УДК *616.988:578.823.91:616.33/.34–002–022.7–036.11–053.31–085.375–036.8*

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ РЕКОМБІНАНТНОГО АЛЬФА 2-ІНТЕРФЕРОНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З РОТАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

І. В. Дзюблик, О. В. Ковалюк, С. О. Соловйов

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

Вступ. Використання препаратів інтерферонового ряду при багатьох вірусних інфекціях і обнадійливі результати поодиноких спроб використання препаратів інтерферонів при РВІ переконливо свідчать про можливий позитивний ефект застосування рекомбінантного інтерферону в комплексній терапії РВІ. Питання, пов'язані з використанням рекомбінантних інтерферонів в клінічній практиці, набувають особливого значення, оскільки важливо знати, наскільки виправданою є така фармакотерапія з огляду на минулий досвід її застосування.

Мета роботи полягала у ретроспективному аналізі ефективності застосування рекомбінантного інтерферону в комплексному лікуванні новонароджених дітей з РВІ.

Матеріали та методи. Проаналізовано 85 медичних карт новонароджених дітей віком від 5-ти до 60-ти діб життя, які народилися в період з 2001 по 2002 рр. та поступили з пологових будинків до 1-го та 2-го відділень виходжування новонароджених та реанімаційного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ».

Результати. Серед досліджених пацієнтів позитивними на РВІ виявились 60 осіб (70,6 %), 32 з яких отримували базисну патогенетичну терапію. Інші 28 осіб з встановленим діагнозом РВІ отримували додатково рекомбінантний α2-інтерферон. При детальному аналізі було відзначено, що застосування комплексної терапії з інтерфероном характеризувалося більш швидшим зворотнім розвитком клінічних проявів захворювання, ніж у хворих, які інтерферон не отримували. Встановлено, що у деяких пацієнтів, які не отримували інтерферон, високі титри антигенів ротавірусів були виявлені навіть на 20–40 добу з моменту госпіталізації.

Висновки. Ретроспективний аналіз показав, що ректальне застосування рекомбінантного α2-інтерферону в комплексному лікуванні РВІ у новонароджених позитивно впливає на клінічні прояви захворювання, а в групі пацієнтів, які не отримували рекомбінантний інтерферон, інтенсивність виділення вірусів є більш пролонго-

ваною, та в ряді випадків завершується формуванням вірусоносійства.

Ключові слова: неонатологія, ротавірусна інфекція, інтерферон.

Вступ. Проблема глобального поширення гострих кишкових інфекцій (ГКІ) в даний час залишається актуальною [1–3], оскільки вони займають одне з провідних місць серед інфекційних захворювань людини, поступаючись за частотою лише грипу та гострим респіраторним захворюванням [4, 5]. Спектр збудників, що викликають ГКІ, різноманітний і включає в себе патогенні та умовно-патогенні бактерії, найпростіші, а також віруси [6–8]. Ряд досліджень показав, що саме віруси викликають від 25 до 60 % випадків ГКІ, серед яких ротавірусам належить провідна роль в структурі дитячих ГКІ вірусної етіології [9, 10]. Щорічно у всьому світі реєструється понад 110 млн. випадків ротавірусної інфекції (РВІ), переважно серед дітей молодшого віку, з яких близько 25 млн. осіб госпіталізується [11].В Україні показники захворюваності на РВІ коливалися в різні роки від 0,93 до 3,18 на 100 тисяч населення, при цьому велика кількість гострих кишкових інфекцій, а це близько 45 %, залишалася етіологічно не розшифрованою [12]. Аналіз захворюваності на РВІ в останній час показав тенденцію до її зростання, особливо серед дітей молодшого віку, наявність реального ризику інфікування населення та актуальність проблеми РВІ в Україні [13].

