

## ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ОБСТРУКТИВНЫХ БРОНХИТОВ У ДЕТЕЙ С АТИПИЧНОЙ МИКРОФЛОРОЙ

З. Э. Кудратова, Л. А. Мухамадиева, Ж. А. Шамсиев, Б. А. Янгиев

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

**Ключевые слова:** обструктивный бронхит, *M.pneumoniae*, *Ch.pneumoniae*, макролиды, Галавит, лечение.

**Таянч сўзлар:** обструктив бронхит, *M.pneumoniae*, *Ch. Pneumonia*, макролидлар, Галавит, даволаш.

**Key words:** obstructive bronchitis, *M.pneumoniae*, *Ch.Pneumoniae*, macrolides, Galavit, treatment.

Несмотря на многочисленные исследования в области детской пульмонологии, обструктивные бронхиты атипичной этиологии остаются актуальной проблемой для практического здравоохранения. Врачи часто сталкиваются с недостаточно эффективными методами лечения обструктивных бронхитов у детей, которая в свою очередь требует необходимость совершенствования подхода к этиотропной и патогенетической терапии [8,9]. В зависимости от особенностей иммунных реакций организма ребенка, наличие сопутствующей патологии, различных провоцирующих факторов, а также в зависимости от биологических свойств атипичной микрофлоры определяются рост заболеваемости, развитие и исход обструктивных бронхитов [6,7].

### АТИПИК МИКРОФЛОРА БЎЛГАН БОЛАЛАРДА ЎТКИР ОБСТРУКТИВ БРОНХИТНИ ДАВОЛАШ

З. Э. Кудратова, Л. А. Мухамадиева, Ж. А. Шамсиев, Б. А. Янгиев

Самарканд давлат тиббиёт университети, Самарканд, Ўзбекистон

Болалар пульмонологияси соҳасидаги кўплаб тадқиқотларга қарамадан, атипик этиологияли обструктив бронхитлари амалий соғлиқни сақлашнинг долзарб муаммоси бўлиб қолмоқда. Шифокорлар кўпинча болаларда обструктив бронхитни даволашнинг етарли даражада самарали усулларига дуч келишади, бу ўз навбатида этиотроп ва патогенетик терапияга ёндашувни такомиллаштиришни талаб қилади [8,9]. Обструктив бронхит касаллигининг ортиб бориши, ривожланиши ва оқибатини бола организми иммун реаксияларининг ўзига хос хусусиятларига, бирга келадиган патологиянинг мавжудлигига, турли кўзгатувчи омилларга, шунингдек, атипик микрофлоранинг биологик хусусиятларига қараб аниқланади [6,7].

### TREATMENT OF ACUTE OBSTRUCTIVE BRONCHITIS IN CHILDREN WITH ATYPICAL MICROFLORA

Z. E. Kudratova, L. A. Muxamadiyeva, J. A. Shamsiyev, B. A. Yangiyev

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

Despite numerous studies in the field of pediatric pulmonology, obstructive bronchitis of atypical etiology remains an urgent problem for practical healthcare. Doctors often face insufficiently effective methods of obstructive bronchitis treatment in children, which in its turn requires improvement of the approach to etiotropic and pathogenetic therapy [8,9]. Depending on peculiarities of immune reactions of a child's body, presence of concomitant pathology, various provoking factors, as well as depending on biological properties of atypical microflora determine the growth of morbidity, development and outcome of obstructive bronchitis [6,7].

**Введение.** С учетом этиологических факторов заболевания и патогенеза формирования обструктивного бронхита у детей должно проводиться своевременное этиотропное лечение. На сегодняшний день атипичная микрофлора, в частности хламидии и микоплазмы, могут стать причиной развития обструктивных бронхитов, тяжелых вариантов его течения и развития рецидивирующих форм. Как известно, с патофизиологической точкой зрения развитие бронхиальной обструкции у детей преобладают такие признаки как отек воспалительного генеза и гиперсекреция вязкой слизи, которая усугубляет патологический процесс [1,3].

Исходя из этого лечение обструктивного бронхита, должно быть направлено на эрадикацию инфекционного возбудителя.

По данным научно-исследовательских работ Соколовской В.В. (2013) и других зарубежных ученых можно сформулировать план лечения больного обструктивными бронхитами с атипичной микрофлорой у детей. Целесообразно, лечение должно быть построено с учетом возраста ребенка, его предшествующей и сопутствующей патологией, видами микоплазмы, хламидий и нозологической формы заболевания. В существующих стандартах группа макролидов в том числе, кларитромицин включен в лечение инфекций, обусловлен-

ных атипичной микрофлорой. Его можно применять у детей раннего возраста, учитывая тот факт, что они обладают меньшей резистентностью к атипичным микроорганизмам, высокой противомикробной активностью в отношении хламидий и микоплазм. Эти аспекты являются главным преимуществом возможности применения у детей младшего возраста и безопасности макролидов в отношении назначения [2,4,5,8].

