

# ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ РЕСПІБРОНУ при гострих обструктивних бронхітах у дітей раннього віку

О.І. СМІЯН, В.В. СЛИВА, О.М. ЄМЕЦЬ, О.О. ПОТАПОВА  
Медичний інститут Сумського державного університету

Проблема гострих запальних захворювань органів дихання, зокрема гострого бронхіту в дітей раннього віку, залишається актуальною у педіатричній практиці у зв'язку зі значною їх поширеністю і стабільним ростом кількості хворих за останні роки [1, 2]. Гострі бронхіти за рівнем захворюваності на них перевищують усі інші інфекції у дітей в 7–7,5 раза та є найбільш частою патологією серед гострих і рецидивуючих захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей [2, 4]. При цьому неспецифічні захворювання легень у дітей несуть у собі загрозу здоров'ю населення майбутнього, тому що патологічні процеси бронхолегеневого апарату у дітей мають тенденцію до хронізації [3].

Сьогодні практично не викликає сумніву той факт, що підвищена частота запальних захворювань та наявність хронічних запальних процесів респіраторного тракту супроводжують порушення імунологічної реактивності [5]. Разом із тим важливим чинником виникнення захворювань органів дихання у дітей раннього віку є онтогенетична особливість їх імунобіологічної реактивності, яка знаходиться в стані розвитку і диференціювання та відрізняється недосконалістю реагування на інфекційні агенти. Для раннього віку характерний виражений функціональний імунodefіцит, який називають імунodefіцитом дозрівання [5].

В останні роки відбувається активний пошук нових принципів діагностики та лікування гострих бронхітів у дітей раннього віку з урахуванням сучасних відомостей про складні патогенетичні й біохімічні процеси, що відбуваються в організмі дитини, зокрема це стосується порушень імунного статусу [6].

Дослідження, проведені в багатьох країнах світу, дозволили розробити і впровадити в широку клінічну практику нові комплексні підходи до лікування і профілактики з використанням імунотропних препаратів спрямованої дії з урахуванням рівня і ступеня порушень в імунній системі. Важливим аспектом у попередженні рецидивів і лікуванні захворювань, а також у профілактиці імунodefіцитів є поєднання базової терапії та раціональної імунокорекції, адже при відсутності імунологічної

підтримки виникає небезпека розвитку рецидиву і загроза переходу захворювання з гострої форми в хронічну. З урахуванням цієї обставини видається доцільною імунотропічна та імунотерапія, зокрема гострих обструктивних бронхітів, за допомогою препаратів, що містять бактеріальні антигени.

Нещодавно фахівцями компанії Lallemand Pharma Int. (Швейцарія), ключовим напрямком діяльності якої є створення імунобіологічних препаратів, на основі інноваційної технології виробництва полівалентного механічного бактеріального лізату (polyvalent mechanical bacterial lysate — PMBL) був розроблений імунотропний Респіброн — єдиний препарат на ринку імунотропних медикаментів, отриманий шляхом механічного лізису, що дозволяє найбільш безпечно і ефективно індукувати утворення специфічних антитіл.

Респіброн містить бактеріальний лізат 13 штамів найбільш поширених патогенних мікроорганізмів, що викликають захворювання верхніх дихальних шляхів: 6 штамів *Diplococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaeanae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridians*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria catarrhalis*.

Даний препарат має подвійний механізм дії: активує неспецифічну резистентність за рахунок мембранних антигенів, які входять до складу препарату, шляхом активізації дендритних клітин, нейтрофілів, макрофагів, NK-клітин, індукції фа-

гоцитозу; активує специфічний імунітет шляхом підвищення рівня продукції ІЛ-2, специфічних сироваткових Іg класів А, G, M і sIgA, активації ефektorних CD4 і CD8, В-лімфоцитів.

Широкий досвід застосування Респіброну дозволяє визначити його як препарат, що забезпечує профілактику розвитку гострих інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів (у тому числі профілактика суперінфекцій при ГРВІ і грипі); ефективність комплексного лікування гострих інфекцій дихальних шляхів (у тому числі в поєднанні з антибактеріальною терапією).

