

**Catamnestic observing after children with sustained EBV infectious mononucleosis: immunological aspects**

**S.O. KRAMAREV, O.V. VYHOVS'KA, N.M. TARADIY**

*Information is got by us allowed to select four groups of children of patients infectious mononucleosis in a sharp period of disease depending on changes in immunological status and predominating of violations in the cellular or humoral link of immunity.*

**Key words:** *infectious mononucleosis, EBV, children, immunological researches, diagnostics, monoclonal antibodies, cellular immunity, гуморальный immunity, CD, T-cell, B-cell, apoptosis, catamnesis*

УДК: 616.936

**Профилактика ОРЗ у детей путем использования мультипробиотика Симбитер**

**С.А. КРАМАРЕВ, О.В. ВЫГОВСКАЯ, В.В. БЕРЕЖНОЙ,  
С.В. УРСУЛЕНКО, Н.А. ВЛАСЕНКО, Д.С. ЯНКОВСКИЙ**

*г. Киев, г. Боярка*

*Мультипробиотик Симбитер ацидофильный обладает профилактической активностью у детей по отношению к ОРВИ. Он уменьшает тяжесть ОРВИ у детей и длительность симптомов ОРВИ, таких как лихорадка, ринорея, гиперемия слизистой ротоглотки. Мультипробиотик Симбитер ацидофильный уменьшает вероятность развития осложнений ОРВИ и необходимость назначения антибактериальных препаратов при них.*

**Ключевые слова:** *ОРЗ, ОРВИ, дети, пробиотики, дом ребенка, профилактика, Симбитер*

Відомо, що імунологічний статус у людей тісно пов'язаний з станом біоцинозу кишечника, при порушеннях якого можливий розвиток вторинних імунодефіцитів у практично здорових людей, не кажучи про хворих. Активно впливаючи на нормалізацію кишкової мікрофлори можна досягнути і імуномодулюючого ефекту [2, 3].

**Цель:** определение эффективности мультипробиотика Симбитер ацидофильный (Компания «ОД Пролисок», Украина) на частоту возникновения и длительность симптомов ОРВИ во время осенне-зимнего сезона у здоровых детей, проживающих в домах ребенка.

**Материал и методы**

Проспективное, рандомизированное, открытое, двойное-слепое, сравнительное плацебо-контролируемое, пострегистрационное клиническое исследование в параллельных группах.

В исследование включены здоровые дети в возрасте от 1-го месяца до 4-х лет (n=110), находившиеся в домах ребенка – Житомирском областном доме ребенка для детей-сирот и детей, которые остались без опеки родителей (n=60) и Специализированном областном доме ребенка г. Боярка (n=50), соответствующие критериям включения и критериям исключения. Дети, находящиеся под наблюдением, методом рандомизации были распределены на две параллельные группы. Дети первой группы с целью профилактики заболеваемости ОРВИ получали мультипробиотик Симбитер ацидофильный (n=55). Дети второй группа получали плацебо (n=55).

Мультипробиотик Симбитер ацидофильный представляет собой симбиотическую ассоциацию 14 штаммов бактерий: бифидобактерии – (*B. bifidum*, *B. longum*); лактобациллы – (*L. acidophilus*, *L. helveticus*, *L. delbrueckii*, *L. bulgaricus*, *L. lactis*); пропионовокислые бактерии – (*P. freudenreichii*, *P. shermanii*, *P. acidopropionici*); лактококки – (*Str. silivarius*, *Str. terrovophilus*); уксуснокислые бактерии – (*Acetobacter acetii*). Мультипробиотик Симбитер ацидофильный зарегистрирован в Украине как лекарственный препарат (регистрационное свидетельство № UA/10146/01/01 от 22.10.2009 года № 763).

Исследуемый препарат пробиотик/плацебо дети принимали 1 раз в день на протяжении 3-х месяцев осеннее-зимнего сезона (ноябрь 2009 г. – январь 2010 г.).

К основным клиническим проявлениям ОРВИ относили – повышение температуры тела ( $>37,0^{\circ}\text{C}$ ), ринорею, гиперемию слизистой ротоглотки, кашель. Регистрировали также наличие осложнения ОРВИ (синусит, острый средний отит, обструктивный бронхит, пневмонию и др.), частоту назначения антибактериальных препаратов. Если дети были госпитализированы в стационар, это отмечалось в индивидуальной карте ребенка. Также регистрировались побочные реакции, возможные при назначении мультипробиотика Симбитер или плацебо препарата.

