

Клиническая эффективность применения циклоферона в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей

Е. Б. КАСЫМОВА, О. А. БАШКИНА, Х. М. ГАЛИМЗЯНОВ

Астраханская государственная медицинская академия
кафедра факультетской педиатрии, кафедра инфекционных болезней, Астрахань

Clinical Efficacy of Cycloferon in Complex Therapy of Infectious Mononucleosis in Pediatrics

E. B. KASYMOVA, O. A. BASHKINA, KH. M. GALIMZYANOV

Astrakhan State Medical Academy, Department of Faculty Pediatrics, Department of Infectious Diseases, Astrakhan

Представлены результаты применения Циклоферона в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей. Лечение получали 80 детей в возрасте от 1 года до 15 лет. Обследуемый контингент был разделен методом случайно-выборочного распределения на две сопоставимые группы по 40 человек. В протокол лечения детей первой группы, помимо стандартной терапии, входило назначение препарата Циклоферон курсом 10 дней внутримышечно или перорально в зависимости от возрастной категории. В группу сравнения были включены больные, получавшие только стандартную терапию. Эффективность препарата выражалась в уменьшении тяжести состояния больных и более быстром исчезновении ведущих клинических симптомов заболевания. Улучшились и некоторые лабораторные показатели, в том числе белково-синтетической функции печени, что позволило сократить сроки пребывания детей в стационаре. Ни в одном случае использования Циклоферона не было зарегистрировано побочных отрицательных реакций.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, дети, Циклоферон, схема лечения, эффективность.

The results of the cycloferon use in therapy of 80 children at the age of 1 to 15 years with infectious mononucleosis are presented. The children were divided by chance sampling into two comparable groups of 40 subjects each. In the first group the children in addition to the standard therapy were treated with cycloferon for 10 days, intramuscularly or orally depending on the age. The reference group included the patients under the standard therapy alone. The efficacy of the drug was evaluated by reduction and more rapid disappearance of the main clinical symptoms of the disease. The improvement of certain laboratory indices, including those of the liver protein synthesis function were recorded, that allowed to reduce the hospitalization term. No side effects of the cycloferon use were observed.

Key words: infectious mononucleosis, children, Cycloferon, treatment scheme, efficacy.

Важность проблемы инфекционного мононуклеоза обусловлена высокой распространенностью заболевания, специфической тропностью возбудителя — вируса Эпштейна–Барр — ВЭБ) к иммунокомпетентным клеткам, трудностями ранней и дифференциальной диагностики, особенностями течения инфекции у детей на разных этапах онтогенеза, отсутствием средств специфической профилактики и этиотропной терапии [1–3]. Под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов, повреждающих иммунную систему, возможно ослабление контролирующих механизмов ребенка, что сопровождается реактивацией вируса и развитием рецидива или

хронической формы болезни. Разнонаправленные, сложные и динамично меняющиеся параметры иммунного гомеостаза у больного инфекционным мононуклеозом обуславливают сложности в оценке происходящих сдвигов в иммунной системе, которые приводят к неоднозначным оценкам выявленных нарушений. Иммуносупрессию при инфекционном мононуклеозе, как и при других герпесвирусных инфекциях, вызывают следующие факторы: прямое повреждающее действие на клетки иммунной системы, угнетающее влияние на иммунную систему растворимых факторов вирусного или клеточного происхождения, уменьшение экспрессии HLA-DR на пораженной клетке. Поэтому для адекватного поддержания противовирусного иммунного ответа необходима соответствующая продукция интерферона (ИФН) и интерлейкинов (ИЛ). Часто рецидиви-

© Коллектив авторов, 2011

Адрес для корреспонденции: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121.
Астраханская Государственная Медицинская Академия

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту

Возраст детей	Число детей	1-я группа (циклоферон)	2-я группа (стандартная терапия)
1—3	43	22	21
4—6	24	12	12
7—15	13	6	7
Итого	80	40	40

рующая ВЭБ-инфекция может сопровождаться нарушением соотношения и функциональной активности основных субпопуляций лимфоцитов, различными дефектами гуморального звена иммунитета, незавершенностью фагоцитоза. Имеются данные о снижении у части больных в момент рецидива уровня активности НК-клеток, продукции ИФН со сниженной противовирусной активностью, об угнетении способности лейкоцитов к синтезу ИФН.