Сублінгвальний шлях введення Респіброну дозволяє забезпечити прямий контакт антигену з імунними клітинами слизової оболонки і сформувати стійкий місцевий імунітет.

Зручність застосування (лише 1 таблетка на добу) і нетривалий курс (10 днів) сприяють високій комплаєнтності пацієнтів: немає необхідності постійно носити препарат із собою, стежити за часом прийому. До того ж упаковка містить 10 таблеток — цієї кількості достатньо на курс лікування.

Метою нашого дослідження було вивчення імунного статусу та оцінка ефективності застосування Респіброну в дітей з гострим обструктивним бронхітом.

## Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 45 дітей віком від 2 до 3 років, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу гострого обструктивного бронхіту. У всіх обстежених пацієнтів були характерними повторні (3 і більше рази на рік) епізоди бронхообструкції на фоні гострих респіраторних захворювань.

Усіх обстежених дітей розподілили на дві групи. І групу становили 15 пацієнтів, хворих на гострий обструктивний бронхіт (ГОБ), які отримували стандартну терапію (муколітичні, бронхолітичні, антигістамін-

ні, антибактеріальні та інші симптоматичні засоби). До ІІ групи входило 15 дітей з ГОБ, до лікування яких разом із базовими засобами було включено імунотропний Респіброн у дозуванні 1 таблетка 1 раз на день. Групу порівняння становили 15 практично здорових дітей відповідного віку.

Вивчення імунного статусу пацієнтів проводилося шляхом визначення вмісту лімфоцитів, Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів, нульових клітин, В-лімфоцитів, фагоцитарного індексу та концентрації імуноглобулінів G, A, M у сироватці крові в динаміці лікування: у 1–2-й день після госпіталізації та в період стабільного покращення загального стану (10–12-й день).

## Результати досліджень та їх обговорення

Результати проведеного дослідження при гострих обструктивних бронхітах дозволяють констатувати значні порушення імунного статусу на початку захворювання порівняно з аналогічними показниками практично здорових дітей. Дані зміни проявлялись пригніченням активності Т-клітинної ланки імунітету, порушенням фагоцитарної активності нейтрофілів та підвищенням активності В-клітинної ланки, з розвитком дімінугоглобулінемії.

Вивчення показників клітинного імунітету на 1–2-й день госпіталізації у дітей з ГОБ встановило виражений дисбаланс його Т- та В-ланок (табл. 1).

Так, аналіз клітинного імунітету в дітей на початку захворювання показав значне вірогідне зниження концентрації лімфоцитів до 39,80 ± 1,42 % щодо показників здорових дітей — 51,13 ± 2,19 % (p < 0,001). Вміст Т-лімфоцитів також вірогідно знижувався та становив 48,66 ± 2,08 % проти 55,24 ± 2,07 % в осіб без патології (p < 0,05). У свою чергу, при вивченні хелперної фракції клітинної ланки імунітету встановлено вірогідні відмінності у вмісті Т-хелперів, що проявлялись зменшенням кількості у хворих на ГОБ до 27,30 ± 0,76 %, на відміну від даних у групі порівняння (36,20 ± 0,85 %) (p < 0,001). Разом із тим питома вага Т-супресорів у сироватці крові характеризувалась зростанням до 26,70 ± 0,77 %, що в 1,3 раза вище щодо показників здорових дітей — 20,95 ± 0,39 % (p < 0,001). Схожі зміни відбувалися і в умісті нульових клітин, концентрація яких у гострому періоді обструктивного бронхіту знаходилась на рівні 20,80 ± 0,62 % та була вірогідно вищою, ніж у групі порівняння — 12,65 ± 0,24 % (p < 0,001). Кількість В-лімфоцитів в перші дні госпіталізації також підвищувалась та становила 23,30 ± 0,65 % проти 19,96 ± 0,42 % у здорових.

Отримані нами дані вказували на порушення фагоцитарного індексу при ГОБ, що проявлялось його вірогідним (p < 0,001) зниженням на початку захворювання до 39,60 ± 1,32 %, тоді як у групі порівняння цей показник знаходився на рівні 56,60 ± 1,44 %.

