

УДК 616.233-002:57.083.3:616-053.2

О.В. Кенс¹, Н.С. Лук'яненко^{1,2}, О.З. Гнатейко^{1,2}

Вплив імуномодуючої терапії інтерфероном альфа-2b рекомбінантним людини на рівень цитокінів у крові дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту

¹ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.1(89):30-36; doi 10.15574/SP.2018.89.30

Мета: встановити ефективність призначення Лаферобіону у дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту (ГОб) у динаміці лікування на підставі оцінки цитокінового профілю.

Матеріали і методи. Обстежено 59 дітей основної групи з повторними епізодами ГОб (I-ГОб) та 30 дітей групи порівняння, що хворіли на гострий бронхіт (II-ГБК), у віці від 2 до 8 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні. Результати лабораторних досліджень порівнювали з даними 30 здорових дітей, які склали контрольну групу здорових дітей (III-ЗД).

Результати. У дітей з повторними епізодами ГОб був достовірно знижений вміст сироваткового інтерферону- γ та інтерлейкіну-4 порівняно із здоровими дітьми. Після проведеного лікування Лаферобіоном вміст даних цитокінів достовірно зріс, досягнувши величини здорових дітей. Вміст інтерлейкіну-1- β у дітей з повторними епізодами ГОб був достовірно вищим порівняно із здоровими дітьми, а після імуномодуючої терапії Лаферобіоном він нормалізувався до рівня здорових дітей.

Висновки. У дітей з повторними епізодами ГОб встановлено дисбаланс цитокінів; доведена ефективність імуномодуючої терапії Лаферобіоном, у результаті якої нормалізувалися рівні досліджуваних цитокінів у сироватці крові.

Ключові слова: повторні епізоди гострого обструктивного бронхіту, гострий бронхіт, діти, імуноферментний аналіз, цитокіни, інтерферон- γ , інтерлейкін-1- β , інтерлейкін-4, імуномодуюча терапія.

Influence of immunomodulatory therapy with Laferobion on cytokines blood level in children with recurrent episodes of acute obstructive bronchitis

O.V. Kens, N.S. Lukyanenko, O.Z. Gnateyko

¹SI «Institute of Hereditary Pathology, NAMS of Ukraine», Lviv, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Objective: to establish the efficiency of Laferobion administration in children with recurrent episodes of acute obstructive bronchitis (AOB) in the dynamics of treatment based on the cytokine profile evaluation.

Material and methods: In total 59 inpatiently treated children of the main group with repeated episodes of AOB (I-AOB) and 30 children of the comparative group suffered from the acute bronchitis (II-AB) in their 2 to 8 years old were examined. The results of laboratory tests were compared with the data of 30 healthy children of the control group (III-HC).

Results. In the children with repeated episodes of AOB, the serum level of interferon- γ and interleukin-4 was significantly lower in comparison with the healthy children. After the treatment with Laferobion, these cytokines significantly increased, reaching the values of healthy children. The interleukin-1- β level in the children with repeated episodes of AOB was significantly higher than in the healthy children, and it normalized to the level of healthy children after immunomodulatory therapy with Laferobion.

Conclusions. In the children with repeated episodes of AOB, the imbalance of cytokines is established; the efficacy of immunomodulatory therapy with Laferobion has been proved, as a result of which the levels of the studied serum cytokines were normalized.

Key words: recurrent episodes of acute obstructive bronchitis, acute bronchitis, children, immunoassay, cytokines, interferon- γ , interleukin-1- β , interleukin-4, immunomodulatory therapy.

Влияние иммуномодулирующей терапии Лаферобионом на уровень цитокинов в крови детей с повторными эпизодами острого обструктивного бронхита

Е.В. Кенс, Н.С. Лукьяненко, О.З. Гнатейко

Институт наследственной патологии НАМН Украины, г. Львов

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Цель: установить эффективность назначения Лаферобиона у детей с повторными эпизодами острого обструктивного бронхита (ООБ) в динамике лечения на основании оценки цитокинового профиля.

Материалы и методы. Обследовано 59 детей основной группы с повторными эпизодами ООБ (I-ООБ) и 30 детей группы сравнения, которые болели острым бронхитом (II-ОБ), в возрасте от 2 до 8 лет, находившихся на стационарном лечении. Результаты лабораторных исследований сравнивали с данными 30 здоровых детей, которые составили контрольную группу здоровых детей (III-ЗД).

Результаты. У детей с повторными эпизодами ООБ был достоверно снижен уровень сывороточного интерферона- γ и интерлейкина-4 по сравнению со здоровыми детьми. После проведенного лечения Лаферобионом содержание интерферона- γ и интерлейкина-4 достоверно возросло, достигнув величины здоровых детей. Содержание интерлейкина-1- β у детей с повторными эпизодами ООБ было достоверно выше по сравнению со здоровыми детьми; после проведенной иммуномодулирующей терапии Лаферобионом он нормализовался до уровня здоровых детей.

