

УДК 616.914-053.2:612.017.1

КРАМАРЕВ С.А.¹, ВЫГОВСКАЯ О.В.¹, ДЕЕВ В.В.¹, МОЩИЧ А.П.², МЕЛЬНИКОВ О.Ф.³, ШАШКИНА А.В.¹, НАДВОРСКАЯ Ю.Е.¹, ПИЛИПЕНКО О.С.¹, КОЛИНЬКО Т.А.¹, ГОДВИН У.¹¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца²Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика³Институт отоларингологии имени А.С. Коломийченко НАМН Украины, г. Киев

ВЕТРЯНАЯ ОСПА У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Резюме. Под наблюдением находилось 96 детей, больных ветряной оспой, в возрасте от 2 недель до 17 лет, у которых отмечены нарушения интерферонового и цитокинового статуса. Включение Лаферобиона в комплекс лечения ветряной оспы у детей способствует более быстрой инволюции основных симптомов заболевания, нормализует исходно измененный уровень интерферона гамма и уровни основных цитокинов — интерлейкина-2, -4, -6, -8, -10 и фактора некроза опухоли альфа.

Ключевые слова: ветряная оспа, дети, интерфероны, интерлейкины, лечение, Лаферобион.

Введение

Ветряная оспа (varicella) — острое инфекционное заболевание, передающееся воздушно-капельным путем, вызываемое вирусом семейства герпесвирусов (varicella-zoster virus) и характеризующееся наличием пятнисто-папулезно-везикулезной сыпи. Ветряная оспа относится к числу наиболее распространенных заболеваний детского возраста и является убикуитарной инфекцией, то есть имеет повсеместное распространение, особенности климата и образа жизни влияют на возрастное распределение заболевания. В зоне умеренного климата заболевание встречается в 90 % случаев у детей до 12 лет, преимущественно в холодное время года. В зоне тропического климата заболевание не имеет сезонности и развивается чаще среди подростков и взрослых, у которых протекает тяжело [1–3].

Частота ветряной оспы в структуре общей инфекционной заболеваемости за последние 5 лет, по данным разных авторов, составляет 1,5–3 %, из них 95 % приходится на долю детей [4]. Экономический ущерб, нанесенный этой инфекцией, составляет около 1 млрд грн в год, что превышает потери, связанные с гриппом и острыми респираторными заболеваниями [1]. По данным академика Ю.В. Лобзина (2009–2011 г.), в структуре возрастной заболеваемости ветряной оспой отмечается преобладание среди заболевших детей от 3 до 6 лет (54–58 %), на долю детей от 7 до 14 лет приходится 20–24 %, от 1 до 2 лет — 9–12 %, от 15 до 18 лет — 3–5 % [2]. Взрослые и дети первых месяцев жизни болеют редко. В основном болеет городское население.

Ежегодно в мире регистрируется 80–90 миллионов случаев ветряной оспы. Чаще всего заболевание протекает доброкачественно, а в 1 на 50 случаев наблюдаются осложнения, среди которых наиболее тяжелыми являются пневмония и энцефалит. Частота энцефалита, который преимущественно проявляется церебральной атаксией, составляет около 1 на 4000 случаев ветряной оспы. Пневмония может быть как первичной вирусной, так и бактериальной природы, и у детей, по данным CDC (США), наблюдается редко. Риск развития осложнений среди детей, по данным многих исследователей, составляет 2–4 на 10 тыс. заболевших или 20–40 на 1 тыс. госпитализированных. Летальность при ветряной оспе среди детей в возрасте 1–14 лет в мире составляет около 2 на 100 тыс. случаев. Летальные исходы при ветряной оспе, по данным литературы, в основном имели место у пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном — тяжелое поражение ЦНС, онкогематологические заболевания, иммунодефицитные состояния и др. [1].

В Украине ежегодно болеет ветряной оспой около 150 тыс. детей и в последнее десятилетие отмечается повышение заболеваемости [1]. Средний показатель заболеваемости на 100 тыс. населения в крупных городах Украины составляет от 500 до

© Крамарев С.А., Выговская О.В., Деев В.В., Мощич А.П., Мельников О.Ф., Шашкина А.В., Надворская Ю.Е., Пилипенко О.С., Колинко Т.А., Годвин У., 2014

© «Здоровье ребенка», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

1100, в сільській місцевості захворюваність в 3–4 рази нижче [1, 3].