Під час лікування гострого обструктивного бронхіту відбувалося покращення ланок клітинного імунітету в усіх обстежених дітей, проте в пацієнтів, які приймали Респіброн, динаміка нормалізації показ-

Таблиця 1. Динаміка показників клітинної ланки імунітету при гострих обструктивних бронхітах у дітей залежно від лікування

Імунологічні показники	Практично здорові діти (n = 15)	Група I (n = 15)		Група II (n = 15)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Лімфоцити, %	51,13 ± 2,19	39,80 ± 1,42 P <sub>2-3</sub> < 0,001	41,40 ± 1,46 P <sub>2-4</sub> < 0,01 P <sub>3-4</sub> > 0,05	39,80 ± 1,42 P <sub>2-5</sub> < 0,001	45,40 ± 1,48 P <sub>2-6</sub> < 0,05 P <sub>3-6</sub> < 0,05 P <sub>4-6</sub> > 0,05
Т-лімфоцити, %	55,24 ± 2,07	48,66 ± 2,08 P <sub>2-3</sub> < 0,05	49,20 ± 1,42 P <sub>2-4</sub> > 0,05 P <sub>3-4</sub> > 0,05	48,66 ± 2,08 P <sub>2-5</sub> < 0,05	50,80 ± 0,66 P <sub>2-6</sub> > 0,05 P <sub>3-6</sub> > 0,05 P <sub>4-6</sub> > 0,05
Т-хелпери, %	36,20 ± 0,85	27,30 ± 0,76 P <sub>2-3</sub> < 0,001	32,10 ± 0,75 P <sub>2-4</sub> < 0,001 P <sub>3-4</sub> < 0,001	27,30 ± 0,76 P <sub>2-5</sub> < 0,001	33,60 ± 0,6 P <sub>2-6</sub> < 0,05 P <sub>3-6</sub> < 0,001 P <sub>4-6</sub> < 0,001
Т-супресори, %	20,95 ± 0,39	26,70 ± 0,77 P <sub>2-3</sub> < 0,001	23,60 ± 1,48 P <sub>2-4</sub> < 0,001 P <sub>3-4</sub> < 0,05	26,70 ± 0,77 P <sub>2-5</sub> < 0,001	20,90 ± 0,69 P <sub>2-6</sub> > 0,05 P <sub>3-6</sub> < 0,001 P <sub>4-6</sub> < 0,05
Нульові клітини, %	12,65 ± 0,24	20,80 ± 0,62 P <sub>2-3</sub> < 0,001	15,20 ± 0,51 P <sub>2-4</sub> < 0,001 P <sub>3-4</sub> < 0,001	20,80 ± 0,62 P <sub>2-5</sub> < 0,001	12,70 ± 0,33 P <sub>2-6</sub> > 0,05 P <sub>3-6</sub> < 0,001 P <sub>4-6</sub> < 0,001
В-лімфоцити, %	19,96 ± 0,42	23,30 ± 0,65 P <sub>2-3</sub> < 0,001	21,30 ± 0,55 P <sub>2-4</sub> > 0,05 P <sub>3-4</sub> < 0,05	23,30 ± 0,65 P <sub>2-5</sub> < 0,001	20,40 ± 0,26 P <sub>2-6</sub> > 0,05 P <sub>3-6</sub> < 0,001 P <sub>4-6</sub> > 0,05
Фагоцитарний індекс, %	56,60 ± 1,44	39,60 ± 1,32 P <sub>2-3</sub> < 0,001	45,9 ± 0,9 P <sub>2-4</sub> < 0,001 P <sub>3-4</sub> < 0,001	39,60 ± 1,32 P <sub>2-5</sub> < 0,001	51,53 ± 1,19 P <sub>2-6</sub> < 0,05 P <sub>3-6</sub> < 0,01 P <sub>4-6</sub> < 0,001

Примітки: P<sub>2-3</sub>, P<sub>2-5</sub> — вірогідність розбіжностей між показниками дітей в гострому періоді ГОБ обох груп хворих та практично здорових дітей; P<sub>2-4</sub>, P<sub>3-6</sub> — вірогідність розбіжностей між показниками дітей в періоді реконвалесценції ГОБ обох груп хворих та практично здорових дітей; P<sub>2-5</sub>, P<sub>3-6</sub> — вірогідність розбіжностей між показниками до та після лікування в одній групі; P<sub>4-6</sub> — вірогідність розбіжностей між показниками після проведеного лікування груп I та II.

