

УДК [616.98:578.825.13]-053.4/71-085.373(045)

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С РЕАКТИВАЦИЕЙ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ В ФОРМЕ МОНОНУКЛЕОЗА

С.А. ХМИЛЕВСКАЯ, И.А. ЗАЙЦЕВА*

В работе дана оценка эффективности применения виферона и циклоферона у больных от 4 до 18 лет с реактивацией ЭБВ-инфекции, протекающей в форме мононуклеоза. Показано, что использование изучаемых иммунотропных средств в составе комплексной терапии способствует более быстрому регрессу основных клинико-гематологических симптомов заболевания, уменьшает выраженность эндогенной интоксикации, а также оказывает положительное влияние на течение восстановительного периода, особенно на ранних его этапах, однако не решает в полной мере всех проблем реабилитации данной категории пациентов. Применение индуктора интерферона циклоферон сопровождалось наименьшей частотой рекуррентных ОРЗ и их осложненного течения. Максимальная эффективность отмечена при использовании пролонгированного курса данного препарата.

Ключевые слова: Эпштейна-Барр вирусный мононуклеоз, реактивация инфекции, дети, виферон, циклоферон.

Лечение вирусных инфекции, несмотря на большое количество предложенных в последние годы антивирусных препаратов, остается трудной задачей. Известные ранее антигерпетички весьма многочисленны и широко варьируют по механизму действия. В целом средства для лечения герпеса составляют около 80% известных антивирусных препаратов. Однако, при всем существующем их обилии и разнообразии, заболевания этой группы остаются плохо контролируемы. Среди возможных причин данной ситуации – отсутствие радикальных способов терапии (недостижимость полного удаления вируса из организма), вариабельность чувствительности больных к используемым препаратам, а также развитие резистентности вируса к ним и др. [5].

Как известно, течение и прогноз всех герпетических инфекций в большей степени определяется функцией иммунной системы. Многими вирусами в процессе эволюции выработаны механизмы, способствующие их выживанию путем модификации эффективности иммунного ответа хозяина (молекулярная мимикрия, подавление с помощью различных механизмов IFN-системы, влияние на экспрессию молекул МНС, кодирование синтеза гомологичных цитокинов и рецепторов, которые интерферируют с их функцией и др.) [4]. Вирус Эпштейна-Барр в этом плане стоит особняком от других герпесвирусов. В ходе проведенных исследований выявлено наличие внушительного списка гомологичных ДНК и РНК последовательностей (более 150 позиций) человека и ЭБВ, свидетельствующих о длительной совместной эволюции популяций данного патогена и человека-хозяина. Гомологии с геномом человека обнаружены и у некоторых других вирусов (ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ), однако у ЭБВ их во много раз больше и касаются они наиболее важных высокоактивных генов [3,6]. Особенности иммунопатогенеза ЭБВ-инфекции способствуют его длительной персистенции в организме человека в исходе первичного инфицирования, как в форме латентной, так и хронической и медленной инфекции [1,2], в связи с этим поиск адекватных методов лечения, не только первичной ЭБВ-инфекции, но и других ее форм, является перспективным направлением в решении вопросов борьбы с социально значимыми заболеваниями, к которым относятся герпесвирусные инфекции.

Цель исследования – провести оценку эффективности комплексной терапии больных с реактивацией ЭБВ-инфекции, протекающей с формированием клиники мононуклеоза, с использованием препарата интерферона виферона и индуктора синтеза эндогенного интерферона циклоферона.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 155 больных в возрасте от 4 до 18 лет с реактивацией ЭБВ-инфекции, протекающей с клиникой мононуклеоза среднетяжелой формы. Для верификации диагноза применялись клинические, серологические и молекулярные методы диагностики. Реактивация инфекции устанавливалась при наличии IgM к вирусному корпускулярному антигену (VCA), диагностических титров IgG (оптическая плотность более 0,5) к ядерному антигену (EBNA) и положительных результатов ПЦР крови/слюны на ДНК-ЭБВ. Методом случайной выборки пациенты были рандомизированы на 4 группы. Группы были репрезентативны по полу, возрасту, срокам поступления в стационар. Группу сравнения составили 24 человека,

