Матейко Г.Б., Пылюк И.И.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Ивано-Франковск, Украина

Mateyko G., Pylyuk I.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Современные возможности реабилитации детей, которые часто болеют острыми респираторными заболеваниями: проблемы и пути их решения

Modern Opportunities for Rehabilitation of Children Suffering from Acute Respiratory Diseases Frequently: Problems and Ways of Their Solution

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность профилактики острых респираторных заболеваний (ОРЗ) у часто болеющих детей с использованием препарата глюкозаминилмурамилдипептида и бактериального лизата на основе проведенных клинико-лабораторных исследований.

Материалы и методы. Обследовано 40 детей 3–8 лет, часто болеющих ОРЗ (количество случаев заболевания в течение года – 6 раз и более), которые получали комплексную профилактику в предсезонный и сезонный период повышения заболеваемости. Основную группу составили 20 детей, которые с целью профилактики получали два иммуномодулирующих препарата с различным механизмом действия, а именно глюкозаминилмурамилдипептид и препарат, содержащий лиофилизированный лизат бактерий. Группу сравнения составили 20 детей, получавших профилактику ОРЗ одним иммуномодулирующим препаратом, а именно глюкозаминилмурамилдипептидом. У всех обследованных изучали частоту и длительность заболевания ОРЗ, тяжесть течения, наличие осложнений, потребность в назначении антибиотиков, уровень интерлейкина-2 (ИЛ-2), ИЛ-4, интерферона- γ (ИФН- γ) и бета-2-микроглобулина (β 2-МГ).

Результаты и обсуждение. Профилактика ОРЗ у часто болеющих детей путем одновременного сочетания двух иммуномодулирующих препаратов с различным механизмом действия способствует нормализации показателей содержания цитокинов (повышению уровней ИЛ-2, ИФН- γ , снижению уровня ИЛ-4) и β 2-МГ, что в свою очередь приводит к стойкому снижению в 1,7 раза частоты и в 1,3 раза продолжительности ОРЗ, частоты тяжелых форм заболевания, бактериальных осложнений со стороны лор-органов (синусит, отит) и органов дыхания в 2 раза, а также уменьшению потребности в антибиотиках в 1,8 раза.

Ключевые слова: часто болеющие ОРЗ дети, профилактика.

Abstract

Purpose of the study. To assess the effectiveness of prevention of acute respiratory diseases (ARI) in children who are often ill with the use of glucosaminylmuramyl dipeptide and bacterial lysate on the basis of clinical and laboratory studies.

Materials and methods. We examined 40 children 3-8 years old, often suffering from acute respiratory infections (the number of cases of the disease during the year 6 times or more who received comprehensive prophylaxis in the pre-seasonal and seasonal periods of increased incidence. The main group consisted of 20 children, for the purpose of prophylaxis they received two immunomodulating drugs with different mechanisms of action, namely glucosaminylmuramyl dipeptide and a drug containing lyophilized bacterial lysate. The comparison group consisted of 20 children who received ARI prophylaxis with one immunomodulatory drug, namely glucosaminylmuramyl dipeptide. The frequency and duration of acute respiratory infections, the severity of the course, the presence of complications, the need for antibiotics, the level of interleukin-2 (IL-2), IL-4, interferon- γ (IFN- γ) and beta-2-microglobulin (β 2-MG).

Results and discussion. Prevention of acute respiratory infections in children who are often ill by the simultaneous combination of two immunomodulatory drugs with different mechanisms of action contributes to the normalization of cytokine levels (an increase in the levels of IL-2, IFN- γ , a decrease in the level of IL-4) and β 2-MG, which in turn leads to a persistent 1.7 times decrease in the frequency and 1.3 times of the duration of acute respiratory infections, the frequency of severe forms of the disease, bacterial complications from the ENT organs (sinusitis, otitis media) and respiratory organs in 2 times, as well as a decrease in the need for antibiotics in 1.8 times.

Keywords: children suffering from acute respiratory infections, prevention.

