

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

8. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. – М., 2000. – 499 с.

9. Murata K., Araki S., Yokoyama K. Autonomic neurotoxicity of alcohol assessed by heart rate variability // J. Auton. Nerv. Syst. – 1994. – V. 48, N 2. – P. 105-111.

10. Stefenelli T., Bergler Klein J., Globits. Heart rate behaviour at different stages of congestive heart failure // Eur. Heart. J. – 1992. – V. 13, N 7. – P. 902-907.

11. Lane J.D., Adcock R.A., Burnett R.E. Respiratory sinus arrhythmia and cardiovascular responses to stress // Psychophysiology. – 1992. – V. 29, N 4. – P. 461-470.

12. Moriguchi A., Otsuka A., Kohara K. Evaluation of orthostatic hypotension using power spectral analysis // Am. J. Hypertens. – 1993. – V. 6, N 3, Pt 1. – P. 198-203.

13. Василенко Е.П. Клинико-патогенетическое значение вегетативных нарушений при вирусном гепатите А у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1988. – 16 с.

PARAMETERS OF NEUROENDOCRINOLGIC STATUS IN ESTIMATION OF INTERFERON-THERAPY EFFICIENCY AT PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

O.V. Ryabokon, M.A. Andreychyn, Yu.M. Kolesnyk
SUMMARY. As a result of the carried out researches it is revealed, that at patients with a chronic hepatitis C monotherapy by interferon is accompanied by improvement of the neuroendocrinologic status parameters. The increase of heart rate variability capacity in researched areas of the spectrum, combined with the increase of an index of vegetative balance and the maintenance of deposited erythrocyte catecholamines against a background of interferon-therapy is accompanied by formation of primary biochemical, and in some patients virologic remission.

© Кузнецов С.В., Басок О.С., 2005
УДК 616.98:579.842.14]-053.4-085.37

С.В. Кузнецов, О.С. Басок

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КІПФЕРОНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА САЛЬМОНЕЛЬОЗ

Харківський державний медичний університет

Наведено результати дослідження імунного стану 64 дітей, хворих на сальмонельоз, 24 з яких отримували в комплексній терапії кіпферон. Встановлено підвищення ефективності терапії хворих з попередньо визначеними порушеннями імунної відповіді, що дозволяє досягти швидшого видужання та запобігти розвитку загострень і ускладнень хвороби.

Високі показники захворюваності та смертності від сальмонельозу, швидке розповсюдження збудників, стійких до нових антибактерійних препаратів, диктують необхідність пошуку та розробки нових, ефективних методів його лікування [1-4].

Механізм розвитку патологічного процесу при сальмонельозі, де важливе значення має своєчасність та адекватність імунної відповіді, складний і ще не до кінця вивчений. В останні роки увага вчених привернута головним чином до клітинних ре-

акцій імунної системи та особливо проблем міжклітинних взаємодій, які обумовлені інтерлейкінами (ІЛ) [5-7]. Однак джерела літератури, присвячені вивченню ІЛ при кишкових інфекціях, зокрема при сальмонельозній інфекції, не численні, а результати досліджень суперечливі [8, 9]. Вчені вважають, що подальше поглиблене вивчення саме цих механізмів патогенезу дозволить обґрунтувати нові напрямки удосконалення терапії хворих на сальмонельоз і підвищити її ефективність [10, 11].

Мета роботи – удосконалення терапії дітей, хворих на сальмонельоз, на підставі вивчення їх імунного стану.

Матеріали і методи

Дослідження проведено на базі обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова. Під спостереженням перебу-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вало 64 дитини віком від 1 міс. до 3 років, хворих на кишкову форму сальмонельозу. До 1-ї групи увійшли 20 дітей з гострим перебігом сальмонельозу, до 2-ї – 20 хворих із затяжним хвилеподібним перебігом недуги, які отримували стандартну терапію, до 3-ї – 24 дитини із затяжним хвилеподібним перебігом хвороби, які отримували комплексну терапію з використанням у рекомендованій інструкцією дозі препарату «Кіпферон» виробництва «АЛФАРМ», Росія, який включає сироваткові імуноглобуліни людини класів G, M, A та рекомбінантний інтерферон- α 2.

