

© ДРЫГАНОВА М. Б., МАРТЫНОВА Г. П., КУРТАСОВА Л. М.

УДК 616.988.55.08-053.2

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОВТОРНОГО КУРСА ИММУНОТЕРАПИИ С УЧЕТОМ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ КЛЕТОЧНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ИНТЕРФЕРОНУ-АЛЬФА У ДЕТЕЙ С ЭПШТЕЙНА-БАРР-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

М. Б. Дрыганова, Г. П. Мартынова, Л. М. Куртасова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артохов; кафедра детских инфекционных болезней с курсом ПО, зав. — д. м. н., проф. Г. П. Мартынова; кафедра клинической иммунологии, зав. — д. м. н., проф. Н. И. Камзалакова.

**Резюме.** В статье приведены результаты годичного мониторинга за детьми, перенесшими инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр. Установлено, что у наблюдаемых детей острое гладкое течение заболевания регистрировалось менее, чем в 40 % случаев, что диктовало необходимость иммунотерапии в анамнезе заболевания. Проведен сравнительный анализ эффективности повторно проведенной иммунотерапии инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр, с учетом индивидуальной чувствительности лейкоцитов крови *in vitro* к интерферону- $\alpha 2$  и назначаемой стандартно, в соответствии с возрастными дозировками, у реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза.

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна-Барр, интерферонотерапия, клеточная чувствительность, лейкоциты крови.

Актуальность проблемы инфекционного мононуклеоза (ИМ), вызванного вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) на современном этапе обусловлена широкой распространенностью возбудителя, высокой частотой бессимптомного носительства, а также отсутствием средств специфической терапии. Революционные преобразования, произошедшие в последние годы в области инфектологии и иммунологии, заставили пересмотреть отношение к ВЭБ-инфекции, как к доброкачественно протекающему состоянию [3,4,8].

Широкое внедрение серологических, молекулярно-биологических и иммунологических методов исследования позволило пересмотреть традиционно сложившиеся представления о значении ВЭБ-инфекции в структуре герпесвирусных заболеваний, роли вируса Эпштейна-Барр в нарушении иммунологической реактивности организма и современных терапевтических подходах к этому заболеванию [1,3,4,8].

Согласно современным данным, вирус Эпштейна-Барр обнаруживается у 90-95 % населения земного шара, при этом 60 % инфицированных приходится на возраст от 2 до 20 лет. В преобладающем большинстве случаев (85-90%) первичное инфицирование ВЭБ происходит в детском возрасте, что может привести к срыву иммунологических механизмов, ведь наиболее чувствительной к воздействию ВЭБ является иммунная система [2,5,6]. Более того, данные современных исследований свидетельствуют, что ВЭБ, обладает уникальной способностью длительно персистировать в иммуноцитах. Латентная инфекция приводит к подавлению продукции вирусспецифических антител, экспрессии вирусных антигенов зараженными клетками, стимуляции иммуносупрессивных реакций организма [6]. Указанные механизмы вируса Эпштейна-Барр могут способствовать нарушению в иммунной системе больного. Сведения об учащении ОРВИ, формировании хронической

патологии ЛОР-органов и дыхательной системы у детей, перенесших инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр, описаны еще в литературе 60-х годов прошлого столетия, однако только на современном этапе исследователи вплотную приблизились к пониманию иммунологических механизмов, имеющих место при данном заболевании, и необходимости использования иммуностимулирующей терапии при инфекционном мононуклеозе [2,3,4,8,9,10]. Целесообразность применения препаратов интерфероновой группы при ВЭБ-инфекции признается всеми исследователями, однако до настоящего времени не разработан дифференцированный подход к назначению иммунотерапии у детей. К тому же большинство исследований касаются иммунотерапии в остром периоде ИМ, вызванного ВЭБ, в то время как сведений о применении препаратов интерферона в анамнезе ВЭБ-инфекции крайне мало. Между тем, установлена большая вероятность формирования затяжного, хронического, рецидивирующего и других вариантов течения ИМ, вызванного ВЭБ, в связи с чем реконвалесценты ВЭБ-инфекции нуждаются в иммунотерапии не только в остром периоде болезни, но в ряде случаев и в отдаленные сроки после перенесенной инфекции [6].

Таким образом, целью настоящего исследования явилась оценка эффективности повторного курса иммунотерапии, проведенного через 6 месяцев после перенесенного ИМ, вызванного ВЭБ, у детей.