Методи комплексної терапії ротавірусних гастроентеритів у дітей,які включають в себе симптоматичну, патогенетичну та дієтотерапію, спрямовані в першу чергу, на регідратацію, дезінтоксикацію організму та нормалізацію мікробіоценозу кишечнику. Зважаючи на відсутність на сьогодні засобів етіотропної терапії РВІ, виникає нагальна потреба в розробці схем терапії, спрямованих на пригнічення певних стадій репродукції ротавірусів [14, 15]. З теоретичної точки зору, для цього найбільш перспективними можна вважати препарати інтерферонів або їх індукторів, які мають доведену противірусну дію: блокують синтез вірусних білків або пригнічують інші етапи репродукції широкого спектру вірусів. Інтерферони, що зараз у світі виробляють фармацевтичні компанії, умовно поділені за типом активного компонента на ІФН-α, ІФН-β, ІФН-γ, а за способом виготовлення — на природні (препарати першого покоління) та рекомбінантні (препарати другого покоління) [16]. Використання препаратів інтерферонового ряду при багатьох вірусних інфекціях і обнадійливі результати поодиноких спроб використання препаратів інтерферонів при РВІ переконливо свідчать про можливий позитивний ефект застосування рекомбінантного інтерферону в комплексній терапії РВІ у новонароджених дітей, в тому числі завдяки зменшенню ймовірності розвитку вірус-

но-бактеріальних ускладнень та викликають широку дискусію серед лікарів у всьому світі [17, 18]. Питання, пов'язані з використанням рекомбінантних інтерферонів в клінічній практиці для лікування РВІ, набувають особливого значення, оскільки важливо знати, наскільки виправданою є така фармакотерапія з огляду на вже наявний досвід її застосування.

Мета даної роботи полягала у ретроспективному аналізі ефективності застосування рекомбінантного інтерферону в комплексному лікуванні новонароджених дітей з РВІ.

Матеріали та методи. Проаналізовано 85 медичних карт новонароджених дітей віком від 5-ти до 60-ти діб життя, які народилися в період з 2001 по 2002 рр. та поступили з пологових будинків до 1-го та 2-го відділень виходжування новонароджених та реанімаційного відділення НДСЛ "ОХМАТДИТ" переважно у тяжкому стані: з клінічними проявами гастроінтестинальних порушень, гіпоксичних або гіпоксично-геморагічних уражень ЦНС, гіпербілірубінемії, синдрому дихальних розладів тощо. Всіх пацієнтів було стратифіковано за трьома групами відповідно до наявності або відсутності РВІ та включення або не включення рекомбінантного α2-інтерферону в комплексну терапію пацієнтів з РВІ (рис. 1).

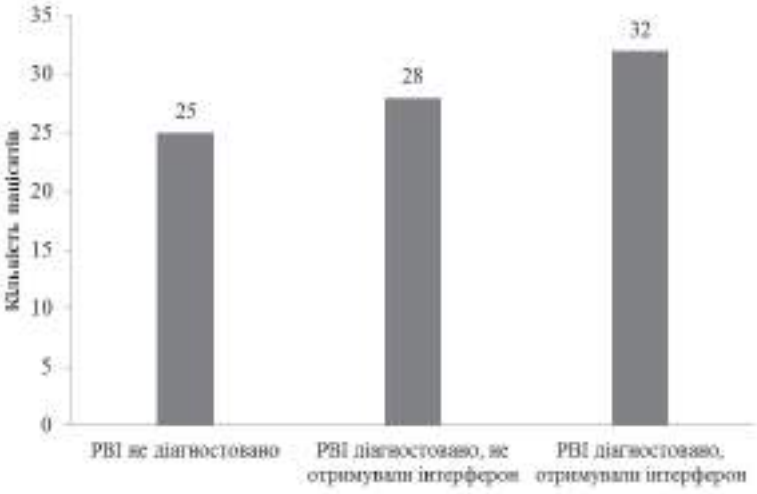

Рис. 1. Стратифікація медичних карт госпіталізованих пацієнтів

Результати. Аналіз медичних карт показав, що усіх госпіталізованих пацієнтів було досліджено на РВІ за наявністю антигенів ротавірусів в клінічному матеріалі (фекаліях) методом реакції непрямої