Цель работы: виявити особливості інтерферонового і цитокинового статусу у дітей з ветряною оспой і провести їх коррекцію путем назначення препарату рекомбінантного інтерферона (ИФН) ИФН- α -2b — Лаферобиона в виде ректальних суппозиторієв. Препарат Лаферобіон виробництва ЧАО «Біофарма» являється комбінованим препаратом, в склад якого входять людський рекомбінантний ИФН- α -2b, мембраностабілізуючі компоненти (токоферол ацетат, аскорбінова кислота) і основа (твердий жир).

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 96 пацієнтів в віці від 2 тижнів до 17 років, знайдених на стаціонарному лікуванні в Київській міській дитячій клінічній інфекційній лікарні — клініці кафедри дитячих інфекційних захворювань НМУ ім. А.А. Богомольця з діагнозом «ветряна оспа» в 2013–2014 роках. Для верифікації діагнозу застосовувалися клінічні, епідеміологічні, серологічні і молекулярні методи діагностики.

Уровень ИФН- α і ИФН- γ , інтерлейкіна (IL)-2, -4, -6, -8, -10, фактора некрозу пухлики α (ФНО- α) в сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням стандартних систем виробництва ООО «Цитокин» (СПб) в лабораторії патології і імунології Інституту отоларингології імені А.С. Коломийченко НАМН України (зав. лабораторією д.м.н., проф. О.Ф. Мельников). Групу порівняння для визначення рівнів ИФН і IL в сироватці крові склали 25 практично здорових дітей в віці від 1 до 18 років.

Лабораторні дослідження проводилися при поступленні і на 5–7-е доби від початку лікування в стаціонарі. Статистична обробка результатів виконувалася на комп'ютерах Pentium з використанням пакету прикладних програм Statistica 6.0 і Microsoft Excel for Windows 4.0 [5].

Результати дослідження і їх обговорення

Серед хворих ветряною оспой дітей першого року життя було 14,6 %, 1–3 років — 15,7 %, 3–7 років — 27,0 %, 7–15 років — 27,0 %, 15–17 років — 15,7 %. Середній вік хворих склав $7,47 \pm 0,68$ років. Мальчиків було 51,1 %, дівочок — 48,9 %. Серед обстежених хворих середньотягла форма захворювання реєструвалася у 96,8 % дітей. Лише у 3,2 % обстежених дітей відзначали тяжку форму ветряної оспи. Легкої форми ветряної оспи серед обстежуваних дітей зареєстровано не було. В перші два дні від початку захворювання було госпіталізовано лише 33,3 % дітей, з 3-го по 5-й день — 46,9 % пацієнтів і з 6-го по 11-й день — 19,8 % хворих. В середньому хворі були госпіталізовані на 4-й день від початку захворю-

вання. Серед всіх госпіталізованих в стаціонар переважає неосложненне перебіг захворювання, яке реєструвалося в 90,6 % випадків. Лише у 9,4 % пацієнтів зустрічалися ускладнення. Серед всіх зареєстрованих ускладнень ветряної оспи в 44,5 % випадків переважають вторинні бактеріальні ускладнення, такі як стоматит, бронхіт, абсцес шкіри. У 33,3 % дітей відзначали ураження нервової системи в формі фебрильних судом, гострої мозжечкової атаксії. У 22,2 % пацієнтів була зареєстрована тромбоцитопенія. В 44,4 % випадків ускладнення реєстрували у дітей в віці 1–7 років, в 33,4 % — у дітей 7–17 років і в 22,2 % — першого року життя. У всіх хворих ветряною оспой протікала в типовій формі. Атипичних форм захворювання серед обстежених пацієнтів зареєстровано не було.

При першому обстеженні, відповідно до першого дня госпіталізації в стаціонар, виявлені тенденції до збільшення концентрації ИФН- α ($p > 0,05$), достовірне збільшення в 7,8 рази концентрації ИФН- γ в сироватці крові, збільшення в 2 рази концентрації IL-4, в 3 рази — IL-6, зниження в 1,8 рази концентрації IL-2 ($p < 0,05$), в 1,5 рази — IL-10 ($p > 0,05$), в 1,8 рази — ФНО- α порівняно з показателями в групі порівняння ($p < 0,05$), тенденція до зниження концентрації IL-8 порівняно з референтним значенням ($p > 0,05$) (рис. 1). Таким чином, в гострому періоді ветряної оспи у дітей виявлені порушення інтерферонового і цитокинового статусу, що вимагає корекції.

