

УДК 616-053.3-08-031.84

Д. А. Шкуруній
В. І. Похилько
Т. В. Мамонтова

Вищий державний навчальний заклад
України «Українська медична
стоматологічна академія», м. Полтава

ІНГАЛЯЦІЙНА КОРЕКЦІЯ ВМІСТУ ІНТЕРФЕРОНУ- α В НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Ключові слова: новонароджені,
синдром поліорганної недостатності,
інтерферон- β , лікування.

Резюме. У 81 новонародженого із синдромом поліорганної недостатності і у 14 новонароджених без такого синдрому імуноферментним методом досліджений рівень інтерферону- α в плазмі крові. Встановлено, що у новонароджених із синдромом поліорганної недостатності значно знижений рівень інтерферону- β ($65,97 \pm 5,7$ пг/мл проти $213,13 \pm 16,59$ пг/мл). 58 з цих новонароджених за допомогою ультразвукового інгалятора проводилося інгаляційне введення препарату інтерферону- α . Встановлено, що інгаляції інтерферону- α не здатні підняти концентрацію цього цитокіну до рівня новонароджених, які не мають синдром поліорганної недостатності. Однак цей метод імунної корекції здатен підвищити частоту приросту рівня інтерферону- α в плазмі крові протягом лікування. Так, позитивна динаміка рівня інтерферону- α спостерігалася в 41 випадку (70,69%) серед дітей, які отримували інгаляційну терапію. У підгрупі, яка не отримувала вказану терапію приріст рівня інтерферону- α був констатований у 6 з 14 випадків (42,85%). Перспективи подальших досліджень полягають у розробці методики підвищення ефективності корекції інтерферонового статусу в новонароджених із синдромом поліорганної недостатності.

Вступ

Близько 60% від усіх новонароджених, які потребують інтенсивної терапії мають ознаки синдрому поліорганної недостатності (СПОН). Летальність при цій патології сягає 50% [9].

Етіопатогенез СПОН досі чітко не з'ясований, але відомо, що в його розвитку беруть участь механізми системного запалення, які виникають на тлі порушень ланок імунного захисту і клітинної гіпоксії [5]. Специфічне лікування даного синдрому фактично не розроблене, а загальна лікувальна тактика як у дорослих, так і у немовлят полягає в інфузійній, симптоміметичній, респіраторній та іншій симптоматичній терапії, спрямованій на заміщення втрачених функцій, а не на механізми розвитку цього стану [1].

Серед дітей, померлих у відділенні інтенсивної терапії і реанімації новонароджених частота розвитку імунодефіцитних станів становить $165,6 \pm 42,7$ випадків на 1000 розтинів [2]. При цьому ряд імунодефіцитних станів торкаються змін інтерферонового статусу. Так, було доведено пригнічення здатності лейкоцитів до продукування інтерферону- α (ІФН- α) у новонароджених із наслідками перенесеної внутрішньоутробної гіпоксії [7].

Припускається, що введення препаратів ІФН- β інгаляційним шляхом має більшу ефективність,
© Д.А. Шкуруній, В.І. Похилько, Т.В. Мамонтова, 2013

ніж в/в і в/м шляхи введення, оскільки в першому випадку створюються умови для депонування препарату і розповсюдження його лімфотропним шляхом [4].

Мета дослідження

Оцінити ефективність інгаляційної корекції вмісту ІФН- α у новонароджених із синдромом поліорганної недостатності

Матеріали і методи

У клінічне проспективне повздовжнє сліпе рандомізоване дослідження були включені 95 новонароджених дітей віком від 0 до 28 діб. Дослідження проводилося у 2011-2012 роках на базі відділень неонатальної інтенсивної терапії міст Полтави, Кременчука та Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія». Перед початком дослідження були отримані інформовані згоди батьків, дозвіл комісії з етичних питань та біоетики даного закладу.

Критерії включення до дослідження: наявність у новонароджених наслідків асфіксії при народженні та перинатального інфікування. Критеріями

виключення з дослідження: вроджені аномалії розвитку, які потербували невідкладної хірургічної корекції, вроджені вади серця з декомпенсацією гемодинаміки, гемолітична хвороба новонароджених.

