

НЕСПЕЦИФІЧНА ПРОФІЛАКТИКА ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ

О.Є. Абатуров, І.Л. Височина

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Мета: оцінка клініко-імунологічної ефективності використання рекомбінантного ліпосомального інтерферону альфа-2b (Ліпоферон) та стерильної ізотонічної води Адріатичного моря (Аква Маріс) у схемі профілактики ГРВІ у дітей шкільного віку.

Пацієнти і методи. Дослідження проводилось як лонгітудне (впродовж 2008–2012 рр.), проспективне, вибіркоче та узгоджувалося з правилами біоетики. Під спостереженням знаходились 84 дитини із сімей та 46 дітей з організованих колективів віком 8–16 років, яким була запропонована профілактика ГРВІ з використанням препаратів Ліпоферон і Аква Маріс.

Результати. Доведено клініко-імунологічну ефективність запропонованої схеми у всіх дітей за рахунок зменшення кратності та тривалості ГРВІ та формування в подальшому більш легкого перебігу захворювання.

Висновки. Переваги використання рекомбінантного ліпосомального інтерферону альфа-2b (Ліпоферон) та води з Адріатичного моря (Аква Маріс) з метою профілактики та лікування ГРВІ у дітей полягають у зручній лікарській формі препаратів, добрій переносимості та безпечності використання за рахунок відсутності побічних та алергічних реакцій.

Ключові слова: діти шкільного віку, неспецифічна профілактика ГРВІ, рекомбінантний ліпосомальний інтерферон альфа-2b, ізотонічна вода Адріатичного моря.

Вступ

Незважаючи на досягнення фундаментальної медицини та успішне впровадження в медичну практику інноваційних технологій, на початку XXI ст. в дитячій популяції зберігається високий рівень захворюваності та летальності від інфекційних захворювань. При цьому в загальній структурі інфекційної захворюваності у дітей, як і раніше, домінують гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), показники захворюваності якими щорічно залишаються високими і не мають тенденції до зниження [5–7].

Максимально високий рівень захворюваності на ГРВІ у дитячій популяції обумовлений, насамперед, особливостями становлення та дозрівання імунної системи у дітей, що полегшує розвиток інфекційного процесу при ГРВІ, який реалізується в разі наявного дефіциту синтезу інтерферонів (ІФН) та інших цитокінів, при цьому рівень резистентності до інфекцій залежить від генетично детермінованої активності імунокомпетентних клітин людини до їх вироблення [2].

Результати досліджень останніх років показали, що підвищення сприйнятливості дітей до респіраторних інфекцій з формуванням рекурентних або частих ГРВІ (ДЧХ) пов'язане зі змінами міжклітинної взаємодії компонентів імунної системи в період клінічного благополуччя та зсувом в бік Th2-типу імунної відповіді на тлі особливостей цитокінової регуляції, дисімуноглобулінемії, зниження клітинної цитотоксичності, порушень у системі інтерферону (зниження індукованої продукції альфа- і гамма-інтерферону при нормальному вмісті сироваткового інтерферону) та пригнічення мукозального протективного імунітету слизових оболонок дихальних шляхів при розвиненні інфекційного процесу [1,3].

Слизова оболонка носової порожнини є найголовнішим компонентом респіраторного тракту, яка виконує безліч важливих функцій, у тому числі захисну, очищуючу і зволожуючу повітря та беручи участь у первинній рекогніції патоген-асоційованих молекулярних структур патогенів. Для повноцінного виконання захисних функцій епітеліальної оболонки потрібний секрет з певним рівнем гідратації, що забезпечується різними фізіологічними механізмами, серед яких інтерес сьогодні викликає система аквапоринів. Змінений цивілізаційними викликами склад

повітря незмінно призводить до аквапоринової дисфункції, яка може виступати предикатом порушень мукоциліарного кліренсу та сприяти більш легкому нашаруванню інфекції на слизових верхніх дихальних шляхів [8,9].