Діагноз сальмонельозу встановлювали за сукупністю клініко-анамнестичних, епідеміологічних і лабораторних даних. При бактеріологічному дослідженні випорожнень у 57 хворих виділено *S. typhimurium*, у 7 – *S. enteritidis*. Захворювання перебігало переважно у середньотяжкій (51 дитина) та тяжкій (13) формах.

Визначали у сироватці периферичної крові кількісний вміст ІЛ-4, ІЛ-6 під час госпіталізації дітей і далі в динаміці хвороби. Дослідження ІЛ проводили за допомогою стандартних наборів реагентів *ProCon*, виробництва «Протеиновый контур» (С.-Петербург), твердофазним імуноферментним методом. Крім того вивчали експресію поверхневих антигенів основних субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові із застосуванням моноклональних антитіл і рівень сироваткових імуноглобулінів за методикою Манчіні.

З метою порівняннн рівнів ІЛ було обстежено 16 здорових дітей (група контролю), які суттєво не відрізнялись за віком, статтю, преморбідним фоном та іншими показниками від хворих групи спостереження.

Терапевтичну ефективність кіпферону оцінювали на підставі порівняння тривалості інтоксикації, симптомів пошкодження травного каналу та динаміки імунних показників у дітей, що отримували препарат, та решти хворих.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням програми «Excel». Вірогідність результатів оцінювали за допомогою критерію Стюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

При ретельному дослідженні кількісного вмісту інтерлейкінів крові хворих було виявлено неодна-

кові їх значення (табл. 1). У більшості дітей 1-ї групи (16), визначали помірне підвищення ІЛ в гострий період хвороби, у 4 дітей цієї групи – високий рівень про- та протизапальних ІЛ, у 14 хворих 2-ї групи – навпаки, низький вміст усіх ІЛ та у 6 – високий рівень прозапальних ІЛ при низькому рівні протизапальних. За високий рівень ІЛ приймали підвищення порівняно з контрольною групою у 3 рази і більше. Низькі рівні ІЛ визначали при показниках, які дорівнювали або були нижче рівнів здорових. Про помірне підвищення показників говорили, коли вміст ІЛ не перевищував показники здорових дітей більш ніж у три рази.

При аналізі клінічних і лабораторних даних було виявлено, що у дітей 1-ї групи з помірним підвищенням та високими рівнями ІЛ початок хвороби був гострим. Відзначали підвищення температури тіла, зниження апетиту, відмову від їжі, блювоту. В усіх хворих розвивалась дисфункція кишечника: часті рідкі випорожнення зеленого кольору з залишками неперетравленої їжі, із значними домішками слизу, прожилками крові. Виявляли ознаки ексікозу І-ІІ ступеня. На тлі етіотропної та патогенетичної терапії стан хворих поліпшився, знизилась температура тіла, зменшились симптоми інтоксикації та прояви ексікозу, зменшилась частота випорожнень, поліпшилась травна здатність кишечника, покращився апетит, нормалізувались лабораторні гематологічні показники. Повторне бактеріологічне обстеження випорожнень не виявило збудників сальмонельозу. Ці діти були виписані додому у середньому на 10-14-у добу із клініко-лабораторним видужанням.

