

*І.Л. Височина*

## **ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ЩОДО ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ГОСТРОЇ РЕСПІРАТОРНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ В УМОВАХ ОРГАНІЗОВАНИХ КОЛЕКТИВІВ (ДИТЯЧІ БУДИНКИ)**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра факультетської педіатрії та медичної генетики  
(зав. - д. мед. н., проф. О.Є. Абатуров)*

**Ключові слова:** діти шкільного віку, дитячі будинки, імунопрофілактика ГРВІ  
**Key words:** school-age children, orphanages, immunoprophylaxis of ARI

**Резюме.** Представлены результаты клинико - иммунологической эффективности применения иммуномодуляторов растительного («Флавозид», «Иммунин») и синтетического (Липоферон) происхождения у детей школьного возраста из детских домов в схемах профилактики острой респираторной заболеваемости в динамике пятилетнего наблюдения. Эффективность профилактических мероприятий в условиях организованных коллективов с использованием различных иммуномодуляторов составила в среднем 82% за счет уменьшения кратности и длительности ОРВИ с формированием в последующем более легкого течения острого респираторного заболевания, что достигалось возможностями воздействия на различные звенья иммунитета в группах обследованных детей.

**Summary.** The results of the clinical-immunological efficacy of herbal immunomodulators ("Flavozid", "Immunin") and of synthetic origin (Lipoferon) included in schemes to prevent acute respiratory illness in school children from orphanages in the dynamics of the five-year follow-up are presented. Prevention activities in organized groups with various immunomodulators averaged 82% at the expense of reduce of multiplicity and duration of ARI, with subsequent formation of milder course of acute respiratory disease; this was achieved by effect on the various links of immunity in groups of children surveyed.

Необхідність подальшого удосконалення та оцінка ефективності вже існуючих профілактичних заходів щодо зниження рівня гострої респіраторної захворюваності у дітей підтверджується високою питомою вагою гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) в дитячій популяції (близько 70% від всієї інфекційної патології), а також існуючим ризиком ускладненого перебігу ГРВІ, особливо серед часто хворіючих дітей, що, насамперед, пов'язано з транзиторною неспроможністю імунної системи у цих дітей [4, 6, 8, 9]. Рівень інфекційної захворюваності у дітей з дитячих будинків перевищує показники дітей з сімей, а значущість респіраторної захворюваності зумовлена низкою факторів ризику, частка з яких детермінована особливостями та характеристиками самого організованого колективу, в якому ці діти проживають [6, 10]. Тому метою цього дослідження було вивчення клініко-імунологічної ефективності профілактичного використання імуномодуляторів природного та синтетичного походження у дітей шкільного віку в умовах дитячих будинків.

### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Це клініко-імунологічне дослідження ефективності використання різних імуномодуляторів у схемах профілактики ГРВІ в умовах організованих колективів було добровільним, повністю відповідало вимогам біоетичного комітету та узгоджувалося з офіційними опікунами дітей, медичними працівниками та вихователями дитячих будинків. Дозування, режим та схеми призначення препаратів проводилося тільки відповідно до інструкції та за рекомендаціями виробників.

Клінічне обстеження у 146 дітей шкільного віку з дитячих будинків включало в себе аналіз анамнестичних даних, оцінку результатів власного об'єктивного обстеження з урахуванням даних висновків оглядів вузьких спеціалістів та результати катамнестичного спостереження за цими дітьми мінімум протягом року після закінчення різних курсів профілактичних заходів.

Критеріями включення дитини до цього дослідження були наявність стану соматичного

здоров'я та відсутність симптомів гострого інфекційного процесу або загострення хронічного вогнища інфекції, що підтверджувалося результатами власного об'єктивного обстеження напередодні та в динаміці проведення профілактичного курсу терапії.