получавших стандартную базисную терапию, включавшую антибактериальный препарат и симптоматические средства (жаропонижающие и десенсибилизирующие препараты, местные антисептические средства для обработки рото- и носоглотки). Пациенты первой группы (50 человек) помимо стандартного лечения, в качестве иммунотропного препарата получали индуктор интерферона циклоферон в виде внутримышечных инъекций в дозе 10 мг/кг на одно введение №5 по схеме (на 1, 2, 4, 6, 8 дни лечения). Части их них (21 человек) введение циклоферона было продолжено после выписки из стационара общим курсом до 15 инъекций в той же суточной дозировке с периодичностью 1 раз в три дня. В состав комплексной терапии больных 2 группы (54 человека) был введен препарат «ВИФЕРОН» в возрастной дозировке, рекомендуемой производителем, в течение 5-8 дней. В 3 группу вошли 27 пациентов, в лечении которых на госпитальном этапе были использованы и циклоферон (10 мг/кг в/м по схеме №5) и виферон (в возрастной дозировке курсом 5-8 дней). Эффективность терапии оценивалась по регрессу клинических симптомов, динамике лабораторных показателей, а также характеру течения восстановительного периода.

При определении уровня молекул средней массы использовался метод Н.И. Габриэлян и В.И. Липатовой (1984 г.), ЦИК - метод преципитации полиэтиленгликолем. Клинико-лабораторные исследования проводились в динамике заболевания и в различные сроки катamnестического наблюдения (через 1, 3, 6, 12 месяцев после выписки). В работе также использовались показатели популяционной заболеваемости острыми респираторными заболеваниями в городе Саратов по статистическим данным Министерства здравоохранения г. Саратова. Проведенный предварительный статистический анализ относительно изучаемых клинико-лабораторных параметров позволил провести объединение детей в две возрастные группы. Первую из них составили дети до 7-летнего возраста (98 человек), вторую – старше 7 лет (57 человек).

Обработка полученных результатов выполнялась на компьютере серии Pentium, с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 и Microsoft Excel for Windows 4,0. Для описательной статистики использовали параметрические и непараметрические методы с указанием средних величин и среднеквадратичного отклонения (формат $M \pm \sigma$). Оценка различий между средними, при соблюдении условий нормальности распределения и равенства дисперсий, проводилась с помощью t-критерия. В случае сравнения средних в более чем двух группах применяли метод дисперсионного анализа ANOVA и апостериорного сравнения средних с оценкой критерия наименьшей значимости (LSD test of planned comparison). При несоблюдении условий применения параметрических методов анализа использовались непараметрические критерии: для двух независимых выборок – Колмогорова-Смирнова; для зависимых – Вилкоксона. Оценку различий категориальных данных проводили с помощью точного критерия Фишера. Критический уровень значимости исследуемых статистических критериев принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование показало, что включение в комплексную терапию препаратов интерферона и его индуктора, как в виде монотерапии так и при сочетании использовании, обладало положительным эффектом относительно ряда клинико-лабораторных показателей во всех 3 группах. Так длительность фебрилитета при их использовании сокращалась в среднем на 2,39-2,61 дней у детей до 7 лет и на 2,16-2,48 дней у детей старше 7 лет. Общая продолжительность лихорадки также значимо снижалась (на 2,73-3,72 дня в младшей возрастной группе; на 3,91-4,48 дня – в старшей). Обращало на себя внимание отсутствие статистически значимых отличий между группами с различными схемами противовирусной терапии, как в старшей, так и в младшей возрастных группах. Учитывая тот факт, что ряд симптомов у части пациентов к моменту выписки из стационара не купировался, для изучения эффективности терапии нами была проведена оценка выраженности подобных изменений к данному периоду, а также частота их регистрации (табл. 1, 2).

У детей обеих возрастных групп после курса интерферона и/или его индуктора значимо реже встречалось затруднение носового дыхания. Явления лимфоаденопатии после стандартной базисной терапии отмечены у всех детей, в то время как в 1, 2 и 3 группах данный показатель был ниже, причем если у пациентов до 7 лет различия были статистически значимыми ($p < 0,05$), то у больных старше 7 лет 1 и 2 групп могли быть рассмотрены как односторонняя тенденция, что, учитывая достаточно высокий уровень значимости статистического критерия ($p = 0,06$ и $p = 0,07$

* ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава», E-mail: meduniv@sgmu.ru

соответственно), должно приниматься во внимание.