Контрольну групу склали 14 дітей стан яких був розцінений як середньотяжкий і які знаходилися на лікуванні у відділенні патології новонароджених.

До основної групи увійшла 81 дитина. Стан цих дітей був розцінений як тяжкий. Всі діти на момент обстеження мали ознаки СПОН, який діагностували відповідно критеріям авторської шкали [8]. У процесі дослідження діти основної групи були розподілені на дві підгрупи: до 1-ої підгрупи увійшло 58 дітей, які отримували імунокоригуючу інгаляційну терапію; до 2-ї підгрупи увійшло 23 новонароджених без такої корекції.

Імунна корекція проводилась препаратом ІФН- α (лаферобіон, ПрАТ «БІОФАРМА», м. Київ, Україна) 15000 МО/кг 4 рази на добу терміном до 5 днів за допомогою ультразвукового інгалятора-небулайзера «Gamma Family» (Respironics New Jersey Inc., США). При проведенні штучної вентиляції легень використовувався адаптер авторської конструкції для включення інгалятора в наркозний контур респіратору [4].

Концентрацію імунорегуляторного цитокіну ІФН- α у плазмі крові новонароджених визначали за допомогою тест-системи для імуноферментного аналізу «ИФА-IFN- α » відповідно до протоколів виробника (НВФ «Цитокин», м. Санкт-Петербург, Російська Федерація).

Статистичний аналіз проводили з використанням програмного забезпечення STATISTICA 6.0 за допомогою методів описової статистики з обчисленням середнього арифметичного (M), помилки репрезентативності (m), медіани (Me) і квартильного розмаху (50L, 50U), а також за до-

помогою непараметричних критеріїв: Вілкоксона-Манна-Уїтні (U), коефіцієнту кореляції (R) Спірмена, критерію χ^2 Пірсона. За мінімальний рівень безпомилкового прогнозу вважали $P=0,95$ і, відповідно, мінімальним рівнем імовірності помилки – $p=0,05$ [6].

Обговорення результатів дослідження

При проведенні дослідження було встановлено, що діти із СПОН мають знижений рівень концентрації ІФН- α . Цей показник у дітей основної групи становив $65,97 \pm 5,7$ пг/мл (Me=58,60; 50L=18,20; 50U=21,10; $\Sigma r=3377,50$; $n=81$) проти $213,13 \pm 16,59$ пг/мл (Me=218,75; 50L=204,80; 50U=243,70; $\Sigma r=1182,50$; $n=14$) в контрольній групі (U=56,5; $p<0,0001$). Також був встановлений прямий зв'язок між фактом наявності СПОН і зниженням концентрації ІФН- α (R=0,55; $p<0,0001$; $n=95$).

Слід відмітити вихідну різницю в концентрації ІФН- α в дітей обох підгруп основної групи як по відношенню до контрольної, так і між собою (табл. 1). У кожній із підгруп основної групи рівень концентрації ІФН- α був значно нижче цього показника у дітей контрольної групи. Крім того, у 1-й підгрупі дітей, які в подальшому отримувала коригуючу імунотерапію цей показник був нижчий, ніж в 2-ій підгрупі.

Наступне оцінювання результатів в основній групі проводили залежно від застосування імунокоригуючої інгаляційної терапії. Наприкінці дослідження спостерігалася тенденція, що була виявлена на його початку: рівень ІФН- α в дітей 1-ої підгрупи основної групи був нижче, ніж в 2-ій підгрупі, але в жодній із підгруп основної групи цей показник не досягав рівня ІФН- α в контрольній групі (табл. 2).

Було припущено, що вищі показники рівня ІФН- α в дітей 2-ї підгрупи можна пояснити більш висо-

Таблиця 1

Рівень концентрації ІФН- α в дітей обстежених груп на початку дослідження

| Групи досліджень | n | M \pm m | Me | 50L | 50U | Σr | U | p |
|------------------------------|----|-----------------------|--------|--------|--------|----------------|---------------|----------------|
| Контрольна група | 14 | 213,13 \pm 16,59 | 218,75 | 204,80 | 243,70 | 884,50 ** | 32,50 ** | 0,0008 ** |
| | | | | | | 404,00 *** | 23,00 *** | 0,00002 *** |
| 1-ша підгрупа основної групи | 58 | 53,18 \pm 5,98 | 46,85 | 13,20 | 79,50 | 1743,5 * | 32,50 * | 0,0008 * |
| | | | | | | 2057,50 *** | 346,50 *** | 0,0001 *** |
| 2-га підгрупа основної групи | 23 | 97,93 \pm 10,98 | 91,00 | 54,00 | 138,30 | 299,00 * | 23,00 * | 0,00002 * |
| | | | | | | 1263,50 ** | 346,50* * | 0,0001 ** |