В случае наличия острого заболевания, каждый ребенок ежедневно осматривался врачом из исследовательской группы. В индивидуальной карте ребенка отмечались выраженность симптомов заболевания и характер стула. Для оценки выраженности основных симптомов ОРВИ (ринорея, гиперемия слизистой ротоглотки, кашель) применялась бальная шкала: 0 баллов – признак отсутствует, 1 балл – незначительно выраженный, 2 балла – умеренно выражен, 3 балла – выражен значительно. Оценку выраженности температурной реакции проводили по 4-х бальной шкале: 0 баллов – отсутствие температуры, 1 балл – температура тела  $37-38^{\circ}\text{C}$ , 2 балла – температура тела  $38,1-39^{\circ}\text{C}$ , 3 балла – температура  $39,1-40^{\circ}\text{C}$ , 4 балла – температура выше  $40,1^{\circ}\text{C}$ .

В индивидуальной карте ребенка фиксировали продолжительность основных симптомов ОРВИ (температурной реакции, ринореи, гиперемии слизистой ротоглотки, кашля). Регистрировался каждый эпизод ОРВИ, диареи.

Перед началом исследования был разработан Протокол клинического исследования, индивидуальная карта ребенка, которые были утверждены этической комиссией Национального медицинского университета имени О.О. Богомольца. Согласно статута Житомирского областного дома ребенка для детей-сирот и детей, оставшихся без опеки родителей и Специализированного областного дома ребенка г. Боярка и в соответствии с действующим законодательством главные врачи этих домов ребенка исполняют обязанности государственного опекуна. Опекуны всех участников исследования подписывали перед началом проведения исследовательской работы информированное согласие, которое рассматривалось этической комиссией Национального медицинского университета имени О.О. Богомольца.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета Epi Info 3.5. Для сравнения количественных показателей использовали тест t-Student, для порядковых и дискретных – Хи-квадрат тест. Различия полагали значимыми при уровне  $p < 0,05$  [18].

### Результаты

Средний возраст детей, включенных в исследование, составил 1 год 3 месяца ( $1,26 \pm 0,12$  лет). Мальчиков было 59 (53,6%), девочек – 51 (46,4%). Все дети (100%) имели отягощенный преморбитный фон, который характеризовался наличием соматической патологии, имеющейся до начала исследования. Среди них – 34 (30,9%) детей имели синдром двигательных нарушений (СДН); 20 (18,2%) – задержку психоречевого развития (ЗПРР); 15 (13,6%) – задержку статокинетического развития (ЗСКР); 10 (9,1%) – задержку речевого развития (ЗРР); 8 (7,3%) – врожденные пороки развития (ВПР) головного мозга; 6 (5,5%) – минимальную мозговую дисфункцию (ММД); 4 (3,6%) – болезнь Дауна; 3 (2,7%) – гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (ГИП ЦНС); 3 (2,7%) – спастический парез; 3 (2,7%) – фетальноалкогольный синдром (ФАС); 2 (1,9%) – гипертензионно-гидроцефальный синдром и по одному ребенку (0,9%) имели место, как основную соматическую патологию – умственную отсталость и тубинфицирование. У 77 (70%) обследованных регистрировалась сочетанная патология. Также у детей принявших участие в исследовании в качестве соматической патологии имелись: открытое овальное окно (ООО) (20,9%), белково-энергетическая недостаточность (БЭН) (19,1%), задержка физического развития (ЗФР) (17,3%), анемия (17,3%), пупочная грыжа (14,6%), атопический дерматит (13,6%), ВПР-гидронефроз, полидактилию кисти, спинномозговую грыжу, расщепление твердого неба (9,1%), аномальная хорда (6,4%), недоношенность (6,4%), рецидивирующий обструктивный синдром (6,4%), стигмы дизембриогенеза (6,4%), гипотрофия (5,5%), тубинфицирование (4,5%), эписиндром (4,5%), невроз (4,5%), тимомегалия (2,7%), микроцефалия (1,8%).

У всех детей (100,0%) первой группы и у 90% детей из 2-й группы в первый день заболевания отмечалась лихорадка. Ринорея имела у 81,8% больных ОРВИ детей 1-й группы и 85% больных 2-й группы. Гиперемия слизистой ротоглотки регистрировалась у 90,9% детей 1-й группы и 90% больных – 2-й группы. Кашель наблюдался у 90,9% и 95% детей соответственно ( $p>0,05$ ).