**Цель исследования.** Оценить эффективность модифицированной терапии кларитромицина в сочетании с Галавитом в лечении атипичной микрофлоры у детей с ОБ.

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена во 2-й клинике Самаркандского государственного медицинского института и в отделении педиатрии №1, №2 Самаркандского филиала Республиканского центра экстренной медицинской помощи в период 2020-2021гг.

Обследованы 90 детей от 5 месяцев до 6 лет с диагнозом острый обструктивный бронхит (ООБ), у них определялись антитела класса IgM, IgG в различных титрах к *Ch.pneumoniae*, *M.Pneumoniae*.

При постановке диагноза ООБ принимали во внимание данные собранного анамнеза, клинические признаки, результаты лабораторных данных, инструментальные данные обследования больных. Для оценки иммунного статуса детей с острым обструктивным бронхитом применяли иммунологические методы исследования.

Всем больным проведены клиничко-иммунологические, лабораторные и функциональные исследования. Об инфицированности возбудителями персистирующих внутриклеточных инфекций (*Chlamidia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) судили по результатам иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартного коммерческого набора реактивов ХЕМА (Россия) [8].

Для достижения цели и решения поставленных задач нами в зависимости от проведенной терапии дети с обструктивным бронхитом с атипичной микрофлорой были разделены на 4 группы. I группа детей получала стандартную терапию, которая включала муколитики, спазмолитики, по показаниям антибактериальную терапию, иммуномодуляторы. При улучшении состояния дети получали физиотерапию. II группа детей получала стандартную терапию и в качестве антибиотикотерапии был применён 14-членный макролид Кларитромицин. Кларитромицин назначали 1 раз в сутки внутрь из расчета детям 7,5 мг/кг, курс лечения 7 дней. III группа получала стандартную терапию и иммуномодулятор «Галавит». Детям в возрасте от 3х до 6 лет Галавит применялся подъязычно в дозе 1-2 таб ежедневно от 2-х до 4-х раз в сутки, продолжительностью 5 дней, детям от 5 месяцев до 3 лет Галавит применялся в виде свеч 1 раз в день, в течение 5 дней, затем через день ещё 5 свечей. IV группа получала стандартную терапию и 14-членный макролид Кларитромицин и иммуномодулятор Галавит по схеме в зависимости от возраста.

**Результаты и обсуждения.** Данные анализа клинической эффективности дифференцированного лечения больных показали, после проведенного лечения во II группе, в которой дети получали кларитромицин и в IV группе которые также получали кларитромицин и дополнительно Галавит улучшение общего состояния отмечалось на 2 суток раньше чем в I и III группе, которым не был назначен кларитромицин и галавит.

Уменьшение беспокойства детей на 1,5 сутки раньше отмечалось во II (2,55±0,18) и в IV группе (2,45±0,15) ( $p<0,001$ ). Отмечалось снижение температуры тела у детей II (1,95±0,17) и IV (1,80±0,15) группы на 2 сутки после начатого лечения, а в традиционной группе на 4 сутки (4,0±0,20) и в III группе (2,92±0,15) на 3 сутки от начала лечения ( $p<0,001$ ).

В I группе которая получала традиционное лечение кашель был купирован на 12 сутки от начала заболевания (12,38±0,39), в III группе которая получала на ряду с традиционным лечением Галавит, кашель стал редким на 10 сутки (10,38±0,49), на 6-7 сутки у детей II и IV группы которые дополнительно получили Кларитромицин (IV группа еще и Галавит). Таким образом в этих группах кашель был купирован достоверно чаще в более короткие сроки ( $p<0,001$ ).

Таблица 1.

Динамика ликвидации основных клинических симптомов у больных сравниваемых групп.

Показатели	1 группа контроль (n=26)		2 группа (n=20)		3 группа (n=24)		4 группа (n=22)		P1	P2	P3
	М	m	М	m	М	М	М	М			
Кашель (дни)	12,38	0,39	7,35	0,37	10,38	0,49	6,75	0,24	<0,001	<0,001	<0,001
Цианоз (дни)	3,27	0,23	2,78	0,32	2,47	0,21	2,43	0,16	>0,2	<0,01	<0,01
Одышка смешан. (дни)	3,38	0,21	3,20	0,37	2,80	0,29	2,20	0,17	>0,5	>0,1	<0,001
Одышка эксп. (дни)	3,75	0,37	2,67	0,33	3,25	0,22	2,89	0,24	<0,05	>0,2	<0,05
Общее состояние	4,44	0,32	2,85	0,17	3,50	0,21	2,80	0,19	<0,001	<0,02	<0,001
Беспокойство	3,95	0,34	2,55	0,18	3,29	0,15	2,45	0,15	<0,001	>0,1	<0,001
Температура (дни)	4,00	0,20	1,95	0,17	2,92	0,15	1,80	0,15	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: P1, P2, P3 - достоверность различий между контрольной группой и группами 2, 3, 4 соответственно.