Примітка. * - порівняно з контрольною групою; ** - порівняно з 1-ю підгрупою основної групи; *** - порівняно з 2-ю підгрупою основної групи

Таблиця 2

Рівень концентрації ІФН- α в дітей обстежених груп наприкінці дослідження

| Групи досліджень | n | M \pm m | Me | 50L | 50U | Σr | U | p |
|------------------------------|----|--------------------|--------|--------|--------|------------|-----------|------------|
| Контрольна група | 14 | 213,13 \pm 16,59 | 218,75 | 204,80 | 243,70 | 825,0** | 92,0** | 0,000001** |
| | | | | | | 385,0*** | 346,50*** | 0,0002*** |
| 1-ша підгрупа основної групи | 58 | 88,81 \pm 9,35 | 94,70 | 21,90 | 118,70 | 1803,0* | 92,00* | 0,000001* |
| | | | | | | 2143,5*** | 432,50** | 0,014** |
| 2-га підгрупа основної групи | 23 | 123,57 \pm 11,9 | 130,30 | 75,60 | 175,30 | 318,00* | 42,00* | 0,00002* |
| | | | | | | 1177,50** | 432,50** | 0,014** |

Примітка. * - порівняно з контрольною групою; ** - порівняно з 1-ою підгрупою основної групи; *** - порівняно з 2-ою підгрупою основної групи

ким вихідним рівнем цього цитокіну, що було констатовано при першому обстеженні. Тому була проаналізована частота виявлення приросту рівня концентрації ІФН- α в дітей обох підгруп. Встановлено, що приріст ІФН- α частіше був виявлений у дітей, що отримували інгаляційну терапію з препаратами ІФН- α . В цій підгрупі позитивна динаміка його концентрація була виявлена в 41 випадку з 58 спостережень, що становило 70,69%. В підгрупі, яка не отримувала вказану терапію приріст рівня ІФН- α був констатований у 6 із 14 випадків (42,85%). Статистичний аналіз цих показників довів наявність більш частих випадків приросту концентрації ІФН- α в дітей, які отримували інгаляції цієї речовини ($\chi^2=3,85$; $p=0,05$).

Висновки

1. У новонароджених із СПОН порівняно з дітьми без такого синдрому спостерігається зниження рівня концентрації ІФН- α .

2. Проведення інтенсивної терапії у новонароджених із СПОН не залежно від уведення препаратів ІФН- α не здатно відновити рівень цього цитокіну до його концентрації у новонароджених без СПОН.

3. При введенні препаратів ІФН- α інгаляційним шляхом у новонароджених із СПОН достовірно частіше констатуються випадки приросту рівня ІФН- α .

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці методики підвищення ефективності корекції інтерферонового статусу в новонароджених із СПОН.

Література. 1.Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / Реброва О. Ю. – М: МедиаСфера, 2002. – 312 с. 2.Зильбер А.П. Полиорганная недостаточность как новый вид патологии: клиническая физиология, интенсивная терапия, профилактика // Актуальные проблемы медицины критических состояний.-2000.-№7.-С. 71-91. 3.Зуева Л.П. Эпидемиология иммунодефицитных состояний детского возраста / Л.П. Зуева, Е.Н. Колосовская. – СПб, 2004. - 30с., 4.Пат. 65422 України, МПК А61М 16/14. Спосіб проведення інгаляційної терапії у новонароджених на штучній венти-