До настоящего времени нерешённой остается проблема терапии инфекционного мононуклеоза. Многочисленные исследования свидетельствуют о необходимости наряду с этиотропной терапией использовать иммунокорректирующие препараты, однако общепринятых стандартов по применению иммуномодулирующих средств при инфекционном мононуклеозе не разработано. Перспективными в последние годы при неоднозначных и разнонаправленных изменениях иммунитета считаются иммуномодуляторы (особенно обладающие противовоспалительными эффектами), к которым относится производное акридонуксусной кислоты — циклоферон. Циклоферон с успехом применяется в лечении различных заболеваний, связанных с вирусно-бактериальными агентами, поэтому закономерен интерес к возможностям его использования в терапии инфекционного мононуклеоза с оценкой клинической эффективности в динамике.

Всё вышеизложенное определило необходимость исследования и позволило сформулировать его цели.

Цель настоящего исследования — оценить клиническую эффективность циклоферона в комплексном лечении больных инфекционным мононуклеозом.

Материал и методы

Исследования проводились на базе ГУЗ Областной инфекционной клинической больницы им. А. М. Ничоги г. Астрахани и охватывали период с 2010 г. по 2011 (январь-май) г. Контингент обследованных включал 80 пациентов в возрасте от 1 года до 15 лет с инфекционным мононуклеозом, среди них мальчиков — 43 (53,7%), девочек — 37 (46,2%).

Для верификации диагноза применялись клинические, серологические и молекулярные методы диагностики.

Обследуемый контингент был разделен методом случайного-выборочного распределения на две сопоставимые группы по 40 человек. В протокол лечения детей первой группы, помимо стандартной терапии, входило назначение препарата циклоферон с момента поступления в стационар (период разгара болезни). Курс циклоферона составил 10 дней при внутримышечном или пероральном применении, (в зависимости

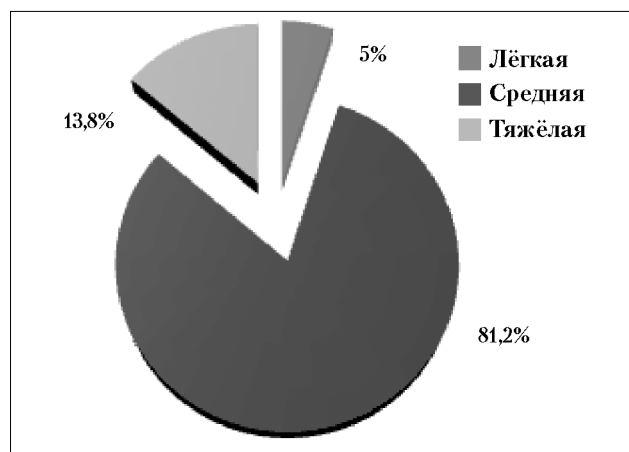


Рис. 1. Распределение больных по степени тяжести заболевания, оцениваемой по клиническим симптомам, %.

от возрастной категории: детям до 6 лет применялся инъекционный метод введения циклоферона, старше 6 лет — пероральный) один раз в сутки из расчёта 6—10 мг/кг по базовой схеме: 1-, 2-, 4-, 6-, 8-, 11-, 14-, 17-, 20-е, 23-и сутки.

Во второй группе пациентов лечение проводилось общепринятыми методами (проведение базисной терапии, в зависимости от выраженности интоксикационного синдрома, назначение антибактериальных препаратов и симптоматических средств).

Эффективность терапии оценивалась по регрессу клинической симптоматики, а также по динамике некоторых лабораторных показателей (ОАК, биохимическое исследование крови).

Результаты и обсуждение

Анализ клинической картины у 80 больных с инфекционным мононуклеозом (ИМ) показал, что на современном этапе развития заболевание сохраняет свой характерный симптомокомплекс (повышение температуры, ангина, увеличение лимфатических узлов, гепатоспленомегалия, появление в крови атипичных мононуклеаров), позволяющий диагностировать инфекционный мононуклеоз и проводить дифференциальный диагноз.

Среди госпитализированных в стационар больных с ИМ наибольшую по численности группу составили дети в возрасте от 1 до 3 лет — 43 человека (53,7%), 4—6 лет — 24 человека (30%), 7—15 лет — 13 человек (16,2%) (табл. 1).

По выраженности и длительности клинических симптомов определяли тяжесть болезни. Ведущим вариантом являлись среднетяжёлые формы заболевания у 65 детей (81,2%), тяжёлые и лёгкие варианты встречались у 11 (13,7%) и 4 (5%) больных соответственно (рис. 1).