До першої групи спостереження увійшли 48 дітей з дитячих будинків віком від 7 до 17 років, які в схемі профілактики гострої респіраторної захворюваності отримували вітчизняний рослинний сироп «Флавозід®» («Екофарм»; Україна), активною речовиною якого є протекфлазид (похідне з диких злаків *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L.), імунокоригуючі властивості якого пов'язані зі стимуляцією синтезу ендogenous α- та γ-інтерферонів [2].

Препарат «Флавозід®» з профілактичною метою призначався протягом двох тижнів за схемою залежно від віку дітей. Для дітей віком від 7 до 9 років перші три дні терапії «Флавозід®» призначався по 4 мл двічі на день, з четвертого до чотирнадцятого дня терапії – по 5 мл 2 рази на день; для дітей від 9 до 12 років – перші три дні по 5 мл двічі на день, з четвертого дня – по 6 мл 2 рази на день; дітям, старшим за 12 років – перші три дні терапії – по 5 мл двічі на день, з четвертого дня по 8 мл 2 рази на день. Сироп «Флавозід®» вживався натще, за 20-30 хвилин до їжі [2].

Обсяг імунологічного дослідження у дітей першої групи спостереження включав у себе вивчення рівня вмісту CD25+, цитокінів IL-4, -10, -12p70 (ELISA, Diaclone, France) та TGF-β1 (DRG ELISA, Germany) у сироватці крові двічі - до початку та після проведення профілактичного курсу терапії.

До другої групи спостереження увійшли 70 дітей шкільного віку з дитячих будинків, які в схемі профілактики ГРВІ отримували комплексний рослинний препарат «Імунін» у вигляді желе («American Norton Corporation», США), який вміщує екстракти 43 лікарських рослин, що забезпечує його адаптогенну дію, імуномодуючий ефект зумовлений активацією фагоцитозу та стимуляцією продукції інтерферону, а антисептична дія пов'язана з високим вмістом вітаміну С і мікроелементів (кремній, цинк, магній, йод, залізо) [3]. З метою профілактики ГРВІ в умовах організованих колективів у всіх дітей другої групи спостереження рослинний препарат «Імунін» застосовувався по 1 чайній ложці з рідиною двічі на день протягом місяця [3].

Всім дітям другої групи спостереження проводили оцінку мукозального імунітету з вивчен-

ням вмісту протимікробних білків лактоферину, α-дефензину 1-3 в ротоглотковому секреті (Human Lactoferrin та Human HNP 1-3; Nycult® biotech, НТВ, «БиоХимМак») та SIgA в слині (Вектор - Бест, Росія) двічі в динаміці спостереження.

До третьої групи дійсного дослідження увійшли 28 дітей з дитячих будинків, віком від 8 до 16 років, які в схемі профілактики ГРВІ отримували ліпосомальний генно-інженерний інтерферон альфа-2b для ентерального застосування (Ліпоферон, виробництва ЗАТ «Вектор - Медика»), протівірусні й імунокоригуючі властивості якого забезпечуються стимуляцією продукції власного інтерферону, а ліпосомальна форма випуску підвищує його фармакологічні ефекти зі збереженням високого рівня безпечності та ефективності [7, 11]. Дітям третьої групи препарат Ліпоферон призначався у дозі по 250 тисяч МО перорально за 30 хвилин до їжі 2 рази на тиждень протягом одного місяця [7].

При вивченні імунного статусу у дітей третьої групи в динаміці спостереження двічі оцінювались показники вмісту лейкоцитів, лімфоцитів, CD25+, IgA, IgM, IgG, рівень TGFβ1 (DRG ELISA, Germany), вміст цитокінів IL-10, IL-12p40+p70 (ELISA, Diaclone, France) та IL-2 в сироватці крові (ELISA Kit, Finland), а також концентрація SIgA у ротоглотковому секреті (Вектор - Бест, Росія).