Таким чином, у системі пошуку оптимально ефективних і безпечних профілактичних засобів щодо зниження рівня гострої респіраторної захворюваності у дітей найбільш перспективними напрямками є інтерферонотерапія, яка може проводитися на фоні забезпечення нормальної функції слизових оболонок верхніх дихальних шляхів.

Метою даного дослідження було проведення оцінки клініко-імунологічної ефективності використання рекомбінантного ліпосомального інтерферону альфа-2b (Ліпоферон) та стерильної ізотонічної води Адріатичного моря (Аква Маріс) у схемі профілактики ГРВІ у дітей шкільного віку з організованих колективів та дітей із сімей.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходились 84 дитини з сімей та 46 дітей з організованих колективів, яким була запропонована профілактика ГРВІ з використанням ентэрального ліпосомального рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферон) та стерильної ізотонічної води Адріатичного моря (Аква Маріс).

Дослідження проводилось як лонгітудне (впродовж 2008–2012 рр.), проспективне, вибіркоче та узгоджувалося з правилами біоетики. Можливість використання ентэрального ліпосомального рекомбінантного інтерферону з метою профілактики ГРВІ у дітей з дитячих будинків та питання щодо можливості проведення імунологічного обстеження цих дітей було узгоджено на рівні міського відділу охорони здоров'я, з юридичними опікунами дітей в особі директорів дитячих будинків, відповідало вимогам біоетичного комітету та проводилось під безпосереднім контролем медичного працівника та вихователя дитячого будинку. На проведення лікувально-профілактичних заходів щодо зниження захворюваності на ГРВІ у дітей із сімей було отримано поінформовану згоду їхніх батьків.

Відбір до групи спостереження здійснювався з урахуванням наступних критеріїв включення:

- діти віком від 8 до 16 років;
- рекурентні ГРВІ в анамнезі;

— відсутність у дитини будь-яких проявів гострого захворювання або загострення хронічного на момент початку профілактичних заходів за результатами об'єктивного обстеження.

Критерії виключення з дослідження:

— непереносимість препарату або наявність будь-яких побічних ефектів;

— ознаки гострого інфекційного процесу, загострення хронічного вогнища інфекції;

— відмова дитини або батьків.

Проведення профілактичного курсу ентеральним ліпосомальним рекомбінантним альфа-2b-інтерфероном здійснювалося за схемою та у дозах відповідно до інструкції виробника з ознайомленням переліку можливих побічних ефектів застосування препарату.

В Україні на сьогодні є лише один препарат ліпосомального рекомбінантного інтерферону альфа-2b — Ліпоферон, вироблений ЗАТ «Вектор-Медика» Російська Федерація на замовлення «Ядран» Галенська Лабораторія д.д., Хорватія.

Для профілактики грипу та гострих респіраторних вірусних захворювань Ліпоферон приймають за 30 хв. до їжі за наступною схемою:

— дітям віком від 3 до 15 років — по 250 000 МО 1 раз на добу двічі на тиждень продовж одного місяця під час збільшення випадків захворювання;

— дітям старше 15 років і дорослим — по 500 000 МО 1 раз на добу двічі на тиждень продовж одного місяця під час збільшення випадків захворювання.

При терапії грипу та гострих респіраторних вірусних захворювань Ліпоферон приймають за 30 хв. до їжі за наступною схемою:

— дітям віком від 3 до 15 років — по 250 000 МО 2 рази на добу; курс лікування — 3 дні;

— дітям старше 15 років і дорослим — по 500 000 МО 2 рази на добу; курс лікування — 3 дні.

Побічна дія Ліпоферону: враховуючи, що активною діючою речовиною препарату є рекомбінантний інтерферон альфа-2b, при парентеральному введенні викликає грипозоподібні побічні явища. Протипоказами до призначення Ліпоферону є тяжкі форми алергічних захворювань та вагітність.