Таблица 1

Продолжительность и выраженность основных клинических проявлений и частота остаточных явлений на момент выписки из стационара при различных методах терапии детей до 7 лет с реактивацией ЭВВ-инфекции

Показатели	Группа сравнения (n=14)	1 группа (n=32)	2 группа (n=34)	3 группа (n=18)
Продолжительность фебрилитета (дни)	4,50+2,41	1,89+2,03*	2,11+2,15*	2,04+2,23*
Общая продолжительность лихорадки (дни)	7,16+2,98	3,44+2,22*	4,43+2,71*	3,62+2,69*
Продолжительность боли в горле (дни)	4,35+2,54	3,63+1,99	3,11+2,96	2,77+2,46
Длительность наложений на миндалины (дни)	5,6+1,68	5,13+1,72	5,00+2,37	5,15+2,37
Затруднение носового дыхания (частота % (абс))	71%(10)	31%(10)*	35%(12)*	33%(6)*
Лимфоаденопатия (частота % (абс))	100%(14)	63%(20)*	71% (24)*	67%(12)*
Размеры л/узлов при выписке (см)	1,58+0,89	0,88+0,98*	1,05+0,86* ^{p=0,06}	0,90+0,74*
Гепатомегалия (частота % (абс))	93%(13)	59%(20)*	65%(22)* ^{p=0,05}	61%(11)*
Гепатомегалия (см)	2,02+0,98	1,39+0,95*	1,48+0,75*	1,40+0,73*
Спленомегалия (частота % (абс))	36%(5)	13%(4) ^{p=0,11}	15%(5) ^{p=0,11}	11%(2) ^{p=0,1}
Спленомегалия (см)	0,76+0,91	0,18+0,47*	0,29+0,92*	0,27+0,92* ^{p=0,08}
Продолжительность пребывания в стационаре (дни)	11,92+4,08	7,53+2,19*	8,26+2,76*	7,93+3,24*

Примечание: * – значимость критерия t или Фишера (двусторонний тест) <0,05 при сравнении с соответствующим показателем контрольной группы.

Помимо уменьшения частоты выявления лимфоаденопатии у детей младшей возрастной группы, к периоду ранней реконвалесценции на фоне терапии вифероном и/или циклофероном уменьшение размеров наиболее заинтересованных в патологическом процессе лимфоузлов шейной группы происходило динамичнее, чем у пациентов с традиционной терапией, причем уровень значимости используемого статистического критерия в группах использовавших индуктор интерферона или его комбинацию с вифероном был менее 0,05, а в группе с изолированным применением препарата интерферона составил 0,06. У пациентов старше 7 лет в данные сроки отмечена лишь тенденция к более быстрой динамике в группах с использованием иммуностропных препаратов.

Частота выявления гепатоспленомегалии к периоду ранней реконвалесценции значимо уменьшалась у больных младшего возраста (p<0,05), и имела тенденцию к уменьшению у пациентов старшей возрастной категории. Подобная картина наблюдалась и в отношении выявляемой спленомегалии. Степень выраженности как гепато- так и спленомегалии в обеих возрастных группах после проведения терапии была статистически ниже у детей получавших иммуностропные препараты (p<0,05).

Изменения гематологических показателей в ходе заболевания при использовании различных методов терапии носило сходный характер. Так у детей обеих возрастных групп применение иммуностропных средств способствовало более быстрому, по сравнению с группой, получавшей стандартное лечение, снижению уровня лейкоцитоза, абсолютного и относительного содержания атипичных мононуклеаров и СОЭ. Несмотря на отсутствие значимых отличий между показателями 1, 2 и 3 групп, обращало на себя внимание более динамичное изменение указанных параметров у детей, получавших индуктор интерферона как в виде монотерапии, так и в сочетании с вифероном. Изолированное использование препарата интерферона у детей до 7 лет и старше, как и в группе сравнения, сопровождалось лишь тенденцией к уменьшению СОЭ (табл. 3, 4).