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема ОРЗ у детей является одной из актуальных во всем мире, и их доля у детей младшего возраста составляет до 65%, что является основной причиной обращения к врачу, пропусков посещений детского сада и школы, госпитализации. У каждого десятого ребенка ОРЗ осложняется бактериальными инфекциями верхних и нижних отделов респираторного тракта с формированием в дальнейшем вторичного иммунодефицита [1–4]. Кроме того, прослеживается прямая связь между развитием хронической патологии сердца, легких, почек и других органов в будущем и перенесенными ОРЗ. Частое неоправданное назначение антибиотиков при ОРЗ приводит к выработке резистентности условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав микробиоты человека, нарушая нормальный баланс микрофлоры и облегчая колонизацию патогенами [5, 6].

Несмотря на значительные успехи современной медицины, ОРЗ по-прежнему остаются глобальной проблемой, решение которой требует эффективных подходов к иммунопрофилактике.

На разработку и внедрение новых противовирусных лекарственных средств и вакцин нужно много времени, поэтому актуальным остается совершенствование способов неспецифической активации иммунной системы организма. В норме иммунная система справляется с умеренным количеством возбудителей, однако частые ОРЗ, неблагоприятные

условия внешней среды, частый прием медикаментов (особенно антибиотиков) ослабляют иммунитет, снижая естественную защиту организма [7, 8]. Восстановить иммунную систему, мобилизовать организм для адекватного противодействия патогенам – одна из задач иммунопрофилактики ОРЗ. Однако организация профилактических мероприятий является несколько проблематичной, поскольку не всегда соблюдается режим приема лекарств в амбулаторных условиях, а также необходимо длительное наблюдение за пациентами для адекватной оценки эффективности препаратов [9].

В медицинской практике разработаны многочисленные способы профилактики ОРЗ, которые характеризуются следующими подходами: во-первых, это вакцинация, во-вторых – использование иммуномодуляторов [10]. Назофарингеальная микробиота в общей здоровой популяции представлена потенциально инвазивными бактериями, такими как *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *M. catarrhalis* и *Neisseria meningitidis*. Особенно отчетливо носительство таких микроорганизмов характерно для детей. При изучении микробной колонизации ротоглотки у часто болеющих ОРЗ детей как в период между эпизодами респираторных заболеваний, так и в период ОРЗ выделялись микроорганизмы, которые являются потенциальными возбудителями бактериальных осложнений [11]. Вакцины из условно-патогенных бактерий не только повышают резистентность к конкретному микробу, но и имеют мощный неспецифический иммуномодулирующий и стимулирующий эффект. Это объясняется наличием в их составе липополисахаридов, белков и других веществ – активаторов иммунитета, действующих как адъюванты. Использование бактериальных лизатов стимулирует местный иммунитет слизистых оболочек, продукцию специфических антител за счет вакциноподобного эффекта, повышает функциональную активность неспецифических факторов защиты (секреторного Ig A), макрофагов и цитокинов (ИЛ-2, ИФН- γ) [6].

Особое место занимают препараты мурамилпептидного ряда, под влиянием которого активируется функциональная активность фагоцитов, продукция провоспалительных цитокинов, необходимых для инициации клеточного иммунитета. Глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) относится к иммуномодуляторам последнего III поколения, активирует врожденный и приобретенный иммунитет и оказывает антиинфекционное, противовоспалительное, репаративное, лейкопоэтическое, детоксицирующее и гепатопротекторное действие [12, 13].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность профилактики ОРЗ у часто болеющих детей с использованием препарата глюкозаминилмурамилдипептида и бактериального лизата на основе проведенных клинико-лабораторных исследований.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 40 детей 3–8 лет, часто болеющих ОРЗ (количество случаев заболевания в течение года – 6 раз и более), которые получали комплексную профилактику в предсезонный и сезонный период