За характером профілактичних заходів та обсягом імунологічного обстеження всі діти були розподілені на три групи спостереження. До першої групи спостереження увійшли діти з дитячих будинків, до другої групи спостереження — діти із сімей, які отримували профілактику ліпосомальним рекомбінантним інтерфероном, до третьої групи увійшли діти із сімей, які отримували рекомбінантний ліпосомальний інтерферон та ізотонічний розчин води з Адріатичного моря. Катамнестичне спостереження у всіх дітей, які були під наглядом, проводилось мінімум впродовж року після закінчення проведення профілактичних заходів.

У дітей першої групи спостереження імунологічне обстеження включало до себе оцінку вмісту лейкоцитів, лімфоцитів, CD25⁺, IgA, IgM, IgG, рівня TGF- β 1 (тест-система DRG ELISA, Germany) в периферійній крові, концентрації SIgA у слині (набір реагентів «Вектор-Бест», Росія) та проводилося двічі — до та після профілактичного курсу терапії ентеральним ліпосомальним рекомбінантним інтерфероном альфа-2b.

При дослідженні імунологічного статусу у дітей другої групи спостереження в динаміці (до та після профілактичного курсу) вивчався вміст протимікробних білків сімейства дефензину 1–3 в ротоглотковому секреті (тест-система Human HNP 1–3, Hycult® biotech).

Згідно з дизайном дослідження, у дітей третьої групи спостереження ефективність профілактичних заходів оцінювалась за даними клінічної картини.

Всі імунологічні дослідження проводились у лабораторії діагностичного центру ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України. Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою статистичних програм Statgraf, Matstat, Microsoft Excel для Windows, в роботі використовувалися методи варіаційної статистики та кореляційного аналізу. При порівнянні статистичних сукупностей використовували параметричні (критерій Стюдента) та непараметричні (критерій Манна–Вітні, Фішера) критерії [4].

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз анамнестичних даних показав, що в групі дітей віком від 6 до 18 років з організованих колективів (n=46) епізодично хворіли на ГРВІ (ДЕХ) 20 (43,5%) дітей, а ДЧХ, за критеріями В.Ю. Альбицького та А.А. Баранова [7], були, відповідно, 26 (56,5%) дітей. Наявність хронічних вогнищ інфекцій верхніх дихальних шляхів за рахунок хронічного тонзиліту була зареєстрована у кожній другій дитині, аденоїдні вегетації в анамнезі зафіксовані у кожній третій дитині, а прояви карієсу мали більшість обстежених дітей (30 дітей).

Аналіз анамнестичних даних дітей шкільного віку (від 6 до 18 років) з сімей (n=84) показав, що з групи ДЧХ було 60% дітей, інші 40% належали до ДЕХ. Хронічні вогнища інфекції за рахунок хронічного тонзиліту було зареєстровано у 2/3 спостережуваних, аденоїдні вегетації в анамнезі — у 40% випадків, прояви карієсу мали 50% дітей.

Таким чином, діти з дитячих будинків та діти із сімей були порівнянними за результатами аналізу анамнестичних даних, віком та статтю.

За результатам імунологічного обстеження у соматично здорових дітей шкільного віку з першої групи спостереження до початку профілактики ГРВІ в імунному статусі лише показник вмісту TGF- β 1 був вірогідно низький (28,81±3,95 пг/мл у порівнянні з нормативом тест-системи 370–670 пг/мл; p≤,05); вміст HNP 1–3 у ротоглотковому секреті дітей другої групи спостереження до початку профілактичного курсу становив 2484,7±92,7 пг/мл, що відповідало нормативу тест-системи (41–10000 пг/мл).

Клінічна ефективність проведення сезонної профілактики ентеральним ліпосомальним інтерфероном альфа-2b (Ліпоферон) у дітей першої та другої груп спостереження підтверджена результатами катамнестичного спостереження протягом року за рахунок зменшення кратності епізодів ГРВІ у середньому у 1,8±0,1 разу та зменшення тривалості гострого респіраторного епізоду у середньому на 2,3±0,15 дня. Поряд зі зниженням рівня гострої респіраторної захворюваності нами зареєстровано наявність більш легкого перебігу тих випадків ГРВІ, яких не вдалося запобігти, у порівнянні з характером перебігу ГРВІ у періоді до початку проведення профілактичного курсу ліпосомальним інтерфероном альфа-2b.