В 1-й группе детей, которые принимали мультипробиотик Симбитер ацидофильный, по сравнению с 2-й группой, принимавшей плацебо было зарегистрировано меньшее количество заболевших на ОРВИ детей – 11 детей против 20 ( $p<0,05$ ). Также в этой группе отмечалось меньшее количество эпизодов ОРВИ – 15 по сравнению с 26 эпизодами ОРВИ ( $p<0,05$ ). В ходе исследования в 1-й группе детей 1 эпизод ОРВИ зарегистрирован у 63,6% детей, два эпизода ОРВИ – у 36,4% детей. Во 2-й группе один эпизод ОРВИ – у 60% детей, два и более эпизода – у 40% детей ( $p>0,05$ ). Среди детей, которые заболели ОРВИ, в 1-й группе легкая степень тяжести заболевания зарегистрирована у 54,5%, среднетяжелая – у 36,4%, тяжелая – у 9,1%. Во 2-й группе среди заболевших ОРВИ – легкая степень тяжести заболевания отмечена у 10% случаев ( $p<0,05$ ), среднетяжелая – у 70% ( $p>0,05$ ) и тяжелая – у 20% ( $p>0,05$ ). В 1-й группе заболевших ОРВИ детей, которые принимали мультипробиотик Симбитер, регистрировалось меньшее количество осложнений ОРВИ, по сравнению с 2-й группой ( $p<0,05$ ). У них отмечены осложнения лишь у 2-х больных (18,2%) в виде обструктивного бронхита, против 11 детей (55%) во 2-й группе. У детей 2-й группы имели место осложнения ОРВИ в виде пневмонии, обструктивного бронхита, синусита, острого среднего отита. В 1-й группе детей антибактериальные препараты назначались в 13,2% случаев (7 детей). Во 2-й группе антибиотики получило 26% больных (13 детей) ( $p>0,05$ ). В 1-й группе детей госпитализировано в стационар было 5,7% (3 детей). Во 2-й группе госпитализированных в стационар было 14% (7 детей) ( $p>0,05$ ). У детей 1-й группы получавших мультипробиотик Симбитер частота заболеваемости на ОРВИ была ниже на 47,5% по сравнению со 2-й группой детей, получавших плацебо ( $p<0,05$ ). Относительная частота всех эпизодов ОРВИ в 1-й ниже на 46,2% чем во 2-й группе ( $p<0,05$ ). Частота развития осложнений ОРВИ на 63,6% выше у детей принимавших плацебо по сравнению с детьми принимавшими мультипробиотик Симбитер ( $p<0,05$ ). Частота легких форм ОРВИ у детей принимавших мультипробиотик Симбитер выше на 63,6% ( $p<0,05$ ); среднетяжелых ниже на 71,4% ( $p>0,05$ ); тяжелых – ниже на 75% ( $p>0,05$ ) по сравнению с 2-й группой детей. Частота назначения антибиотиков у детей с ОРВИ в первой группе на 50% ниже чем во 2-й группе исследуемых ( $p>0,05$ ). Частота госпитализации в стационар у детей с ОРВИ в 1-й группе ниже на 57,1% по сравнению со 2-й группой детей ( $p>0,05$ ).

Длительность основных симптомов ОРВИ: лихорадки, ринореи, гиперемии слизистой оболочки ротоглотки была короче в 1-й группе детей,

принимавших мультипробиотик Симбитер ацидофильный, по сравнению с 2-й группой плацебо ( $p < 0,05$ ). Длительность кашля существенно не отличалась у детей 1-й и 2-й групп ( $p > 0,05$ ). У большинства больных 1-й группы принимавших мультипробиотик Симбитер лихорадка продолжалась в среднем 2,7 дня (интервал  $[-0,3-5,7]$ ). Ринорея у этих детей продолжалась в среднем 5,2 дня (интервал  $[0,4-10]$ ). Гиперемия слизистой оболочки ротоглотки у детей этой группы длилась в среднем 6,7 дней (интервал  $[2,1-11,3]$ ). Кашель в 1-й группе детей сохранялся в среднем 8,1 день (интервал  $[4,7-12]$ ). У детей 2-й группы, принимавших плацебо лихорадка в среднем продолжалась 3,7 дней (интервал  $[0,1-7,3]$ ); ринорея – 6,8 дней (интервал  $[4-9,6]$ ); гиперемия слизистой ротоглотки – 7,9 дней (интервал  $[6,5-9,3]$ ); кашель – 8,5 дней (интервал  $[-2,7-19,7]$ ). Длительность ОРВИ у детей 1-й группы принимавших мультипробиотик Симбитер была короче ( $p < 0,05$ ) и продолжалась в среднем 9,7 дней (интервал  $[4,3-15,1]$ ). Длительность госпитализации также была короче у детей этой группы ( $p < 0,05$ ) и составляла в среднем 14 дней (интервал  $[12-16]$ ).