ників була більш інтенсивною. Так, у дітей І групи спостерігалась тенденція до підвищення вмісту лімфоцитів до  $41,40 \pm 1,46$  % проти  $39,80 \pm 1,42$  % у гострому періоді ( $P > 0,05$ ), а у пацієнтів групи ІІ концентрація лімфоцитів наближалась до показників здорових дітей та становила  $45,40 \pm 1,48$  %, що вірогідно вище, ніж у гострий період ( $P < 0,05$ ). Аналіз вмісту Т-лімфоцитів у динаміці лікування показав, що як при стандартному лікуванні, так і при використанні імуномодулятора відзначалась лише тенденція до підвищення кількості Т-лімфоцитів, яка становила  $49,20 \pm 1,42$  % та  $50,80 \pm 0,66$  % відповідно та не досягала показників здорових дітей. На фоні проведеного лікування гострого обструктивного бронхіту вірогідно підвищувався вміст Т-хелперів — при застосуванні базової терапії їх концентрація становила  $32,10 \pm 0,75$  %, а при використанні Респіброну —  $33,6 \pm 0,6$  % проти  $27,30 \pm 0,76$  % на початку лікування ( $P < 0,001$ ). Аналіз вмісту Т-супресорів показав вірогідне зниження їх концентрації при обох методах лікування, але тільки у хворих, до терапії яких було включено імуномодулятор, він відновлювався до норми. Так, при традиційному лікуванні ГОБ масова частка Т-супресорів характеризувалась вірогідним зниженням до  $23,60 \pm 1,48$  %, а при застосуванні Респіброну — до  $20,90 \pm 0,69$  % на відміну від  $26,70 \pm 0,77$  % у 1–2-й день госпіталізації. У свою чергу, вміст нульових клітин у І групі вірогідно ( $P < 0,001$ ) знижувався і становив  $15,20 \pm 0,51$  %, проте залишався в 1,2 рази вищим, ніж у здорових дітей, а у пацієнтів групи ІІ їх кількість становила  $12,70 \pm 0,33$  % щодо  $20,80 \pm 0,62$  % у гострому періоді ( $P < 0,001$ ), що відповідало показникам здорових дітей. Схожі зміни відбувалися із концентрацією В-лімфоцитів — при традиційному лікуванні їх вміст порівняно з даними на початку лікування знижувався ( $P < 0,05$ ) та знаходився на рівні  $21,30 \pm 0,55$  %, а при використанні Респіброну характеризувався повною вірогідною нормалізацією до  $20,40 \pm 0,26$  % проти  $23,30 \pm 0,65$  % у гострому періоді ( $P < 0,001$ ).

Визначення фагоцитарного індексу під час терапії виявило його підвищення у І групі до  $45,9 \pm 0,9$  % та повне відновлення до значень  $51,53 \pm 1,19$  % у дітей ІІ групи порівняно з даними до лікування ( $39,6 \pm 1,32$  %;  $P < 0,001$ ).

Таким чином, у гострому періоді захворювання спостерігається виражений дисбаланс Т- та В-ланок клітинного імунітету, що підтверджує зниження імунологічної реактивності організму дітей.

Отримані нами результати досліджень при різних методах лікування доводять, що при застосуванні традиційної терапії гострого обструктивного бронхіту в дітей спостерігалось лише покращення всіх показників, проте жоден з них не досягав даних групи порівняння. У свою чергу, включення Респіброну до лікування сприяло більш інтенсивному відновленню, а в деяких випадках повній нормалізації (Т-супресори, нульові клітини, В-лімфоцити, фагоцитарний індекс) ланок клітинного імунітету.

Аналіз гуморальної ланки імунітету дозволив встановити у всіх обстежених дітей наявність вираженої дизімуноглобулінемії в гострому періоді обструктивного бронхіту (табл. 2).