### Материалы и методы

Объектом исследования являлись 138 детей, в возрасте от 3 до 6 лет, находившихся на стационарном лечении в МБУЗ ГДКБ № 1 г. Красноярск с диагнозом «Инфекционный мононуклеоз (ВЭБ), типичный, среднетяжелая форма». Среди наблюдаемых детей было 61,6 % (85 чел.) мальчиков и 38,4% (53 чел.) — девочек. Средний возраст больных составил  $4,32 \pm 0,25$  года. Все больные в остром

периоде заболевания имели положительный тест на ДНК ВЭБ в ПЦР в лимфоцитах крови и серологические маркеры активной ВЭБ-инфекции (VCA IgM (+), EA IgG (+)).

Для выявления ДНК вируса Эпштейна-Барр в лимфоцитах крови использовали метод ПЦР с применением набора реагентов фирмы «ДНК-технологии» (Москва).

Методом ИФА (ELISA) с использованием тест-систем фирмы «Human» (Германия) определяли наличие специфических IgM к капсидному антигену (VCA) и специфических IgG к раннему (EA) и ядерному (NA-1) антигенам вируса Эпштейна-Барр.

Исследования одобрены локальным этическим комитетом КрасГМУ (протокол №19/2009 от 25.11.2009 г.). Клеточная чувствительность лейкоцитов крови *in vitro* к интерферону- $\alpha 2$  исследовалась методом Л. М. Куртасовой с соавт. (2007) [7]. Иммунотерапию проводили «Вифероном» ( $\alpha 2$ -рекомбинантный интерферон). Производитель препарата ООО «Ферон», Москва. Разрешен к применению МЗ РФ (приказ №432 от 31.12.1996 г.).

В остром периоде наблюдаемые пациенты с ИМ, обусловленным ВЭБ, были разделены на две группы (простая рандомизация методом конвертов). В I группу вошли дети ( $n = 58$ ), иммунотерапия которым в остром периоде заболевания проводилась с учетом индивидуальной клеточной чувствительности лейкоцитов крови *in vitro* к различным дозам (500 тыс. МЕ, 1 млн. МЕ, 1,5 млн. МЕ) интерферона- $\alpha 2$ . Вторая группа (II) представлена детьми ( $n = 65$ ), которые получали терапию без определения индивидуальной клеточной чувствительности лейкоцитов крови *in vitro* к интерферону- $\alpha 2$ , в соответствии с возрастными дозировками (500 тыс. МЕ\*2 раза в день *per rectum*) 7 дней.

После выписки больных из стационара для установления варианта течения заболевания за реконвалесцентами в течение года проводился клинико-лабораторный мониторинг с использованием серологических и молекулярно-биологических методов исследования. Динамическое наблюдение и обследование больных проводилось в сроки через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев после перенесенного заболевания с целью установления варианта течения болезни. В случае, если у больных отмечалась полная нормализация клинических и лабораторных данных в сроки до 3 месяцев после перенесенного заболевания, то у данной категории пациентов регистрировалось острое гладкое течение ИМ, вызванного ВЭБ, и они были исключены из дальнейшего исследования.

Клинико-лабораторный мониторинг в течение года после перенесенного заболевания с использованием серологических и молекулярно-биологических методов исследования позволил установить, что острое гладкое течение ИМ, вызванного ВЭБ, отмечалось только у 39,14% (54 чел.) детей, в то время как 60,86% (84 чел.) детей нуждались в повторном курсе иммунотерапии ВЭБ-инфекции. Повторный курс интерферонотерапии проводился в сроки через 6 месяцев после перенесенного ИМ, вызванного ВЭБ.

Таким образом, основную группу (Ia – 33 чел.) составили пациенты, которые получали повторную иммунотерапию с учетом клеточной чувствительности лейкоцитов крови *in vitro* к интерферону- $\alpha 2$ . Детям подгруппы Ib

( $n = 51$ ) не проводилось исследования индивидуальной клеточной чувствительности *in vitro* к исследуемым дозам (500 тыс. МЕ, 1 млн. МЕ, 1,5 млн. МЕ) интерферона- $\alpha 2$ , и иммунотерапия назначалась стандартно, в соответствии с возрастными дозировками.

