

КОЗИНЕЦЬ Г.П.¹, ОСАДЧА О.І.², БОЯРСЬКА Г.М.², КОВАЛЕНКО О.М.³, ЦИГАНКОВ В.П.¹

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

²Інститут гематології та трансфузіології АМН України

³Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ ДОВЕННИХ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ У ДІТЕЙ ІЗ ТЕРМІЧНОЮ ТРАВМОЮ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ

Резюме. У дітей із тяжкою опіковою травмою були вивчені особливості використання препарату Біовен Моно 5% (імуноглобулін людини нормальний рідкий для внутрішньовенного введення) (виробництва ПрАТ «Біофарма», Україна) у гострому періоді хвороби. Визначена висока клінічна ефективність застосування досліджуваного препарату для зниження ризику розвитку імунних дисфункцій та вторинної імунної недостатності у дітей із тяжкою термічною травмою в гострому періоді опікової хвороби.

Ключові слова: термічна травма, опікова хвороба, імунні дисфункції, автоімунні реакції.

Вступ

Сучасні погляди на патогенез опікової хвороби у дітей свідчать про необхідність проведення комплексного етіопатогенетичного лікування, що включає: ранню хірургічну обробку опікових ран, санацію септичних вогнищ, етіотропну та багатокомпонентну терапію [1]. Слід підкреслити, що септичні ускладнення при тяжких термічних ураженнях може викликати не тільки відома патогенна мікрофлора, але й умовно-патогенна, а в деяких випадках і сапрофітна. Розвиток сепсису можливий тільки за умов недостатнього протиінфекційного захисту, що забезпечується факторами конституційного та адаптаційного імунітету. У дітей із ще не повністю сформованою імунною системою основним захисним механізмом є запалення [1, 3]. Основними компонентами системи резистентності є білки плазми крові, фіксовані макрофаги, активізовані по всьому організму нейтрофільні гранулоцити (НГ) і моноцити. Порушення їх функції може призвести до розвитку інфекції в опіковій рані і подальшої генералізації інфекційного процесу. Настає блокада ретикулоендотеліальної системи, розвивається функціональний параліч НГ зі зниженням активності мікробіцидних систем.

Саме тому вивчення особливостей застосування імунних препаратів у запобіганні розвитку вторинної імунної недостатності при опіковій травмі в дітей визначається актуальністю й відповідає пріоритетним напрямкам наукових досліджень на світовому рівні [2].

Одним із таких препаратів є Біовен Моно 5% (імуноглобулін людини нормальний рідкий для внутрішньовенного введення) (виробництва ПрАТ «Біофарма», Україна), до складу якого входить імунологічно активна білкова фракція (IgG), виділена з плазми крові людини. Діючим компонентом препарату є антитіла, що мають специфічну активність проти різних збудників, а саме: вірусів, бактерій, автоантитіл. Висока ефективність препарату забезпечується швидким надходженням антитіл до кровотоку.

Мета роботи — визначити клінічну ефективність та особливості застосування препарату Біовен Моно 5% (імуноглобулін людини нормальний рідкий для внутрішньовенного введення) (виробництва ПрАТ «Біофарма», Україна) у дітей із тяжкою термічною травмою в гострому періоді опікової хвороби.

Матеріали та методи

Робота ґрунтується на вивченні ефективності застосування препарату Біовен Моно 5% (імуноглобулін людини нормальний рідкий для внутрішньовенного введення) (виробництва ПрАТ «Біофарма», Україна). Основну групу становили 17 дітей із поширеними опіками II–III ступеня з площею ураження від 20 до 75 % поверхні тіла ві-

© Козинець Г.П., Осадча О.І., Боярська Г.М.,

Коваленко О.М., Циганков В.П., 2013

© «Медицина невідкладних станів», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

ком від 3 до 14 років. Всі діти перебували на лікуванні в центрі термічної травми та пластичної хірургії міської клінічної лікарні № 2 (м. Київ) з 2010 по 2013 рік. Препарат призначався з 2–3-ї доби після травми протягом 3–4 діб у дозуванні 5 мл (0,3 г/кг/маси тіла дитини) на добу внутрішньовенно. Дослідження проводили в гострому періоді опікової хвороби на 2-гу — 3-тю добу та 7–8-му добу після травми.