З метою корекції виявлених порушень пацієнтам з середньотяглою формою ветряної оспи ($n = 93$) було назначено препарат рекомбінантного ИФН- α -2b (Лаферобіон) в формі ректальних суппозиторієв. Вищезгаданий препарат надає протівірусне, антипроліферативне, імуномодулююче дію [6–8]. Терапевтичне дію препарату забезпечується не тільки ефектами рекомбінантного ИФН, але і всім комплексом компонентів препарату, які активно доповнюють один одного. Комплексний склад обумовлює ряд нових ефектів: в поєднанні з токоферол ацетатом і аскорбіновою кислотою

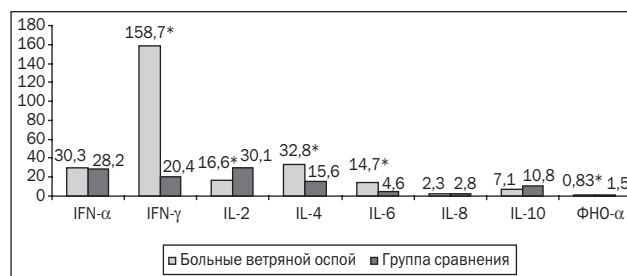


Рисунок 1. Урівень інтерферонів і інтерлейкінів в сироватці крові у дітей, хворих ветряною оспой, при поступленні в стаціонар

Примечание: * — достовірність різниці між показателями у дітей, хворих ветряною оспой, і референтним значенням ($p < 0,05$).

антивірусна активність людського рекомбінантного ІФН- α -2b збільшується в 10–14 раз, посилюється його імунomodulatory дія на Т- і В-лімфоцити, нормалізується вміст іммуноглобуліна Е [9]. Обрана лікарська форма — супозиторії — забезпечує простий, безболісний, безпечний спосіб введення, що є особливо актуальним в педіатричній практиці і при амбулаторному ліанні, а у дітей старшого віку — для самостійного прийому препарату. Під дією ІФН в організмі посилюються активність НК-кліток, Т-хелперів, цитотоксических Т-лімфоцитів, фагоцитарна активність, інтенсивність диференціровки В-лімфоцитів, експресія антигенів головного комплексу гистосовместимости (МНС) I і II типу [10]. Перечислені властивості ІФН дозволяють йому ефективно брати участь в процесах елімінації збудителя шляхом безпосереднього інгібування ІФН, реплікації і транскрипції, а також активації імунної системи і мобілізації внутрішніх резервів організму. З допомогою імунomodulatory активності ІФН здійснюється нормалізація імунного статусу [11, 12]. Установлено, що в ході розвитку інфекційного процесу, незалежно від виду збудителя, значно знижується антиокислювальна активність (АОА) плазми крові, що призводить до посилення перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і пошкодженню клітинних мембран [13]. Це є причиною зниження антивірусної активності ІФН, що пов'язано з порушенням мембранних взаємодій, процесів рецепції молекул ІФН і передачі сигналу всередину клітки. Крім цього, наслідком інфікування і посилення ПОЛ є підвищення проникності мембран лизосом, в результаті чого посилюється вихід із кліток лизосомальних протеаз.

Повищення протеолітичної активності плазми крові обумовлює високу швидкість інактивації і катаболізму циркулюючих молекул ІФН [12]. Для нормалізації співвідношення ПОЛ і АОА в плазмі крові в склад препарату були включені мембраностабілізуючі компоненти: антиоксиданти (токоферол ацетат — вітамін Е), аскорбінова кислота (вітамін С) [9].