У дітей третьої групи спостереження, в схемі профілактики яких було запропоновано поєднане застосування ліпосомального інтерферону альфа-2b (Ліпоферон) та ізотонічного розчину води з Адріатичного моря інтраназально (Аква Марис), катамнестичне спостереження показало наявність позитивного результату за рахунок зменшення кратності епізодів ГРВІ у середньому у 2±0,1 разу та зменшення тривалості гострого респіраторного епізоду у середньому на 2,5±0,2 дня з формуванням більш

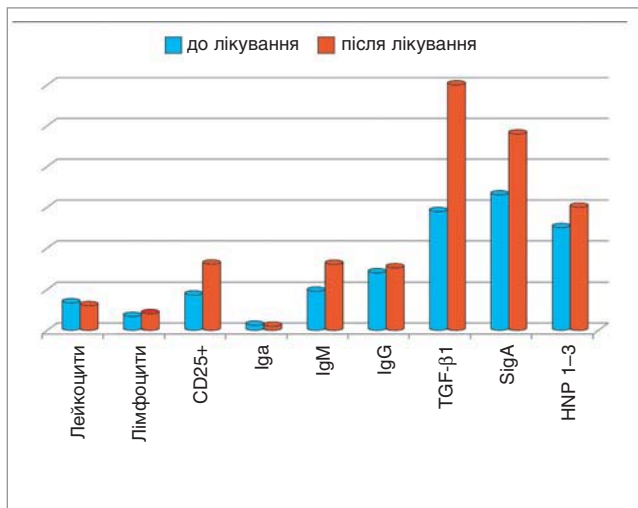


Рис. 1. Динаміка імунологічних показників у дітей шкільного віку на фоні проведення профілактичного курсу ентеральним ліпосомальним інтерфероном альфа-2b (Ліпоферон)

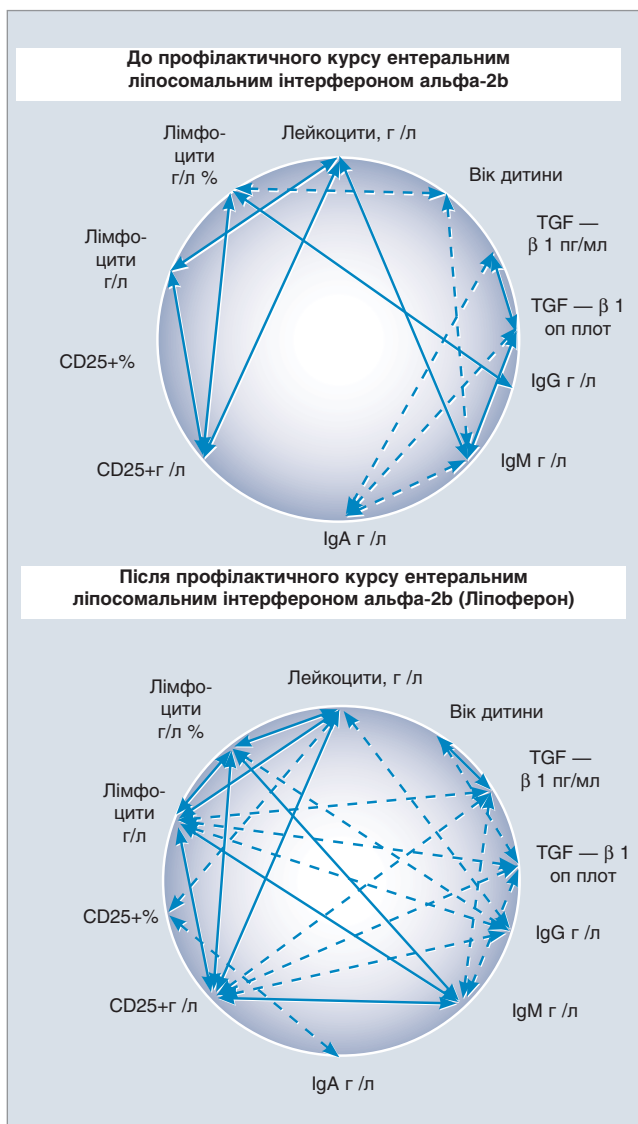


Рис. 2. Порівняльна характеристика результатів кореляційного аналізу між імунологічними показниками у дітей першої групи (суцільною лінією позначені позитивні, а переривчастою лінією — негативні кореляційні зв'язки)