Як групу порівняння було використано ретроспективний аналіз 20 історій хвороб дітей віком від 3 до 14 років із поширеними опіками II–III ступеня з площею ураження від 20 до 70 % поверхні тіла, які перебували на лікуванні з 2006 по 2009 рік.

Для визначення ефективності застосування дослідного препарату нами були проведені дослідження функціональної активності фагоцитуючих клітин у тесті відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) за методом Park (1982), визначали вміст імуноглобулінів основних класів (IgG, IgA, IgM) за методом ІФА на автоматичному аналізаторі Microlab Star ELISA, активність лімфоцитів у реакції бласттрансформації на специфічні мітогени морфологічним методом, показники активності лімфоцитів в автоімунних реакціях у присутності антигенів нормальних тканин [4, 6, 7].

Отримані результати та їх обговорення

Нами було визначено вміст імуноглобулінів основних класів у периферичній та капілярній крові зони термічного ураження.

У результаті проведених досліджень ми встановили, що у дітей основної групи з опіками на 2-гу — 3-тю добу знижений вміст імуноглобуліну G (IgG) порівняно зі значеннями здорових осіб в 1,73 раза ($p < 0,05$) у периферичній крові та у 5,15 раза ($p < 0,05$) у капілярній крові зони термічного ураження (табл. 1).

Встановлено підвищення концентрації IgM у периферичній крові при зниженні в капілярній крові зони термічного ураження порівняно зі значеннями здорових осіб ($p < 0,05$).

Застосування досліджуваного препарату на 7–8-му добу сприяло підвищенню показників вмісту IgG відносно вихідних значень в периферичній крові в 1,36 раза ($p < 0,05$) та капілярній крові зони термічного ураження у 2,06 раза ($p < 0,05$). Показники вмісту IgM периферичної та капілярної крові зони термічного ураження визначалися в межах мінімального компенсованого рівня.

При визначенні вмісту імуноглобулінів у периферичній крові у дітей групи порівняння нами встановлено значне зниження концентрації IgG

Таблиця 1. Зміна показників гуморального імунітету в дітей з опіками основної групи, $M \pm m$, $n = 17$

Досліджувані показники	Одиниця виміру	Строки дослідження		Показники здорових осіб ($n = 20$)
		До застосування препарату (2-га — 3-тя доба)	Після застосування препарату (7–8-ма доба)	
<i>Периферична кров</i>				
IgG	г/л	6,59 ± 0,41*	9,02 ± 0,12*	11,45 ± 0,27
IgA	г/л	0,80 ± 0,10	0,81 ± 0,09	0,81 ± 0,05
IgM	г/л	0,94 ± 0,07	0,82 ± 0,08	0,86 ± 0,05
<i>Капілярна кров зони термічного ураження</i>				
IgG	г/л	2,22 ± 0,41*	4,59 ± 0,41*	11,45 ± 0,27
IgA	г/л	0,60 ± 0,10*	0,75 ± 0,10	0,81 ± 0,05
IgM	г/л	0,64 ± 0,07*	0,74 ± 0,07	0,86 ± 0,05

Примітки: * — $p < 0,05$, вірогідність відмінностей порівняно з показниками здорових осіб; n — кількість хворих.

Таблиця 2. Зміна показників гуморального імунітету в дітей з опіками групи порівняння, $M \pm m$, $n = 20$

Досліджувані показники	Одиниця виміру	Строки дослідження		Показники здорових осіб ($n = 20$)
		До застосування препарату (2-га — 3-тя доба)	Після застосування препарату (7–8-ма доба)	
<i>Периферична кров</i>				
IgG	г/л	6,59 ± 0,41*	6,22 ± 0,69*	11,45 ± 0,27
IgA	г/л	0,80 ± 0,10	0,73 ± 0,17	0,81 ± 0,05
IgM	г/л	0,94 ± 0,07	1,12 ± 0,07	0,86 ± 0,05
<i>Капілярна кров зони термічного ураження</i>				
IgG	г/л	2,22 ± 0,41*	2,17 ± 0,22*	11,45 ± 0,27
IgA	г/л	0,60 ± 0,10*	0,64 ± 0,12*	0,81 ± 0,05
IgM	г/л	0,64 ± 0,07*	1,07 ± 0,12*	0,86 ± 0,05

Примітки: * — $p < 0,05$, вірогідність відмінностей щодо показників здорових осіб; n — кількість хворих.

порівняно зі значеннями здорових осіб ($p < 0,05$) (табл. 2).