Цианоз в I группе на 1,5 сутки дольше держался в отличии от других 3 групп (p<0,01). Экспираторная одышка во II и IV группе достоверно быстрее исчезла раньше, в отличие от I и III группы (таб.1).

Для оценки эффективности лечения мы изучали цитокиновый статус и показатели гуморального иммунитета до и после лечения. После лечения в I группе антитела к *Ch.pneumoniae* IgM (1,10±0,14), во II группе (0,95±0,18), в III группе (1,06±0,12), тогда как в IV группе оно составило (0,59±0,04) что достоверно ниже при сравнении с другими группами (p<0,001)

Не было выявлено отличий антитела IgG к *Ch.pneumoniae* между группами. Антитела IgM к *M.pneumoniae* во всех группах составила 0,91±0,21; 0,93±0,22; 0,94±0,18 (соотв. I,II,III, группы), кроме IV группы которые составили 0,59±0,06. Не были выявлены различия на антитела IgG к *M.pneumoniae* между группами. (таб.2).

Для выявления дифференциальных иммунологических отличий у детей с ОБ микоплазменной и хламидийной инфекции показатели оценивали в возрастном аспекте до и после лечения. В I группе которая получала стандартную терапию у детей в возрасте от 5 мес

Таблица 2.

Сравнительный анализ ИФА хламидийной и микоплазменной инфекций у больных сравниваемых групп в катамнезе.

Показатели в катамнезе	1 группа контроль (n=26)		2 группа (n=20)		3 группа (n=24)		4 группа (n=22)		P1	P2	P3
	М	m	М	m	М	М	М	М			
Хлам Ig M	1,10	0,14	0,95	0,18	1,06	0,12	0,59	0,04	>0,5	>0,5	<0,001
Хлам. Ig G	2,80	0,12	2,72	0,16	2,58	0,22	2,79	0,12	>0,5	>0,5	>0,5
Микоп Ig M	0,91	0,21	0,93	0,22	0,94	0,18	0,59	0,06	>0,5	>0,5	>0,1
Микоп Ig G	2,79	0,22	2,87	0,15	2,72	0,15	2,83	0,12	>0,5	>0,5	>0,5

Примечание: P1, P2, P3 - достоверность различий между контрольной группой и группами 2, 3, 4 соответственно.

до 1 года содержание IgA было в пределах нормы  $0,70 \pm 0,08$ , в то время как у детей от 3 до 6 лет показатели были в пределах нижней границы нормы и эти показатели были статистически достоверно не значимыми ( $P > 0,05$ ) и составили (1-3 года  $0,093 \pm 0,16$ , от 3-6 лет  $0,96 \pm 0,14$ ). В этой группе содержания IgA у детей в возрасте от 5 мес до 6 лет после лечения почти не изменились (рис. 1,2,3,4,5,6).

Содержания IgA во II группе, которая получала наряду со стандартным лечением кларитромицин были получены следующие результаты: до лечения в возрастных группах различий не было выявлено и показатели были в пределах нормы и статистически достоверно не значимыми ( $P > 0,05$ ). После лечения в этой группе отмечалось незначительное повышение содержание IgA, и оно не превышало возрастные нормы ( $P > 0,05$ ). В III группе, которая получала дополнительно к стандартному лечению Галавит. После лечения отмечались повышения показателей содержания IgA до верхних границ нормы, но показатели статистически были достоверно не значимы ( $P > 0,05$ ). В IV группе которая получала дополнительно к стандартному лечению и кларитромицин и Галавит уровень IgA был статистически значимо повышенным в группе детей от 1 года до 6 лет, у детей в возрасте от 1 года до 3 лет до лечения содержания IgA составило  $1,05 \pm 0,006$  и после лечения составило  $1,51 \pm 0,08$  ( $P < 0,05$ ) (рис. 1,2,3,4,5,6). У детей от 3 до 6 лет  $0,091 \pm 0,14$ ;  $1,42 \pm 0,15$  ( $P < 0,05$ ) соответственно также было повышено после лечения (рис.6).

Содержание IgM у детей 1 группы от 5 мес до 6 лет, во всех возрастных группах до лечения в среднем отмечалось 2-х кратным увеличением его содержания в крови и показатели достоверно были значимыми. После лечения во всех возрастных группах отмечалось нормализация показателей IgM и показатели также были достоверно значимыми ( $P < 0,05$ ).

У детей 2 группы содержание IgM в возрасте от 5 мес до 1 года выявило повышение его содержания в крови в 2,5 раза, а в группе от 1 года до 3 лет и от 3 до 6 лет в 1,5 раза до лечения. После лечения содержание IgM нормализовалось во всех возрастных группах и составило  $0,60 \pm 0,21$ ;  $1,34 \pm 0,20$ ;  $1,39 \pm 0,36$  соответственно (рис. 1,2,3,4,5,6).