повышения заболеваемости ОРЗ (т. е. за 1 месяц до начала сезона и весь сезон, а в условиях Украины с начала сентября до конца марта следующего года). Основную группу составили 20 детей, которые с целью профилактики получали два иммуномодулирующих препарата с различным механизмом действия, а именно глюkozаминилмурамилдипептид по 1 таблетке (1 мг) 1 раз в день в течение 10 дней, повторяя такой курс через каждые 2 месяца (3 курса), бактериальный лизат по 1 капсуле 1 раз в день продолжительностью 10 дней, ежемесячно в течение 3 месяцев. Группу сравнения составили 20 детей, получавших профилактику ОРЗ одним иммуномодулирующим препаратом глюkozаминилмурамилдипептид. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей такого же возраста. У всех обследованных изучали частоту и длительность заболевания ОРЗ, тяжесть течения, наличие осложнений, потребность в назначении антибиотиков. Определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем фирм Orgenium (Финляндия) ИЛ-2, «Вектор Бест» (Россия) – ИЛ-4, ИФН- γ , и Orgentec (Германия) – β 2-МГ в централизованной лаборатории по диагностике ВИЧ-инфекции, токсоплазмоза, венерических заболеваний и вирусных гепатитов областной клинической инфекционной больницы.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Об эффективности профилактики частых ОРЗ у детей обеих групп свидетельствует снижение их частоты в течение года. Так, у детей, получавших профилактику двумя иммуномодулирующими препаратами с различным механизмом действия, частота ОРЗ в течение года снизилась с $8,10 \pm 0,18$ до $4,6 \pm 0,20$ случая против $6,2 \pm 0,18$ случая у детей, получавших в комплексной профилактике один иммуномодулирующий препарат ($p < 0,05$). На фоне иммунореабилитационных мероприятий через 3 месяца количество детей с частыми ОРЗ в обеих группах снизилось и было практически одинаковым – 14 (70,0%) и 16 (80,0%). В основной группе после 6 месяцев профилактики количество детей с частыми ОРЗ составило 8 (40,0%) против 13 (65,0%) в группе сравнения, то есть было в 1,6 раза меньше ($p < 0,05$). Следует отметить, что до 12 месяцев у детей основной группы наблюдалась устойчивая тенденция к уменьшению частоты ОРЗ, в отличие от группы сравнения – соответственно 5 (25,0%) против 11 (55,0%) детей, то есть была в 2,2 раза ниже ($p < 0,01$).

Проведение иммунопрофилактики ОРЗ одним иммуномодулирующим препаратом положительно влияет только на общий неспецифический иммунитет. Известно, что у детей, которые часто болеют ОРЗ, недостаточный местный иммунный ответ слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Поэтому дополнение иммунопрофилактики ОРЗ препаратом на основе бактериальных лизатов наиболее частых возбудителей способствует взаимодействию антигенов с макрофагами MALT-системы респираторного и желудочно-кишечного тракта с последующей их презентацией лимфоцитам, повышает уровень секреторного Ig A, который сохраняется не менее 6 месяцев и тем самым обеспечивает длительный эффект [7].

Комплексная профилактика ОРЗ положительно влияла на среднюю продолжительность эпизода ОРЗ. Так, у детей основной группы

она была $5,95 \pm 0,17$ дня в отличие от группы сравнения – $7,56 \pm 0,15$ дня, то есть в 1,3 раза меньше ($p < 0,05$). Профилактика ОРЗ способствовала росту частоты легких и уменьшению частоты тяжелых форм заболеваний ОРЗ. У 11 (55,0%) детей основной группы наблюдали легкое течение ОРЗ, которое характеризовалось незначительно выраженными катаральным и интоксикационным синдромами, тогда как в группе сравнения они имели место у 8 (40,0%) детей ($p < 0,05$). Среднетяжелое течение с умеренно выраженными клиническими проявлениями диагностировали с почти одинаковой частотой – соответственно у 6 (30,0%) и 7 (35,0%) детей ($p < 0,01$), а тяжелое, которое характеризовалось частым развитием осложнений, в 2 раза реже – у 3 (15,0%) детей основной группы и у 6 (30,0%) детей группы сравнения ($p < 0,05$). Клиническая эффективность профилактических мероприятий подтверждена уменьшением частоты развития осложнений ОРЗ. Так, у детей, которые получали для профилактики ОРЗ два иммуномодулирующих препарата, в отличие от детей, получавших один иммуномодулирующий препарат, осложнения со стороны лор-органов (отит, синусит) регистрировали в 2 раза реже – у 3 (15,0%) против 6 (30,0%) ($p < 0,05$), бронхиты – в 1,7 раза – у 4 (20,0%) против 7 (35,0%) ($p < 0,05$), пневмонии – в 2 раза реже – у 2 (10,0%) против 4 (20,0%) детей ($p < 0,05$). Важно отметить, что детям основной группы реже в 1,8 раза назначали антибиотики, чем детям группы сравнения – соответственно в 6 (30,0%) и 11 (55,0%) случаях ($p < 0,01$).