Таблица 2. Сравнительная характеристика длительности клинических симптомов ИМ у детей при включении в комплекс лечения циклоферона

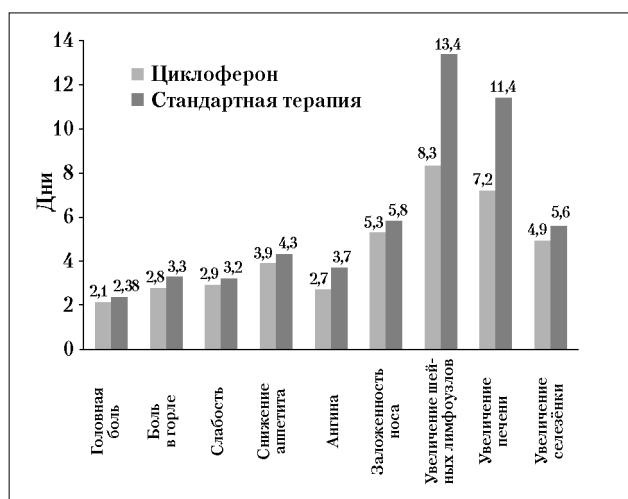
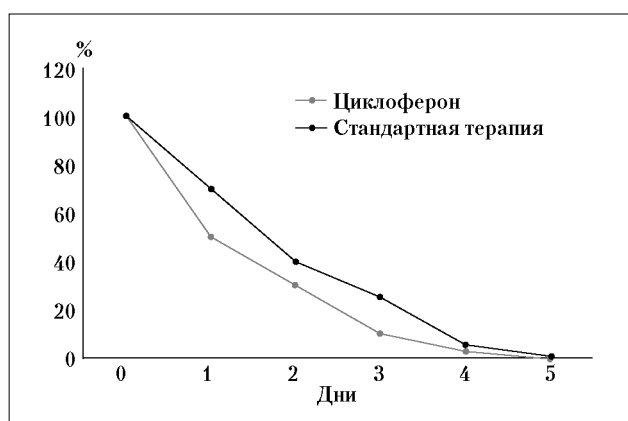
Симптомы	Продолжительность, сутки	
	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)
Головная боль	2,1±0,35	2,38±0,21
Боль в горле	2,8±0,34	3,3±0,28
Слабость	2,9±0,35	3,2±0,21
Снижение аппетита	3,9±0,40*	4,3±0,46
Ангина	2,7±0,34*	3,7±0,36
Заложенность носа	5,3±0,52	5,8±0,61
Увеличение шейных лимфоузлов	8,3±0,64**	13,4±0,47
Увеличение печени	7,2±0,82**	11,4±0,78
Увеличение селезёнки	4,9±0,73	5,6±0,6

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: Первая группа – дети с ИМ, получавшие циклоферон в комплексе лечения; вторая группа – дети с ИМ, получавшие стандартную терапию. * – достоверность отличий $p < 0,05$; ** – достоверность отличий $p < 0,01$.

У пациентов, получавших циклоферон, отмечалось заметное уменьшение продолжительности основных клинических симптомов инфекционного мононуклеоза по сравнению с пациентами второй группы (табл. 2, рис. 2). Максимально видимый клинический эффект наблюдался к 3-му дню лечения циклофероном у 23 (57,5%) из 40 детей первой группы и только у 6 (15%) из 40 детей второй группы.

Динамика симптомов интоксикации, оцениваемая в сутках: в первой группе головная боль уменьшилась на 12% быстрее, чем во второй группе, боль в горле на 15% короче, слабость и снижение аппетита исчезали быстрее на 9,4%, длительность ангины на 27% короче, а затрудненного носового дыхания – на 8,6% короче. Температурная реакция в обеих группах больных инфекционным мононуклеозом сохранялась до 5 дней от начала лечения, но характер её изменялся у детей, получавших циклоферон (рис. 3). Размеры лимфатических узлов нормализовались к 8-му дню болезни у детей первой группы, в то время как во второй группе детей, получавших только симптоматическую, патогенетическую и антибактериальную терапию, даже при выписке из стационара остались увеличенными. В сравниваемых группах выявлены наиболее достоверные различия динамики исчезновения таких симптомов, как снижение аппетита ($p < 0,05$), ангина ($p < 0,05$), и увеличение шейных лимфоузлов ($p < 0,01$), увеличение печени ($p < 0,01$).

Печень была увеличена у пациентов всех групп, но размеры печени и селезёнки достоверно быстрее ($p < 0,01$) уменьшались в первой группе относительно второй. К началу лечения активность АЛТ и АСТ в первой группе детей, получавших циклоферон, была повышена у 9 (22,5%) из 40 детей, во второй группе 6 (15%) из 40 детей. К моменту выписки показатели АЛТ и АСТ нормализовались у всех детей, получавших циклоферон, а в группе сравнения – у 5% детей они оставались повышенными. Тимоловая проба нормализовалась на 3,8 дня раньше в пер-

**Рис. 2. Продолжительность клинических симптомов при ИМ у детей.****Рис. 3. Характер температурной реакции у детей с ИМ при лечении циклофероном.**

вой группе детей, получавших циклоферон, чем во второй группе, получавших только стандартную терапию – 12,4 дня (табл. 3).