Использование циклоферона и/или виферома, вследствие положительного влияния на динамику основных клинико-лабораторных параметров, отразилось на сроках пребывания пациентов с реактивацией ЭВВ-инфекции в стационаре (табл. 1,2). Как видно из представленных данных, сокращение количества койко-дней составило в среднем 3,66-4,39 у детей младше 7 лет и 2,56-3,34 – у пациентов более старшего возраста. Выбор препарата существенного влияния на данный параметр не оказывал.

Таким образом, включение в терапию интерферона и/или его индукторов способствовало более быстрому регрессу основ-

ных клинико-лабораторных проявлений заболевания, без развития каких бы то ни было побочных эффектов, что подчеркивает логическую целесообразность их применения в составе комплексной терапии эпизодов реактивации ЭВВ-инфекции, протекающих с развитием клиники мононуклеоза.

Таблица 2

Продолжительность и выраженность основных клинических проявлений и частота остаточных явлений на момент выписки из стационара при различных методах терапии детей старше 7 лет с реактивацией ЭВВ-инфекции.

Показатели	Группа сравнения (n=10)	1 группа (n=18)	2 группа (n=20)	3 группа (n=9)
Продолжительность фебрилитета	4,48+1,61	2,00+2,03*	2,32+2,11*	2,13+1,89*
Общая продолжительность лихорадки	9,11+2,49	5,2+2,37*	4,96+3,21*	4,63+2,69*
Продолжительность боли в горле	5,67+2,33	4,26+2,22	4,00+2,98	4,21+2,61
Длительность наложений на миндалины	6,57+2,61	5,89+2,25	6,33+3,85	5,93+1,86
Затруднение носового дыхания (частота % (абс))	66% (7)	22% (4)*	25%(5)*	22% (2)* ^{p=0,06}
Лимфоаденопатия (частота % (абс))	100%(10)	67% (12) ^{p=0,06}	70%(14) ^{p=0,07}	67%(4)*
Размеры л/узлов при выписке (см)	1,34+1,12	1,14+1,39	1,13+1,07	1,07+0,98
Гепатомегалия (частота % (абс))	100% (10)	72%(13)	85%(15)	77%(7)
Гепатомегалия (см)	1,68+0,98	1,00+0,82*	1,08+0,83* ^{p=0,06}	0,85+0,86*
Спленомегалия (частота % (абс))	30%(3)	11%(2)	10%(2)	11%(1)
Спленомегалия (см)	0,40+0,22	0,12+0,23*	0,18+0,21*	0,11+0,28*
Продолжительность пребывания в стационаре	11,46+3,69	8,63+3,25*	8,90+2,98*	8,12+2,91*

Примечание: * – значимость критерия t или Фишера (двусторонний тест) <0,05 при сравнении с соответствующим показателем контрольной группы.

Таблица 3

Изменения гематологических показателей у детей младше 7 лет с реактивацией ЭВВ-инфекции в динамике заболевания в зависимости от метода терапии

Показатели	Период	Группа сравнения (n=14)	1 группа (n=32)	2 группа (n=34)	3 группа (n=18)
Лейкоцитоз (Г/л)	разгар	10,89+3,45	11,5+3,23	10,77+3,84	11,23+3,56
	ранняя реконвалесценция	8,39+2,06	7,44+2,37~	8,63+2,45~	7,69+2,25~
Лимфоциты (%)	разгар	47,51+14,69	45,60+17,87	51,12+16,82	47,81+11,35
	ранняя реконвалесценция	62,80+13,52~	58,59+14,89~	59,58+10,41~	60,04+9,52~
Лимфоциты (Г/л)	разгар	5,18+2,04	5,29+2,69	5,39+2,29	5,24+2,27
	ранняя реконвалесценция	5,32+1,25	4,25+1,85*	5,06+2,06	4,68+2,17
Атипичные мононуклеары (%)	разгар	6,91+6,54	6,78+8,94	7,13+6,02	7,14+6,4
	ранняя реконвалесценция	5,76+4,18	1,50+2,66*~	2,43+3,46*~	1,76+3,21*~
Атипичные мононуклеары (Г/л)	разгар	0,74+0,89	0,77+0,72	0,76+0,82	0,80+0,78
	ранняя реконвалесценция	0,47+0,41	0,11+0,18*~	0,24+0,27*~	0,13+0,15*~
СОЭ (мм/ч)	разгар	20,00+13,37	20,85+10,22	21,07+12,21	23,88+9,27
	ранняя реконвалесценция	16,09+10,72	10,69+7,90*~	18,25+11,49	9,50+7,08*~