Але у дітей 2-ї групи з низькими рівнями всіх ІЛ (14 хворих) і низьким рівнем протизапальних при високому рівні прозапальних ІЛ (6 хворих) після короткого сприятливого періоду на 5-7-у добу наставало погіршення загального стану, спостерігались хвилі субфебрилітету, знову з'явилися симптоми інтоксикації. Випорожнення свідчили про наявність патологічного процесу – були рідкі, з

Таблиця 1

Вміст інтерлейкінів у сироватці крові дітей в гострий період сальмонельозу ($M \pm m$, пкг/мл)

| Показник | Тип інтерлейкінового реагування | | | | Контрольна група (n=16) |
|----------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| | нормореактивний (n=16) | гіперреактивний (n=4) | гіпореактивний (n=14) | дисоціативний (n=6) | |
| ІЛ-4 | 78,21 \pm 1,77 ¹⁻⁴ | 121,31 \pm 6,82 ^{1,3,4} | 26,23 \pm 1,56 ⁴ | 44,51 \pm 4,51 | 25,24 \pm 2,41 |
| ІЛ-6 | 121,14 \pm 2,38 ¹⁻⁴ | 231,64 \pm 8,90 ^{1,3,4} | 34,89 \pm 2,14 ⁴ | 159,10 \pm 19,62 ¹ | 34,56 \pm 2,35 |

Примітки (тут і далі): достовірність ознаки (<0,05) P¹ – стосовно контрольної групи; P² – гіперреактивного типу; P³ – гіпореактивного; P⁴ – дисоціативного.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ознаками недостатнього перетравлення, домішками слизу, 5-7 разів на добу. При повторному бактеріологічному обстеженні випорожнень тривало виділення сальмонел, зберігались порушення у показниках периферичної крові. При ультразвуковому дослідженні хворих визначали збільшення печінки. У цих дітей було діагностовано затяжний хвилеподібний перебіг сальмонельозу. Хворим призначали повторний курс антибіотиків. Діти були виписані зі стаціонару на 18-26-у добу.

Аналізуючи отримані дані, виявлено різноспрямовані зміни рівнів ІЛ периферичної крові, що дало підставу виділити різні типи інтерлейкінового реагування. Нормореактивний тип інтерлейкінового реагування супроводжується помірним підвищенням ІЛ; гіперреактивний тип визначають при значному підвищенні кількісного вмісту ІЛ; гіпореактивний тип характеризується низьким рівнем ІЛ; дисоціативний тип спостерігається при високих рівнях прозапальних ІЛ на тлі низьких рівнів протизапальних.

Для нормореактивного типу інтерлейкінового реагування було характерно зниження CD3, CD14 та CD19, що відповідало I ступеню недостатності; незначне підвищення CD4, CD8 і CD4/CD8 та значне підвищення CD16, що відповідало III ступеню гіперфункції, підвищення усіх імуноглобулінів – I ступеня (табл. 2).

Гіперреактивний тип інтерлейкінового реагування характеризувався зниженням загальної кількості Т-лімфоцитів I ступеня, збільшення CD4, CD8, CD4/CD8, CD19 – I ступеня, а також CD14 і CD16 – III ступеня, підвищення усіх імуноглобулінів – I ступеня.

У групі дітей з гіпореактивним типом інтерлейкінового реагування відмічали зниження CD3,

CD4, CD4/CD8, CD14, CD19, що відповідало імунній недостатності I ступеня; несуттєве підвищення CD8. Також реєстрували підвищення CD16 – 2 ступеня та зниження усіх типів Іг I ступеня.

Для останньої групи з дисоціативним інтерлейкіновим типом було притаманно зниження CD3, CD4, CD4/CD8, CD19 – I ступеня; незначне підвищення CD8 і CD14, а також підвищення CD16 – II ступеня, зниження усіх типів Іг I ступеня, за винятком ІгМ.

Найзначніші порушення імунних показників були виявлені в групі дітей з гіпореактивним типом інтерлейкінового реагування. У цих пацієнтів реєстрували недостатність Т-клітинної ланки імунітету поряд з недостатністю В-лімфоцитів, зниження кількості моноцитів/макрофагів на тлі підвищення тільки NK-клітин, а також достовірну ($P < 0,05$) недостатність ІгА, ІгМ, ІгG.