Забирання крові та ротоглоткового секрету, проведення бактеріологічних висівів зі слизових зіву та носу здійснювався вранці, натще, в присутності медичного працівника та вихователя дитячого будинку. Всі імунологічні дослідження проводились у лабораторії діагностичного центру ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», бактеріологічні дослідження (висіви зі слизових зіву та носу) - на базі міської централізованої баклабораторії.

Математична обробка результатів дослідження проводилась з використанням статистичних програм "Statgraf", "Matstat", Microsoft Excel для Windows, а при вивченні значущості розбіжностей статистичних відбірок використовувались пара- та непараметричні критерії [1, 5].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз анамнестичних даних всіх обстежених дітей (N = 146 дітей шкільного віку з дитячих будинків), які були включені до дійсного дослідження, показав, що в структурі гострих респіраторних захворювань домінували ГРВІ, на другому місці реєструвалися гострі бронхіти, 1/4 частина обстежених дітей мали в анамнезі гострий ларингіт та/або фаринготрахеїт, а гостра

пневмонія реєструвалась на четвертому місці. За критеріями В.Ю. Альбицького, А.А. Баранова [4, 9] з групи часто хворіючих на ГРВІ було 89 дітей (61% спостережень), інші діти характеризувались як епізодично хворіючі на ГРВІ. Хронічні вогнища інфекцій верхніх дихальних шляхів були зареєстровані у переважній більшості обстежених дітей (96 дітей; 65,7% спостережень) за рахунок компенсованого хронічного тонзиліту; аденоїдні вегетації в анамнезі зареєстровані у 37% випадків. Прояви карієсу в анамнезі відзначались майже в половині всіх спостережень.

Дослідження стану біоценозу слизової оболонки мигдаликів і порожнини носа у 96 дітей шкільного віку з дитячих будинків показало, що тільки у 24 дітей (25%) висівали нормальну флору, що відповідало стану еубіозу верхніх дихальних шляхів (ВДШ). У решті випадків (75%) ідентифіковано наявність умовно-патогенної та патогенної флори на слизових ВДШ, бактеріологічна верифікація яких показала, що на першому місці було зареєстровано виділення *St.*

*aureus* (60,4%), а на другому місці - *Str. haemolyticus* (35,4%).

За результатами імунологічного дослідження, проведеного до початку профілактичних заходів, показано, що у клінічно здорових дітей першої групи спостереження залежно від стану бактеріальної колонізації ВДШ існували достовірні відмінності деяких імунологічних показників. Бактеріоносійство *St. aureus* і *Str. Haemolyticus* на слизових ВДШ (табл.1) у дітей шкільного віку з дитячих будинків супроводжувалось достовірно більш високим рівнем вмісту ІЛ-12p70 в сироватці крові порівняно з групою дітей з еубіозом ВДШ ( $p \leq 0,05$ ). В імунному статусі у дітей – бактеріоносіїв також було зареєстровано наявність відносно низького вмісту ІЛ-10 і, навпаки, у дітей з еубіозом на слизових ВДШ було зареєстровано збільшення продукції ІЛ-10, що поєднувалось з достовірним зниженням вмісту TGF- $\beta$ 1 та CD25+ в периферичній крові ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1

**Показники інтерлейкінів в періоді клінічного благополуччя у дітей шкільного віку з дитячих будинків залежно від стану біоценозу на слизових ВДШ (перша група спостереження)**

Показник	Одиниці вимірювання	Діти з бактеріоносійством на слизових ВДШ	Діти з еубіозом на слизових ВДШ
ІЛ-4	пг/мл	0,754 $\pm$ 0,025	0,724 $\pm$ 0,021
ІЛ-10	пг/мл	8,196 $\pm$ 0,345	14,535 $\pm$ 6,144*
ІЛ-12p70	пг/мл	1,082 $\pm$ 0,043	0,547 $\pm$ 0,059*

Примітка: знаком \* позначені дані, що між собою вірогідно відрізняються  $p < 0,05$

Різні напрями змін цитокінового профілю та показників вмісту TGF- $\beta$ 1 і CD25+ в периферичній крові у дітей першої групи спостереження залежно від стану біозу на слизових ВДШ дозволяють припустити, що бактеріоносійство (*St. aureus* або *Str. Haemolyticus*) призводить до зниження індуктивної дії сингенної флори на проліферацію T-reg клітин, що веде до зменшення їх представництва та зумовлює пролонговану низькорівневу запальну Th1-асоційовану відповідь.