ляції легень / Похилько В.І, Ковальова О.М., Шкурупій Д.А., Гончарова Ю.О.; заявники і патентовласники Похилько В.І, Ковальова О.М., Шкурупій Д.А., Гончарова Ю.О.- № u 2011 04590; заявл 14.04.2011; опубл. 12.12.2011, Бюл №23. 5.Полиорганная недостаточность как проявление иммунной дисрегуляции репаративных процессов в органах при критических состояниях / Н. А. Онищенко, В. С. Сускова, А. Б. Цыпин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2001. - № 3. - С. 54-58. 6.Применение небулайзеров в клинической практике (методическое пособие для врачей) / [Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина, А.Н. Туманов, М.А. Полянская]. - К, 2006. - 32с. 7.Чайковська О.Є. Особенности клинического состояния и показателей системы интерферона у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / О.Є. Чайковська, Є.Є. Шунько // Матеріали науково-практичної школи-семінару „Сучасні принципи інтенсивної терапії та виходжування новонароджених”. – Судак, 2005. – С. 131-133. 8.Шкурупій Д.А.Таблица критеріів поліорганної недостатності у новонароджених.- Свідцтво про реєстрацію авторського права на твір №15669 від 15.02.2006. 9.Shah P., Riphagen S., Beyene J., Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy // Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition.-2004.-Vol. 89.-P.152-155.

ИНГАЛЯЦИОННАЯ КОРРЕКЦИЯ СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРФЕРОНА- α У НОВОРОЖДЕННЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Д.А. Шкурупий, В.И. Похилько, Т.В. Мамонтова

Резюме. У 81 новорожденного с синдромом полиорганной недостаточности и у 14 новорожденных без такого синдрома иммуноферментным методом исследован уровень интерферона- α в плазме крови. Установлено, что у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности значительно снижен уровень интерферона- β (65,97 \pm 5,7 пг/мл против 213,13 \pm 16,59 пг/мл). 58 из этих новорожденных с помощью ультразвукового ингалятора проводилось ингаляционное введение препарата интерферона- α . Установлено, что ингаляции интерферона- α не способны поднять концентрацию этого цитокина до уровня новорожденных, не имеющих синдрома полиорганной недостаточности, но этот метод иммунной коррекции способен повысить частоту прироста уровня интерферона- α в плазме крови на протяжении лечения. Так, положительная динамика уровня интерферона- α наблюдалась в 41 случае (70,69%) среди детей, получавших ингаляционную терапию в подгруппе, которая не получала указанную терапию прирост уровня интерферона- α был констатирован в 6 из 14 случаев (42,85%). Перспективы дальнейших исследований заключаются в разработке методики повышения эффективности коррекции интерферонового статуса у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: новорожденные, синдром полиорганной недостаточности, интерферон- α , лечение.

INHALATION CORRECTION OF THE CONTENT OF INTERFERON- α IN NEWBORNS WITH MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME*D. A. Shkurupii, V. I. Pokhilko, T. V. Mamontova*

Abstract. Level of interferon- α in plasma was studied by the immunoenzyme method in 81 newborns with multiorgan failure syndrome and in 14 newborns without this syndrome. It was found that the newborns with multiorgan failure syndrome had significantly reduced levels of interferon- α ($65,97 \pm 5,7$ pg/ml vs $213,13 \pm 16,59$ pg/ml). Using an ultrasonic inhaler, 58 of these newborns had administrations of preparation of interferon- α . It has been found that inhalations of interferon- α can not raise the concentration of this cytokine to the level of the newborns who do not have multiorgan failure syndrome. However, this method of immune correction can improve the rate of increase

of interferon- α in plasma during the treatment. Thus, the positive changes in the level of interferon- α were observed in 41 cases (70,69 %) among the newborns who received inhalation therapy. In the subgroup, which did not receive the mentioned therapy, an increase in the level of interferon- α was ascertained in 6 of 14 cases (42,85 %). Prospects for further research are to develop a methodology of more effective correction of interferon status in the newborns with multiorgan failure syndrome.

Key words: newborns, multiorgan failure syndrome, interferon- α , treatment.

**Higher Medical Educational Institution of Ukraine
«Ukrainian Medical Stomatological Academy» (Poltava)**

Clin. and experim. pathol.- 2013.- Vol.12, №1 (43).-P.176-179.

Надійшла до редакції 07.02.2013

Рецензент – проф. Ю.М.Юзько

© Д.А. Шкурупій, В.І. Похилько, Т.В. Мамонтова, 2013