В III группе также как и в предыдущих группах отмечалось повышение содержания IgM от 1,5 до 4 раз ( $4,96 \pm 0,47$ ;  $4,75 \pm 0,47$ ;  $3,63 \pm 0,43$  соотв.) и показатели были достоверно значимыми ( $P < 0,05$ ). Эти показатели также нормализовались после лечения (рис. 1,2,3,4,5,6).

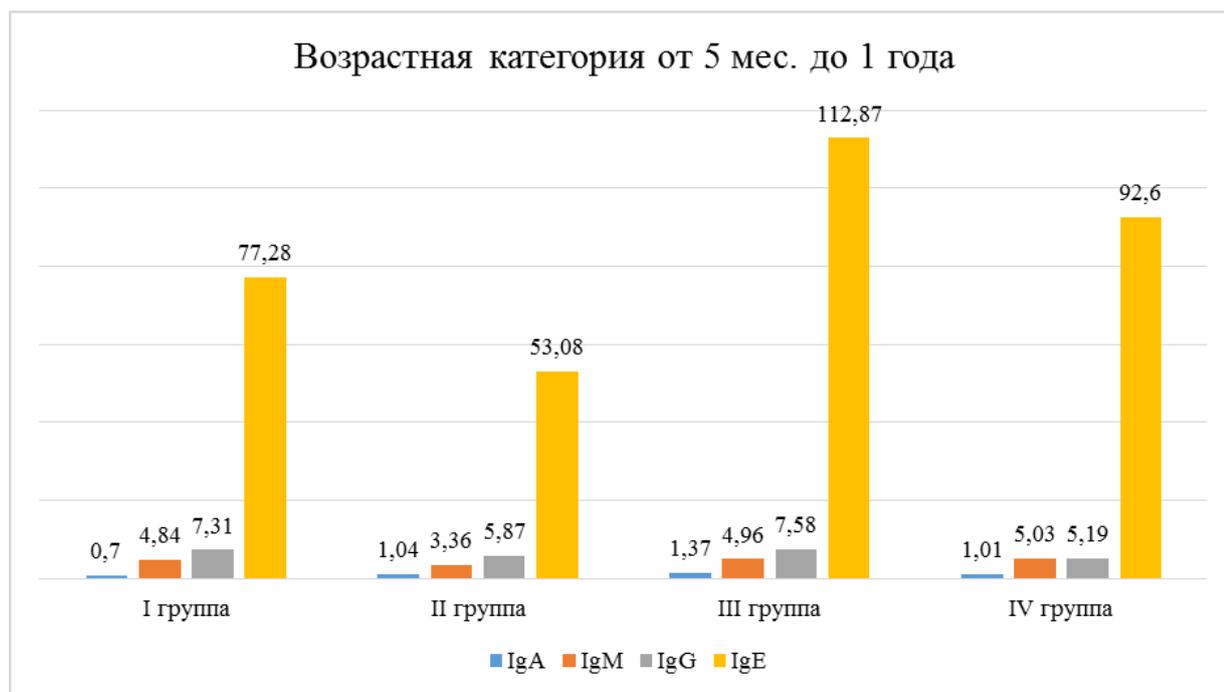


Рис. 1. Динамика содержания IgA, IgM, IgG, IgE в I, II, III, IV группе в возрасте от 5 мес. до 1 года (до лечения).

