

УДК: 616.98-053.31-08:615.2

**О.О. Лошак, І.І. Новик,
Т.В. Петрицюк, А.О. Писарєв**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
та гінекології НАМН України»
(м. Київ, Україна)

ІНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2В В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ВНУТРІШНЬОУТРОБНИХ ІНФЕКЦІЙ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ З БАКТЕРІАЛЬНО-ВІРУСНИМИ МІКСТ-ІНФЕКЦІЯМИ

Ключові слова: Інтерферон альфа-2b, новонароджений, бактеріально-вірусна мікст-інфекція, внутрішньоутробна інфекція.

Резюме. У статті представлено результати застосування інтерферону людського рекомбінантного альфа - 2b у новонароджених з ВУІ від матерів з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією. Отримані дані довели, що препарат Вітаферон-1-250 000 МО є ефективним у лікуванні внутрішньоутробної інфекції у немовлят. Призначення його разом із стандартною терапією сприяє покращенню клінічного стану новонародженого, зменшенню тривалості лікування та зниженню вираженості дизадаптаційних синдромів завдяки усуненню дисфункціональних імунних порушень.

Вступ

Внутрішньоутробна інфекція (ВУІ) є однією з найбільш важливих медико-соціальних проблем сучасної перинатології. Особливе її значення зумовлене високим рівнем захворюваності вагітних, роділь та значною часткою бактеріально-вірусних інфекцій в структурі неонатальної захворюваності та смертності [1, 2].

Справжня частота вроджених інфекцій до теперішнього часу не встановлена, проте, за даними багатьох авторів, поширеність даної патології може сягати 10%. Актуальність проблеми ВУІ зумовлена також тим, що у дітей, які перенесли важкі форми вродженої інфекції, часто розвиваються значні стійкі порушення здоров'я, які нерідко призводять до інвалідності й зниження якості життя в цілому [3].

Сьогодні відомо, що етіологія ВУІ представлена широким спектром мікроорганізмів, серед яких, крім традиційних збудників, певну роль відіграють ентеровіруси, хламідії (*Chlamydia trachomatis*), деякі представники сімейства *Mycoplasmataceae* (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*), а також віруси грипу і цілий ряд інших інфекційних агентів [4, 5, 6].

Беручи до уваги високу поширеність та несприятливий прогноз, можна зробити висновок, що розробка ранніх методів діагностики та ефективного лікування є однією з першочергових задач сучасної перинатології [2, 4, 7].

Мета дослідження

Метою наших досліджень було визначити стан неспецифічної резистентності організму новонароджених з ознаками ВУІ на прикладі

окремих показників клітинного та гуморально-го неспецифічного імунітету та вивчити їх динаміку під впливом лікування із застосуванням препарату Вітаферон-1-250 000 МО (інтерферон людський рекомбінантний альфа -2b).

Матеріали і методи

У динаміці раннього неонатального періоду комплексно обстежено 47 новонароджених з ознаками ВУІ від матерів з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією (основна група) та 30 немовлят від здорових матерів (контрольна група).

Проводився аналіз особливостей перебігу раннього неонатального періоду та даних імунологічного обстеження новонароджених.

Визначення рівнів інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-8 у сироватці крові проводили за загальноприйнятою методикою, а саме, твердофазним імуноферментним методом з використанням тест-систем виробництва ООО «Цитокин» (Росія) у відповідності до інструкції, що додається до набору реагентів. Визначення фагоцитарної активності нейтрофілів крові базувалось на здатності фагоцитуючих нейтрофілів крові поглинати частки латексу *in vitro*.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики за допомогою програми (Excel Microsoft Office). У роботі був прийнятий метод достовірності $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Більшість внутрішньоутробних інфекцій виникає за наявності порушень з боку імун-

ної системи. Зниженню резистентності до інфекцій сприяє фізіологічна імуносупресія клітинної ланки імунітету вагітної, супутні захворювання, а також екологічні та соціальні фактори. Характер розвитку патологічних синдромів, зокрема частота розвитку інфекційного процесу та тяжкість перебігу захворювання у новонародженого, в першу чергу залежить від системи імунітету. Саме стан імунної системи новонародженого, який порівняно до дорослої людини, зазвичай характеризують як фізіологічний транзиторний імунодефіцит, відіграє провідну роль у патогенезі захворювання.

Інтерлейкіни відіграють значну роль у регуляції практично всіх імунних клітин. ІЛ-6 є одним з найважливіших медіаторів гострої

фази запалення. Його активний синтез розпочинається відразу після дії на клітини збудника. Швидка та виражена реакція на збудника вказує на те, що даний цитокін відноситься до категорії ранніх медіаторів, що в свою чергу дозволяє використовувати ІЛ-6 як маркер активності і/або тяжкості інфекційного процесу. ІЛ-8, так як і ІЛ-6, є прозапальними цитокіном, його основною функцією є забезпечення хемотаксису в зону запалення різних типів ефекторних клітин: нейтрофілів, моноцитів, еозинофілів та інших.