Выводы. У детей с повторными эпизодами ООБ установлен дисбаланс цитокинов; доказана эффективность иммуномодулирующей терапии Лаферобионом, в результате которой нормализовались уровни исследуемых цитокинов в сыворотке крови.

Ключевые слова: повторные эпизоды острого обструктивного бронхита, острый бронхит, дети, иммуноферментный анализ, цитокины, интерферон- γ , интерлейкин-1- β , интерлейкин-4, иммуномодулирующая терапия.

Вступ

У структурі захворюваності дітей віком 0–14 років захворювання органів дихання посідають перше місце і становлять 62,0–65,0% [8]. Особливий інтерес викликають повторні обструкції нижніх дихальних шляхів у дітей внаслідок неоднорідності причин, що зумовлюють їх виникнення, подібності клінічної симптоматики та обмеженої інформативності загальноприйнятих методів дослідження [10,15].

Нерідко бронхіальна обструкція може бути першим проявом різноманітних захворювань органів дихання та часто визначає як важкість перебігу основного захворювання, так і його прогноз [22].

Бронхіальна обструкція, яка виникає на тлі гострого респіраторного захворювання (ГРЗ), у дітей перших трьох років життя характеризується дифузним ураженням бронхів різного калібру і є предиктором високого ризику повторних бронхообструкцій при наступних епізодах ГРЗ та формування гіперреактивності бронхів, що може реалізуватися у майбутньому у бронхіальну астму (БА) у дошкільному або шкільному віці, що має місце у 15,0–30,0% спостережень [7].

Занепокоєння педіатрів викликають діти, що часто та тривало хворіють на ГРЗ, — так звані «діти, що часто хворіють (ДЧХ)», питома вага яких, за даними різних авторів, коливається в межах 15,0–75,0% дитячої популяції [2]. Основним критерієм включення дітей до групи ДЧХ є кількість перенесених протягом року ГРЗ, як вірусної, так і бактеріальної етіології. В.Ю. Альбицький і А.А. Баранов ще у 1986 р. запропонували зараховувати до групи ДЧХ тих дітей, які переносять від 3 до 7 і більше епізодів ГРЗ на рік, залежно від віку дитини [1]. Поряд із високим рівнем захворюваності на ГРЗ, у ДЧХ наявна висока частота гострого обструктивного бронхіту (ГОб), який, за даними різних авторів, виникає у 10,0–30,0% дітей з ГРЗ, що значно ускладнює процес лікування таких дітей в амбулаторних умовах. Крім того, чимало пацієнтів цієї групи вимагають стаціонарного лікування, що, у свою чергу, є не лише економічно не вигідним для держави, але й стресовою ситуацією для дитини та її батьків [9,25].

Гіперреактивність бронхів, будучи визначальним фактором розвитку повторних епізодів ГОб у дітей, може бути обумовлена різними механізмами: детермінована генетично, набута внаслідок хронічного впливу поллютантів, вірусів, бактерій або обумовлена порушенням фак-

торів нейроендокринної регуляції. Незважаючи на різноманіття факторів, що призводять до повторних епізодів ГОб, власне механізми бронхіальної обструкції добре вивчені. Визначальну роль у формуванні захворювання грають інфекційні чинники. При впливі вірусів на незрілі тканинні структури розвиток хронічного запалення можливий вже у ранньому дитячому віці. На тлі ГРЗ часто приєднується бактеріальне запалення, і розмноження мікроорганізмів веде до подальшого прогресування запалення, як за рахунок самостійного пошкодження структури бронха, так і внаслідок активації ензимів запалених клітин [12].

Враховуючи все вищесказане, постає питання щодо можливості реалізації адекватної імунної відповіді клітинного типу у дітей з повторними епізодами ГОб, оскільки такі діти переважно належать до групи ДЧХ.

За сучасними уявленнями, одна з ключових, у тому числі регуляторних, ролей в імунній відповіді належить системі цитокінів [6].

Інтерферон гамма (IFN- γ) — цитокін, сильний медіатор імунної відповіді. Належить до II-го типу інтерферонів і відіграє важливу роль у попередженні розвитку інфекції, продукується Т-лімфоцитами та НК-клітинами (клітини — натуральні кілери). Володіє рядом про- і протизапальних властивостей [23].

Інтерлейкін 1-бета (IL-1 β) являє собою поліпептидний прозапальний цитокін з молекулярною масою 15 кД, якому належить провідна роль у процесах гострого та хронічного запалення, як місцевого, так і системного характеру. Секретується переважно макрофагами, а також Т-лімфоцитами, фібробластами та ендотеліоцитами [13,19].

Інтерлейкін 4 (IL-4) — це мультифункціональний протизапальний цитокін групи інтерлейкінів, регулює ріст та диференціацію В-лімфоцитів, а також процеси біосинтезу і секреції антитіл. Він продукується активованими Т-лімфоцитами (Th2-клітинами, або Т-хелперами II типу), тучними клітинами, еозинофілами і базофілами, відіграє важливу роль як медіатор і модулятор імунної та запальної відповіді, маючи імносупресивну спрямованість дії [3,21].