Показатели крови в сравниваемых группах больных существенно не отличались, но после оконча-

Таблица 3. Показатели гемограммы у больных ИМ в динамике

Показатели		Группы больных	
		1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)
Эритроциты, $n \cdot 10^{12}/л$	при поступлении	3,9±0,07	3,8±0,05
	при выписке	4,3±0,1	3,9±0,1
Гемоглобин, г/л	при поступлении	115±2,0	119±2,5
	при выписке	113,1±2,3	117±1,8
Лейкоциты, $n \cdot 10^9/л$	при поступлении	14,9±0,4	11,2±0,4
	при выписке	8,6±0,2*	9,4±0,4
Эозинофилы, %	при поступлении	3,21±0,6	4,28±0,7
	при выписке	3,17±0,4	4,08±1,7
Нейтрофилы п/я, %	при поступлении	6,8±1,2	4,2±0,7
	при выписке	3,5±1,7*	3,9±0,6
Нейтрофилы с/я, %	при поступлении	42,1±1,8	34,9±1,6
	при выписке	37,4±2,3	36,1±3,3
Лимфоциты, %	при поступлении	47,6±0,38	45,4±0,4
	при выписке	34,1±0,2*	56,2±0,47
Моноциты, %	при поступлении	6,5±0,3	10,2±0,5
	при выписке	3,6±0,2*	6,6±0,3*
Атипичные мононуклеары, %	при поступлении	15,4±0,8	7,63±0,7
	при выписке	6,5±0,72**	13,5±0,57
СОЭ, мм/ч	при поступлении	23,6±0,5	17,6±0,35
	при выписке	6,7±0,8**	10,2±0,6

Таблица 4. Показатели биохимических исследований крови у больных ИМ в динамике

Показатели		Группы больных	
		1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)
Билирубин общий, мкмоль/л	при поступлении	9,8±2,3	8,2±0,6
	при выписке	6,3±0,5*	7,1±0,5
Тимоловая проба, ед	при поступлении	4,1±0,5	3,6±0,8
	при выписке	3,5±0,5	3,7±0,4
АЛТ, мкмоль/(мл · ч)	при поступлении	0,7±0,1	0,6±0,1
	при выписке	0,1±0,5**	0,5±0,1
АСТ, мкмоль/(мл · ч)	при поступлении	0,4±0,1	0,5±0,1
	при выписке	0,2±0,5	2,2±0,1

ния лечения число лейкоцитов в первой группе нормализовалось у 58% пациентов против 49,2% пациентов во второй группе ($p<0,05$). Процент атипичных мононуклеаров достоверно снижался в группе пациентов, получавших циклоферон, по сравнению с группой сравнения ($p<0,01$). СОЭ нормализовалась у 64,3% первой группы и оставалась повышенной у 78,4% пациентов второй группы ($p<0,01$).

Длительность пребывания в стационаре больных при включении циклоферона в комплекс лечения составила в среднем 9,3 дня, и 12,4 койко-дня в группе сравнения.

В процессе лечения циклофероном не отмечалось ни одного случая нежелательных побочных эффектов.

Заключение

В результате исследования проведена оценка клинической эффективности циклоферона при лечении детей, больных инфекционным мононуклеозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мартюшев-Поклад А. В. Механизмы противовирусных и иммуномодулирующих эффектов сверхмалых доз антител к гамма-интерферону. Автореф. дисс. ... к. м. н. Томск, 2003.

зом. Клиническая эффективность препарата выражалась в уменьшении тяжести заболевания и более быстром исчезновении основных клинических симптомов (снижение аппетита, ангина, увеличение периферических лимфоузлов, увеличение печени). На фоне лечения циклофероном достоверно улучшились и некоторые лабораторные показатели, в том числе белково-синтетической функции печени. Все это позволило сократить сроки пребывания в стационаре больных инфекционным мононуклеозом, получавших циклоферон. Препарат обладает хорошей переносимостью, хорошо сочетается с традиционной симптоматической, патогенетической и антибактериальной терапией и удобен в лечении детей любого возраста.

Таким образом, полученные результаты доказывают эффективность и безопасность применения циклоферона в комплексной терапии детей, больных инфекционным мононуклеозом.

2. Родионова О. В., Аксенов О. А., Бужин А. А. Инфекционный мононуклеоз: клиника, новые подходы к диагностике и терапии у детей. Пособие для врачей. СПб, 2000.
3. Учайкин В. Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. М.: 1999; 262—274.