Примечание: * – значимость критерия t или Фишера <0,05 при сравнении с показателями контрольной группы. ~ – значимость критерия t или Фишера <0,05 при сравнении с показателями при поступлении в стационар.

Помимо анализа изменений клинико-лабораторных показателей, у части детей (46 человек) было проведено исследование влияния иммунокорректирующей терапии на некоторые параметры, характеризующие эндогенную интоксикацию (МСМ и ЦИК). После предварительных статистических расчетов, не выявивших значимых отличий между изучаемыми показателями в группах с различными иммуностропными препаратами, было проведено объединение этих пациентов в единую группу с противовирусной терапией. Полученные данные свидетельствовали о положительном влиянии циклоферона и виферома на динамику показателей МСМ и ЦИК на этапе их непосредственного использования, однако в

последующие сроки, несмотря на сохраняющиеся тенденции, значимость различий между группами терялась, что свидетельствовало о нестабильности их влияния на данные параметры (табл. 5, 6).

Таблица 4

Изменения гематологических показателей у детей старше 7 лет с реактивацией ЭВБ-инфекции в динамике заболевания в зависимости от метода терапии

Показатели	Период	Группа сравнения (n=10)	1 группа (n=18)	2 группа (n=20)	3 группа (n=9)
Лейкоцитоз (Г/л)	разгар	9,12+2,22	9,92+3,34	9,29+2,96	9,26+3,77
	ранняя реконвалесценция	7,88+1,62	7,73+2,68~	7,47+2,94~	7,42+2,51~
Лимфоциты (%)	разгар	54,00+12,68	51,92+16,14	51,88+13,58	53,86+12,92
	ранняя реконвалесценция	63,00+15,32	59,5+15,34	60,86+14,96	61,07+10,79
Лимфоциты (Г/л)	разгар	5,23+1,75	5,67+2,21	5,02+2,06	5,21+1,80
	ранняя реконвалесценция	4,96+2,05	4,66+2,18	4,57+2,08	4,56+1,51
Атипичные мононуклеары (%)	разгар	7,42+7,51	7,55+7,38	7,92+6,49	8,33+6,52
	ранняя реконвалесценция	5,33+3,27	2,55+2,65*~	3,13+2,92*~ ^{p=0,07}	3,00+2,15*~ ^{p=0,08}
Атипичные мононуклеары (Г/л)	разгар	0,76+0,76	0,85+0,86	0,78+0,75	0,82+0,79
	ранняя реконвалесценция	0,40+0,38	0,19+0,29~	0,24+0,33~	0,22+0,24~
СОЭ (мм/ч)	разгар	20,11+11,96	20,15+10,40	20,44+8,89	23,02+7,40
	ранняя реконвалесценция	19,5+10,46	11,33+6,73*~	16,80+8,31	11,84+8,53*~ ^{p=0,10}

Примечание: * – значимость критерия t или Фишера <0,05 при сравнении с показателями контрольной группы. ~ – значимость критерия t или Фишера <0,05 при сравнении с показателями при поступлении в стационар.