Обстежені пацієнти були розділені на 2 сопоставимі групи. В дослідженні ефективності проводимої терапії прийняли участь пацієнти тільки со середньтяжелою формою захворювання. Дітям 1-ї групи (n = 45) в терапії ветрянної оспі, крім базисної терапії, призначався рекомбінантний ІФН- α -2b (Лаферобіон) в формі ректальних супозиторіїв в наступуючій суточній дозі: дітям до 1 року — 150 тис. МЕ, від 1 до 7 років — 500 тис. МЕ, від 7 до 15 років — 1 млн МЕ, старше 15 років — 3 млн МЕ 2 рази в сутки з інтервалом 12 годин. Препарат призначався з першого дня поступлення в стаціонар в течение 7 днів без призначення інших протівовірусних препаратів. Дітям 2-ї групи (n = 48) отримували тільки базисну терапію ветрянної оспі згідно Протоколу діагностики і ліанні інфекційних захворювань у дітей МЗ України № 354 від 09.07.2004 г.

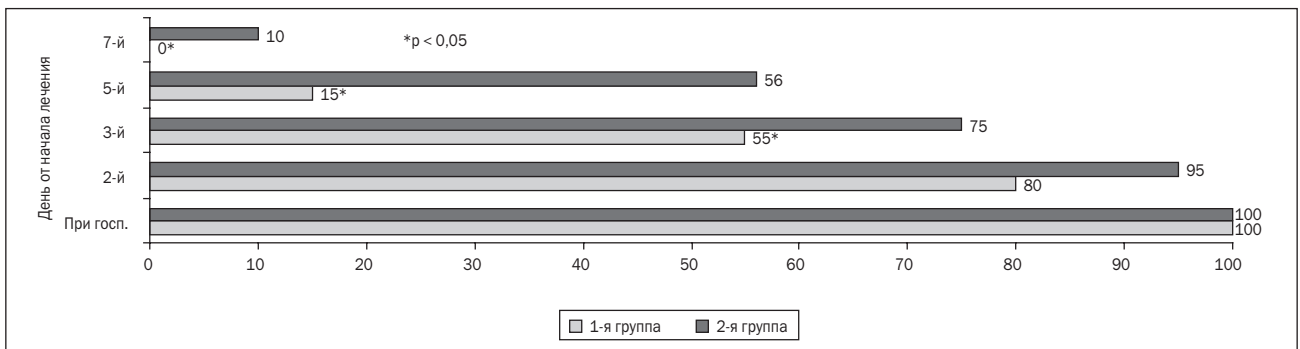
У дітей, хворих ветрянною оспю, отримувалих в комплексі ліанні Лаферобіон, відзначено зменшення тривалості лихорадки на 3,4 дні і тривалості екзантеми на 2,4 дні (табл. 1). У всіх хворих з ветрянною оспю при госпіталізації відзначалася лихорадка. На фоні терапії в 1-ї групі лихорадка зберігалася на 2-й день від початку ліанні у 80 % пацієнтів, в 2-ї групі — у 95 % дітей (p > 0,05).

З 3-го дня від початку ліанні виявлена достовірна різниця в динаміці симптома лихорадки у дітей

Таблиця 1. Середня тривалість основних симптомів ветрянної оспі у дітей на різних схемах ліанні

Симптом	1-я група, n = 45 (базисна терапія + Лаферобіон)	2-я група, n = 48 (базисна терапія)
Лихорадка	5,4 ± 0,5*	8,8 ± 0,6
Екзантема	6,5 ± 0,5*	8,9 ± 0,4

Примічання: p < 0,05 — достовірність різниці між показателями у дітей 1-ї і 2-ї груп.



Рисунки 2. Динаміка лихорадки у дітей з ветрянною оспю; відсоток дітей, у яких зберігалася лихорадка; 1-я група — базисна терапія + Лаферобіон; 2-я група — базисна терапія

Примічання * — достовірне відміння показателів при p < 0,05.

1-й и 2-й групп. Так, на 3-й день от начала лечения лихорадка сохранялась у 55 % больных 1-й группы и 75 % пациентов 2-й группы, на 5-й день — у 15 и 56 % соответственно ($p < 0,05$). На 7-й день от начала лечения лихорадки не было ни у одного больного 1-й группы, но она сохранялась у 10 % больных 2-й группы ($p < 0,05$) (рис. 2).