Цитокінова мережа — це система, що діє як гармонічний комплекс, здатна до саморегуляції, у якій постійно відбувається кооперація. Вплив на будь-яку ланку цитокінової мережі неминуче відбивається на функції інших її компонентів. Від збалансованості цитокінової регуляції залежить стан імунної системи орга-

нізму. Синергізм або антагонізм у процесі взаємодії цитокинів, залежно від ситуації, може призводити до домінування клітинного або гуморального типу імунної відповіді. При посиленні клітинного імунітету гуморальна ланка буде прямувати до нормалізації, завдяки чому досягається функціональний баланс між ланками імунної системи [20,24].

Мета дослідження: встановити ефективність призначення Лаферобіону у дітей з повторними епізодами ГОБ у динаміці лікування на підставі оцінки цитокінового профілю.

Задачі:

1. Провести порівняльний аналіз клінічного стану дітей, у яких спостерігаються повторні епізоди ГОБ, і дітей з гострим бронхітом (ГБ).

2. Провести загальноклінічні, лабораторні та інструментальні дослідження і визначення рівня сатурації кисню у дітей з метою оцінки важкості перебігу в них повторного епізоду ГОБ та ГБ.

3. Визначити рівень IFN- γ , IL-4 та IL-1 β у сироватці крові дітей з ГОБ та ГБ до і після прийому Лаферобіону та порівняти отримані дані.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 59 дітей основної групи віком від 2 до 8 років з повторними епізодами ГОБ (I-ГОБ), що знаходилися на стаціонарному лікуванні у пульмоно-алергологічному відділенні КЗ ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ».

Для порівняння отриманих даних дітей з повторними епізодами ГОБ була відібрана група із 30 дітей віком від 2 до 8 років, що хворіли на ГБ не частіше 1–2 разів на рік, яка склала групу порівняння (II-ГБК). Обстеження цієї групи дітей теж проводилося на базі пульмоно-алергологічного відділення за тією самою методологією, що і дослідження дітей основної групи.

Верифікація діагнозу здійснювалася на підставі скарг батьків хворих дітей, даних анамнезу, об'єктивних симптомів, результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження, які виконувались відповідно до наказу МОЗ України про надання медичної допомоги дітям з гострим бронхітом від 13.01.2005 р. №18 та Додатку до даного наказу про надання медичної допомоги дітям з гострим обструктивним бронхітом [4,11].

Результати лабораторних досліджень порівнювали з даними 30 здорових дітей, які були обстежені під час експедиційних виїздів співробітників ДУ «ІСП НАМНУ» в екологічно чисті райони Львівської області і, відповідно,

увійшли до контрольної групи здорових дітей (III-ЗД).

Усім хворим проводили забір венозної крові для дослідження (4–5 мл) у ранковій годині, натще в пробірку без консервантів. Час коагуляції у пробірці не перевищував 30 хвилин при температурі 20–25°C. Після центрифугування протягом 10–15 хвилин при 1500 об/хв сироватку відібрали, помістили в стерильні пробірки і заморозили (при -18°C) до процедури аналізу.

Відповідно до вимог біоетики «Про проведення лабораторних досліджень біологічного матеріалу», від батьків кожної дитини була отримана письмова згода на дослідження біоматеріалу.

Усім дітям проводилося загальноклінічне обстеження, яке включало вивчення даних первинної медичної документації, збір анамнезу, огляд педіатра, рентгенологічне обстеження органів грудної клітки, визначення сатурації O₂, лабораторні дослідження (клінічний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові).

Твердофазним імуноферментним методом у сироватці крові обстежуваних визначали рівні IL-1 β , IL-4, IFN- γ за допомогою імуноферментного аналізатора «Мультискан» із застосуванням тест-систем виробництва ЗАО «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, Росія) за інструкцією. Дослідження проводили в гострий період захворювання (на 1–4 добу госпіталізації у стаціонар та через 3 тижні).

Клінічна частина роботи виконувалась на базі пульмоно-алергологічного відділення КЗ ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ», лабораторні дослідження виконані в ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (директор — д.мед.н., проф. Гнатейко О.З.).

Результати статистично обробили на персональному комп'ютері з використанням програм Microsoft Excel 7,0 та з обчисленням значень середньої арифметичної (M), помилки середньої арифметичної (m), критерію Стьюдента (t) та ступеня вірогідності (p). Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,01$ та $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз даних табл. 1 вказує на відсутність відмінностей між групами за віково-статевим розподілом. У трьох групах дітей була приблизно однакова кількість хлопчиків та дівчаток віком від 2 до 8 років.