Аналіз результатів наших досліджень показав, що концентрація ІЛ-6 та ІЛ-8 у новонароджених основної групи була значно підвищеною порівняно з показниками у контрольній групі (табл. 1).

Таблиця 1

Рівні інтерлейкінів - 6 та інтерлейкіну - 8 у сироватці крові немовлят на 3-5 добу життя ($M \pm m$)

Група обстежених	n	Показники	
		ІЛ-6, пкг/мл	ІЛ-8, пкг/мл
Основна група	47	23,20±3,03*	21,62±2,91*
Контрольна група	30	14,50±2,51	13,16±2,20

Примітка: * вірогідність відмінності порівняно з показниками у контрольній групі; $p < 0,05$

Тобто, у дітей основної групи на 3–5 добу життя спостерігали формування прозапального статусу. Такі зміни абсолютно чітко вказують наявність дисфункціональних порушень вродженого імунітету у дітей з ВУІ від матерів з бактеріально-вірусною мікстинфекцією, які можна визначити як розлади імунологічної адаптації.

Однією з суттєвих характеристик природ-

ної резистентності організму є фагоцитарна активність, тобто здатність фагоцитів поглинати мікроорганізми і у такий спосіб пригнічувати їх розповсюдження і розмноження.

Відповідно до результатів наших досліджень, у немовлят з ВУІ спостерігалось підвищення інтенсивності фагоцитозу у порівнянні з показниками у новонароджених контрольної групи (табл. 2).

Таблиця 2

Фагоцитарна активність у крові новонароджених на 3-5 добу життя ($M \pm m$)

Група обстежених	n	Показники	
		Активність фагоцитозу, %	Інтенсивність фагоцитозу, %
Основна група	47	31,65±1,47*	6,15±0,32*
Контрольна група	30	38,63±1,46	3,85±0,33

Примітка: * вірогідність відмінності порівняно з показниками у новонароджених контрольної групи; $p < 0,05$

Для оцінки ефективності запропонованого нами лікування новонароджених основної групи було розділено на дві групи: 23 новонароджених (І група) отримали у комплексі лікувальних заходів інтерферон людський рекомбінантний альфа-2b (Вітаферон-1-250 000 МО), який має імуномодулюючу, ан-

типроліферуючу, протівірусну дію; 24 дитини (ІІ група) отримували стандартне лікування (відповідно до протоколів, затверджених наказами МОЗ України). Контрольну групу склали 30 здорових новонароджених.

Під впливом запропонованого лікування у новонароджених з ВУІ спостерігалось до-

стовірне зменшення тривалості ШВЛ, частоти підтримки вазоактивними препаратами, більш швидка стабілізація гемодинаміки,

зниження ступеня і тривалості клінічних проявів неврологічних порушень, гастроінтестинальних розладів (табл. 3).

Таблиця 3

Вплив лікування на клінічний перебіг періоду ранньої неонатальної адаптації

Група обстежених	Тривалість ШВЛ, діб	Тривалість застосування інотропів, діб	Геморагічний синдром, %	Тривалість НЕКу, діб	Рецидиви НЕКу, %
I група (n=23)	4,2±0,5*	3,4±0,4*	0,0	4,6±0,6*	0,0
II група (n=24)	7,3±0,6*#	5,3±0,5*#	4,1	7,2±0,7*#	12,5
Контрольна група (n=30)	0,0	0,0	0,0	1,2±0,4	0,0

Примітка: * - достовірність відмінності з показниками у новонароджених контрольної групи; $p < 0,05$;
- достовірність відмінності з показниками у новонароджених I групи; $p < 0,05$

Згідно з нашими дослідженнями, застосування інтерферону людського рекомбінантного альфа-2b у новонароджених з ВУІ, разом із стандартним лікуванням, призводить

до вірогідних змін в системі неспецифічної резистентності організму. Про це свідчить тенденція до нормалізації показників фагоцитарної функції (табл. 4).

Таблиця 4

Фагоцитарна активність у крові новонароджених з ВУІ на 14 добу життя в динаміці лікування ($M \pm m$)

Група обстежених	Показники	
	Активність фагоцитозу, %	Інтенсивність фагоцитозу, %
I група (n=23)	39,79±1,64#	4,88±0,33
II група (n=24)	34,04±1,74*	5,19±0,37
Контрольна група (n=30)	42,16±1,96	4,32±0,35

Примітки: * – достовірна відмінність з показниками у дітей контрольної групи; $p < 0,05$;
– достовірна відмінність з показниками у дітей II групи; $p < 0,05$

Концентрація прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-8 на 14 добу життя у новонароджених обох груп була нормальною та практично не відрізнялася від такої у контрольній групі (табл. 5). Такі результати не дають змогу остаточно відповісти на запитання, чи впливає той чи інший вид лікування, зокрема інтерферон людський рекомбінантний альфа-

2b, безпосередньо на продукцію прозапальних цитокінів. Вочевидь, як традиційне лікування, так і запропонована нами терапія знижує антигенне навантаження, в результаті чого знижується активність протиінфекційного запального процесу і, відповідно, спадає продукція прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-8.