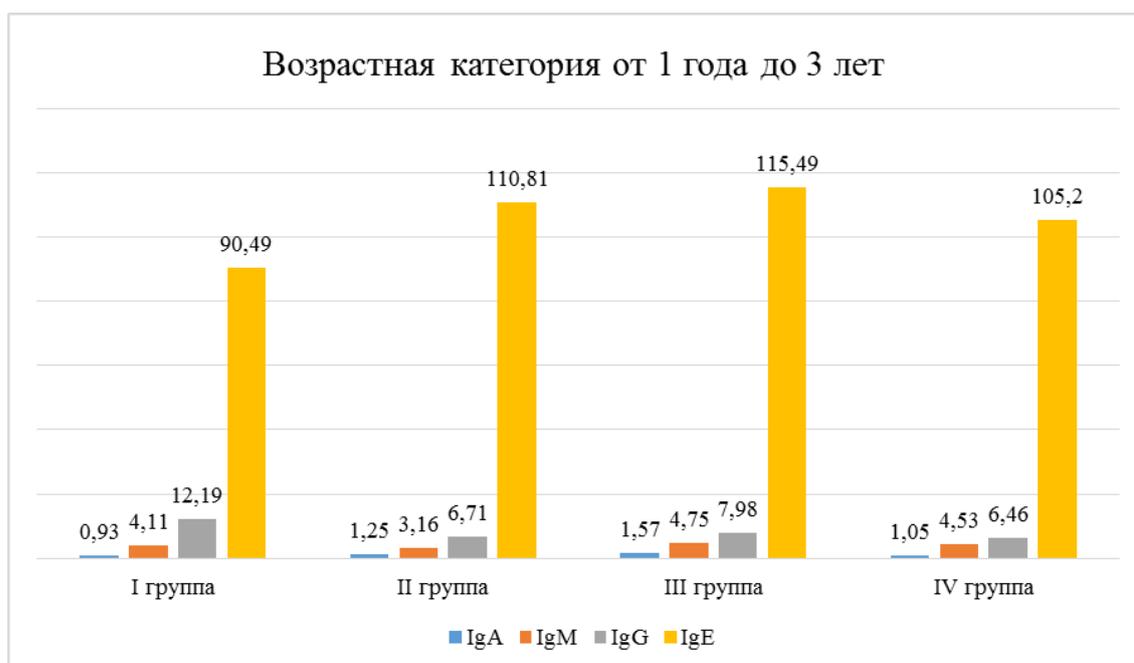


Рис. 2. Динамика содержания IgA, IgM, IgG, IgE в I, II, III, IV группе в возрасте 1 года до 3 лет (до лечения).

При сравнении уровня IgM в IV группе, которая получала и Кларитромицин и Галавит различий с предыдущими группами не выявлено.

Также во всех группах были определены содержания IgG. Межгрупповые различия во всех группах до лечения не были выявлены и показатели во всех группах были в пределах возрастной нормы и достоверно значимы ( $P < 0,05$ ) (рис. 1,2,3,4,5,6).

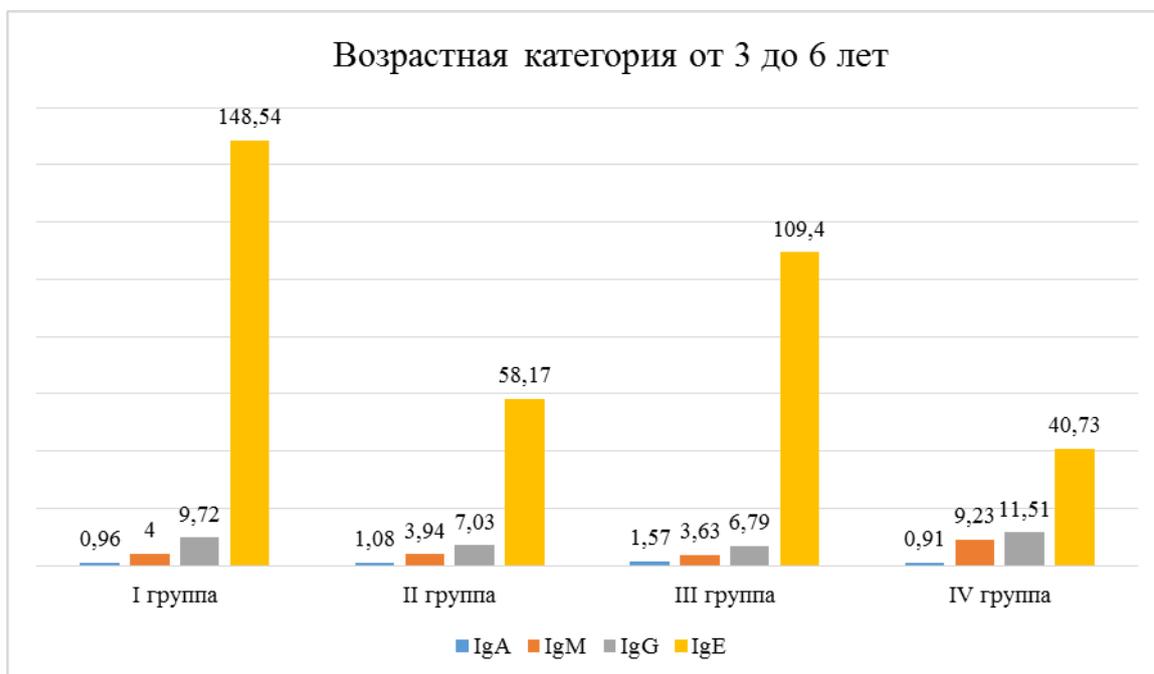


Рис.3. Динамика содержания IgA, IgM, IgG, IgE в I, II, III, IV группе в возрасте от 3 до 6 лет (до лечения).

После лечения в I группе в возрастной категории от 5 мес до 1 года отмечалось незначительное повышение показателей и составило  $19,20 \pm 1,59$  также и в группе в возрасте от 3 до 6 лет несколько выше возрастной нормы ( $21,14 \pm 1,86$ ).

Во II группе и в III группе после лечения во всех возрастных группах также отмечалось незначительное повышение от нормы и составило в среднем (II группа  $21,42 \pm 1,19$ ; III группа  $21,17 \pm 1,34$ ) ( $P < 0,05$ ).

Содержание IgG в IV группе после лечения было следующим – в возрасте от 5 мес до 1 года отмечалось незначительное повышение от нормы и составило  $20,65 \pm 3,23$ , от 1 до 3 лет  $21,82 \pm 0,99$ , от 3 до 6 лет  $24,87 \pm 1,35$ , в данной группе отмечалось, чем выше возраст ребенка, тем выше нормы были показатели (рис. 1,2,3,4,5,6).

