

ІМУНОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ФЛАВОЗІД® У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ - ВИХОВАНЦІВ ДИТЯЧИХ БУДИНКІВ

О.Є. Абатуров, І.Л. Височина
Дніпропетровська державна медична академія

Резюме. Здійснено імунологічне обстеження клінічно здорових дітей шкільного віку з дитячих будинків із визначенням рівнів ІL-4, ІL-10, ІL-12p70 в сироватці крові, що дозволило виявити імунологічні особливості в групі дітей з позитивним бактеріовиділенням мікрофлори у порівнянні з групою дітей з нормальною мікрофлорою на слизових носа і піднебіння. Показано, що на тлі проведення профілактичного курсу фітопрепаратом Флавозід® протягом двох тижнів у дітей шкільного віку з позитивним бактеріовиділенням зі слизових відмічалосся вірогідне зниження вмісту ІL-12p70 в сироватці крові.

Ключові слова: діти шкільного віку, імунітет, профілактичні заходи, Флавозід®.

Вступ

Захворювання верхніх дихальних шляхів за своєю питомою вагою посідають провідне місце в структурі респіраторної патології у дітей. Дані багаторічного аналізу показників захворюваності населення в Україні свідчать, що гострі респіраторні інфекції (ГРІ) серед дітей складають біля 70 % від загальної інфекційної патології, а у більшості випадків максимальні рівні захворюваності припадають на дітей шкільного віку. На сучасному етапі зазначені інфекції залишаються актуальними та характеризуються масовістю, сезонністю та багаторічною циклічністю [1, 8, 12-15].

Незважаючи на досить широкий науково-дослідний інтерес до проблеми діагностики, деякі питання щодо лікування та профілактики гострих респіраторних інфекцій в дитячому віці і дотепер не вирішені в науковому, методичному та практичному аспектах [2, 3, 7, 10, 13]. Основними причинами цього явища можна вважати поліетіологічність та різноманітність клінічних форм ГРІ, наявність великої кількості серологічних варіантів і штамів різновидів збудників, їх часта зміна та нерівномірність розповсюдження, а також специфічність імунітету. Майже для всіх представників цієї групи захворювань не існує засобів специфічної профілактики, проте саме з цими захворюваннями найчастіше зустрічається педіатр, що й визначає актуальність зазначеної проблеми [1, 2, 7, 8, 10, 13].

В особливому становищі знаходяться діти-сироти та діти, позбавлені батьківського піклування, серед яких рівень гострої респіраторної захворюваності перевищує показники у дітей, які виховуються в сім'ях [14-16].

Таким чином, сьогодні існує необхідність подальшого удосконалення профілактичних заходів щодо зменшення рівня виникнення гострої респіраторної захворюваності у дітей шкільного віку, особливо серед дітей з організованих колективів.

Серед численних препаратів, які можуть бути використані для профілактики гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей, особливе місце займає перший вітчизняний протівірусний препарат рослинного походження Флавозід® виробництва ТОВ НВК «Екофарм» (Україна), що випускається у формі сиропу і за фармакотерапевтичною групою відноситься до протівірусних засобів (код АТСJ05AX1 0**) [4-6].

У 100 мл сиропу Флавозід® міститься 2 мл протезфлазиду, отриманого з диких злаків *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L.; флавоїди (у перерахунку на рутин — не менше 0,0035 мг/мл); допоміжні речовини: D-сорбіт, натрію сульфід, пропіленгліколь, метилпарабен, пропілпарабен, спирт етиловий (3,5-4,2 %), очищена вода [4-6].

В умовах зростання конкуренції на ринку медичних препаратів дуже важливою є поінформованість споживачів щодо ефективності та безпеки лікарських засобів. Так, при проведенні доклінічних досліджень не було відмічено тератогенного, мутагенного, канцерогенного впливів на організм дитини [4]. Крім протівірусної дії Флавозиду®, обумовленої впливом флавоноїдів, препарат має імунокоригуючий ефект за рахунок стимуляції синтезу ендогенних α - та γ -інтерферонів [5, 6]. Однак дотепер практично не існує досліджень, спрямованих на визначення впливу фітопрепарату на рівень таких імунологічних медіаторів, як цитокіни, що і визначило вибір мети дослідження.