Таблица 5

Изменение уровня МСМ у детей с реактивацией ЭВБ-инфекции в динамике заболевания и ходе катamnестического наблюдения в зависимости от возраста и вида терапии (M+σ) (опт. ед)

период	Группа сравнения (n=16)		Группа с противовирусной терапией (n=30)	
	До 7 лет (n=6)	Старше 7 лет (n=10)	До 7 лет (n=12)	Старше 7 лет (n=18)
	Разгар	0,356+0,0762	0,358+0,0764	0,354+0,0784
Ранняя реконвалесценция	0,357+0,0763	0,358+0,0764	0,358+0,0752	0,270+0,0596*~
	0,291+0,0684	0,326+0,0478	0,252+0,0689~	0,282+0,0489*~
Через 3 месяца	0,279+0,0699	0,329+0,0651	0,258+0,0702	0,308+0,0622~
	0,310+0,0710	0,288+0,0699	0,258+0,0538	0,289+0,0706
Через 6 месяцев	0,262+0,0544	0,324+0,0719	0,277+0,0662	0,267+0,0658
	0,274+0,0569	0,289+0,0573	0,260+0,0521	0,267+0,0658
Через 1 год	0,283+0,0578	0,264+0,0608	0,264+0,0608	0,264+0,0608

Примечание: * – значимость различий при p<0,05 при сравнении с соответствующим показателем группы сравнения аналогичного возраста; ~ – значимость различий при p<0,05 при сравнении с показателем предшествующего периода.

Таблица 6

Изменение уровня ЦИК у детей с реактивацией ЭВБ-инфекции в динамике заболевания и ходе катamnестического наблюдения в зависимости от возраста и вида терапии (M+σ) (усл. ед)

период	Группа сравнения (n=16)		Группа с противовирусной терапией (n=30)	
	До 7 лет (n=6)	Старше 7 лет (n=10)	До 7 лет (n=12)	Старше 7 лет (n=18)
	Разгар	115+29,4	95+26,1	118+27,7
Ранняя реконвалесценция	103+29,0	96+28,7	107+29,4	77+29,8~
	124+21,5	96+28,7	98+20,1*~	77+29,8~
Через 3 месяца	107+29,53	89+30,2	85+28,3*	69+26,4
	108+26,7	89+30,2	92+21,9	78+27,1*
Через 6 месяцев	96+30,4	82+31,2	72,4+28,9	66+28,9
	92+29,8	82+31,2	82+26,1	66+28,9
Через 1 год	86+31,1	84+32,9	74+26,2	70+30,5
	82+24,8	84+32,9	74+26,2	70+30,5

Примечание: * – значимость различий при p<0,05 при сравнении с соответствующим показателем группы сравнения; ~ – значимость различий при p<0,05 при сравнении с показателем предшествующего периода.

Для оценки влияния используемых иммуностропных средств на течение восстановительного периода нами был проведен анализ интегральной частоты остаточных явлений, в результате

которого были обнаружены максимальные отличия между группами использовавшими иммунные препараты и контрольной группой в течение первых месяцев после выписки из стационара. С увеличением сроков наблюдения различия уменьшались, как у детей младше 7 летнего возраста, так и старше 7 лет (рис. 1).

Наличие и выраженность иммунной дисфункции у детей, перенесших эпизод реактивации инфекции, оценивались по уровню заболеваемости респираторными инфекциями и наличию рецидивов в восстановительном периоде. Наряду с данными показателями рассматривалась частота осложненного течения ОРЗ (табл. 7).

Таблица 7

Особенности восстановительного периода (12 месяцев) у детей после эпизода реактивации инфекции в зависимости от метода терапии

признак	До 7 лет (n=98)					Старше 7 лет (n=57)					всего с п/в терапией n=47
	С n=14	Ц n=32	В n=34	Ц+В n=18	всего с п/в терапией n=84	С n=10	Ц n=18	В n=20	Ц+В n=9		
Рецидивы	36% (5)	9% (3)*	15% (5)	5% (1)* ^{p=0,06}	11% (9)*	30% (3)	17% (3)	25% (5)	22% (2)	21% (10)* ^{p=0,007}	
ОРЗ (общее число случаев)	71	89	132	52	273	49	44	62	18	124	
Число случаев ОРЗ на 1 ребенка	5,1+2,14 #	2,8+1,96 * # ~	3,9+1,64 * #	2,9+1,72 * # ~	3,3+1,85 * #	4,9+2,05 #	2,4+1,89 * #	3,1+1,73 * #	2,0+1,54 *	2,6+1,81 * #	
Число случаев ОРЗ на 1 ребенка в популяции	1,84					1,32					
Осложненное течение ОРЗ	55(39)	12%(11)* ~	39%(52)*	15%(8)* ~	26%(71)*	35%(17)	9%(4)* ~	27%(17)	11%(2)* ^{p=0,07}	19%(23)*	