Так, визначення імуноглобуліну G показало його вірогідне зниження на 1–2-й день госпіталізації до  $5,16 \pm 0,15$  г/л щодо даних групи порівняння ( $6,85 \pm 0,18$  г/л;

$P < 0,001$ ). Схожі зміни відбувалися з концентрацією IgA, який на початку лікування знаходився на рівні  $0,46 \pm 0,04$  г/л, що в 1,5 рази нижче, ніж у здорових дітей ( $0,70 \pm 0,03$ ;  $P < 0,001$ ). У свою чергу, вміст IgM у пацієнтів із ГОБ вірогідно підвищувався та становив  $1,23 \pm 0,13$  г/л на відміну від  $0,75 \pm 0,14$  г/л у групі дітей без патології.

У динаміці проведеного стандартного лікування показники гуморального імунітету значно покращувались, проте більш вираженими зміни були при використанні імуномодулятора. Так, відзначалась тенденція до покращення показника імуноглобуліну G під час традиційного лікування ( $6,09 \pm 0,20$  г/л) ( $P > 0,05$ ), тоді як при прийомі Респіброну його концентрація вірогідно ( $P < 0,01$ ) підвищувалась — до  $7,02 \pm 0,21$  г/л та відповідала даним здорових дітей. Найбільш виражені зміни спостерігались у динаміці вмісту IgA, кількість якого у дітей І групи становила  $0,57 \pm 0,07$  г/л щодо даних до лікування ( $0,70 \pm 0,03$  г/л;  $P > 0,05$ ), а у пацієнтів ІІ групи його концентрація вірогідно збільшувалась та становила  $0,93 \pm 0,13$  г/л ( $P < 0,001$ ), що в 1,3 рази вище, ніж у групі порівняння ( $P > 0,05$ ). Дане підвищення концентрації в сироватці крові дітей на фоні терапії з включенням Респіброну можливо, пояснюється місцевими імуномодулюючими властивостями препарату, що призвело до збільшення продукції секреторної фракції IgA — sIgA. У свою чергу, стандартна терапія та лікування з імуномодулятором призвело до вірогідної нормалізації вмісту IgM до  $0,50 \pm 0,16$  г/л та  $0,64 \pm 0,18$  г/л відповідно порівняно з даними при надходженні до стаціонару ( $1,23 \pm 0,13$ ;  $P < 0,01$ ), що свідчить про стихання гостроти інфекційного процесу у хворих дітей.

Таким чином, у гострому періоді обструктивного бронхіту в усіх дітей спостерігалась виражена дизімуноглобулінемія, що проявлялась зниженням концентрацій IgG та IgA на фоні підвищеного вмісту IgM. У динаміці проведеного стандартного лікування всі показники покращувались, тоді як при залученні до терапії Респіброну відбувалась повна вірогідна нормалізація гуморальної ланки імунітету.

Підсумовуючи вищевикладене, необхідно зазначити, що в дітей у гострий період обструктивного бронхіту наявні порушення показників як Т-клітинної, так і В-клітинної та гуморальної ланок імунітету.

Зміни показників імунологічного статусу в дітей з ГОБ, можливо, мають тимчасовий характер. У гострому періоді захворювання досліджувані показники були більш виражені, що обумовлене спотвореним формуванням імунологічної відповіді внаслідок зменшення активності першої лінії імунологічного захисту (зменшення фагоцитарної активності нейтрофілів, зниження експресії Т-хелперів). Разом із цим збільшення рівнів В-лімфоцитів та IgM свідчить про активацію гуморальної ланки імунітету, що направлена на нейтралізацію патогенних чинників.

Наявність відхилень даних імунологічного статусу в дітей з ГОБ у період реконвалесценції, коли клінічні прояви захворювання відсутні, свідчить про те, що регресія цих проявів настає швидше, ніж імунного статусу.