Беручи до уваги наявність імунокоригуючої дії Флавозиду®, авторами було запропоновано включення даного препарату до схеми профілактики ГРІ у дітей шкільного віку з дитячих будинків міста Дніпропетровська та вивчено імунологічну ефективність зазначеного лікарського засобу.

Матеріал і методи дослідження

Можливість використання вітчизняного фітопрепарату Флавозід® з метою профілактики та зниження рівня виникнення гострої респіраторної захворюваності в організованих колективах дітей шкільного віку — вихованців дитячих будинків та питання щодо можливості проведення імунологічного обстеження учнів в рамках цієї програми було узгоджено на рівні міського відділу охорони здоров'я та отримано поінформовану згоду юридичних опікунів в особі директорів дитячих будинків для кожної дитини, яка отримувала профілактичний курс фітопрепарату Флавозід®.

До групи спостереження увійшло 38 дітей віком 7-17 років, які проживали у чотирьох дитячих будинках міста Дніпропетровська. Обов'язковою умовою на момент включення до експериментальної групи були результати об'єктивного огляду, які дозволяли констатувати відсутність будь-яких клінічних ознак ГРІ або загострення хронічного захворювання.

Окрім клінічного обстеження, усі діти підлягали докладному лабораторному дослідженню, а саме: визначення

в сироватці крові ДНК HSV 1+2 методом ПЦР та оцінка вмісту IL-4, IL-10 IL-12 у сироватці крові методом ІФА до початку терапії сиропом Флавозід® та одразу після закінчення профілактичного курсу. Для визначення рівнів інтерлейкінів були використані набори «ELISA test kit» виробництва фірми «Diaclone» (Франція) для кількісного вимірювання рівнів IL-4, IL-10 та IL-12p70 людини в сироватці крові *in vitro*, які дозволяють визначити вміст як природних, так і рекомбінантних. Забір крові здійснювався натще вранці в присутності медичного працівника дитячого будинку. Аналіз результатів імунологічного дослідження проводився в лабораторії діагностичного центру Дніпропетровської державної медичної академії.

Усім дітям, які знаходились під наглядом і були включені до програми, з профілактичною метою зниження кількості випадків виникнення респіраторної захворюваності в організованих колективах дитячих будинків було призначено сироп Флавозід®. Сьогодні в педіатрії дотримуються декількох різних схем профілактичного призначення протепфлазиду [1, 2, 10, 12], але чітких рекомендацій щодо використання саме Флавозиду® з метою профілактики ГРІ не існує, тому було обрано середньостатистичну тривалість застосування протепфлазиду — 2 тижні.

Сироп Флавозід® призначався натще за 20-30 хвилин до вживання їжі, дозування проводилось згідно інструкції і залежало від віку пацієнта, а саме, для дітей віком 7-9 років: 1-3-й день терапії — по 4 мл 2 рази на добу, 4-14-й день — по 5 мл 2 рази на добу; 9-12 років: 1-3-й день — по 5 мл 2 рази на добу, 4-14-й день — по 6 мл 2 рази на добу; 12 років і більше: 1-3-й — по 5 мл 2 рази на добу, 4-14-й день — по 8 мл 2 рази на добу.

Математична обробка результатів імунологічного дослідження проводилася із використанням статистичних комп'ютерних програм «Statgraf», «Matstat», «Microsoft Excel» в середовищі «Windows», а при визначенні значущості розбіжностей статистичних відбірок використовувались пара- та непараметричні критерії [9, 11].

Результати досліджень та їх обговорення

При об'єктивному обстеженні до початку курсу терапії у всіх дітей визначався стан клінічного здоров'я. Аналіз анамнестичних даних 38 пацієнтів, які були залучені до наукової роботи, показав, що 30 (79%) дітей протягом останніх двох років хоча би одноразово мали клінічні прояви герпетичної інфекції, часто хворіючих на ГРІ було 24 (63%) обстежених, інші діти мали не більше 2-3-х епізодів ГРІ протягом року. Беручи до уваги, що у дослідженні приймали участь діти з організованих колективів дитячих будинків, в структурі захворюваності яких домінує гостра респіраторна патологія, з профілактичною метою було започатковано проведення профілактичного курсу терапії фітопрепаратом Флавозід®.