Оцінка показників мукозального імунітету в періоді клінічного благополуччя у дітей другої групи спостереження показала, що залежно від кратності перенесених ГРВІ, у ротоглотковому секреті ЧХД з другої групи спостереження реєструвався достовірно низький вміст протимікробних білків  $\alpha$ -дефензинів HNP 1-3 та SIgA порівняно з епізодично хворіючими дітьми (ЕХД) ( $p \leq 0,05$ ), і майже у 20% ЧХД концентрація

SIgA дорівнювалась або була меншою ніж 46 мг/л; що в п'ять - десять разів нижче мінімального вмісту SIgA в популяції здорових людей (370–670 мг/л). Вміст лактоферину в ротоглотковому секреті у ЧХД достовірно не відрізнявся від показників ЕХД (табл. 2).

В імунологічному статусі дітей шкільного віку з третьої групи спостереження до початку профілактичного курсу терапії лише показник концентрації TGF- $\beta$ 1 був вірогідно нижчий за показник нормативу тест-системи ( $p \leq 0,05$ ). Інші імунологічні показники, зокрема і вміст цитокінів (ІЛ-10,-2, -12p40+p70,) та секреторного ІgА у ротоглотковому секреті вірогідно не відрізнялись від показників нормативів тест-систем (табл. 3).

Таким чином, імунологічні характеристики у дітей шкільного віку з організованих колективів у періоді клінічного благополуччя (стан сома-

тичного здоров'я) не мали стійких проявів недостатності або дефіциту різних ланок імунної системи, були досить варіабельні та свідчили про розбалансованість різних рівнів регуляції та/або напруження механізмів імунного захисту, що в частині дійсних спостережень поєднувалось з напруженням мукозального імунітету та проявлялося, насамперед, виразністю дисбіоценозу слизових ВДШ, що й зумовило необхідність проведення профілактичних заходів у групах обстежених дітей шкільного віку з організованих колективів.

Таблиця 2

**Показники мукозального імунітету у часто та епізодично хворюючих дітей шкільного віку з дитячих будинків у періоді клінічного благополуччя (друга група спостереження)**

Показники	ЧХД	ЕХД
α-дефензини 1-3, пг/мл	2266,9 ± 93,4*	2702,46 ± 91,9
Лактоферин, пг/мл	28,2 ± 2,5	32,1 ± 4,4
SIgA, мг/л	85,6 ± 9,7*	370 – 670

Примітка: знаком \* позначені дані, що вірогідно відрізняються (p≤0,05)

Це дослідження оцінки клініко-імунологічної ефективності застосування імуномодуляторів

рослинного та синтетичного походження проводилось у динаміці спостереження протягом 5 років, за результатами якого перенесення всіх препаратів було добрим у переважній більшості дітей, алергічних реакцій не відзначено у жодної дитини, неперенесення вживання желе «Імунін» через блювоту було зареєстровано у однієї дитини, органолептичні характеристики желе майже у половині випадків асоціювались з незначною гіркотою у роті за рахунок включення в рослинний препарат «Імунін» різних видів перцю гіркокого.

Ефективність профілактичного використання імуномодуляторів у схемах профілактики ГРВІ у дітей шкільного віку з дитячих будинків у середньому становила 82% за рахунок зменшення кратності ГРВІ в 1,2-1,5 разу та зменшення тривалості гострого респіраторного епізоду на 1,8-2,2 дня. Поряд зі зниженням частоти ГРВІ у дітей з організованих колективів було зареєстровано більш легкий перебіг тих випадків ГРВІ, яких не вдалося запобігти, порівняно з тяжкістю перебігу ГРВІ у період до проведення профілактичних курсів лікування зазначених у дизайні роботи препаратів.