При цьому встановлено значне зниження вмісту IgG у капілярній крові зони термічного ураження порівняно з показниками здорових осіб ($p < 0,05$).

При вивченні фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів у НСТ-тесті у дітей основної групи встановлено значне підвищення активності в спонтанному тесті щодо значень здорових осіб у 2,04 ($p < 0,05$) раза (табл. 3). При цьому індекс стимуляції становив 0,29 ум.од. при показниках здорових осіб — 1,12 ум.од.

За даними літератури, спонтанний НСТ-тест відображає ступінь функціонального роздратування клітин, що фагоцитують, *in vivo* та є одним із показників функціонального стану імунної системи — здатності захоплювати інфекційні агенти фагоцитами. Відтворений у присутності стимуляторів індукований НСТ-тест характеризує потенційну активність фагоцитуючих клітин та розглядається як біохімічний критерій їх готовності до завершення фагоцитозу. Таким чином, зниження

функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів під впливом додаткової стимуляції (ЛПС) свідчить про декомпенсацію їх функції і неможливість сформувати адекватну відповідь на мікробні антигени.

Застосування досліджуваного препарату сприяє збереженню функції фагоцитуючих клітин на субкомпенсованому рівні, що виявляється в підвищенні показників індукованого НСТ-тесту в дітей основної групи стосовно вихідних показників. При цьому коефіцієнт стимуляції становив 0,57 ум.од.

При цьому у хворих групи порівняння дані тенденції не спостерігалися (табл. 4). Коефіцієнт стимуляції у цієї групи знаходився в межах 0,26–0,29 ум.од. протягом усього дослідження, що свідчить про значну декомпенсацію функції фагоцитуючих клітин.

При оцінці кількісних і якісних характеристик лімфоцитів у дітей з опіками основної групи до лікування нами встановлено зниження функціональної активності Т-лімфоцитів порівняно з показниками здорових осіб на 20,19 % ($p < 0,05$), що

Таблиця 3. Показники функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів у НСТ-тесті в дітей з опіками основної групи, $M \pm m$, $n = 17$

Досліджувані показники	Одиниця виміру	Строки дослідження		Показники здорових осіб ($n = 20$)
		До застосування препарату (2-га — 3-тя доба)	Після застосування препарату (7–8-ма доба)	
Спонтанний НСТ-тест	%	19,41 ± 0,41*	14,71 ± 0,49*	9,50 ± 0,69
Індукований НСТ-тест	%	5,77 ± 0,29*	8,40 ± 0,37*	10,71 ± 0,35
Коефіцієнт стимуляції	ум.од.	0,29	0,57	1,12

Примітки: * — $p < 0,05$, вірогідність відмінностей стосовно показників здорових осіб; n — кількість хворих.

Таблиця 4. Показники функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів у НСТ-тесті в дітей з опіками групи порівняння, $M \pm m$, $n = 20$

Досліджувані показники	Одиниця виміру	Строки дослідження		Показники здорових осіб ($n = 20$)
		2-га — 3-тя доба	7–8-ма доба	
Спонтанний НСТ-тест	%	19,22 ± 0,47*	19,85 ± 0,41*	9,50 ± 0,69
Індукований НСТ-тест	%	5,78 ± 0,11*	5,22 ± 0,39*	10,71 ± 0,35
Коефіцієнт стимуляції	ум.од.	0,29	0,26	1,12

Примітки: * — $p < 0,05$, вірогідність відмінностей стосовно показників здорових осіб; n — кількість хворих.

Таблиця 5. Зміна показників функціональної активності лімфоцитів крові в реакції бласттрансформації в дітей з опіками основної групи, $M \pm m$, $n = 17$

Досліджувані показники	Одиниця виміру	Строки дослідження		Показники здорових осіб ($n = 20$)
		До застосування препарату (2-га — 3-тя доба)	Після застосування препарату (7–8-ма доба)	
РБТл (ФГА)	%	25,56 ± 0,52*	33,23 ± 0,47*	34,56 ± 0,76
Стимуляція аутологічною сироваткою крові (ФГА)	%	22,37 ± 0,43*	30,54 ± 0,4*	36,22 ± 0,56
Шкірний антиген (ФГА)	%	7,22 ± 0,24*	4,34 ± 0,38*	0,20 ± 0,01
РБТл (ЛПС)	%	14,56 ± 0,43*	12,65 ± 0,45*	10,22 ± 0,56
Стимуляція аутологічною сироваткою крові (ЛПС)	%	17,22 ± 0,34*	12,22 ± 0,35*	12,78 ± 0,53
Шкірний антиген (ЛПС)	%	10,13 ± 0,22*	7,23 ± 0,57*	0,030 ± 0,002

Примітки: тут і в табл. 6: * — $p < 0,05$, вірогідність відмінностей порівняно з показниками здорових осіб; n — кількість хворих; РБТл — реакції бласттрансформації лімфоцитів; ФГА — фітогемаглютинін; ЛПС — ліпополісахариди.