Следует отметить, что принципы назначения иммунотерапии были одинаковы, как в остром периоде болезни, так и в катанезе заболевания. Так, больные Ia-подгруппы получали индивидуально подобранную иммунотерапию, как в остром периоде болезни, так и в катанезе после перенесенного заболевания, в то время как пациентам Ib-подгруппы иммунотерапия назначалась стандартно и в остром периоде ИМ, вызванного ВЭБ, и в сроки через 6 месяцев после перенесенной инфекции.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на персональном компьютере при помощи программы SPSS, версия 19.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для относительных величин в виде процентных долей и их стандартных ошибок, для абсолютных – в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений средних ( $\sigma$ ). При использовании непараметрических критериев в случаях отсутствия нормального распределения признаков, в описательной статистике использовались медиана (Me) и перцентили ( $P_{25}, P_{75}$ ). Проверка нормальности распределения признаков в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилкса. Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что на современном этапе ИМ, вызванный ВЭБ, сохранил свои типичные черты. Характерными проявлениями ИМ в остром периоде заболевания явилось развитие лимфопролиферативного синдрома, тонзиллита и поражение ретикулогистиоцитарной системы. Наиболее часто у больных имело место формирование лакунарного ( $36,2 \pm 4,1\%$ ), а также некротического тонзиллита ( $34,8 \pm 4,1\%$ ). В большинстве случаев ( $73,9 \pm 3,7\%$ ) лимфаденопатия носила генерализованный, и только у  $26,1 \pm 3,7\%$  больных – локализованный характер. Гепато- и спленомегалия были постоянными симптомами заболевания и у  $57,2 \pm 4,2\%$  сопровождалась развитием ВЭБ-гепатита.

Наблюдение и обследование реконвалесцентов в катанезе позволило установить, что острое гладкое течение зарегистрировано менее, чем у 40% больных. Данный факт свидетельствует как о целесообразности дальнейшего наблюдения за пациентами, так и о необходимости проведения повторных курсов интерферонотерапии.

Оценка эффективности повторно назначенной иммунотерапии проводилась методом анализа сроков купирования остаточных проявлений заболевания (лимфаденопатия, гепатомегалия, субфебрилитет, астеновегетативный синдром), нормализации показателей серологических (ИФА) и молекулярно-биологических (ПЦР) результатов исследования, а также частоты перенесенных ОРВИ и воспалительных заболеваний ЛОР-органов в катанезе ВЭБ-инфекции. Исследование клеточной чувствительности лейкоцитов крови *in vitro* к интерферону- $\alpha 2$  в динамике заболевания

проводилось в сроки через 6 и 12 месяцев после перенесенной ВЭБ-инфекции. Повторный курс интерферонотерапии проводился через 6 месяцев после перенесенного ИМ, вызванного ВЭБ.

Выявлено, что при проведении индивидуально подобранной интерферонотерапии у больных происходило более быстрое купирование остаточных явлений ВЭБ-инфекции (табл.1). При исследовании ДНК ВЭБ в ПЦР в лимфоцитах крови через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев после перенесенного заболевания установлено, что у больных, получавших индивидуально подобранную интерферонотерапию, отрицательный тест на ДНК ВЭБ в ПЦР в лимфоцитах крови регистрировался статистически значимо чаще, в сравнении с пациентами IIb-группы (табл. 1). Нами были проанализированы сроки исчезновения серологических маркеров активной ВЭБ-инфекции у детей в катамнезе заболевания. Так, наличие только специфических IgG к EBNA-1 в сыворотке крови регистрировалось у больных IIb-группы в сроки  $9,2 \pm 0,25$  мес, что статистически значимо превышало аналогичный показатель у детей Ia группы –  $6,4 \pm 0,25$  мес ( $p < 0,05$ ).

Анализ частоты повторных ОРВИ и воспалительных заболеваний ЛОР-органов у детей в катамнезе ВЭБ-инфекции выявил, что в группе реконвалесцентов, получающих индивидуально подобранную интерферонотерапию, частота

инфекционных заболеваний регистрировалась значительно реже, по сравнению с пациентами IIb-группы (табл. 2).

Так, оптимизированный подход к иммунотерапии позволил в катамнезе ИМ, вызванного ВЭБ, в 2,2 раза снизить заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями ( $p < 0,001$ ), а также воспалительными заболеваниями ЛОР-органов: хроническим тонзиллитом – в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ), отитами – в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), гайморитами – в 2,2 раза ( $p < 0,01$ ), синуситами – в 2,6 раза ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, в результате проведенного нами исследования установлено, что только у 39,14% детей имело место острое гладкое течение ВЭБ-инфекции, в то время как у 60,86 % больных регистрировались различные неблагоприятные варианты течения инфекции.