В процессе исследования у всех детей не было отмечено случаев диареи. В ходе исследования побочных эффектов во время приема мультипробиотика Симбитер ацидофильный в однократной дозе в течении 3-х месяцев и приема плацебо препарата зарегистрировано не было.

В ходе исследования 5 детей (4,5%) выбыло из исследования в связи с возвращением в семью или усыновлением. Из них 2 детей из 1-й группы и 3 детей с 2-й группы. Дети из 1-й группы, которые выбыли из исследования получили мультипробиотик Симбитер в течении 1,5 месяцев. Двое детей из 2-й группы выбыли на 2-й месяц от начала исследования, один ребенок получил плацебо препарат в течении 1-го месяца. Кроме того, двое детей из 2-й группы были исключены из исследования в связи с тем, что они не принимали мультипробиотик Симбитер в течении 33 и 29 дней в связи с проведенными у них оперативными вмешательствами по поводу хейлопластики и пупочной грыжи. Всего из исследований выбыло 7 детей (6,4%).

### **Выводы**

1. Мультипробиотик Симбитер ацидофильный обладает профилактической активностью у детей по отношению к ОРВИ.

2. Мультипробиотик Симбитер ацидофильный уменьшает тяжесть ОРВИ у детей и длительность симптомов ОРВИ, таких как лихорадка, ринорея, гиперемия слизистой ротоглотки.

3. Мультипробиотик Симбитер ацидофильный уменьшает вероятность развития осложнений ОРВИ и необходимость назначения антибактериальных препаратов при них.

4. Мультипробиотик Симбитер ацидофильный является безопасным препаратом, что позволяет его применять в педиатрической практике.

## Литература

1. Hatakka K. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial / K. Hatakka, E. Savilahti, A. Ponka [et al.] // *BMJ*. – 2001. – Vol. 322. P. 1327–1329.
2. Leyer G.J. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children / G.J. Leyer, S. Li, M.E. Mubasher [et al.] // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 124 (2). – P. 172-179.
3. Rautava S. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy – a randomised, double-blind, placebo-controlled study / S. Rautava, S. Salminen, E. Isolauri // *Br. J. Nutr.* – 2009. – Vol. 101 (11). – P. 1722–1726.
4. Weizman Z. Effect of a Probiotic Infant Formula on Infections in Child Care Centers: Comparison of Two Probiotic Agents / Z. Weizman, A. Chaleb, A. Alsheikh // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 115, No. 1. – P. 5.
5. Бектимиров Т.А. Рекомендации ВОЗ и международных форумов по тактике борьбы с гриппом в связи с возможной пандемией / Т.А. Бектимиров // *Бюллетень «Вакцинация»*. – 2003. – № 3 (27). – С. 1–5.
6. Бляхер М.С. Влияние пробиотиков на продукцию интерферонов и лимфокинов. Пробиотические микроорганизмы – современное состояние вопроса и перспективы использования: Материалы конф. / М.С. Бляхер, Т.К. Лопатина, В.М. Жукова. – М., 2002. – С. 29.
7. Москаленко В.Ф. Біостатистика / В.Ф. Москаленко, О.П. Гульчій, М.В. Голубчиков [та ін.]. За загальною редакцією члена-кореспондента АМН України, професора В.Ф. Москаленка. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
8. Лыкова Е.А. Нарушения интерферонового статуса у детей с острой респираторной инфекцией и его коррекция бифидумбактерином форте / Е.А. Лыкова, А.А. Воробьев, А.Г. Боковой [и др.] // *Журн. микробиол.* – 2001. – № 2. – С. 62–67.
9. Усенко Д.В. Пробиотики в профилактике и лечении инфекционных заболеваний у детей / Д.В. Усенко // *Фарматека*. – 2007. – № 17 (151). – С. 68–70.