До початку профілактичного курсу у всіх дітей здійснювалося визначення ДНК HSV 1+2 в сироватці крові методом ПЦР. Згідно отриманих даних, у жодної дитини до початку терапії не було зареєстровано позитивного результату щодо наявності в периферійній крові ДНК вірусів простого герпесу (1+2).

Анамнестично, за результатами щорічних диспансерних оглядів серед дітей дитячих будинків, у 20 (53 %) дітей було верифіковано хронічний тонзиліт у стадії компенсації або субкомпенсації, у 5(13%) — наявність аденоїдних вегетацій I-II ступенів, аденоотомію у поточному році проведено у 2 (5%) учнів молодшого шкільного віку.

Зважаючи на високу питому вагу хронічних вогнищ інфекції верхніх дихальних шляхів в групі дітей шкільного віку з дитячих будинків та значення стану колонізації слизових в формуванні місцевої імунної відповіді, було проведено мікробіологічне дослідження слизових зіву і носа у 30 дітей, що і визначило обсяг подальшого динамічного імунологічного дослідження, згідно якого у 12 (40%) обстежених було виділено нормальну мікрофлору як зі слизових зіву, так і носа, а у інших 18 (60%) дітей — бактеріальну флору. Слід зазначити, що бактеріальну флору із слизових зіву і носа було виявлено у 3 (10%) пацієнтів, присутність нормальної мікрофлори на одному з рівнів — зів або ніс — було зареєстровано у 19 (63,3%) обстежених дітей.

За видовою приналежністю в першу чергу виявлялися *St. aureus* (70% випадків), а на харчових розчинах переважно зареєстрували незначну кількість даного мікроорганізму. Друге місце посідали представники *Str. haemolyticus* (24%), інтенсивність росту яких перебувала у межах від поодиноких випадків до великої кількості з приблизно однаковою частотою. У 1 (6%) дитини зі слизових носа біло виділено *Str. Pneumoniae*, через що вона була виключена з групи дослідження та подальшого аналізу імунологічної ефективності терапії препаратом Флавозід®.

За станом колонізації слизових верхніх дихальних шляхів було сформовано 2 групи для подальшого динамічного імунологічного спостереження: I група — 12 дітей з нормальною мікрофлорою на слизових зіву і носа, II — 19 дітей, у яких висівали бактеріальну флору зі слизових (*St. aureus* /або *Str. Haemolyticus*).

При визначенні вмісту цитокінів IL-4, IL-10 та IL-12p70 в сироватці крові у клінічно здорових дітей шкільного віку з дитячих будинків з врахуванням стану бактеріальної колонізації слизових дихальних шляхів до початку профілактичного курсу сиропом Флавозід® були отримані дані, що представлені в табл. 1.

Аналіз результатів вмісту IL-4, IL-10 та IL-12p70 в сироватці крові показав, що рівні всіх цитокінів, незалежно від стану колонізації слизових ВДШ, не перевищували такі контрольних сироваток тест-систем «ELISA test kit» (Франція). Також залежно від стану колонізації верхніх дихальних шляхів у дітей груп порівняння спостерігалися вірогідні розбіжності між рівнями IL-12p70 в сироватці крові. Так, у групі дітей з позитивним бактеріовиділенням бактеріальної мікрофлори зі слизових ВДШ реєструвався вірогідно більш високий вміст IL-12p70 у порівнянні з групою дітей з нормальною мікрофлорою на слизових ($t = 3,75$; $p < 0,01$), що, імовірно, свідчить про наявність невираженого імунологічного запального процесу у пацієнтів II групи. Концентрація IL-4 та IL-10 в обох групах спостереження вірогідно не відрізнялася ($p > 0,05$).