гемаглютинації (РНГА) — найбільш доступним та поширеним на той час в умовах практичної лабораторії. Принцип методу полягав у тому, що попередньо оброблені формаліном або таніном еритроцити (частіше людини або барана), на поверхні яких сорбовані специфічні антитіла, у присутності гомологічного антигену утворюють агрегати, що проявляється феноменом аглютинації [19]. Серед досліджених пацієнтів позитивними виявились 60 осіб (70,6 %), 32 з яких отримували базисну патогенетичну терапію. Лікування РВІ у них починали з виключення ентерального харчування на 6–8 годин в залежності від клінічного стану. У дітей з дегідратацією ІІ-го ступеня проводили інфузійну терапію з метою дезінтоксикації, регідратації та часткового парентерального харчування. В разі розвитку бактеріальних ускладнень застосовували антибактеріальну терапію з урахуванням чутливості бактерій до антибіотиків: гентаміцин, цефалоспорини ІІ-ІІІ покоління, поліміксін тощо. У разі необхідності використовували додатково симптоматичну терапію.

Інші 28 осіб з встановленим діагнозом РВІ отримували додатково до вище зазначеного лікування рекомбінантний α2-інтерферон. Препарат вводили ректально у вигляді супозиторіїв (після очисної клізми) здобовою дозою 50–100 тисяч МО на кг маси тіла, курс лікування тривав 3–5 днів. Ускладнень при лікуванні інтерфероном не спостерігалось. При застосуванні інтерферону у хворих дітей вже на 2–3-тю добу після початку комплексного лікування поліпшувався загальний стан, зменшувались прояви інтоксикації, нормалізувались функції кишечника.

При детальному аналізі було відзначено, що вираженість провідних симптомів наприкінці лікування значно зменшилась. Проте, застосування комплексної терапії з інтерфероном характеризувалося більш швидшим зворотнім розвитком клінічних проявів захворювання, ніж у хворих, які інтерферон не отримували (табл. 1).

Таким чином, ректальне застосування інтерферону в комплексній терапії РВІ дозволило підвищити клінічну ефективність лікування немовлят, що сприяло поліпшенню клінічної картини і швидшій ліквідації майже всіх симптомів. Тривалість інтоксикації зменшилася в 1,8 разів, гастроінтестинальних розладів — в 1,5 разів, діареї — в 1,4 разів; респіраторних розладів — в 1,8 разів, гіпербілірубінемії — в 1,6 разів; використання антибіотиків скоротилася в 1,6 разів; сепсису — в 1,9 разів; перебування з стаціонарі — в 1,6 разів. Встановлено, що інтерферонотерапія дозволила зменшити частоту формування септикопіємічних вогнищ у немовлят змішаними вірусно-бактеріальними формами РВІ в 2,6 разів. Зменшилась частота розвитку некротичного ентероколіту в 1,7 разів, пневмонії — в 2,5 разів, сепсису — в 2 рази.

Цікавим виявився характер динаміки титру антигенів за результатом РНГА. Встановлено, що у деяких пацієнтів, які не отримували інтерферон, високі титри антигенів ротавірусів були виявлені навіть на 20–40 добу з моменту госпіталізації (рис. 2).

Таблиця 1

Динаміка клінічних проявів захворювання у новонароджених дітей залежно від схеми застосованої терапії