Таблиця 6. Зміна показників функціональної активності лімфоцитів крові в реакції бласттрансформації в дітей з опіками групи порівняння, $M \pm t$, $n = 20$

Досліджувані показники	Одиниця виміру	Строки дослідження		Показники здорових осіб (n = 20)
		До застосування препарату (2-га — 3-тя доба)	Після застосування препарату (7–8-ма доба)	
РБТл (ФГА)	%	24,78 ± 0,57*	30,03 ± 0,56*	34,56 ± 0,76
Стимуляція аутологічною сироваткою крові (ФГА)	%	22,44 ± 0,67*	22,79 ± 0,79*	36,22 ± 0,56
Шкірний антиген (ФГА)	%	7,19 ± 0,37*	6,89 ± 0,48*	0,20 ± 0,01
РБТл (ЛПС)	%	14,12 ± 0,57*	14,46 ± 0,54*	10,22 ± 0,56
Стимуляція аутологічною сироваткою крові (ЛПС)	%	17,12 ± 0,35*	15,07 ± 0,47*	12,78 ± 0,53
Шкірний антиген (ЛПС)	%	10,22 ± 0,45*	17,23 ± 0,67*	0,030 ± 0,002

характеризує пригнічення клітинних механізмів імунологічної реактивності (табл. 5).

При цьому визначено суттєве зниження показників функціональної активності лімфоцитів у реакції бласттрансформації на ФГА. Попередня інкубація лімфоцитів з аутологічною сироваткою крові призводила до подальшого зниження показників на 32,14 та 2,8 % відповідно. Водночас функціональна активність лімфоцитів у реакції бласттрансформації на ЛПС була підвищеною на 30 %. Встановлено також, що аутологічна сироватка крові підвищувала активність лімфоцитів порівняно з початковими значеннями та показниками здорових осіб — 96,57 % ($p < 0,05$) та 68,49 % ($p < 0,05$).

Встановлено значне підвищення показників активності лімфоцитів у РБТл у присутності шкірного мультиантигену. При цьому лімфоцити, що знаходились під впливом ЛПС, мали найбільшу активність, що свідчить про порушення балансу імунорегулюючих субпопуляцій лімфоцитів і пригнічення Т-залежної імунної відповіді з активацією В-ланки. Це є причиною порушення імунних механізмів регуляції як клітинних, так і гуморальних реакцій і всієї імунологічної реактивності в цілому. Це обумовлює можливість реакції імунокомпетентних клітин на власні антигени (зокрема, морфологічні структури шкіри у хворих із післяопіковими рубцями) і, як наслідок, розвиток аутоімунних реакцій.

У той самий час застосування досліджуваного препарату зумовлювало оптимізацію функціональної активності лімфоцитів, що проявлялась у зниженні інгібуючого впливу аутологічної сироватки периферичної крові на Т-лімфоцити, стимулюючої дії на В-лімфоцити та зниженні проліферативної активності лімфоцитів у присутності шкірного антигену.

У дітей з опіками групи порівняння нами встановлено значне зниження функціональної активності Т-лімфоцитів у присутності аутологічної сироватки і підвищення у присутності антигену шкіри (табл. 6).

Встановлено підвищення проліферативної активності В-лімфоцитів у присутності аутологічної

сироватки крові та шкірного антигену, що свідчить про значний рівень автосенсибілізації організму.

Таким чином, у результаті проведених досліджень нами встановлено, що у дітей із поширеними опіками визначається розвиток вторинної імунної недостатності з декомпенсацією функції фагоцитуючих клітин, зниженням активності клітинної та гуморальної ланки адаптаційного імунітету, розвитком аутоімунних реакцій.

