^{*2,3}	14,4±2,1 ^{*2,3}
С ₃	мг/л	63,8±1,9	79,5±2,6 ^{*1}	63,8±1,2 ^{*2}	65,3±1,82 ^{*2}	63,2±2,23 ^{*2}
С ₄	мг/л	9,3±1,2	12,3±1,1 ^{*1}	10,4±1,0	9,0±0,9 ^{*2}	9,1±1,2 ^{*2}
С ₅	мг/л	81,4±4,3	234,6±12,8 ^{*1}	131,7±10,1 ^{*1,2}	90,1±12,3 ^{*2,3}	94,5±10,1 ^{*2,3}
С ₁ -ингибитор	мг/л	189,9±9,4	253,2±8,9 ^{*1}	237,5±5,6 ^{*1,2}	173,1±12,7 ^{*2,3}	187,3±5,9 ^{*2,3}
Фактор Н	мг/л	26,1±2,3	71,4±7,2 ^{*1}	60,0±3,7 ^{*1,2}	30,2±4,1 ^{*2,3}	33,8±6,2 ^{*2,3}
ФП	%	71,1±0,71	82,7±0,87 ^{*1}	71,73±1,45 ^{*2}	70,64±1,73 ^{*2}	70,2±1,99 ^{*2}
ФЧ	абс.	6,55±0,34	9,81±0,36 ^{*1}	7,55±0,55 ^{*2}	8,16±0,73 ^{*2}	7,60±0,37 ^{*2}
ИАФ	–	4,66±0,44	8,17±0,35 ^{*1}	5,42±0,42 ^{*2}	5,76±0,64 ^{*2}	5,33±0,31 ^{*2}
НСТ-сп.	%	9,50±0,34	24,97±0,97 ^{*1}	20,0±0,67 ^{*1,2}	12,64±1,21 ^{*1-3}	19,3±1,93 ^{*1,2,4}
НСТ-ст.	%	41,5±0,67	56,06±1,04 ^{*1}	54,09±0,94 ^{*1}	42,55±1,99 ^{*2,3}	52,6±2,19 ^{*1,4}
ФРН	–	32,0±0,80	31,09±0,84	34,09±0,48	29,91±1,30 ^{*3}	33,3±1,67 ^{*4}
ИСН	–	4,37±0,20	2,25±0,08 ^{*1}	2,7±0,16 ^{*1}	2,37±0,11 ^{*1}	2,73±0,31 ^{*1}

Продолжительность антибактериальной терапии в среднем составляла 10 дней. Включение в традиционное лечение ингаляций с деринатом снижало длительность интоксикационного синдрома до 1-2 дней. Кашель беспокоил детей около 7 суток, причем продуктивный уже был на 3-и. Хрипы выслушивались в среднем 7 дней, а потребность в антибиотиках сократилась до 8 суток. Микроклизмы с деринатом оказались менее эффективными, так как на фоне их применения длительность интоксикации не уменьшалась, составляя 3 дня. Кашель отмечался до 9-10 дней, а продуктивный начинал появляться с 4 дня от начала лечения. Хрипы выслушивались на протяжении 10 суток, а потребность в антибиотиках снижалась до 9 дней.

Выводы. Включение дерината в состав традиционной терапии рецидивирующего бронхита оказывает выраженные иммуномодулирующие эффекты в отношении неспецифической резистентности организма, клеточного звена иммунитета, корригирует цитокиновый дисбаланс, но практически не влияет на измененные показатели гуморального иммунного ответа. При этом, более выраженный клинико-лабораторный эффект оказался у ингаляционного способа применения дерината по сравнению с микроклизмами.

Литература.

1. Колтуков В.К. Упорно рецидивирующая обструкция бронхов у часто болеющих детей раннего возраста без атопии / В.К. Колтуков, В.А. Бычков, Л.Г. Кузьменко // Педиатрия. – 2006. - № 5. – С. 42-47.
2. Медведев А.Н. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза / А.Н. Медведев, В.В. Чаленко // Лабораторное дело. – 1991. – № 2. – С. 19-20.
3. Отчет о применении препарата деринат в педиатрии / Э.Н. Каплина [и др.]. – М., 2004. – 24 с.
4. Самсыгина Г.А. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия / Г.А. Самсыгина, О.В. Зайцева, М.А. Корнюшин // Педиатрия. Приложение. - М., 2000. – 39 с.
5. Самсыгина Г.А. Лечение кашля у детей / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. – 2004. - № 3. – С. 84-92.
6. Середа Е.В. Бронхиты у детей: современные принципы терапевтической тактики / Е.В. Середа // Фарматека. – 2000. - № 11 (62).
7. Тарануха Л.И. Иммунологическая недостаточность как причина и следствие рецидивирующего бронхита / Л.И. Тарануха // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т. 2 (11), № 2-3. – С. 280.
8. Щербаков В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам / В.И. Щербаков // Лабораторное дело. - 1989. – № 1. – С. 30-33.

Abstract

T.V. Shalneva, N.A. Bystrova, A.I.Konoplya, A.L. Loktionov
COMPARATIVE EFFICIENCY OF VARIOUS WAYS
APPLICATIONS DERINAT FOR CHILDREN WITH THE
RELAPSING BRONCHITIS

Kursk state medical university, Biochemistry chair.

The relapsing bronchitis causes rising of concentration of proinflammatory cytokines and components of a complement, activity of neutrophils of peripheric blood and depression of functional reserves of these cells. The traditional pharmacotherapy possesses partial corrective effect. Inhalation and rectal application derinat in a combination to traditional treatment possesses the expressed antiinflammatory activity, normalises quantity of neutrocytes and their functional activity. Microclysters with derinat in comparison with inhalations do not influence separate indicators of oxygen dependent activity of polymorphonuclear leucocytes.

Keywords: a relapsing bronchitis, derinat, an immunocorrection.

Сведения об авторах: Шальнева Татьяна Владимировна врач-педиатр ГУЗ «Детская областная больница» Белгородской области 8(472)55-21-40, 308036, г.Белгород, ул. Губкина, 44; Быстрова Наталья Анатольевна –д.м.н., профессор кафедры биохимии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» 8(4712)58-81-52, 305000, г. Курск, ул. Ватутина 24-17; Конопля Александр Иванович д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры биохимии, проректор по учебной работе Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» 8(4712)58-81-52, 305000, г. Курск, ул. Ватутина 24-17; Локтионов Алексей Леонидович к.м.н., ассистент кафедры хирургических болезней №2 Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», ala-loc@yandex.ru 305040, г. Курск, ул. Косухина 16-938-903-872-2002