Анализ показателей иммунной системы детей выявил следующие особенности (см. таблицу). Профилактика ОРЗ у детей обеих групп способствовала повышению уровня ИЛ-2, которое было более выраженное с тенденцией к нормализации в группе детей, получавших два иммуномодулирующих препарата, в отличие от детей, получавших только один, – соответственно с $203,20 \pm 38,21$ до $469,85 \pm 78,44$ пг/мл и с $203,20 \pm 38,21$ до $379,85 \pm 75,41$ пг/мл ($p < 0,001$, $p < 0,05$).

Динамика содержания ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН-γ и β2-МГ в сыворотке крови детей, получавших профилактику частых ОРЗ (M±m)

Dynamics of the content of IL-2, IL-4, IFN-γ and β2-MG in the blood serum of children who received prophylaxis of frequent acute respiratory infections (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Группа сравнения (n=40)		Группа основная (n=40)	
		до	после	до	после
		профилактики ОРЗ		профилактики ОРЗ	
ИЛ-2, пг/мл	512,15±67,26	205,20±40,21*	379,85±75,41* ^о	203,20±38,21*	469,85±78,44 ^{о, Δ}
ИЛ-4, пг/мл	3,11±0,29	10,17±0,41*	5,19±0,62* ^{о, Δ}	10,15±0,3*	3,33±0,22 ^{о, Δ}
ИФН-γ, пг/мл	6,96±0,98	2,90±0,33*	3,98±0,41* ^{о, Δ}	2,91±0,31	5,56±0,53 ^{о, Δ}
β2-МГ, мкг/мл	7,59±0,73	3,02±0,32*	6,32±0,74* ^{о, Δ}	3,01±0,30*	7,53±0,54 ^{о, Δ}

Примечания: * различия вероятны относительно показателя в контрольной группе ($p < 0,05-0,001$); ^о различия вероятны относительно показателя у детей основной группы и группы сравнения ($p < 0,05-0,001$); ^Δ различие вероятно относительно показателя у детей группы сравнения до и после лечения ($p < 0,05-0,001$); ^Δ различие вероятно относительно показателя у детей основной группы до и после лечения ($p < 0,05-0,001$).

Анализ содержания ИЛ-4 после профилактики ОРЗ у детей основной группы свидетельствует о снижении его почти до уровня нормальных величин ($p > 0,1$). У детей группы сравнения уровень ИЛ-4 также снижался, однако оставался в 1,6 раза выше нормы ($p < 0,05$). Содержание в сыворотке крови ИФН- γ после проведенной профилактики ОРЗ у детей основной группы повышалось с $2,91 \pm 0,31$ до $5,56 \pm 0,53$ пг/мл ($p < 0,001$), что соответствует показателям нормы, а у детей группы сравнения – с $2,90 \pm 0,33$ до $4,75 \pm 0,38$ пг/мл, однако не нормализовалось ($p < 0,01$). При исследовании уровня $\beta 2$ -МГ в сыворотке крови установлено, что у детей основной группы его содержание повысилось до нормальных величин ($p < 0,001$), а в группе сравнения, несмотря на рост, нормализации не наблюдалось ($p < 0,05$).