Клінічні показники	Тривалість патологічних станів, дні		P
	Базисна терапія в комбінації з інтерфероном (M±m)	Базисна терапія (M ±m)	
– інтоксикація	6,9 ± 0,4	12,5 ± 1,1	<0,05
– гастроінтестинальні розлади	8,1 ±0,1	12,2 ±1,2	<0,05
– здуття живота	7,3 ± 0,7	9,5 ± 0,6	<0,05
– зригування	3,4 ± 0,2	6,9 ± 0,6	<0,05
– діарея	8,7 ± 0,5	12,1 ±0,8	<0,05
– респіраторні розлади	5,9 ± 0,3	10,8 ±0,7	<0,05
– гіпербілірубінемія	7,4 ± 0,6	11,8 ±0,6	<0,05
– підвищення температури тіла	1,3 ± 0,1	3,0 ±0,2	<0,05
– гепатоспленомегалія	5,8 ± 0,4	8,7 ± 0,7	<0,05
– пневмонія	12,5 ± 0,1	19,4 ± 1,6	<0,05
– сепсис	20,9 ± 0,6	39,7 ±3,2	<0,05
Тривалість антибіотикотерапії	15,1 ± 1,3	24,3 ± 2,3	<0,05
Тривалість перебування у стаціонарі	28,2 ± 2,7	44,7 ±3,1	<0,05
Частота розвитку ускладнень, %	15,5 ± 6,7	40,7±10,6	<0,05
– НЕК	17,5 ± 1,3	29,6 ±2,2	<0,05
– пневмонії	11,6 ± 1,6	29,2 ± 1,9	<0,05
– ентероколіту	22,4 ± 1,5	35,1 ±2,8	<0,05
– нозокоміального сепсису	17,4 ±1,2	35,1 ±2,6	<0,05

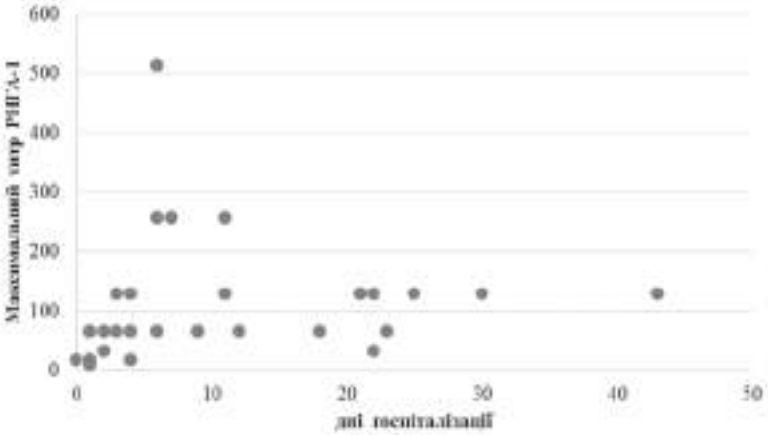

Рис. 2. Динаміка титрів антигенів ротавірусів за результатом РНГА в групі немовлят, що не отримували інтерферон

Висновки. Перспективи застосування препаратів інтерферонів з позицій сучасної медичної практики сьогодні розглядаються в трьох напрямках: вірусні інфекційні захворювання, онкологічні захворювання та інші види патології. Найбільш широко досліджені в плані їх клінічної ефективності лікарські форми природних і рекомбінантних препаратів інтерферонів при вірусних інфекціях. Проведений ретроспективний аналіз показав, що ректальне застосування рекомбінантного α_2-інтерферону в комплексному лікуванні РВІ у новонароджених дозволяє підвищити клінічну ефективність лікування, а саме позитивно вплинути на клінічні прояви захворювання за рахунок більш швидкої ліквідації низки симптомів захворювання. В групі пацієнтів, які не отримували рекомбінантний інтерферон було виявлено, що динаміка титрів антигенів, а отже й інтенсивність виділення вірусів є більш пролонгованою, та в ряді випадків завершується формуванням вірусоносійства.

ЛІТЕРАТУРА

1. Покровский В.И. Инфекционные болезни в епоху глобализации / В.И. Покровский, Н.И. Брико // Вестник РАМН. — 2010. — № 11. — С. 6—11.
2. Kawai K., O'Brien M.A., Goveia M.G. [et al.] Burden of rotavirus gastroenteritis and distribution of rotavirus strains in Asia: a systematic review // Vaccine. — 2012. — Feb 8; 30(7). — S. 1244–54. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.092.
3. Tate J.E., Burton A.H., Boschi-Pinto C. [et al.]. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis // Lancet Infect. Dis. — 2012. — Feb; 12(2). — P. 136–41. doi: 10.1016/S1473–3099(11)70253–5.
4. Сергевнин В. И. Острые кишечные инфекции. Проявления эпидемического процесса // Врач. — 2013. — № 9. — С. 18—20