Порівняльний аналіз стану обстежених дітей із повторними епізодами ГОБ та з ГБ, що склали групу порівняння, за даними клінічно-го, рентгенологічного огляду та лабораторними

Таблиця 1

Розподіл обстежених дітей за віком і статтю*

Група дітей	Кількість, n	Вік				Стать			
		2–5 років		6–8 років		хлопчики		дівчатка	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I-ГОб	59	39	66,0	20	34,0	34	58,0	25	42,0
II-ГБК	30	18	60,0	12	40,0	16	53,0	14	47,0
III-ЗД	30	19	63,0	11	37,0	17	56,5	13	43,5

Примітка: * – достовірна різниця показника між даними дітей основної та контрольних груп, $p < 0,01$.

Таблиця 2

Порівняльний аналіз клінічного стану дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та дітей із гострим бронхітом

Клінічні прояви	Частота клінічних та лабораторних проявів			
	I-ГОб		II-ГБК	
	n=59	q [#]	n=30	q [#]
Блідість шкірних покривів	39	0,66*	6	0,20
Зниження сатурації	36	0,61*	—	—
Аускультативні зміни	54	0,92*	4	0,13
Коробковий перкуторний звук	51	0,86*	—	—
Рентгенологічні ознаки бронхіту	44	0,75*	9	0,30
Лейкоцитоз	16	0,27	10	0,33
Еозинофілія	31	0,53*	4	0,13
Лімфоцитоз	34	0,58**	8	0,27

Примітки: * – достовірна різниця показника між даними дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та дітей групи порівняння, $p < 0,01$; ** – достовірність різниці показника між даними дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та дітей групи порівняння, $p < 0,05$; #q – частота відхилення параметра від норми чи від референтного значення.

показниками наведений у таблиці 2. Загальний стан дітей з повторними епізодами ГОб на момент огляду оцінено як середньої важкості та важкий. Стан дітей, що склали групу порівняння, при огляді оцінено як задовільний та середньої важкості.

Клінічні прояви гіпооксигенації реєстрували у більшості дітей з повторними епізодами ГОб: блідість шкірних покривів ($q=0,66$ проти $0,20$ у групі порівняння), зниження сатурації ($q=0,61$ проти $0,00$ у дітей з ГОб), частота яких вірогідно відрізнялася від даних групи порівняння (табл. 2). Відмічено також достовірно вищу частоту ($q=0,92$ проти $0,13$ у групі порівняння) аускультативних змін у легенях дітей з повторними епізодами ГОб (сухі свистячі хрипи, жорстке дихання, ослаблене дихання тощо) порівняно з дітьми групи ГОб. Високою

виявилась і частота коробкового перкуторного звуку над легеньми у дітей основної групи з повторними епізодами ГОб ($q=0,86$ проти $0,00$ у групі порівняння), що пов'язано з наявністю у даних дітей синдрому бронхіальної обструкції, який характеризується запальними змінами в бронхах та звуженням їх просвіту за рахунок спазму. Крім того, зареєстровано високу частоту рентгенологічних ознак обструктивного бронхіту, таких як ущільнення коренів легень, розрідження легеневого рисунку в латеральних відділах легень та згущення в медіальних ($q=0,75$ проти $0,30$ у дітей з ГОб). Зареєстровані зміни в аналізі крові дітей основної групи, такі як еозинофілія ($q=0,53$ проти $0,13$ у групі порівняння) та лімфоцитоз ($q=0,58$ проти $0,27$ у групі порівняння). Слід зазначити, що випадків зниженої сатурації кисню та пер-

Таблиця 3

Вміст IFN- γ , IL-1 β та IL-4 у сироватці крові дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та гострим бронхітом у порівнянні з даними здорових дітей (M \pm m)

Показник, пг/мл	Група дітей					
	I-ГОб (n=59)		II-ГБК (n=30)		III-ЗД (n=30)	
	M \pm m	q	M \pm m	q	M \pm m	q
IFN- γ	7,116 \pm 0,323*	0,92* [#]	8,114 \pm 0,218	0,27*	9,086 \pm 0,219	0,03
IL-1 β	3,396 \pm 0,274*	0,76* [#]	2,930 \pm 0,329	0,33	2,742 \pm 0,280	0,27
IL-4	1,329 \pm 0,232* [#]	1,0* [#]	1,894 \pm 0,222*	0,63*	4,018 \pm 0,411	0,33

Примітки: * – достовірна різниця показника між даними дітей з бронхітом та здоровими дітьми, $p < 0,01$; # – достовірна різниця показника між даними дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та гострим бронхітом, $p < 0,01$.