■ ВЫВОДЫ

1. Профилактика ОРЗ у часто болеющих детей путем одновременного сочетания двух иммуномодулирующих препаратов с различным механизмом действия способствует устойчивому снижению частоты и длительности ОРЗ, частоты тяжелых форм заболевания, бактериальных осложнений со стороны лор-органов (синусит, отит), органов дыхания, в том числе пневмонии, уменьшению потребности в антибиотиках за счет активации иммунологического ответа на воспалительный процесс.
2. Профилактика ОРЗ у этих детей способствует нормализации показателей содержания цитокинов (повышению уровней ИЛ-2, ИФН- γ , снижению уровня ИЛ-4) и $\beta 2$ -МГ, что свидетельствует о повышении неспецифической резистентности организма, уменьшении проявлений вторичного иммунодефицита.
3. Профилактика ОРЗ у часто болеющих детей одним иммуномодулирующим препаратом недостаточно эффективна, поскольку осуществляется воздействие только на общий неспецифический иммунитет организма. Назначение таким детям для профилактики ОРЗ второго иммуномодулирующего препарата – лизата бактерий возбудителей ОРЗ – способствует формированию не только общего специфического, но и местного иммунитета слизистых оболочек.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Duka K., Myshyna N., Yefanova A., Pinaieva N. (2016) Osoblyvosti perebihu zakhvoriuvan orhaniv dykhannia u ditei rannoho viku na foni komor bidnykh staniv za umovy yikh rannoi diahnozyky [Features of the course of respiratory organs diseases in young children on the background of comorbid conditions considering their early diagnosis]. *Visnyk naukovykh doslidzhen.*, 1, 1012.
2. Poslova L., Kovalishena O., Sergeeva A., Kvashnina D. (2018) Epidemiologicheskaya otsenka zabolevaemosti ORVI v detskom mnogoprofilnom statsionare [Epidemiological assessment of the incidence of acute respiratory viral infections in a multidisciplinary hospital]. *Detskie infektsii*, 17 (2), pp. 21–28. Available at: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-21-28>.
3. Pikul K., Prilutsky K., Sizova L., Voitenko L., Sosnovska N. Zakhvoriuvani na GRVI na teritorii Poltavskoi oblasti [The incidence of ARVI in the territory of the Poltava region]. *Zbirnyk tez naukovykh robot uchastykiv miznarodnoi nauково-praktychnoi konferentsii "Riven efektyvnosti ta neobhidnist vplyvu medychnoi nauky na rozvytok medychnoi praktyky" 1–2 bereznia 2019*, Kyiv, pp. 46–51. (in Ukrainian)
4. Mogna G., Strozzi G.P. United States Patent, Patent No.: US 9,233,130 B2, Date of Patent: Jan. 12, 2016. *Probiotic bacteria based composition and use thereof in the prevention and/or treatment of respiratory pathologies and/or infections and in the improvement of the intestinal functionality*.
5. Lange K., Buerger M., Stallmach A. (2016) Effects of antibiotics on gut microbiota. *Dig Dis.*, 34, pp. 260–268.

6. Chernishova L. (2018) Rekurentni respiratorni zahvoryuvannya u ditej: algoritm dij likarya (lekciya) [Recurrent respiratory diseases in children: algorithm of doctor's actions (lecture)]. *Sovremennaya pediatriya*, 3 (91), pp. 92–96.
7. Haitov R., Garib F. (2020) *Immunologiya. Atlas* [Immunology. Atlas]. Moscow: GEOTAR-Media, 416 p.
8. Haitov R. (2020) Immunomodulatory: mify i real'nost' [Immunomodulators: myths and reality]. *Immunologiya*, vol. 41, no 2, pp. 101–106. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-1063.
9. Haitov R., Gur'yanova S. (2020) Glyukozaminilmuramildipeptid v terapii i profilaktike infekcionnyh zabolevanij [Glucosaminylmuramyl dipeptide in the treatment and prevention of infectious diseases]. *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*, vol. 9, no 3, pp. 79–86.
10. Lomakina O., Rindina N., Shushlyapin O., Ol'hovs'kij D. (2012) Osnovni principy pryznachennya imunotropnoi terapii. imunoprofilaktika. Immunoreabilitaciya [Basic principles of immunotropic therapy. Immunoprophylaxis. Immunorehabilitation]. *Antimikrobnaya terapiya i pul'monologiya*, 1 (408). Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/30367>
11. Abaturon O., Agafonova O., Babich V., Dityatkovs'kij V. (2016) Novi mozhlivosti likuvannya i profilaktiki respiratornih zahvoryuvan' u ditej [New opportunities for treatment and prevention of respiratory diseases in children]. *Sovremennaya pediatriya*, 1 (73), pp. 93–96. doi: 10.15574/SP.2016.73.93
12. Haitov R., Ataullohanova R., Shul'zhenko A. (eds.) (2018) *Immunotherapy: guide for doctors. 2nd ed.* Moscow: GEOTARMedia. (in Russian).
13. Ushkalova E., Zyryanov S. (2019) Soedineniya na osnove muramilpeptidov v sovremennoj medicine: fokus na glyukozaminilmuramildipeptid [Muramylpeptide-based compounds in modern medicine: focus on glucosaminylmuramyl dipeptide]. *Terapevticheskij arhiv*, 12, pp. 122–129.

Подана/Submitted: 31.08.2021

Принята/Accepted: 30.09.2021

Контакты/Contacts: pediatry_inf@ifnmu.edu.ua, pylyukiryna@ukr.net