Со стороны основного симптома заболевания — экзантемы отмечалась следующая динамика: при поступлении и на 2-й день экзантема выявлена у всех детей, на 3-й день — у 85 и 97 % соответственно ($p > 0,05$). С 5-го дня зарегистрирована достоверная разница между динамикой обнаружения подсыпаний в зависимости от метода лечения. Так, в 1-й группе на 5-й день лечения подсыпания обнаружены у 55 % детей, во 2-й группе — у 86 % детей, на 7-й день — у 34 и 65 % соответственно ($p < 0,05$). На 9–10-й день от начала лечения у детей 1-й группы подсыпания не выявлены, у пациентов 2-й группы — определены у 20 % больных ($p < 0,05$) (рис. 3).

У пациентов обеих групп изучались интерфероновый и цитокиновый статус на фоне проведенной терапии. У детей определяли концентрацию ИФН- α , ИФН- γ , IL-2, -4, -6, -8, -10, ФНО- α в сыворотке крови до начала терапии и на 7-й день от начала лечения. В 1-й группе больных, получавших базисную терапию + Лаферобион, после завершения терапии концентрация ИФН- α в сыворотке крови достоверно повысилась в 2,5 раза по сравнению с исходным значением, имевшим тенденцию к повышению, определяемым при госпитализации ($p < 0,05$). У детей 2-й группы, получивших лишь базисную терапию заболевания, концентрация ИФН- α в сыворотке крови снизилась в 2,2 раза по сравнению с исходным уровнем, определяемым до начала лечения ($p < 0,05$) (рис. 4). Уровень ИФН- γ , изначально повышенный при первом исследовании, у всех пациентов 1-й группы достиг референтных значений ($p < 0,05$). У детей 2-й группы этот показатель оставался повышенным в 3 раза по сравнению с референтным значением ($p < 0,05$) (рис. 4).

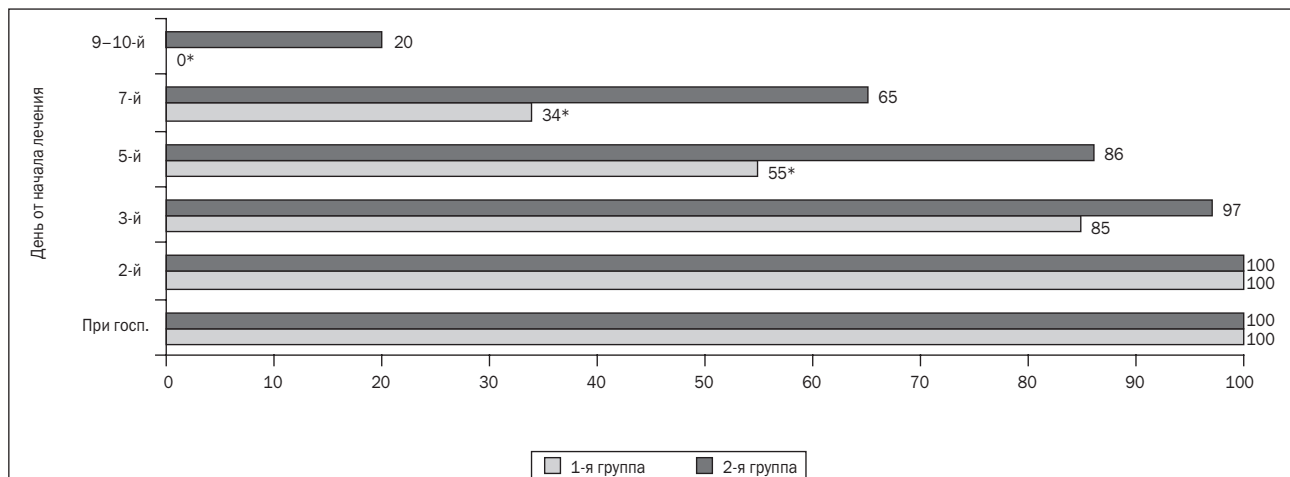


Рисунок 3. Динамика подсыпаний у детей с ветряной оспой; процент детей, у которых имелись подсыпания; 1-я группа — базисная терапия + Лаферобион; 2-я группа — базисная терапия

Примечание: * — достоверное отличие показателей при $p < 0,05$.