Вміст IFN- γ , IL-1 β та IL-4 у сироватці крові дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту у динаміці лікування із застосуванням Лаферобіону та без нього порівняно з даними здорових дітей (M \pm m)

Група дітей		Показник					
		IFN-g		IL-1b		IL-4	
		M \pm m	q	M \pm m	q	M \pm m	q
Діти з повторними епізодами ГОБ (n=59)	до лікування (n=35)	6,937 \pm 0,362*	0,91***	3,432 \pm 0,332	0,77***	1,228 \pm 0,26*	1,0***
	після лікування із застосуванням Лаферобіону (n=35)	8,765 \pm 0,250**	0,23***	2,503 \pm 0,398**	0,40	2,986 \pm 0,408**	0,63
	до лікування (n=24)	7,128 \pm 0,294*	0,88	3,297 \pm 0,348*	0,75***	1,656 \pm 0,24*	1,0*
	після лікування без застосування Лаферобіону (n=24)	7,711 \pm 0,290****	0,71***	2,953 \pm 0,339	0,54***	2,079 \pm 0,282****	0,92***
Здорові — контроль (n=30)		9,086 \pm 0,219	0,03	2,542 \pm 0,380	0,27	4,018 \pm 0,411	0,37

Примітка: * — достовірна різниця показника між даними дітей з бронхітами та здорових дітей, $p < 0,01$; ** — достовірна різниця показника між даними дітей з бронхітами у динаміці лікування Лаферобіоном, $p < 0,01$; *** — достовірна різниця показника між даними дітей з бронхітами, які отримали Лаферобіон, та тих, що його не приймали, $p < 0,01$.

куторних змін над легенями у дітей з ГБ взагалі не виявлено (табл. 2).

Таким чином, за даними аналізу результатів клінічного огляду та параклінічних даних встановлено, що в анамнезі хворих дітей відмічалося не менше 3–4 повторних епізодів ГОБ на рік, їх найчастіше турбували сухий частий кашель, задишка, підвищення температури тіла, нежить, дистанційні хрипи.

На наступному етапі роботи проводився аналіз сироваткового рівня цитокінів у дітей з повторними епізодами ГОБ у порівнянні з аналогічними показниками у дітей з ГБ і здорових дітей. Результати дослідження вмісту IFN- γ , IL-1 β та IL-4 у сироватці крові дітей із повторними епізодами ГОБ та дітей з ГБ у порівнянні з даними здорових дітей, що склали групу контролю, наведено у таблиці 3. Як видно з таблиці, вміст сироваткового IFN- γ був достовірно зниженим як у дітей з повторними епізодами ГОБ (7,116 \pm 0,323 пг/мл), так і у дітей з ГБ (8,114 \pm 0,518 пг/мл) порівняно з даними здорових дітей (9,086 \pm 0,219 пг/мл), достовірно відрізняючись і за частотою патологічної ознаки між собою. За даними літератури, рецидивні ГРЗ у дітей можуть спричиняти гіперпродукцію імуноглобуліну E (IgE), зниження синтезу IFN- γ , що може призводити до розвитку гіперреактивності бронхів і сенсibiliзації організму дитини до неінфекційних алергенів [5].

Таким чином, у дітей з повторними епізодами ГОБ спостерігаються значні порушення в системі цитокінів (табл. 3), що достовірно відрізнялись від даних дітей з ГБ, як за середньоарифметичними величинами, так і за частотою патологічної ознаки, особливо за вмістом у крові IL-4.

Так, встановлено, що у пацієнтів групи I-ГОБ під час госпіталізації до стаціонару вміст прозапального IL-1 β був достовірно підвищеним (3,396 \pm 0,274 пг/мл) порівняно з групами II-ГБК і III-ЗД — 2,930 \pm 0,329 пг/мл та 2,742 \pm 0,280 пг/мл відповідно, що вказувало на швидкий розвиток системної запальної реакції у дітей з повторними епізодами ГОБ [14].

Концентрація протизапального IL-4 була знижена утрічі у дітей з повторними епізодами ГОБ (1,329 \pm 0,232 пг/мл) і тільки удвічі у дітей з ГБ (1,894 \pm 0,222 пг/мл) порівняно із здоровими дітьми (4,018 \pm 0,411 пг/мл). Схожі зміни цитокінового статусу спостерігалися в іншому дослідженні при пародонтиті [16].

Аналіз літератури свідчить, що знижений рівень IL-4 стимулює гуморальну (Th2) та інгібує клітинну (Th1) імунну відповідь. Отримані дані вказують, що хронізація захворювання супроводжується якраз активацією Th2 типу, яка пов'язана із синтезом антитіл і формуванням імунопатологічних проявів [17].

Проведене дослідження показало, що у дітей з повторними епізодами ГОБ спостерігається виразніший дисбаланс цитокінового профілю, ніж у дітей з ГБ, що спричинений порушенням регуляторної функції імунної системи. Тому, згідно з протоколом лікування ГОБ [4], у терапію таким дітям (59 осіб) у періоді реконвалесценції в амбулаторних умовах був включений Лаферобіон (ректальні супозиторії) у вікових дозах, двічі на день, протягом п'яти днів. У катанезі з'ясувалось, що батьки 35-ти дітей виконали рекомендацію, і діти отримали 5-денний курс Лаферобіону у вікових дозах ректально. А батьки 24-х дітей рекомендації не дотримались, і, відповідно, ці діти не отримали терапію Лаферобіоном.

Через три тижні після виписки зі стаціонару усі діти були запрошені на повторний огляд лікуючого лікаря із забором крові. У сироватці крові визначався вміст IFN- γ , IL-1 β IL-4. Результати дослідження вмісту цитокінів у сироватці дітей із повторними епізодами ГОБ у динаміці лікування із застосуванням Лаферобіону та без нього у порівнянні з даними здорових дітей наведено у таблиці 4.