При обстеженні 24 хворих дітей 3-ї групи в дебюті сальмонельозу було визначено гіпореактивний та дисоціативний типи їх інтерлейкінового реагування, що давало підставу очікувати у них розвиток затяжної хвилеподібної форми недуги. На підставі отриманих даних вирішили призначити цим дітям коригуючу імунотропну терапію. Застосовували кіпферон з моменту госпіталізації в дозі для дітей молодше 1 року життя – по 1 супозиторію одноразово в день, від 1 до 3 років – 2 супозиторії – вранці та ввечері, після акту дефекації впродовж 5-6 днів.

Аналіз отриманих даних показав, що у дітей, які отримували кіпферон, результати лікування були ліпші, ніж у решти пацієнтів, що отримували стандартну терапію.

Суттєво скоротилась середня тривалість інтоксикації: у хворих 3-ї групи вона не перевищувала

Таблиця 2

Вміст імунних клітин та імуноглобулінів периферичної крові у гострий період сальмонельозу залежно від початкових рівнів інтерлейкінів ($M \pm m$)

| Показник | Тип інтерлейкінового реагування | | | | Контрольна група (n=16) |
|-----------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | нормореактивний (n=16) | гіперреактивний (n=4) | гіпореактивний (n=14) | дисоціативний (n=6) | |
| CD3 (%) | 53,85±0,13 ¹⁻⁴ | 58,30±0,36 ^{3,4} | 50,36±0,08 ^{1,4} | 54,47±0,10 ¹ | 60,60±1,20 |
| CD4 (%) | 36,93±0,11 ¹⁻⁴ | 40,78±0,10 ^{1,3,4} | 33,45±0,13 ^{1,4} | 35,46±0,16 | 36,30±0,75 |
| CD8 (%) | 27,12±0,08 ^{1,2,3} | 30,32±0,13 ^{1,3,4} | 28,48±0,10 ¹ | 28,60±0,41 ¹ | 25,70±0,68 |
| CD4/CD8 | 1,36±0,01 ^{3,4} | 1,35±0,01 ^{3,4} | 1,17±0,01 ⁴ | 1,24±0,02 | 1,30±0,12 |
| CD14 (%) | 8,22±0,07 ¹⁻⁴ | 24,27±0,51 ^{1,3} | 10,55±0,10 ^{1,4} | 15,27±0,11 ¹ | 13,30±0,73 |
| CD16 (%) | 18,35±0,12 ¹⁻⁴ | 22,40±0,12 ^{1,3,4} | 16,54±0,09 ^{1,4} | 18,30±0,12 ¹ | 11,30±0,58 |
| CD19 (%) | 13,46±0,09 ¹⁻⁴ | 22,40±0,10 ^{1,3,4} | 9,49±0,20 ^{1,4} | 12,57±0,15 ¹ | 17,30±0,79 |
| IgA (г/л) | 0,61±0,01 ^{3,4} | 0,60±0,01 ³ | 0,40±0,03 ^{1,4} | 0,57±0,02 | 0,58±0,02 |
| IgM (г/л) | 0,67±0,01 ^{1,3,4} | 0,70±0,01 ^{1,3,4} | 0,50±0,03 ^{1,4} | 0,65±0,01 | 0,62±0,03 |
| IgG (г/л) | 7,39±0,31 ^{3,4} | 7,63±0,15 ^{3,4} | 6,36±0,11 ¹ | 6,55±0,07 ¹ | 7,22±0,24 |

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3-4 днів, тоді як у 2-й групі становила 7-9 днів. Зменшилась тривалість таких ознак захворювання, як температурна реакція, в'ялість, блідість шкірних покривів. Ознаки ексікозу в групі спостереження реєстрували впродовж 2-3 днів порівняно з попередньою групою – 5-6 днів. Швидше поліпшувався загальний стан хворих, що отримували кіпферон, відновлювався апетит, нормалізувалася маса тіла.

Коригуюча терапія найсуттєвіше впливала на строки нормалізації випорожнень. Якщо до початку терапії кратність дефекацій становила 10-16 разів на добу, то на 2-3-й день лікування кіпфероном вона зменшувалась вдвічі, а на 5-й день становила 2-3 рази.