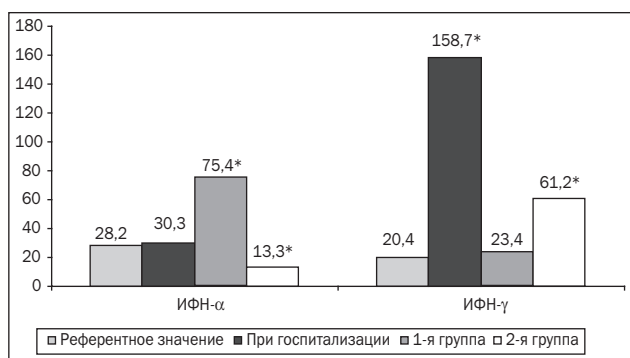


Рисунок 4. Динамика уровней ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке крови у детей с ветряной оспой; 1-я группа — базисная терапия + Лаферобион; 2-я группа — базисная терапия

Примечание: * — достоверное отличие показателей при $p < 0,05$ от референтного значения и от показателя при 1-м исследовании.

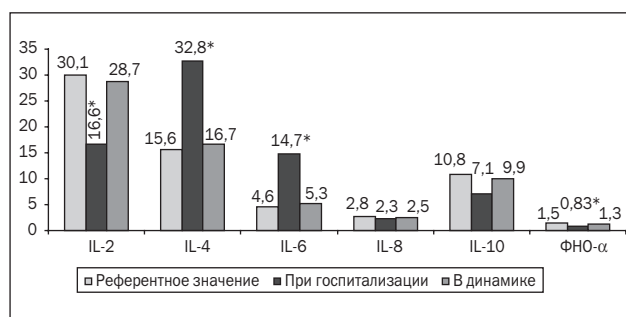


Рисунок 5. Динамика уровней IL-2, -4, -6, -8, -10, ФНО- α в сыворотке крови у детей, больных ветряной оспой, получивших лечение Лаферобионом

Примечание: * — достоверное отличие показателей при $p < 0,05$ от референтного значения.

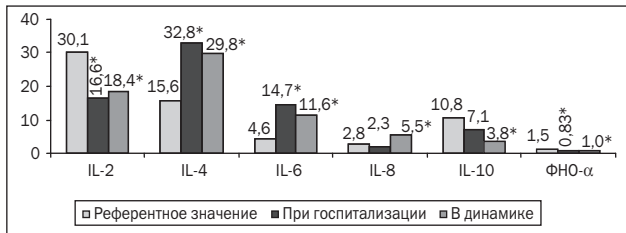


Рисунок 6. Динаміка урівней ІЛ-2, -4, -6, -8, -10, ФНО-α в сыворотке крові у дітей, больних ветряной оспой, получивших только симптоматическое лечение

Примечание: * — достоверное отличие показателей при $p < 0,05$ от референтного значения.

У детей, больных ветряной оспой, на фоне лечения с использованием Лаферобиона (1-я группа) исходно измененные концентрации основных интерлейкинов — ІЛ-2, -4, -6, ФНО-α в сыворотке крови достигли референтных значений ($p > 0,05$) (рис. 5).

У детей 2-й группы, получивших лишь симптоматическое лечение ветряной оспы, в динамике обследования изменения концентрации основных интерлейкинов в сыворотке крови — ІЛ-2, -4, -6, ФНО-α — продолжали нарастать ($p < 0,05$), концентрации ІЛ-8, -10, которые при первом исследовании имели только тенденцию к изменению, в динамике достоверно отличались от референтного значения и показателя, определяемого при первом исследовании ($p < 0,05$) (рис. 6).

Выводы

1. У детей, больных ветряной оспой, выявляются изменения в интерфероновом и цитокиновом статусе, которые требуют коррекции.

2. На фоне приема Лаферобиона вышеуказанные нарушения исчезают, что обеспечивает адекватный иммунный ответ и быструю элиминацию вируса из организма больных детей.