Отримані дані щодо наявності різного характеру імунологічних змін в залежності від стану колонізації слизових ВДШ обумовило необхідність проведення порівняльного аналізу між групами спостереження щодо імунологічної ефективності застосування препарату Флавозід®.

Вміст цитокінів IL-4, IL-10 та IL-12p70 в сироватці крові клінічно здорових дітей шкільного віку з дитячих будинків в залежності від стану бактеріальної колонізації слизових до початку профілактичного курсу

Група	IL-4 (пг/мл)	IL-10 (пг/мл)	IL-12p70 (пг/мл)
I (n = 12)	0,724±0,02	8,024±0,66	0,713±0,081*
II (n = 17)	0,754±0,02	8,414±0,36	1,088±0,062*

* - достовірність різниці показників між групами порівняння, $p < 0,05$.

Імунологічна ефективність профілактичної терапії препаратом Флавозід® у дітей шкільного віку в залежності від стану колонізації слизових

Група	Показник, пг/мл					
	до лікування			після лікування		
	IL-4	IL-10	IL-12p70	IL-4	IL-10	IL-12p70
I (n = 12)	0,724±0,021	8,024±0,66	0,713±0,081	0,762±0,022	11,057±1,458	0,847±0,076
II (n = 17)	0,754±0,025	8,414±0,36*	1,088±0,062*	0,773±0,021	11,055±1,236*	0,797±0,055*

Примітка. Див. табл. 1.

Профілактичний курс терапії сиропом Флавозід® проводився під контролем лікаря-педіатра та вихователя дитячого будинку. Терапія розпочалася до моменту формування епідемічної ситуації щодо грипу в місті Дніпропетровську, що за терміном відповідало періоду, починаючи з середини січня до початку лютого 2008 року. Дозування та кратність прийому сиропу відповідали віковим. Переносимість препарату не викликала занепокоєння, алергічних реакцій не відмічено у жодної дитини.

Профілактична ефективність запропонованої терапії препаратом Флавозід® у дітей в залежності від стану колонізації слизових ВДШ представлена в табл. 2.

За результатами проведеного дослідження, після закінчення профілактичного курсу терапії препаратом Флавозід® вірогідні імунологічні зміни були зареєстровані в II групі дітей, у яких висівали бактеріальну мікрофлору зі слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, за рахунок вірогідного підвищення вмісту IL-10 ($t = 2,04$; $p < 0,05$) та зниження такого IL-12p70 у сироватці крові ($t = 3,5$; $p < 0,01$). У I групі з нормальною мікрофлорою на слизових імунологічні зміни в динаміці оцінки до та після профілактичного курсу мали лише характер тенденції ($p > 0,05$).

Слід зазначити, що у всіх обстежених дітей (незалежно від стану колонізації слизових ВДШ) не було зареєстровано вірогідних змін концентрації IL-4 у сироватці крові, як до, так і після проведення профілактичного курсу препаратом Флавозід®.

Висновки

1. У клінічно здорових дітей шкільного віку з дитячих будинків, які мали позитивне бактеріовиділення патогенної мікрофлори зі слизових зіву та /або носа (*St. aureus* /або *Str. Haemolyticus*) визначався вірогідно вищий рівень IL-12p70 у порівнянні з групою дітей з нормальною мікрофлорою, який, поряд із цим, не перевищував показник контрольної сироватки тест-системи імунологічного набору реагентів.
2. Виявлено, що завдяки профілактичному курсу із застосуванням препарату Флавозід® протягом 14 днів у обстежених дітей з позитивним бактеріовиділенням зі слизових зіву та носа відмічалось вірогідне зниження вмісту IL-12p70 в сироватці крові.