Використання досліджуваного препарату Біовен Моно 5% (імуноглобулін людини нормальний рідкий для внутрішньовенного введення) (виробництва ПрАТ «Біофарма», Україна) сприяє збереженню функціонування чинників неспецифічною резистентності та клітинної й гуморальної ланки адаптаційного імунітету на субкомпенсованому рівні у дітей із поширеними опіками в гострому періоді опікової хвороби. Дані тенденції проявляються в підвищенні вмісту імуноглобулінів основних класів, зокрема IgG, як у периферичній, так і в капілярній крові зони термічного ураження, що, на нашу думку, зумовлює зниження ризику розвитку септичних ускладнень у пацієнтів основної групи. Використання досліджуваного препарату зумовлює функціонування ефекторних клітин неспецифічної резистентності та адаптаційного імунітету на субкомпенсованому рівні.

Застосування досліджуваного препарату Біовен Моно 5% (імуноглобулін людини нормальний рідкий для внутрішньовенного введення) (виробництва ПрАТ «Біофарма», Україна) забезпечує покращення клінічного перебігу опікової хвороби, зменшує кількість септичних ускладнень на 20 %, знижує клінічні прояви поліорганної недостатності на 30 % та летальність у групі дітей з опіками вкрай тяжкого ступеня на 20 % порівняно з референтною групою.

Список літератури

1. Будкевич Л.И. Современные подходы к диагностике и лечению инфекционных осложнений у детей с тяжелой термической травмой / Л.И. Будкевич, А.У. Лекманов, В.В. Сошкина // Вестник неотложной и восстановительной медицины. — 2008. — Т. 9, № 3. — С. 424-425.

2. Біда З.А. Імунотерапія як компонент інтенсивної терапії хворих з тяжкою політравмою / З.А. Біда, О.В. Войтович, В. Кушнір // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2008. — № 2. — С. 31-33.

3. Імунопатогенез і цитокиноterapia хірургічного сепсиса / В.К. Козлов. — Санкт-Петербург, 2008. — 148 с.

4. Імунологія: Практикум / Под ред. Е.У. Пастер. — К.: Вища школа; Изд-во Київського державного університету, 1989. — 304 с.

5. Імунологія і імунопатологія дитячого віку: Рук. для лікарів / Под ред. Д.В. Стефаніи. — М.: Медицина, 1996. — 382 с.

6. Лимфоциты. Методы / Под. ред. Дж. Клауса. — М.: Мир, 1990. — С. 310-326.

7. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., Голубка Т.В. Аутоімунні процеси і їх роль в клініці внутрішніх захворювань. — К.: Здоров'я, 1985. — С. 79-87.

Отримано 09.09.13 □

Козинець Г.П.¹, Осадча О.І.², Боярська Г.М.², Коваленко О.М.³, Цыганков В.П.¹

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

²Інститут гематології і трансфузіології АМН України

³Національний медичний університет ім. А.А. Богомольця МЗ України, г. Київ

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДОВЕННЫХ ИМУНОГЛОБУЛИНОВ У ДЕТЕЙ С ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

Резюме. У детей с тяжелой ожоговой травмой были изучены особенности использования препарата Биовен Моно 5% (иммуноглобулин человека нормальный жидкий для внутривенного введения) (производства ЧАО «Биофарма», Украина) в остром периоде болезни. Определена высокая клиническая эффективность применения исследуемого препарата для снижения риска развития иммунных дисфункций и вторичной иммунной недостаточности у детей с тяжелой термической травмой в остром периоде ожоговой болезни.

Ключевые слова: термическая травма, ожоговая болезнь, иммунные дисфункции, аутоиммунные реакции.

Kozynets G.P.¹, Osadcha O.I.², Boyarska G.M.², Kovalenko O.M.³, Tsygankov V.P.¹

¹National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk

²Institute of Hematology and Transfusiology of Academy of Medical Sciences of Ukraine

³National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

FEATURES OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS APPLICATION IN CHILDREN WITH THERMAL INJURY IN THE ACUTE PERIOD OF BURN DISEASE

Summary. In children with severe burn injuries we studied the features of immunological drug Bioven Mono 5% (normal human liquid immunoglobulin for intravenous administration) (produced by Biopharma CJSC, Ukraine) administration in the acute period of the disease. We identified high clinical efficacy of this drug in reducing the risk of immune dysfunction and secondary immune deficiency in children with severe thermal injury in the acute period of burn disease.

Key words: thermal injury, burn disease, immune dysfunctions, autoimmune reactions.