У динаміці лікування ГОБ без використання імуномодулятора показники клітинного та гуморального імунітету покращились порівняно з гострим періо-

**Таблиця 2. Динаміка показників клітинної ланки імунітету при гострих обструктивних бронхітах у дітей залежно від лікування**

Імунологічні показники	Практично здорові діти (n = 15)	Підгрупа І (n = 15)		Підгрупа ІІ (n = 15)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
IgG, г/л	$6,85 \pm 0,18$	$5,16 \pm 0,15$ $P_{2-3} < 0,01$	$6,09 \pm 0,20$ $P_{2-4} > 0,05$ $P_{3-4} < 0,001$	$5,16 \pm 0,15$ $P_{2-5} < 0,01$	$7,02 \pm 0,21$ $P_{2-6} > 0,05$ $P_{2-6} < 0,01$ $P_{4-6} < 0,001$
IgA, г/л	$0,70 \pm 0,03$	$0,46 \pm 0,04$ $P_{2-3} < 0,001$	$0,57 \pm 0,07$ $P_{2-4} > 0,05$ $P_{3-4} > 0,05$	$0,46 \pm 0,04$ $P_{2-5} < 0,001$	$0,93 \pm 0,13$ $P_{2-6} > 0,05$ $P_{2-6} < 0,001$ $P_{4-6} < 0,001$
IgM, г/л	$0,75 \pm 0,14$	$1,23 \pm 0,13$ $P_{2-3} < 0,05$	$0,50 \pm 0,16$ $P_{2-4} > 0,05$ $P_{3-4} < 0,01$	$1,23 \pm 0,13$ $P_{2-5} < 0,05$	$0,64 \pm 0,18$ $P_{2-6} > 0,05$ $P_{2-6} < 0,05$ $P_{4-6} < 0,01$

Примітки: P2–3, P2–5 — вірогідність розбіжностей між показниками дітей в гострому періоді ГОБ обох груп хворих та практично здорових дітей; P2–4, P2–6 — вірогідність розбіжностей між показниками дітей в періоді реконвалесценції ГОБ обох груп хворих та практично здорових дітей; P3–4, P5–6 — вірогідність розбіжностей між показниками до та після лікування в одній групі; P4–6 — вірогідність розбіжностей між показниками після проведеного лікування підгрупи І та ІІ.

дом. Про це свідчило зростання загальної кількості лімфоцитів, Т-лімфоцитів та Т-хелперів, IgA у сироватці крові хворих, паралельно знижувалась концентрація нульових клітин та В-лімфоцитів, IgG, IgM, проте дані показники не досягали значень здорових дітей. Це свідчить про поступове відновлення імунного статусу на фоні стандартної терапії ГОБ. При застосуванні Респіброну нормалізація імунітету відбулась значно інтенсивніше, а концентрація деяких показників Т- і В-ланок клітинного та гуморального імунітету (Т-супресорів, нульових клітин, В-лімфоцитів, фагоцитарного індексу, IgA, IgG, IgM) повністю відповідала віковим нормам.

### Висновки

1. У дітей з гострим обструктивним бронхітом імунний статус на початку захворювання характеризувався вираженим дисбалансом клітинного та гуморального імунітету, що проявлялось пригніченням

активності Т-клітинної ланки, порушенням фагоцитарної активності нейтрофілів та, навпаки, активацією В-клітинної ланки з розвитком дизімуноглобулінемії.

2. При застосуванні традиційної терапії у цій групі дітей спостерігалось лише покращення всіх показників клітинного та гуморального імунітету, проте жоден з них не досягав даних групи порівняння.

3. При застосуванні Респіброну в лікуванні гострого обструктивного бронхіту нормалізація імунітету відбувалась значно інтенсивніше, а концентрація деяких показників Т- і В-ланок клітинного та гуморального імунітету (Т-супресорів, нульових клітин, В-лімфоцитів, фагоцитарного індексу, IgA, IgG, IgM) відповідала віковим нормам.

4. Препарат характеризується високою компліментарністю, добре переноситься хворими та не має побічної дії.

**Список літератури  
знаходиться в редакції**

**РЕСПІБРОН  
RESPIBRON**

**ДОСКОНАЛА СИСТЕМА ЗАХИСТУ**

**НА ТРЬОХ РІВНЯХ**

**ВІД ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ**

**захист від вірусів та бактерій!**

Мілі Хелскаре Лтд., Вальבורгсвік

Продавцями у Україні: СІТДА, м. Київ, вул. Болотницька, 5, каб. 3  
Тел./факс: +38 044 254-01-71, 204-94-76, e-mail: info@sitda.com.ua, http://www.sitda.com.ua