Література

1. Бережной В.В., Ершова И.Б., Кунегина Е.Н. Острые респираторные вирусные заболевания у детей и подростков (диагностика, лечение, профилактика): Учебное пособие. - Луганск, 2003.
2. Возіанова Ж.І. Гостре респіраторне захворювання - проблема з багатьма невідомими // Мистецтво лікування. - 2003. - № 5 - С. 3-Ю.
3. Заплатников А.Л. Клинико-иммунологическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей: Автореф. дис. д-ра мед. наук. - М., 2003. - 48 с.
4. Изучение безвредности препарата Протефлазид по показателям местно раздражающего, аллергизирующего, эмбриотоксического и мутагенного действий: Отчет. - К.: Нац. мед. ун-т МЗ Украины. - К., 1997.
5. Изучение интерферогенной и антивирусной активности препарата растительного происхождения Протефлазид: Отчет. - КНИИ эпидемиологии и инфекционных болезней МЗ Украины. - К., 1997.
6. Изучение специфического действия. Экофармакологические свойства: Отчет. - ГИПК Минэкобезопасности Украины. - К., 1997.
7. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Часто болеющие дети и современные возможности иммунопрофилактики острых респираторных инфекций // Трудный пациент. - 2006. - № 9 (педиатрия).
8. Крамарев С.А. Современные подходы к лечению гриппа и ОРВИ у детей // Здоровье Украины. - 2005.
9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием

- «Excel». - К.: Морион, 2000. - 320 с.
10. Москалюк В.Д., Андрейчин М.Н., Качор В.О. Лікування хворих на грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції: Метод, рекомендації. - К., 2006.
 11. Новиков Д.А., Новочадов В.В. Статистические методы в медико-биологическом эксперименте (типовые случаи). - Волгоград: Изд-во ВолГМУ -2005. - 84 с.
 12. Проблеми та перспективи гострих респіраторних вірусних захворювань у педіатрії/ Єршова І.Б., Кунєгіна О.Н., Літус В.І. та ін. // Укр. мед.газета - 09.09.2007.
 13. Современные аспекты профилактики респираторных инфекций у детей с атопией / Малахов А.Б., Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н. и др. // Леч. врач. - 2007. - № 7.
 14. Старенькая И. Здоровье детей Украины: актуальные проблемы и пути их решения // Здоров'я України. - 2004. - № 107.
 15. Статистичний огляд основних показників здоров'я населення України та ресурсів охорони здоров'я за 2002-2006 роки. - К., 2007.
 16. Формування здорового способу життя. Розд. 2: Стан здоров'я дітей і молоді України / Вакулєнко О., Жаліло Л., Комарова Н. та ін. - К.: Укр. ін-т соц. Досліджень, 2000.

**ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ФЛАВОЗИД® У ДЕТЕЙ
ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА - ВОСПИТАННИКОВ ДЕТСКИХ
ДОМОВ**

О.Е. Абатуров, И.Л. Высочина

Резюме. Осуществлено иммунологическое обследование клинически здоровых детей школьного возраста из детских домов с определением уровней IL-4, IL-10, IL-12p70 в сыворотке крови, что позволило выявить наличие иммунологических особенностей в группе детей с положительным бактериовыделением микрофлоры в сравнении с группой детей с нормальной микрофлорой на слизистых зева и носа. Показано, что на фоне проведения двухнедельного профилактического курса препаратом Флавозид® у детей школьного возраста с положительным бактериовыделением со слизистых зева и носа отмечалось достоверное снижение содержания IL-12p70 в сыворотке крови.

Ключевые слова: дети школьного возраста, иммунитет, профилактика, Флавозид®.

**IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY OF USING «FLAVOZID®»
AT SCHOOL AGE CHILDREN - PUPILS OF CHILDREN'S
HOMES**

O.E.Abaturov, I.L.Visochina

Summary. Conducting of immunological inspection clinically of healthy children of school age from child's homes with determination of the levels IL-4, IL-10, IL-12p70 in the whey of blood allowed to expose the presence of immunological features in the group of children with positive bakteryovydelenyem mykroflory by comparison to the group of children with normal mykrofloroy on mucous pharynx and nose. On a background conducting of two-week prophylactic course by the preparation Flavozid® at the children of school age with positive bakteryovydelenyem from mucous pharynx and nose the reliable decline of the maintenance IL-12p70 in the whey of blood was marked.

Keywords: immunity, children of school age, preparation Flavozid®.