Мікробіологічні дослідження у дітей шкільного віку з організованих колективів після використання рослинних імуномодуляторів показали формування стану еубіозу на слизових ВДШ у більшості дійсних спостережень (90%).

Таблиця 3

**Показники імунного статусу у дітей шкільного віку з дитячих будинків у періоді клінічного благополуччя (третя група спостереження)**

Показник	Одиниці вимірювання	Третя група спостереження	Нормативи тест систем
Лейкоцити	г/л	6,57 ± 0,29	4,5 – 13,5
Лімфоцити	%	52,22 ± 2,28	25 – 45
Лімфоцити	г/л	3,43 ± 0,2	1,125 – 6,075
CD25+	%	8,58 ± 0,6	5 -15
CD25+	г/л	0,29 ± 0,03	0,06 -0,45
IgA	г/л	1,25 ± 0,13	0,8 – 3,7
IgM	г/л	0,96 ± 0,17	0,4 – 2,2
IgG	г/л	13,88 ± 1,08	7,0 – 18,0
TGF-β1	пг/мл	28,81 ± 3,95*	57,75 – 152,25
SIgA	мг/л	333,27 ± 34,94	370 – 670

Примітка: знаком \* позначені дані, що вірогідно відрізняються

В імунному статусі дітей – бактеріоносіїв з першої групи спостереження профілактичне ви-

користання фітопрепарату «Флавозід®» призвело до вірогідного підвищення вмісту ІІ-10

( $t=2,04$ ;  $p<0,05$ ) та зниження вмісту ІЛ-12p70 в сироватці крові ( $t=3,5$ ;  $p<0,01$ ), а у дітей з еубіозом (низький початковий вміст ІЛ-12p70) після терапії реєструвалось вірогідне його підвищення ( $t=2,23$ ;  $p<0,05$ ), що дозволяє припустити наявність модулюючого впливу складових препарату «Флавозід®» на регуляцію активності або представництво Т-регуляторних - ІЛ-10-продукуючих клітин.

У ЧХД другої групи спостереження терапія комплексним рослинним препаратом «Імунін» призводила до змін в мукозальному імунитеті за рахунок підвищення концентрації SIgA та лактоферину в ротоглотковому секреті ( $p\leq 0,05$ ) з тенденцією до зниження рівнів  $\alpha$ -дефензинів 1-3 ( $p\geq 0,05$ ).

У дітей третьої групи спостереження після профілактичного курсу препаратом Ліпоферон реєструвалось вірогідне підвищення вмісту CD25+ клітин та концентрації TGF- $\beta$ 1 ( $p\leq 0,05$ ) на фоні перерозподілення вмісту цитокінів (відносно зниження ІЛ-2,-10 та збільшення концентрації ІЛ-12) у сироватці крові в межах нормативу тест-системи. Беручи до уваги, що початкова концентрація TGF- $\beta$ 1 була майже в 4 рази нижчою, ніж показник нормативу тест-системи (здорові донори), відновлення нормальної кількості трансформуючого фактору росту бета в сироватці крові можна пояснити перерозподіленням субпопуляцій Т-лімфоцитів за рахунок активації Т-регулюючих клітин (CD4+CD25+foxp3) та збільшенням Т3-хелперів, які продукують TGF- $\beta$ 1, що відбувається на фоні відносного пригнічення Т-reg1 і підтверджується зниженням продукції цитокіну ІЛ-10 [12-14].

Таким чином, показана клінічна ефективність використання рослинних та синтетичного імунomodulatorів у дітей шкільного віку з організованих колективів за рахунок зменшення кратності та тривалості ГРВІ та формуванням в подальшому більш легкого перебігу гострого респіраторного захворювання, у той час як імунологічні складові ефективності досягалися можливостями впливу на різні ланки імунної відповіді в групах обстежених дітей.