5. Шилов Г.Ю., Смирнова Е.А. Анализ заболеваемости острыми кишечными инфекциями в Российской Федерации, США и странах Евросоюза // Пищевая промышленность. — 2013. — № 10. — С. 50—54.
6. Лаврёнова Э.С., Подколзин А.Т., Коновалова Т.А. и др. Оценка роли условно-патогенной флоры в развитии острах диарейных заболеваний // Инфекционные болезни. — 2012. — Т. 10. — № 3. — С. 53—55.
7. Лобзин Ю.В. Клиника, эпидемиология и профілактика ротавирусной инфекции: методические рекомендации. — СПб. : НИИДИ, 2013. — 48 с.
8. Virus diseases of guts in children / I. Dzyublik, O. Nadraga, O. Obertynska [et al.] // Collection of scientific works of staff members of P.L. Shupyk NMAHE. — Kyiv. — 2008 — Vol. 17 (2). — P. 620–632.
9. Абатуров А.Е. Подходы к лечению ротавирусной инфекции у детей / А.Е. Абатуров, Ю.Ю. Степанова, О.Л. Кривуша, О.М. Герасименко // Современная педиатрия. — 2013. — № 1(49). — С. 1–4.
10. Особливості ротавірусної інфекції у дітей молодшого віку / М. О. Шаламай, І. В. Сторожук // Biomedical and biosocial anthropology. — 2014. — № 23. — С. 132–135.
11. Горелов А.В., Усенко Д.В. Ротавирусная инфекция у детей // Вопросы современной педиатрии.— 2008. — Т. 7. № 6. — С. 78—85.
12. Дзюблик І.В. Ротавірусна інфекція у дітей України / І.В. Дзюблик, О.В. Обертинська, І.Г. Костенко [та ін.] // Профілактична медицина. — 2009. — № 2. — С. 34–37.
13. Соловйов С. О. Визначення залежних від віку параметрів епідемічного процесу ротавірусної інфекції в Україні / С. О. Соловйов, Г. А. Мохорт, І. В. Дзюблик // Медична наука України. — 2016. — Т. 12, № 1–2. — С. 72–77.
14. Шунько Є.Є., Дзюблик І.В., Тунда І.П. [та ін.] Ротавірусна інфекція в пологовому будинку за даними вірусологічних обстежень // Український медичний часопис. — 2000. — № 5 (19). — С. 72–75.
15. Ротавірусна інфекція: навч.-метод. посібник для лікарів / за ред. І. В. Дзюблик. — К.: Олпрінт, 2004. —116 с.
16. Дзюблик І. В. Інтерферони: природа, механізми дії та клінічне застосування препаратів інтерферону / І. В. Дзюблик // Здоровье ребенка. — 2016. — № 5. — С. 79–84.
17. Сучасні підходи до лікування ротавірусної інфекції у новонароджених / Шунько Є. Є., Дзюблик І. В., Тунда І. П., Старенька С. Я. // Перинатологія і педіатрія. — 2001. — № 1. — С. 55—58.
18. Ротавірусна інфекція: клініка, діагностика і комплексна терапія. Шунько Є.Є., Дзюблик І.В., Катоніна С.П. [та ін.]: Методичні рекомендації — К., 2003. — 25 с.
19. Лабораторна діагностика ротавірусної інфекції в умовах практичної вірусологічної лабораторії / Дзюблик І. В., Трохименко О.П., Ковалюк О. В. [та ін.]: Методичні рекомендації, 2003. — 20 с.