У групі спостереження не було загострень хвороби та нашарування інτερкурентної патології, тоді як при стандартній терапії у дітей розвинувся важкий хвилеподібний перебіг хвороби.

Тривалість перебування пацієнтів основної групи у стаціонарі зменшувалась в середньому на 4-6 днів і становила 12-14 днів на відміну від 16-18 днів у хворих групи порівняння.

Імунологічне обстеження в динаміці патологічного процесу виявило значне підвищення загальної кількості Т- і В-лімфоцитів і помірне підвищення решти клітинних показників у хворих, що отримували кіпферон, а також достовірне ($P < 0,05$), порівняно з контрольною групою, підвищення IgA, IgM та IgG. У групі дітей, які проходили стандартну терапію, відмічене незначне підвищення усіх досліджуваних показників, які однак не досягали значень контрольної групи.

Висновки

1. Застосування комбінованого імунобіологічного препарату кіпферон у дітей, хворих на сальмонельоз, підвищує ефективність комплексної терапії.

2. У хворих з попередньо виявленими порушеннями імунної відповіді кіпферон дозволяє досягти швидшого клінічного видужання та поліпшення імунологічних показників і запобігти розвитку загострень та ускладнень хвороби.

Література

1. Учайкин В.Ф. Лечение острых кишечных инфекций у детей с использованием пробиотиков // Медицинская газета. – 2002. – № 79. – С. 10.

2. Учайкин В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей // Детские инфекции. – 2003. – № 4. – С. 3-7.

3. Крамарев С.О. Анализ stanu дитячої інфекційної служби України за 2001 рік. – МОЗ України. – 30.07.02. – № 4. – С. 25-231.

4. Деркач С.А., Копча В.С., Носатенко А.І. та ін. Антибіотикорезистентність збудників гострих кишкових інфекцій, виділених у східному й західному регіонах України // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 3. – С. 22-26.

5. Дьяченко А.Г., Дьяченко П.Г. Иммунология и иммунопатология острых кишечных инфекций, вызванных патогенными энтеробактериями // Вісник СумДУ. – 2001. – № 1. – С. 10-17.

6. Дроздов В.Н. Диагностическое значение уровня ИЛ-6 в послеоперационном периоде // Клин. лаб. диагностика. – 1999. – № 12. – С. 31-33.

7. Абатуров О.Є., Височина І.Л. Вміст протизапальних інтерлейкінів (IL-1b та IL-6) у сироватці крові дітей з повторними та тривалими гострими респіраторними захворюваннями // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 5(31). – С. 122-124.

8. Мощич О.П., Крамарев С.О. Фактор некрозу пухлини, інтерлейкіни 1 та 6 при гострих кишкових інфекціях у дітей // Матер. VI з'їзду інфекціоністів України (25-27.09.2002, Одеса). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 52-53.

9. Субботина М.Д., Воробьев М.М., Иванова Р.А., Чернова Т.М. Клинико-патогенетическое значение провоспалительных цитокинов при кишечных инфекциях у детей // Материалы первого конгресса педиатров-инфекционистов России. – М., 2002. – С. 182-183

10. Мотавкина Н.С., Чубенко Г.И., Сильчук Н.В. Иммунный статус у детей с кишечными инфекциями различной этиологии // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. – № 2. – С. 91-97.

11. Борисов А.А., Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Коваленко А.Л. Внедрение в педиатрическую практику готовых лекарственных форм перспективного индуктора цитокинов циклоферона // Материалы 2-го конгресса педиатров-инфекционистов России. – М., 2003. – С. 17-18.

EFFICIENCY OF USE OF KIPFERON IN COMPLEX THERAPY OF EARLY AGE CHILDREN WITH A SALMONELLOSIS

S.V. Kuznetsov, O.S. Basok

SUMMARY. The results of research of immune condition of 64 children with salmonellosis, 24 of which received «Kipferon» in complex therapy, are submitted. The increase of therapy efficiency in patients with the predefined infringements of the immune response is established that allows to achieve faster recovery and to prevent the development of aggravations and complications of the disease.