Дослідження А.П. Юрцевої та ін. включало спостереження за дітьми, які отримували Лаферобіон протягом шести місяців. Відзначено тривалий протективний ефект препарату. Доведено, що його прийом знижує частоту ГРЗ та бронхообструктивного синдрому майже утричі [18].

Вміст сироваткового IFN- γ у дітей з повторними епізодами ГОБ до лікування Лаферобіоном був достовірно зниженим ($6,937 \pm 0,362$ пг/мл та $7,126 \pm 0,294$ пг/мл) майже у всіх дітей порівняно з його вмістом у здорових дітей ($9,086 \pm 0,219$ пг/мл). Після проведеного лікування Лаферобіоном вміст IFN- γ достовірно збільшився, досягнувши величини здорових дітей ($8,765 \pm 0,250$ пг/мл) у 77,0% обстежених, нато-

мість майже у всіх дітей, які не отримували Лаферобіон, вміст IFN- γ у динаміці лікування залишався достовірно зниженим ($7,128 \pm 0,294$ пг/мл до лікування та $7,711 \pm 0,290$ пг/мл після лікування при показнику у здорових дітей $9,086 \pm 0,219$ пг/мл). Аналогічні дані були отримані і при дослідженні вмісту в крові IL-1 β та IL-4 в обстежених дітей (табл. 4). Слід зазначити, що вміст IFN- γ та IL-4 у крові дітей, які отримували Лаферобіон, та тих, що не отримували даний препарат, в катамнезі мав достовірні відмінності ($p < 0,01$) (табл. 4).

Висновки

У дітей з повторними епізодами ГОБ був достовірно знижений вміст сироваткового IFN- γ та IL-4 порівняно із здоровими дітьми; після лікування Лаферобіоном вміст даних цитокінів достовірно зріс, досягнувши величини здорових дітей. Вміст IL-1- β у дітей з повторними епізодами ГОБ був достовірно вищим порівняно із здоровими дітьми; після проведеної імуномодельючої терапії Лаферобіоном його рівень нормалізувався до показника у здорових дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Альбицкий ВЮ, Баранов АА, Камаев ИА. и др. (2003). Часто болеющие дети: учебное пособие. Нижний Новгород: НГМА.
2. Булгакова ВА. (2013). Острые респираторные инфекции у часто болеющих детей: роль этиотропного препарата в профилактике и лечении. Педиатрия. 6: 90-94.
3. Головатюк КП. (2016). Рівні інтерлейкіну-4 та інтерлейкіну-17 (IL-4, IL-17) крові у пацієнток зі звичним не виношуванням вагітності, яка настала у циклі екстракорпорального запліднення. Здоровье женщины. 8(114): 137—139.
4. Додаток до наказу МОЗ №18. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія». Протокол лікування гострого обструктивного бронхіту від 13.01.2005 р. (2005). Київ.
5. Зайцева ОВ. (2016). Лечение и профилактика вирусиндуцированной бронхиальной астмы у детей. Эффективная фармакотерапия. 7: 8—10.
6. Иоффе ИВ, Храброва ЕП, Ляшенко ЕЯ. (2013). Исследование концентрации иммунорегуляторных цитокинов сыворотки при аутоиммунных тиреопатиях. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2(8): 143—146.
7. Коваленко ТС. (2012). Клінічна характеристика дітей раннього віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт. Український медичний альманах. 15, 6: 79—83.
8. Леженко ГО, Пашкова ОЕ, Пантюшенко ЛІ. (2013). Рациональна антибактеріальна терапія захворювань органів дихання в дітей. Здоровье ребенка. 51, 8: 33—36.
9. Маланичева ТГ, Закирова АМ, Овчинникова АГ. (2014). Терапия рецидивирующих бронхитов у детей с частыми респираторными заболеваниями, имеющих нарушения микробиоценоза носоглотки. Лечащий врач. 9: 26—29.
10. Мельникова ИМ, Мизерницкий ЮЛ, Павленко ВА. (2017) Клиническая эффективность сверхмалых доз аффинно очищенных антител к белку S-100 у детей с вегетативным дисбалансом, перенесших острый обструктивный бронхит. Педиатр. 7, 1: 43—49.
11. Наказ МОЗ України №18. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» від 13.01.2005 р. (2005). Київ.
12. Няньковський СЛ, Няньковська ОС, Яцула МС. (2015). Клінічні особливості використання інтерферонів при лікуванні ГРВІ у дітей. Здоровье ребенка. 65, 5: 77—82.
13. Самигуллина ЛИ, Таминдарова РР. (2014). Провоспалительные цитокины ФНО- α и ИЛ-1 β в регуляции метаболизма костной ткани и их роль в патогенезе хронического пародонтита. Современные проблемы науки и образования. 3: 1—7.
14. Сміян ОІ, Плахута ВА, Бинда ТІ, Попов СВ. (2015). Динаміка вмісту цитокінів у дітей раннього віку з гострим обструктивним бронхітом на фоні тимопегалії. Лікарська справа. 1—2: 81—85.
15. Федоров ІА, Рыбакова ОГ, Степанов ОГ. (2017). Диагностика бронхиальной астмы у детей, перенесших эпизоды острого обструктивного бронхита в дошкольном возрасте, по результатам десятилетнего наблюдения. Человек. Спорт. Медицина. 17, 1: 28—35.
16. Чумакова ЮГ. (2004). Роль цитокинов в регуляции воспаления тканей пародонта у больных генерализованным пародонтитом. Современная стоматология. 4: 60—62.
17. Шальмін ОС, Разнатовська ОМ. (2014). Роль протизапальних цитокінів та клітин лейкоцитарної формули крові у формуванні імунних