#### ВИСНОВКИ

1. У дітей шкільного віку з організованих колективів у періоді клінічного благополуччя у 75% випадків зареєстровано бактеріоносійство на слизових ВДШ, в етіологічній структурі якого превалюють *St. aureus* та *Str. Haemolyticus*.

2. Імунний статус дітей шкільного віку з дитячих будинків у періоді клінічного благополуччя характеризується нестійкими проявами недостатності різних ланок імунної системи, які є досить варіабельними та свідчать, насамперед, про розбалансованість рівнів регуляції та напруження механізмів імунного захисту.

3. Ефективність включення препаратів «Флавозід®»; «Імунін» та Ліпоферон у схемах профілактики ГРВІ серед дітей шкільного віку в умовах організованих колективів становить 82%.

4. Проведення профілактичних заходів у дітей шкільного віку з дитячих будинків з використанням імунomodulatorів рослинного або синтетичного походження дозволяє зменшити тривалість перебігу гострої респіраторної інфекції на 1,8-2,2 дні у середньому та зменшити кратність ГРВІ в 1,2 – 1,5 рази протягом року, що супроводжується формуванням більш легкого перебігу тих випадків ГРВІ, яких не вдалося запобігти.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Герасимов А.Н. Медицинская статистика / А.Н. Герасимов. – М.: МИА, 2007. – 475 с.
2. Изучение интерфероногенной и антивирусной активности препарата растительного происхождения Протефлазид. Отчет КНИИ эпидемиологии и инфекционных болезней МЗ Украины. — К., 1997.
3. Иммунин (инструкция, свидетельство о регистрации) // <http://nortoncorp.com.ua>.
4. Коровина Н.А. Часто болеющие дети и современные возможности иммунопрофилактики острых респираторных инфекций / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников // Трудный пациент. - 2006. – №9.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320с.
6. Острые респираторные вирусные заболевания у детей и подростков (диагностика, лечение, про-

7. Профилактика) / В.В. Бережной, И.Б. Ершова, Е.Н. Кунегина [и др.]. – Луганск, 2003.
7. Перспективы применения липосомальных препаратов в медицинской практике / Н.Б.Бажутин, В.В.Золин, А.А.Колокольцов, С.Н. Таргонский // Здоров'я України. – 2007. – №3, февраль. – С. 71.
8. Хаитов Р.М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей / Р.М.Хаитов, Б.В.Пинегин, А.А.Ярилин.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.–352с.
9. Часто болеющие дети // В.Ю.Альбицкий, А.А.Баранов, И.А. Камаев [и др.]. – Н. Новгород: НГМА, 2003.
10. Шульдякова О.Г. Респираторные инфекции у детей // Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях / под. ред. М.Г. Романцова, Ф.И. Ершова. — М., 2007. — С. 233-277.

11. Юлиш Е.И. Липосомальная терапия: настоящее и будущее / Е.И. Юлиш, А.Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2008. – № 1 (10).

12. Development of CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells from cord blood hematopoietic progenitor cells / J.F.Hutton, T.Gargett, T.J.Sadlon, S.Bresatz [et al.] // J. Leukoc Biol. – 2009. – Vol. 85, N3. – P. 445-451.

13. Isolation, expansion, and characterization of hu-

man natural and adaptive regulatory T cells / S. Gregori, R. Bacchetta, L. Passerini, M.K. Levings [et al.] // Methods. Mol. Biol. – 2007. – Vol. 380. – P. 83-105.

14. Natural and adaptive foxp3+ regulatory T cells: more of the same or a division of labor? / M.A.Curotto de Lafaille, J.Lafaille // J. Immunity – 2009. – Vol. 30, N5. – P. 626-635.