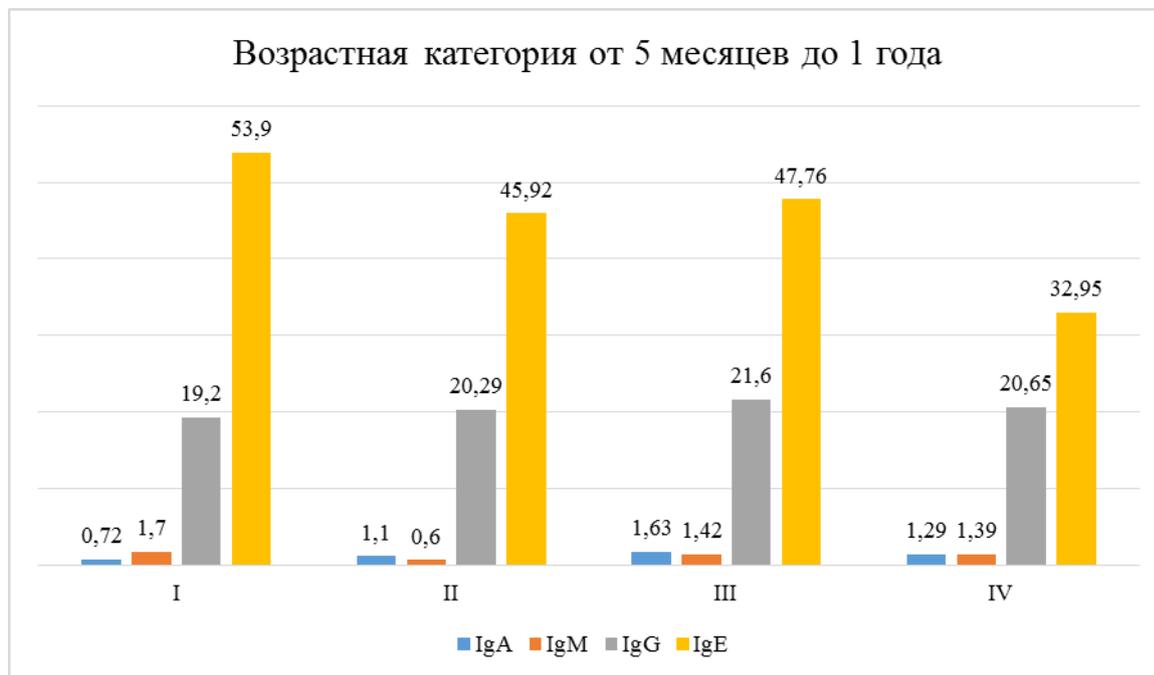


Рис. 4. Динамика содержания IgA, IgM, IgG, IgE в I, II, III, IV группе в возрасте от 5 мес. до 1 года (после лечения).

Содержание IgE во всех возрастных группах не зависимо от метода лечения было повышенным особенно в возрастной группе от 1 года до 3 лет при этом эти показатели были повышены 2-3кратно, и наибольшее высокое содержание IgE составило  $115,49 \pm 20,21$  в возрастной группе от 1 до 3 лет, по сравнению с нормой от 1 до 3 лет 45 МЕ/мл (рис. 1,2,3,4,5,6).