### Профілактика ГРЗ у дітей шляхом використання мультипробіотика Симбітер

**С.О. КРАМАРЕВ, О.В. ВИГОВСЬКА, В.В. БЕРЕЖНИЙ,  
С.В. УРСУЛЕНКО, Н.А. ВЛАСЕНКО, Д.С. ЯНКОВСЬКИЙ**

*Мультипробіотик Симбітер ацидофільний має профілактичну активність у дітей по відношенню до ГРВІ. Він зменшує тяжкість ГРВІ у дітей та тривалість симптомів ГРВІ, таких, як лихоманка, ринорея, гіперемія слизової ротоглотки. Мультипробіотик Симбітер ацидофільний зменшує вірогідність розвитку ускладнень ГРВІ та необхідність призначення антибактеріальних препаратів при них.*

**Ключові слова:** ГРЗ, ГРВІ, діти, пробіотики, будинок дитини, профілактика, Симбітер

### Prophylaxis ARD in children by using multiprobiotik Simbiter

**S. KRAMAREV, O. VYHOVS'KA, V. BEREZHNYI,  
S. URSULENKO, N. VLASENKO, D. YANKOV'S'KYI**

*Plugging in the program of prophylaxis of ARVD multiprobiotik Simbiter acidophilic gives the decline of level of the morbidity. The prophylaxis reception of the multiprobiotik*

*Simbiter acidophilic is reduces the morbidity of ARVD, diminishes its epiphenomenons. The multiprobiotik Simbiter acidophilic diminishes frequency of use of antibacterials at ARVD. Prophylaxis efficiency of the multiprobiotik Simbiter acidophilic is saved during 6 months after his abolition. Setting of the multiprobiotik Simbiter acidophilic accelerates physical development of children, influences multiplying the increase of a mass of body.*

**Key words:** acute respiratory diseases (ARD), AFVD, children, probiotiks, Simbiter, prophylaxis, Simbiter, care centres for children

УДК 616.12-008.331.1:612.118.221.2:616-008.83:577.175.722

## **Гемокоагуляция и уровень инсулинемии у больных эссенциальной артериальной гипертензией без сахарного диабета**

**В.Н. КРАМАРЕВА**

*г. Киев*

*Целью исследования явилось изучение показателей тромбообразования и уровня инсулина крови у 63 больных эссенциальной артериальной гипертензией без сахарного диабета в возрасте 27-69 лет (в среднем  $54,8 \pm 6,9$  года). Больные были разделены на 3 группы в зависимости от суммарного кардиоваскулярного риска: 16 больных (1 группа) с риском <4%, 24 больных (2 группа) – 4–5%, 23 больных (3 группа) – >5%. Изучались следующие показатели: растворимый фибрин, Д-димер, уровень базального инсулина, липидный спектр. Установлено, что растворимый фибрин достоверно повышен у больных с риском <4%, 4–5%, >5% по сравнению с контролем. Д-димер достоверно повышен у больных с риском 4–5%, >5% по сравнению с контролем. Базальная гиперинсулинемия выявлена у больных с риском >5%. Коррекция данных нарушений позволит снизить высокий коагуляционный риск.*

**Ключевые слова:** эссенциальная артериальная гипертензия, Д-димер, растворимый фибрин, инсулинемия, кардиоваскулярный риск

Больные артериальной гипертензией (АГ) относятся к группе высокого риска возникновения сосудистого тромбоза. Формирование тромба происходит с участием основного фермента свертывающей системы крови – тромбина. Появление в кровотоке тромбина вызывает ферментативную реакцию, в результате которой от молекулы фибриногена отщепляются 2 фибринопептида А и 2 фибринопептида В, и образуется фибрин-мономер с 4 свободными связями. Последний соединяется с себе подобными, образуя фибрин-полимер [1]. Фибрин-полимер не прочный, легко растворим в мочеvine, поэтому получил название растворимый фибрин (РФ). Однако выявление РФ свидетельствует о тромбинемии и представляет опасность тромбообразования.

Под влиянием фактора XIII, который активируется тромбином, в фибрин-полимере образуются дополнительные поперечные связи, что делает его нерастворимым в мочеvine. Лизис поперечно-сшитого фибрина вызывает появ-