тривалого періоду клінічного благополуччя без розвитку клініки ГРВІ (на 1,2–1,5 місяця більше, ніж у дітей першої та другої груп спостереження) після закінчення профілактичних заходів.

Імунологічна ефективність проведення профілактичного курсу ентеральним ліпосомальним інтерфероном альфа-2b у дітей першої та другої груп спостереження наведена на рис. 1.

За нашими даними, після профілактичного використання ліпосомального рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферон) у дітей першої групи спостереження реєструвалось вірогідне ($p \leq 0,05$) підвищення вмісту CD25+ (у два рази), TGF-β1 (у 1,8 разу) та SIgA (у 1,5 разу). У дітей другої групи спостереження проведення профілактичного курсу терапії з використанням ентерального ліпосомального інтерферону альфа-2b (Ліпоферон) призводило до незначного підвищення вмісту дефензинів 1–3 у ротоглотковому секреті (з $2484,7 \pm 92,7$ пг/мл до $2805,6 \pm 85,9$ пг/мл; $p \leq 0,05$).

Проведення профілактичного курсу ентеральним ліпосомальним інтерфероном альфа-2b (Ліпоферон) у дітей першої групи спостереження призводило до появи нових вірогідних взаємозв'язків між імунологічними показниками, які мали більшу силу, а деякі чинники міняли спрямованість (рис. 2).

Таким чином, проведення профілактичного курсу ентеральним ліпосомальним інтерфероном альфа-2b (Ліпоферон) протягом одного місяця у дітей шкільного віку з організованих колективів призводило до підвищення рівня ієрархічності імунологічних чинників та супроводжувалося появою більш стійкої системи взаємозв'язків між вивченими показниками.

За результатами даного дослідження у всіх дітей встановлено добру переносимість препаратів, показано безпечність їх використання за рахунок відсутності побічних та/або алергічних реакцій.

Висновки

1. Впродовж останніх десятиліть у структурі інфекційної захворюваності у дітей продовжують домінувати ГРВІ.
2. Клінічна ефективність застосування ентерального ліпосомального рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферон) у дітей шкільного віку характеризується зменшенням кратності у $1,8 \pm 0,1$ разу та тривалості гострого респіраторного епізоду у середньому на $2,3 \pm 0,15$ дня.
3. Включення ізотонічного розчину води з Адріатичного моря (Аква Маріс) інтраназально до схеми профілактики ГРВІ з використанням ентерального ліпосомального рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферон) дозволяє зменшити кратність епізодів ГРВІ у середньому у $2 \pm 0,1$ разу та тривалість гострого респіраторного епізоду у середньому на $2,5 \pm 0,2$ дня з формуванням більш тривалого періоду клінічного благополуччя без розвитку клініки ГРВІ (на 1,2–1,5 місяця більше) після закінчення профілактичних заходів.
4. Переваги використання ентерального ліпосомального рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферон) з метою профілактики та лікування ГРВІ у дітей полягають у зручній лікарській формі препарату, добрій переносимості та безпечності використання за рахунок відсутності побічних та алергічних реакцій.
5. Імуномодулюючий ефект при проведенні профілактичного курсу ентерального ліпосомального рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферон) досягаєть

ся за рахунок нормалізації і підвищення рівня ієрархічності імунологічних чинників, що обумовлює формуван-