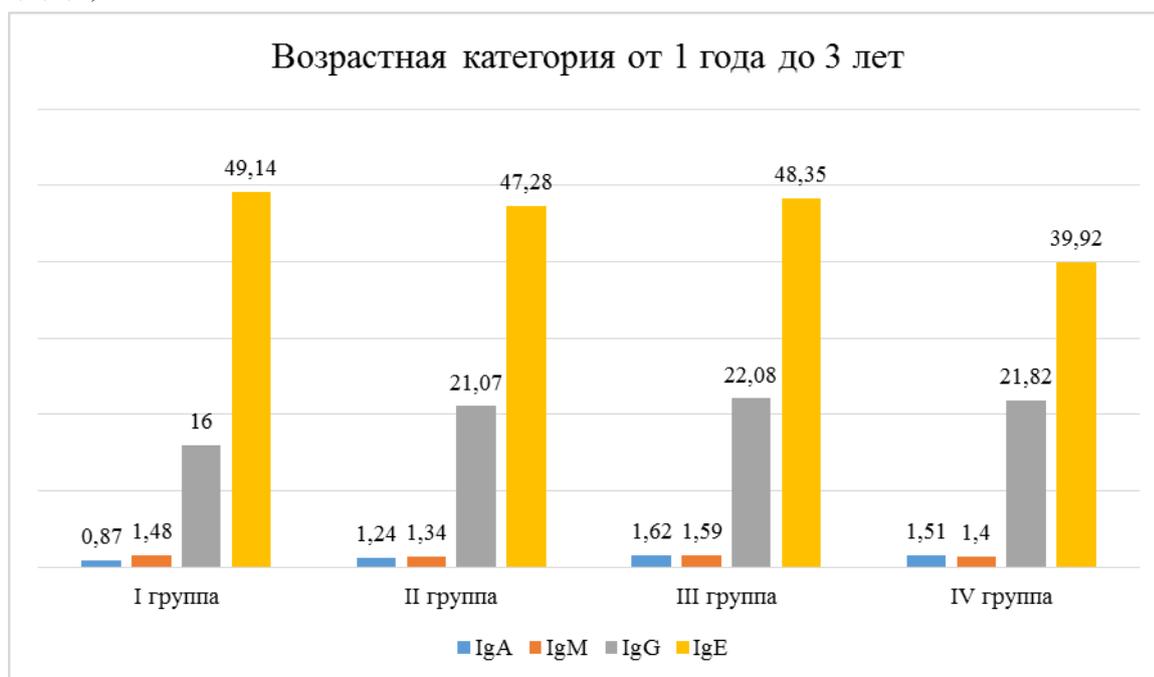


Рис.5. Динамика содержания IgA, IgM, IgG, IgE в I,II,III,IV группе в возрасте от 1 до 3 лет (после лечения).

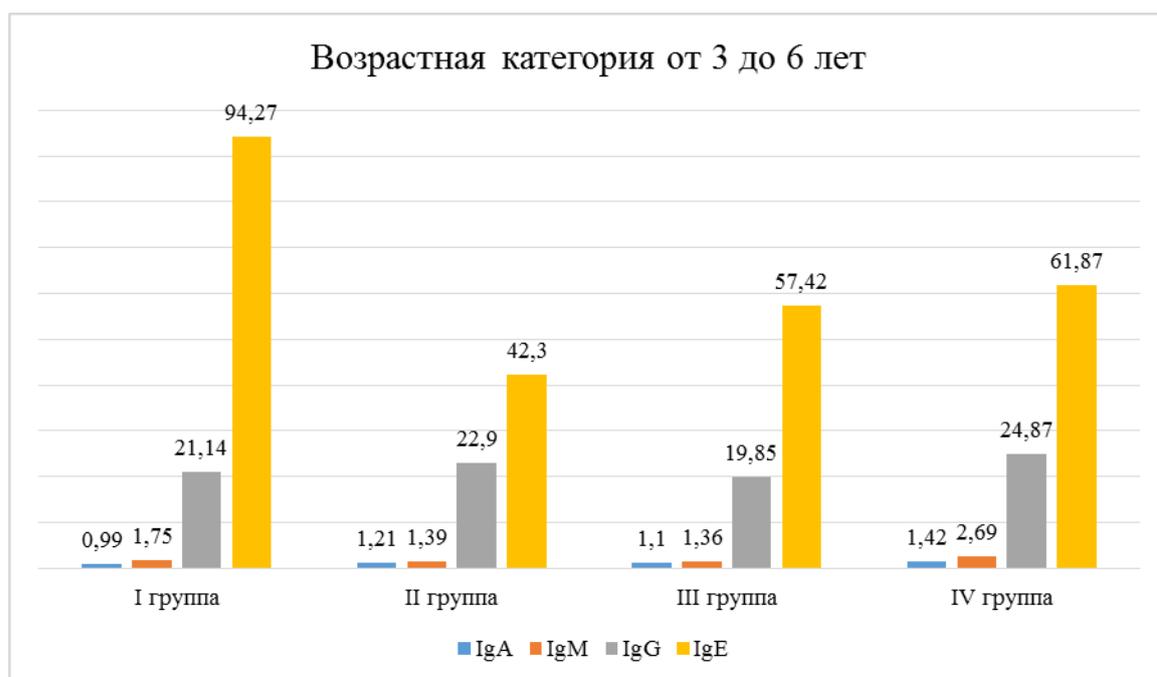


Рис. 6. Динамика содержания IgA, IgM, IgG, IgE в I, II, III, IV группе в возрасте от 3 до 6 лет (после лечения).

От 5 мес до 1 года также отмечалось повышение количества IgE и составило соответст. в группах 77,28±16,46; 53,08±9,70; 112,87±19,68; 92,6±37,99 (рис. 1,2,3,4,5,6).

В возрастной категории от 3 до 6 лет показатели IgE колебались в пределах нормы во II и IV группе (58,17±10,84; 40,73±24,20 соотв.) и повышенными в I и III группах (148,54±44,76; 109,40±18,2 соотв.) (рис.1,2,3,4,5,6).

Таким образом, при сравнительном анализе показателей гуморального звена иммунитета у детей с ОБ с атипичной микрофлорой, наиболее выражены изменения были установлены в виде уменьшение сывороточного IgA.