Примечание: С – группа сравнения; Ц – группа получавшая циклоферон; В – группа получавшая виферон; Ц+В – группа получавшая циклоферон и виферон одновременно; * – значимость критерия Фишера или t менее 0,05 при сравнении с соответствующим показателем группы сравнения аналогичного возраста; # – значимость критерия t менее 0,05 при сравнении с популяционным показателем; ~ – значимость критерия t или Фишера менее 0,05 при сравнении с показателем группы, получавшей виферон, аналогичного возраста.

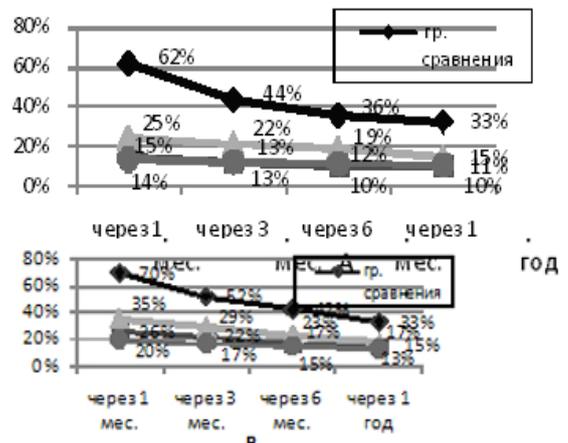


Рис. 1. Динамика интегральной частоты остаточных явлений у детей младше 7 лет с реактивацией ЭВБ-инфекции в зависимости от метода терапии. А – дети до 7 лет; В – дети старше 7 лет

Как видно из представленных данных использование интерферона и/или его индукторов у детей в периоде реактивации ЭВБ-инфекции способствовало более гладкому течению восстановительного периода, особенно на ранних его этапах, однако не решало в полной мере всех проблем реабилитации данной категории пациентов. Через год после заболевания у 27% (23) детей до 7 лет и 30% (14) – старше 7 лет, несмотря на иммунокоррекцию в остром периоде, сохранялись различные остаточные явления. Количество рецидивов значительно уменьшалось только у детей

младше 7 лет получавших индуктор интерферона, в то время как у пациентов других групп, имелась лишь тенденция к их урежению после использования данных препаратов.

Обращали на себя внимание различия касающиеся частоты острых респираторных инфекций в катамнестическом периоде у пациентов изучаемых групп. Число случаев ОРЗ на одного ребенка в 1, 2 и 3 группах уменьшалось в 1,3-1,8 раз у детей до 7 лет и в 1,6-2,4 раза у пациентов старше 7 лет, при сопоставлении с группой сравнения. Причем при монотерапии вифероном частота респираторных инфекций приближалась к таковой у пациентов со стандартным лечением, значимо превышая в младшей группе показатели детей, получавших циклоферон. Несмотря на положительное влияние индукторов интерферона, заболеваемость оставалась выше популяционной, однако значимо снизилось количество случаев осложненного течения заболевания, как при сравнении с показателями детей со стандартным лечением, так и с изолированным использованием виферона (табл. 7).

При проведении дифференцированного анализа влияния различной продолжительности курсов циклоферона на динамику остаточных явлений и выраженность клинических проявлений иммунодефицита у детей, перенесших реактивацию ЭБВ-инфекции, обнаружено, что пролонгация курса терапии данным препаратом в постгоспитальном периоде до 15 инъекций в целом, способствует значительно улучшению результативности лечения. При использовании подобной схемы купирование остаточных явлений происходит более динамично, период реконвалесценции отличается более гладким течением, практически не отмечается случаев ОРЗ с бактериальными осложнениями, что позволяет рассматривать использование пролонгированного курса циклоферона, как наиболее оптимальный метод терапии пациентов с данной патологией.