ня більш стійкої системи взаємозв'язків між імунними показниками.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вельтишев Ю. Е. Онтогенез иммунной системы и факторы, влияющие на иммунобиологическую реактивность детского организма / Ю. Е. Вельтишев // Вопр. охраны материнства и детства. — 1989. — № 10. — С. 3—12.
2. Ершов Ф. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф. И. Ершов, О. И. Киселев. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 368 с.
3. Значение системы интерферонов в формировании иммунного ответа у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями / И.Н. Захарова, А.В.Чебуркин, В.В. Малиновская [и др.] // Вопр. практической педиатрии. — 2009. — Т. 4, № 6. — С. 38—45.
4. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
5. Модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста: патогенетическое обоснование и эффективность / И. Н. Захарова, Л. Б. Торжжоева, А. Л. Заплатников, Н. А. Коровина [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2011. — № 3. — С. 49—54.
6. Романцев М. Г. Противовирусные иммуностропные препараты в детской практике [рук-во для врачей] / М. Г. Романцев, Л. Г. Горячева, А. Л. Коваленко. — СПб., 2008. — 123 с.
7. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии / под ред. А. А. Баранова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 592 с.
8. Impact of isotonic and hypertonic saline solutions on mucociliary activity in various nasal pathologies: clinical study / A. Ural, T. K. Oktemer, Y. Kizil [et al.] // J. Laryngol. Otol. — 2009. — Vol. 123, № 5. — P. 517—521
9. Efficacy of isotonic nasal wash (seawater) in the treatment and prevention of rhinitis in children / Slapak I., Skoupa J., Strnad P., Hornik P. // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2008. — Vol. 134, № 1. — P. 67—74.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

А.Е. Абатуров, И.Л. Высокына

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Украина

Цель: оценка клинико-иммунологической эффективности использования рекомбинантного липосомального интерферона альфа-2b (Липоферон) и стерильной изотонической воды Адриатического моря (Аква Марис) в схеме профилактики ОРВИ у детей школьного возраста.

Пациенты и методы. Исследование проводилось как лонгитудное (в течение 2008–2012 гг.), проспективное, выборочное и в соответствии с правилами биоэтики. Под наблюдением находились 84 ребенка из семей и 46 детей из организованных коллективов в возрасте 8–16 лет, которым была предложена профилактика ОРВИ с использованием препаратов Липоферон и Аква Марис.

Результаты. Доказана клинико-иммунологическая эффективность предложенной схемы у всех детей за счет уменьшения кратности и длительности ОРВИ и формирования в дальнейшем более легкого течения болезней.

Выводы. Преимущества использования рекомбинантного интерферона альфа-2b (Липоферон) и воды Адриатического моря (Аква Марис) с целью профилактики и лечения ОРВИ у детей состоят в удобной лекарственной форме препаратов, хорошей переносимости и безопасности за счет отсутствия побочных и аллергических реакций.

Ключевые слова: дети школьного возраста, профилактика ОРВИ, рекомбинантный липосомальный интерферон альфа-2b, изотоническая вода Адриатического моря.

NONSPECIFIC PREVENTION OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN

A.E. Abatur, I.L. Vysokyna

SU «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Ukraine

Purpose: Estimation of clinical and immunological efficacy of use of liposomal recombinant interferon alpha-2b (Lipoferon) and the Adriatic Sea sterile isotonic water (Aqua Maris) in the scheme of acute respiratory infection prevention in school-aged children.

Patients and methods. The study was conducted as longitudinal (during 2008–2012yy.), prospective, selective, and in accordance with the rules of bioethics. The 84 children and 46 families of children from organized groups aged 8–16 years were under observation with the offered acute respiratory infection prevention with Lipoferon and Aqua Maris application.

Results. Clinical and immunological effectiveness of the proposed scheme for all children due to the reducing the multiplicity and duration of acute respiratory infections and formation in future easier diseases course is proved.

Conclusions. The advantages of the use of recombinant interferon alpha-2b and the Adriatic Sea water with the aim of prevention and treatment of acute respiratory infections in children are in the convenient dosage form of preparations, good tolerability and safety by means of the absents of side effects and allergic reactions.

Key words: school-age children, prevention of acute respiratory infections, liposomal recombinant interferon alpha-2b, isotonic water of the Adriatic Sea.