В результате исследования нами установлено повышение уровня IL-1β в I группе после лечения составило 13,10±0,62, во 2 группе 9,27±0,64, в III группе 10,78±0,66 и в 4 группе 7,34±0,35. Как видно из показателей лучшие показатели достоверно чаще были отмечены во II, IV группах, которые получали комплексную терапию Кларитромицин и Галавит. IL-6 также нормализовался во II и IV группе тогда как в I и в III группе оставался выше нормы (14,15±0,78 и 11,26±0,92, соответственно (p<0,001).

Характерное повышение IL-8 было отмечено в группе контроля и составило 12,77±0,77 и в остальных группах показатели нормализовались. Причем в 4 группе содержание IL-8 в крови было наиболее низким при сравнении с другими группами (таб.3).

Таблица 3.

Сравнительный анализ цитокинового статуса у больных сравниваемых групп в катанезе.

Показатели в катанезе	1 группа контроль (n=26)		2 группа (n=20)		3 группа (n=24)		4 группа (n=22)		P1	P2	P3
	M	m	M	m	M	M	M	m			
IL-1β	13,10	0,62	9,27	0,64	10,78	0,66	7,34	0,35	<0,001	<0,01	<0,001
IL-6	14,15	0,78	8,49	0,86	11,26	0,92	6,76	0,66	<0,001	<0,02	<0,001
IL-8	12,77	0,77	9,64	0,71	10,63	0,66	6,73	0,30	<0,01	<0,05	<0,001
INF-γ	12,85	0,54	12,63	0,91	13,24	0,47	12,57	0,42	>0,5	>0,5	>0,5

Примечание: P1, P2, P3 - достоверность различий между контрольной группой и группами 2, 3, 4 соответственно.

**Выводы.** Данные полученные до лечения свидетельствуют о том, что изменения концентрации изученных цитокинов, показывают о продолжении активного синтеза провоспалительных цитокинов таких как IL-1b IL-6 и IL-8. INF- $\gamma$  до лечения остается в пределах нормы, что свидетельствует о низком противовирусном иммунитете [9,10].

Результаты иммунологического обследования детей показали, что характерным признаком после лечения во всех группах было снижение IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8, а также сохранение показателей в пределах нижней границы нормы INF- $\gamma$  трех групп, кроме четвертой группы которая получала и Кларитромицин и Галавит, показатели данной группы были несколько выше.

Для полноценного лечения и профилактики рецидивов обструктивного бронхита с атипичной микрофлорой, а также для нормализации гуморального иммунитета необходимо выявлять детей с атипичной микрофлорой и проводить соответствующее лечение (макролиды + иммуномодуляторы).

#### Использованная литература:

1. Ахапкина И. Г. Выявление пациентов, сероположительных в отношении антигенов описторхисов, трихинелл, токсокар, эхинококков, среди атопических больных // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 6. С. 42-44.
2. Геппе Н. А., Селиверстова Н. А., Малышев В. С., Машукова Н. Г., Колосова Н. Г. Причины бронхиальной обструкции у детей и направления терапии//РМЖ. 2011. №22. С.1371-1375.
3. Жукова О.А. Оценка экономической эффективности терапии острого и рецидивирующего обструктивного бронхита у детей. Ж.: Лечащий врач. 2013.-С. 6.
4. М. Ф. Ибрагимова, Н. М. Шавизи, М. В. Лим, М. С. Атаева Диагностические и лечебные методы при внебольничной пневмонии с атипичной этиологией у детей // Вестник врача, №4 (101), 2021. С. 29-32. DOI: 10.38095/2181-466X-20211014-29-32
5. Кайтмазова Н. К. Клинико-иммунологическая характеристика детей с обструктивным бронхитом и методы совершенствования тактики лечения канд. дис. ... канд. мед. наук. 2013.-6.
6. Караулов А. В., Калюжин О. В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М., 2007. 144 с.
7. Наврузова Ш.И., Ачилова Д.Н. Бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста/ Монография, Lambert Publ. -2015- С.200.
8. Орлов Ф.А., Пантюхова Т.Н., Орлова Е.Ф. Эффективность иммуномодулирующей терапии в составе комплексного лечения ангины у военнослужащих. Военно-медицинский журнал. Том 339. №9. 2018.-С.65.
9. Соколовская В. В. Клинико-иммунологические особенности течения острых респираторных заболеваний с бронхообструктивным синдромом у детей раннего возраста, ассоциированных с хламидийной и микоплазменной инфекциями. автореф. дис. ... канд. мед. наук., Смоленск. 2012.-26.
10. Z. E. Kudratova, L. A. Mukhamadieva, G. R. Rustamova, D. H. Mamatkulova, S. S. Umarova. (2021). The Role of Cytokine Regulation in Obstructive Syndrome of Atypical Genesis in Children. Annals of the Romanian Society for Cell Biology, 6279.
11. Kudratova, Z.E., Mukhamadieva, L.A., Khamedova F.S., Rustamova G.R., Chlamydial Infections (Intracellular Infection) in the Development of Bronchitis (Review) (March 1, 2021). TJE - Tematics journal of Education ISSN 2249-9822.