Крамарьов С.О.¹, Виговська О.В.¹, Деев В.В.², Мошич О.П.², Мельников О.Ф.³, Шашкіна А.В.¹, Надворська Ю.Е.¹, Пилипенко О.С.¹, Колінко Т.А.¹, Годвін У.¹

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

²Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

³Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України, м. Київ

ВІТРЯНА ВІСПА У ДІТЕЙ: ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ

Резюме. Під спостереженням перебувало 96 дітей, хворих на вітряну віспу, віком від 2 тижнів до 17 років, у яких відзначені порушення інтерферонового та цитокинового статусу. Включення Лаферобіону в комплекс лікування вітряної віспи у дітей сприяє швидкій інволюції основних симптомів захворювання, нормалізує початково змінений рівень інтерферону гамма і рівні основних цитокінів — інтерлейкіну-2, -4, -6, -8, -10 та фактору некрозу пухлини альфа.

Ключові слова: вітряна віспа, діти, інтерферони, інтерлейкіни, лікування, Лаферобіон.

3. В результате отмечается ускорение исчезновения основных симптомов заболевания: лихорадки — в среднем на 3,4 дня, экзантемы — на 2,4 дня.

Список литературы

1. Інфекційні хвороби в дітей: Підручник / С.О. Крамарьов, О.Б. Надрага, Л.В. Пипа та ін.; За ред. проф. С.О. Крамарьова, О.Б. Надраги. — К.: ВСВ «Медицина». — 2010. — 392 с.

2. Крамарев С.О. Особенности современного течения ветряной оспы в детей // Дитячий лікар. — 2011. — № 6(13). — С. 1-4.

3. Чудная Л.М., Гриневич А.И. Ветряная оспа: анализ проблемы и пути решения // Сучасні інфекції. — 2000. — № 2. — С. 117-120.

4. Юшук И.Д., Астафьева Н.В., Бурчик М.А. Ветряная оспа взрослых // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2000. — № 3. — С. 35-37.

5. Біостатистика / Москаленко В.Ф., Гульчій О.П., Голубчиков М.В., Ледошук Б.О., Лехан В.М., Огнев В.А., Литвинова Л.О., Максименко О.П., Тонковид О.Б.; За редакцією проф. В.Ф. Москаленка. — К.: Книга плюс, 2009. — 184 с.

6. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Рук-во для врачей / Исаков В.А., Сельков С.А., Моштова Л.К., Чернакова Г.М. — СПб; М., 2004. — 168 с.

7. Єршов Ф.І. Система інтерферону в нормі і при патології. — М.: Медицина, 1996. — 240 с.

8. Baron S., Tyring S.K., Fleischmann W.R. Jr., Copenhagen D.H., Niesel D.W., Klimpel G.R., Stanton G.J., Hughes T.K. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications // JAMA. — 1991. — Vol. 266, № 10. — P. 1375-1383.

9. Лаферобіон сунпозиторіи. Руководство / ilpro.org/d/143647/d/rukovodstvo_laferobion

10. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 212, 221-227, 275-277.

11. Лоскутова И.В., Фролов В.М. Уровень провоспалительных цитокинов у больных с осложненным течением ветряной оспы // Український медичний альманах. — 2006. — Т. 9, № 4. — С. 78-80.

12. Фролов В.М., Петруня А.М. Иммунные нарушения у больных ветряной оспой и их коррекция // Патогенетические основы лечения острых инфекционных заболеваний. — М., 1994. — Вып. 3. — С. 123-128.

13. Иммуннопатогенез инфекционной болезни у детей / В.В. Иванова, Г.Ф. Железникова, И.В. Шилова // Детские инфекции. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 6-11.

Получено 25.09.14 ■

Kramarev S.A.¹, Vygovskaya O.V.¹, Deyev V.V.², Moshich A.P.², Melnikov O.F.³, Shashkina A.V.¹, Nadvorskaya Yu.Ye.¹, Piliipenko O.S.¹, Kolinko T.A.¹, Godvin U.¹

¹National Medical University named after A.A. Bogomolets

²National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupik

³Institute of Otolaryngology named after A.I. Kolomyichenko of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

CHICKENPOX IN CHILDREN: FEATURES OF TREATMENT

Summary. We observed 96 children with chickenpox aged from 2 weeks to 17 years. These patients had violations of interferon and cytokine status. Inclusion of Laferobionum into complex of treatment for chickenpox in children contributes to a more rapid involution of the main symptoms of the disease, normalizes initially altered level of interferon gamma and levels of major cytokines — interleukin-2, -4, -6, -8, -10 and tumor necrosis factor alpha.

Key words: chickenpox, children, interferons, interleukins, treatment, Laferobionum.