- реакцій при хіміорезистентному туберкульозі легень. Сучасні медичні технології. 2: 83—89.
18. Юрцева АП, Фофанова ОВ, Осадець НБ та ін. (2014). Ефективність застосування лаферобіону в дітей із рецидивуючим бронхообструктивним синдромом, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання. Здоров'я ребенка. 56, 5: 81—86.
 19. de Koning H, Schalkwijk J, Stoffels M et al. (2015). The role of interleukin-1 beta in the pathophysiology of Schnitzler's syndrome. Arthritis Research & Therapy. 17(1): 187—192.
 20. Eisuke Miyaki, Nobuhiko Hiraga, Michio Imamura et al. (2017). Interferon alpha treatment stimulates interferon gamma expression in type I NKT cells and enhances their antiviral effect against hepatitis C virus. PLOS ONE. 2: 1—12.
 21. Gadani SP, Cronk JC, Norris GT, Kipnis J. (2012). Interleukin-4: a cytokine to remember. Journal of Immunology. 189(9): 4213—4219.
 22. Geppé NA. (2013). Ribosomal complex in prevention of frequent respiratory diseases in children. Фарматека. 254, 1: 32—36.
 23. Pollard KM, Cauvi DM, Toomey CB. et al. (2013). Interferon- γ and systemic autoimmunity. Discovery Medicine. 16(87): 123—131.
 24. Vilcek Jan, Le Junming. (1998). Interferon γ . Encyclopedia of Immunology (Second Edition): 1421—1426.
 25. Zaykov SV, Grishylo PV, Grishylo FP. (2013). Experience of bacterial lysates application in treatment of respiratory diseases. Астма та алергія. 3: 66—71.

Сведения об авторах:

Кенс Елена Владимировна — педиатр, мл.н.с. отделения клинической генетики ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины».

Адрес: г. Львов, ул. Лысенко, 31а.

Лукьяненко Наталья Сергеевна — д.мед.н., ст.н.с., зав. отделения клинической генетики ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», проф. каф. пропедевтики педиатрии и медицинской генетики Львовского национального медицинского университета имени Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Лысенко, 31а.

Гнатейко Олег Зиновьевич — директор ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», проф. каф. пропедевтики педиатрии и медицинской генетики Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Лысенко, 31а.

Статья поступила в редакцию 05.10.2017 г.

НОВОСТИ

Поради Американської академії педіатрії: календар вакцинації-2018

Центр з контролю і профілактики захворювань спільно з Консультативним комітетом з питань імунізації та Американською академією педіатрії опублікували рекомендований Графік імунізації для дітей і підлітків на 2018 рік.

Щеплення від паротиту. В останні роки почастішали спалахи епідемічного паротиту, особливо в університетських містечках, в'язницях та інших відносно закритих спільнотах. За даними Центру з контролю і профілактики захворювань, за останні два роки рівень захворюваності на свинку був найвищим за останнє десятиліття. У зв'язку з цим організація рекомендує ввести обов'язкову третю дозу вакцини проти паротиту.

Щеплення від краснухи. Центр з контролю і профілактики захворювань рекомендує вводити третю дозу вакцини КПК тим людям, які вже отримали дві дози з метою підвищення титру антитіл у вогнищі спалаху захворюваності на інфекції. Рішення про це повинен приймати лікар і погоджувати свої дії з центрами суспільної охорони здоров'я.

Вакцинації від гепатиту В для новонароджених. В цьому році в календар також додано інформацію щодо обов'язкового введення протягом 24 годин першої

з трьох доз вакцини проти гепатиту В кожному новонародженому, чия вага при народженні становить не менше 2000 грамів.

Доктор Майснер (член Комітету Американської академії педіатрії з інфекційних захворювань) пояснив, що щорічно серед дітей, які народилися в Сполучених Штатах Америки, налічується близько 1000 випадків гепатиту В, яким можна потенційно запобігти. Хоча майбутня мати здає аналізи, проте їх можуть невірно витлумачити або записати, і в разі позитивного результату у дитини може розвинутися гепатит, якому б точно запобігло щеплення, зроблене в першу добу після народження.