Ретроспективный анализ эффективности использования рекомбинантного альфа 2-интерферона в комплексном лечении новорожденных детей с ротавирусной инфекцией

И. В. Дзюблик, Е. В. Ковалюк, С. А. Соловьев

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев

Введение. Использование препаратов интерферонового ряда при многих вирусных инфекциях и обнадеживающие результаты отдельных попыток использования препаратов интерферонов при РВИ

убедительно свидетельствуют о возможном положительном эффекте применения рекомбинантного интерферона в комплексной терапии РВИ. Вопросы, связанные с использованием рекомбинантных интерферонов в клинической практике, приобретают особое значение, поскольку важно знать, насколько оправдана такая фармакотерапия, учитывая прошлый опыт ее применения.

Цель работы заключалась в ретроспективном анализе эффективности применения рекомбинантного интерферона в комплексном лечении новорожденных детей с РВИ.

Материалы и методы. Проанализированы 85 медицинских карт новорожденных детей в возрасте от 5-ти до 60-ти суток жизни, родившихся в период с 2001 по 2002 гг., поступивших из роддомов в 1-е и 2-е отделения выхаживания новорожденных и реанимационное отделение НДСБ «ОХМАТДЕТ».

Результаты. Среди исследованных пациентов положительными на РВИ оказались 60 человек (70,6 %), 32 из которых получали базисную патогенетическую терапию. Другие 28 человек с установленным диагнозом РВИ получали дополнительно рекомбинантный α2-интерферон. При детальном анализе было отмечено, что применение комплексной терапии с интерфероном характеризовалось более быстрым обратным развитием клинических проявлений заболевания, чем у больных, которые интерферон не получали. Установлено также, что у некоторых пациентов, которые не получали интерферон, высокие титры антигенов ротавирусов были обнаружены даже на 20–40 сутки с момента госпитализации.

Выводы. Ретроспективный анализ показал, что ректальное применение рекомбинантного α2-интерферона в комплексном лечении РВИ у новорожденных положительно влияет на клинические проявления заболевания, а в группе пациентов, не получавших рекомбинантный интерферон, интенсивность выделения вирусов становится более пролонгированным, и в ряде случаев завершается формированием вирусоносительства.

Ключевые слова: неонатология, ротавирусная инфекция, интерферон.

Retrospective analysis of the effectiveness of recombinant alpha-2 interferon use in the complex treatment of newborns with rotavirus infection

I. V. Dzyublyk, O. V. Kovalyuk, S. O. Soloviov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Introduction. The use of interferon intreatment of various viral infections and encouraging results of individual attempts to use interferon

in RVI treatment strongly suggest a possible positive effect of recombinant interferon in the treatment of RVI. Issues related to the use of recombinant interferons in clinical practice are particularly significant as it is important to know how this pharmacotherapy is justified due to the experience.

Objective of the study was to analyze retrospectively the effectiveness of recombinant interferon in the treatment of infants with RVI.

Materials and methods. There was performed analysis of 85 medical records of newborns from 5 to 60 days of life, who were born between 2001 and 2002 and were admitted to developmental departments No 1 and 2 and resuscitation department of NCSH "OHMATDET" from maternity houses.

Results. Among the studied, 60 patients (70.6 %) were proved positive for RVI, 32 of whom received basic pathogenic treatment. Other 28 newborns diagnosed with RVI received recombinant α2-interferon in addition to the above-mentioned treatment. In a detailed analysis, it was noted that the use of additional treatment contributed to a more rapid regression of clinical manifestations of the disease than in patients treated without interferon. We found that in some patients who received interferon, high titers of rotavirus antigens were detected even at 20–40 day after hospitalization.

Conclusions. A retrospective analysis showed that rectal administration of recombinant α2-interferon in RVI treatment of infants made positive effect on the clinical manifestations of the disease, and patients, who were not treated with recombinant interferon, had more prolonged intensity of viral shedding, which might cause formation of asymptomatic virus infection.

Key words: neonatology, rotavirus infection, interferon.

Відомості про авторів:

Дзюблик Ірина Володимирівна — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 205–49–88.

Ковалюк Олена Володимирівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 205–49–88.

Соловйов Сергій Олександрович — кандидат біологічних наук, доцент кафедри вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 205–49–88.