Таблиця 5

Рівні інтерлейкінів 6 та 8 у сироватці крові немовлят на фоні лікування на 14 добу життя ($M \pm m$)

Група обстежених	Показники	
	ІЛ-6, пкг/мл	ІЛ-8, пкг/мл
I група (n=23)	11,54±1,18	13,78±1,56
II група (n=24)	13,61±1,28	15,50±1,29
Контрольна група (n=30)	10,77±0,93	11,02±0,92

Висновки

Отримані результати свідчать про ефективність препарату Вітаферон-1- 250 000МО у комплексній терапії ВУІ у новонароджених. Запропоноване лікування призводить до нормалізації фізіологічних захисних механізмів організму,

нейтралізації збудника та його токсичних продуктів, що сприяє більш швидкому поліпшенню клінічного стану новонародженого, зменшенню тривалості лікування та зниженню вираженості дизадаптаційних синдромів завдяки усуненню дисфункціональних імунних порушень.

Література

1. Идрисова Л.С. Оценка состояния новорожденных, родившихся от матерей с высоким риском развития внутриутробной инфекции / Л.С. Идрисова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1. – С. 35–38.
2. Askienazy-Elbar M. Infection diseases in obstetric and gynecology / M. Askienazy-Elbar // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 4. – P. 143–148.
3. Заплатников А.Л. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика / А.Л. Заплатников, Н.А. Коровина, М.Ю. Корнева, А.В. Чебуркин // Медицина неотложных состояний. – 2013. – №1 (48). – С.16–20.
4. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных / Под ред. К.В. Орехова. – М: Медпрактика, 2002. – 252 с.
5. Павлишин Г.А. Комплексна патогенетична терапія новонароджених з проявами перинатальних інфекцій / Г.А. Павлишин // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – №1. – С. 19–23.
6. Знаменська Т.К. Особливості імунної відповіді у новонароджених з вродженою пневмонією./ Т.К. Знаменська, О.І. Жданович, Т.М. Килимник, В.О. Щастлива // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. II. – № 2(4). – С. 18–22.
7. Проблема інфекцій та антибактеріальної терапії у новонароджених / Є.Є. Шунько, Ю.Ю. Краснова, Т.В. Кончаковська, О.Т. Лакша, О.Г. Король // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2008. – № 9. – С. 27–29.

ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2В В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВУИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С БАКТЕРИАЛЬНО-ВИРУСНЫМИ МИКСТ-ИНФЕКЦИЯМИ

*О.А. Лошак, И.И. Новик,
Т.В. Петрицюк, А.А. Писарев*

ГУ «Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии НАМН Украины»
(г. Киев, Украина)

Резюме. В статье представлены результаты использования интерферона человеческого рекомбинантного альфа - 2b у новорожденных с ВУИ от матерей с бактериально-вирусной микст-инфекцией. Полученные результаты доказали, что препарат Витаферон является эффективным средством в лечении внутриутробной инфекции у младенцев. Назначение его вместе со стандартной терапией способствует улучшению клинического состояния новорожденного, снижению длительности лечения и выраженности дизадаптационных синдромов за счет ликвидации дисфункциональных иммунных нарушений.

Ключевые слова: Интерферон альфа-2b, новорожденный, бактериально-вирусная микст-инфекция, внутриутробная инфекция.

INTERFERON ALFA-2B IN COMPLEX THERAPY OF INTRAUTERINE INFECTION IN NEWBORNS FROM MOTHERS WITH BACTERIAL-VIRAL MIXT-INFECTIONS

*O.O. Loshak, I.I. Novik,
T.V. Petritsuyk, A.O. Pysariev*

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and
Gynecology NAMS of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)

Summary. Results of application of human interferon alfa-2b in newborns with intrauterine infection from mothers with bacterial-viral mixt-infection are presented in the article. Findings were proved that Vitaferon is an effective for treatment of intrauterine infection in newborn infants. The Vitaferon administration consisting of standard therapy is favorable for improvement of newborn's clinical state, diminishing of treatment duration and decreasing of degree of dysadaptation syndromes due to elimination of dysfunctional immune disorders.

Keywords: Interferon alfa-2b, newborn, bacterial-viral mixt-infection, intrauterine infection.