Результаты исследования свидетельствуют, что оптимизированный подход к иммунотерапии, основанный на исследовании клеточной чувствительности лейкоцитов крови *in vitro* к интерферону- $\alpha 2$ , в катамнезе ВЭБ-инфекции у детей позволил сократить сроки сохранения остаточных проявлений болезни, лабораторных маркеров активной ВЭБ-инфекции и снизить заболеваемость ОРВИ и воспалительными заболеваниями ЛОР-органов в катамнезе ВЭБ-инфекции у детей.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что повторные курсы интерферонотерапии при ИМ, вызванном ВЭБ, у детей, необходимо проводить с учетом индивидуальной клеточной чувствительности *in vitro* к интерферону- $\alpha 2$  с целью назначения препарата в индивидуально подобранной дозе.

**Сроки купирования клинических проявлений и маркеров ВЭБ-инфекции в катамнезе заболевания**

Показатель	Группа	N	M $\pm$ $\sigma$	p по критерию Манна-Уитни
Длительность лимфаденопатии, (мес)	Ia IIb	33 51	6,2 $\pm$ 1,52 9,3 $\pm$ 1,23	$p < 0,01$
Длительность гепатомегалии, (мес)	Ia IIb	33 51	4,2 $\pm$ 0,33 6,1 $\pm$ 0,82	$p < 0,05$
Длительность субфебрилитета, (мес)	Ia IIb	33 51	4,5 $\pm$ 1,25 7,4 $\pm$ 0,81	$p < 0,05$
Длительность астении, (мес)	Ia IIb	33 51	4,6 $\pm$ 0,22 7,5 $\pm$ 0,24	$p < 0,05$
Сроки появления отрицательных результатов теста на ДНК ВЭБ в ПЦР (мес)	Ia IIb	33 51	6,2 $\pm$ 0,52 9,3 $\pm$ 0,5	$p < 0,05$
Сроки исчезновения серологических маркеров острой ВЭБ-инфекции (ИФА) (мес)	Ia IIb	33 51	6,4 $\pm$ 0,25 9,2 $\pm$ 0,25	$p < 0,05$

Примечание: p – статистически значимые различия между показателями Ia и IIb-группы после лечения.

**Таблица 2**

**Заболеваемость ОРВИ и воспалительными заболеваниями ЛОР-органов в катамнезе ВЭБ-инфекции у детей**

Показатель	Группа	N	M $\pm$ $\sigma$	p по критерию Манна-Уитни
Частота формирования хронического тонзиллита, (%)	Ia IIb	33 51	56,4 $\pm$ 6,5 85,1 $\pm$ 4,3	$p < 0,01$
Случаи отита (1-2 раза в год), (%)	Ia IIb	33 51	42,2 $\pm$ 5,9 60,1 $\pm$ 5,9	$p < 0,05$
Случаи синусита (1-2 раза в год), (%)	Ia IIb	33 51	16,3 $\pm$ 4,8 42,3 $\pm$ 6,1	$p < 0,01$
Частота формирования хронического гайморита, (%)	Ia IIb	33 51	18,6 $\pm$ 5,4 41,1 $\pm$ 5,8	$p < 0,01$
ОРВИ с частотой более 6 раз в год, (%)	Ia IIb	33 51	25,4 $\pm$ 5,2 56,8 $\pm$ 5,4	$p < 0,001$

Примечание: p – статистически значимые различия между показателями Ia и IIb-группы.

## THE ANALYSIS OF EFFICACY THE REPEATED COURSE OF IMMUNOTHERAPY BASED ON INDIVIDUAL CELL RESPONDS TO INTERFERON-ALPHA IN CHILDREN WITH EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION

M. B. Dryganova, G. P. Martynova,  
L. M. Kurtasova

Krasnoyarsk State Medical University  
named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** The article presents the results of a year-long monitoring of the children, suffered from infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus. It was found that in studied children the acute smooth course of the disease was registered in less than 40% of cases, that necessitated immunotherapy in catamnesis of the disease. Has been done a comparative analysis of the effectiveness the repeated immunotherapy of infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus, taking into account the individual sensitivity of leucocytes *in vitro* to interferon- $\alpha 2$  and appointed as standard,

in accordance with age-related dosages in reconvalescents at infectious mononucleosis.