Вакцинація від грипу. Жива аттенуована (ослаблена) протигрипозна вакцина до застосування в сезон грипу 2017/2018 років не рекомендується! Як і раніше, всі діти від 6 місяців повинні бути вакциновані інактивованими вакцинами.

Вакцинація проти вірусу папіломи людини (ВПЛ). Підлітки повинні отримати дві або три дози ВПЛ. До 15 років рекомендовано введення двох доз, а після 15 — трьох.

Источник: <https://uk.etcetera.media/poradi-amerikanskoyi-akademiyi-pediatrici-ki-kalendar-vaktsinatsiyi-2018.html>

Лаферобіон

Interferon alfa-2b



ЛАФЕРОБИОН!

Для профілактики та лікування
ГРВІ у дорослих та дітей^{1,2}

1. Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Лаферобіон краплі та Лаферобіон спреї.
2. Інструкція для медичного застосування Лаферобіон (супозиторії)

Скорочена інформація для медичного застосування препарату Лаферобіон (краплі, спреї). Склад. 1 мл препарату містить: інтерферону альфа-2b рекомбінантного людини — 100 000 МО. **Лікарська форма.** Краплі назальні. Спреї назальний. **Фармакотерапевтична група.** Інтерферони. Код АТС L03A B 05. **Показання.** для дітей: Профілактика та лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ): у пацієнтів, що часто та тривало страждають на захворювання верхніх дихальних шляхів; при контакті з хворими на ГРВІ; при переохолодженні; при сезонному підвищенні захворюваності. **Протипоказання.** Тяжкі форми алергічних захворювань в анамнезі; застосування під час вагітності та в період годування груддю. **Побічні реакції.** У поодиноких випадках — висипання на шкірі. У разі появи небажаних реакцій слід проконсультуватись з лікарем.
Скорочена інформація для медичного застосування препарату Лаферобіон (супозиторії). Склад. 1 супозиторій містить: інтерферону альфа-2b рекомбінантний людини 150 000 МО, 500 000 МО. **Лікарська форма.** Супозиторії. **Фармакотерапевтична група.** Інтерферони. Код АТС L03A B 05. **Показання.** для дітей: в комплексній терапії гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату; наявність у пацієнта дисфункції щитоподібної залози; наявність тяжких вісцеральних порушень у пацієнтів з саркомой Капоші; тяжкі серцево-судинні захворювання; поріаз; виражені порушення функцій печінки та/або нирок; епілепсія та інші захворювання ЦНС (в т.ч. функціональні); хронічний гепатит на фоні прогресуючого або декомпенсованого цирозу печінки; хронічний гепатит у хворих, які отримують, або нещодавно отримували терапію імунодепресантами; аутоімунний гепатит або інші аутоімунні захворювання в анамнезі. Пригнічення мієлоїдного росту, кровотворення. Інформація про лікарський засіб. Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Перед призначенням слід обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. РП № UA/13779/01/01, РП № UA/13779/01/02. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Виробник: ТОВ «ФЗ»БІОФАРМА»

За додатковою інформацією звертатись за адресою:
Україна, 09100, м. Біла Церква, вул. Київська, 37
www.biopharma.ua

 biopharma

КОЛИ ПОЧИНАЄТЬСЯ КАШЕЛЬ - МАМА ПЕРШОЮ ПРИХОДИТЬ НА ДОПОМОГУ



Гербіон®



ЕФЕКТИВНІСТЬ ІЗ ПЕРШИХ ДНІВ КАШЛЮ

- Гербіон ісландський мох заспокоює сухий подразливий кашель
- Гербіон плющ розріджує мокротиння та сприяє відкашлюванню

ТОВ "КРКА УКРАЇНА", вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, офіс 127,
а/с 42, 01015, м. Київ, тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67,
e-mail: Info.ua@krka.biz, www.krka.ua

www.herbion.ua

 KRKA

*Наші високі технології та
знання для створення
ефективних та безпечних
препаратів найвищої якості.*

Інформація про лікарський засіб. Призначена для професійного використання медичними та фармацевтичними працівниками.
Гербіон сироп плюща. Склад: 1 мл сиропу містить 7 мг сухого екстракту листя плюща. Лікарська форма. Сироп. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях. Відхаркувальний засіб. Код АТС R05C A16. Показання для застосування: гострі запальні захворювання дихальних шляхів, симптоматичне лікування хронічних запальних захворювань бронхів. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Побічні ефекти: дуже рідко – нудота, алергічна реакція. Гербіон сироп ісландського моху. Склад: 1 мл сиропу містить 6 мг густого екстракту ісландського моху. Лікарська форма. Сироп. Фармакотерапевтична група. Засоби, які пригнічують кашльовий рефлекс, окрім комбінацій з відхаркувальними засобами. Код АТС R05D. Показання для застосування: сухий, подразливий кашель та захриплість сухість слизових; оболонки; сильне навантаження на голосові зв'язки. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин. Побічні ефекти. У поодиноких випадках можуть виникнути алергічні реакції.