**Key words:** infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, interferon therapy, cell sensitivity, blood leucocytes.

### Литература

1. Баркова Е. П. Е., Нагиева Ф. Г., Кузнецов В. П. Экспрессия рецепторов для человеческих  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов на поверхности мононуклеарных клеток периферической крови при вирусных инфекциях // Вопросы вирусологии. – 1999. – № 1. – С. 16-18.
2. Богомолов С. В. Система интерферона: современные представления о структуре, организации и роли в реализации иммунитета // Инфекционные болезни. – 2009. – № 1. – С. 49-53.
3. Боковой А. Г. Герпетические инфекции как ведущий фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 6. – С. 34-38.
4. Боковой А. Г. Роль герпесвирусных инфекций в формировании контингента часто болеющих детей // Детские инфекции. – 2007. – № 3. – С. 3-7.
5. Гульман Л. А., Куртасова Л. М., Андреева А. А. Клинико-серологические критерии инфекционного мононуклеоза у детей // Детские инфекции. – 2004. – № 3. – С. 27-30.
6. Зайцева И. А., Хмилевская С. А., Бережнова И. А. Инфекционный мононуклеоз у детей // Детские инфекции. – 2004. – № 3. – С. 65-68.
7. Пат. 2293988 Российская Федерация. Способ оценки

чувствительности к интерферону у больных раком почки / Л. М. Куртасова, Е. А. Шкапова, А. А. Савченко и др. – №. 2005100610/15; Заявл. 11.01.2005; Опубл. 20.02.07. Изобретения. Полезные модели. – 2007, Бюл. № 5. – 5 с.

8. Харламова Ф. С., Егорова Н. Ю., Учайкин В. Ф. и др. Вирусы семейства герпеса и иммунитет // Детские инфекции. – 2006. – № 3. – С. 3-10.

9. Baron S., Tyring S. K., Fleishmann W. R. The interferons. Mechanism of action and clinical applications // JAMA. – 1991. – Vol. 266, № 11. – P. 1375-1383.

10. Sitki-Green D. L., Edwards R. H., Covington M. M. et al. Biology of Epstein-Barr virus during infectious mononucleosis // J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 189, № 3. – P. 483-492.

### Сведения об авторах

Дрыганова Мария Борисовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел.: 8(391) 2201552; e-mail: mar-dryganova@yandex.ru

Мартынова Галина Петровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел.: 8(391) 2201552; e-mail: doc-martynova@yandex.ru

Куртасова Людмила Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел.: 8 (391) 2201552; e-mail: sibmed-obozenie@yandex.ru

## Антропология и этническая медицина



© СТРЕЛКОВИЧ Н. Н., МЕДВЕДЕВА Н. Н., САВЕНКОВА Т. М., КОТИКОВ А. Р.

УДК 572. 781. 66

### ОСТЕОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ФОРМЫ ТАЗА У ЖЕНЩИН ГОРОДА КРАСНОЯРСКА XVII-XVIII ВЕКОВ

Н. Н. Стрелкович, Н. Н. Медведева, Т. М. Савенкова, А. Р. Котиков

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра анатомии и гистологии человека, зав. – д. м. н., проф. Н. Н. Медведева.

**Резюме.** В статье представлены результаты изучения скелетной серии Покровского некрополя, функционировавшего на территории города Красноярска в XVII - XVIII века. Определен пол, возраст, тип телосложения женского населения прошлых веков. Изучены остеометрические параметры таза и его формы с учетом индивидуально-типологических особенностей женщин XVII-XVIII веков.

**Ключевые слова:** скелетная серия, физическое развитие, тип телосложения, пельвиометрические индексы, формы таза.

Исследование человека прошлого по его костным останкам позволяет воссоздать морфологический облик целых популяций, культурно-хозяйственный уклад их жизни, оценку состояния их здоровья, определить показатели физического развития и провести их сравнительный анализ с современным населением [5, 7]. Палеоантропологический материал дает прямую информацию о физических особенностях представителей древних популяций, их расовой

принадлежности и физическом развитии, о демографических показателях – соотношении полов, продолжительности жизни, детской смертности [14].

На основании исторических данных, женщины Красноярского острога в раннем возрасте выходили замуж, рожали и воспитывали большое число детей, вели домашнее хозяйство, работали на полях, владели разными видами ремесел [3].