Подобные наблюдения свидетельствуют в пользу необходимости дифференцированного подхода к разработке долгосрочной программы реабилитации пациентов с признаками реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции, с рассмотрением вопроса о пролонгированных и повторных курсах индукторов интерферона или их комбинации с препаратами интерферонов, как наиболее оптимальных фармакотерапевтических средств в борьбе с персистенцией вируса в организме.

Выводы: 1. Использование препарата интерферона «Виферон» и/или индуктора синтеза эндогенных интерферонов циклоферона в составе комплексной терапии детей с реактивацией ЭБВ-инфекции, протекающей в форме мононуклеоза способствует более быстрому регрессу основных клинико-гематологических симптомов заболевания, сокращая сроки пребывания в стационаре вне зависимости от выбора (вида) препарата.

2. Применяемые иммуностимулирующие средства оказывают влияние на выраженность эндогенной интоксикации, что проявляется в более значимом снижении уровня в крови ее маркеров (МСМ и ЦИК) по сравнению со стандартным лечением.

3. Терапия циклофероном и/или вифероном больных с реактивацией ЭБВ-инфекции способствует более гладкому течению восстановительного периода, особенно на ранних его этапах, однако не решает в полной мере всех проблем реабилитации данной категории пациентов. Использование индуктора интерферона предпочтительнее ввиду более выраженного влияния на частоту рекуррентных ОРЗ и их осложненного течения, особенно у детей младше 7 лет. Максимально эффективным является использование пролонгированного курса циклоферона.

Литература

1. Белозеров Е.С. Болезни герпесвирусной группы: уч. пособие. Элиста: Джангар, 2005. 64 с.
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. Санкт-Петербург. 2006. С. 302.
3. Купчинский Р.А. Вирус Эпштейн-Барр содержит ДНК-последовательности высокомолекулярные многим важнейшим генам и мРНК-человека. / Журн. эвол. биохим. и физиол. №1, 1994, с. 158-160.
4. Ройт А., Бостомф Дж., Мейл Д. Иммунология. М.: «Мир», 2000. 308 с.
5. Романцов М.Г. ВИЧ-инфекция. // М.Г. Романцов, Л.Г. Горячева, А.А.В. Коваленко // Противовирусные и иммуностимулирующие препараты в детской практике. Санкт-Петербург, 2008. С. 63–75.

6. Hajjar D. P. Viral pathogenesis of atherosclerosis, Impact of molecular mimicry and viral genes // Am. J. Phat. 1991. V.139. №6. P.1195–1211.

USING IMMUNOTROPIC DRUGS IN PATIENTS WITH REACTIVATED EPSTEIN – BARR VIRUS INFECTION IN THE FORM OF MONONUCLEOSIS

S.A. KHMILEVSKAYA, I.A.ZAYTSEVA

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky,
Department of Children's Infectious Diseases

The article evaluates effectiveness of administration of Viferon and Cycloferon in patients between 4 and 18 years of age with reactivated EBV infection in the form of mononucleosis. Administration of these immunotropic drugs in complex therapy was found to facilitate faster amelioration of basic clinical hematological symptoms of the disease, reduce intensity of endogenous intoxication as well as produce positive impact on the course of the rehabilitation period, especially at its earlier stages, which however does not completely solve all the rehabilitation problems of such patients. Administration of interferon inductor Cycloferon has been associated with a lesser frequency of recurrent acute respiratory diseases and related complications. Maximal effectiveness has been reached in prolonged courses of the drug.

Key words: Epstein-Barr Virus Mononucleosis, children, reactivation of infection, Viferon, Cycloferon.

УДК 62-183.4

ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОВИДЕОХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ ЭХИНОКОККОЗА ЛЕГКИХ

Ш.И. КАРИМОВ, Н.Ф. КРОТОВ, У.Б. БЕРКИНОВ*

Аналізу подвергнуты результаты обследования и лечения 232 больных эхинококкозом легких. Использование малоинвазивных технологий в хирургическом лечении больных эхинококкозом позволило избежать обширных травматических доступов, способствовало ранней активизации больных и уменьшило сроки их реабилитации.

Ключевые слова: эхинококкоз легких, торакокопическая эхинококкэктомия, видеоассистированная эхинококкэктомия.

Эхинококкоз (Э) достаточно распространенное заболевание во всем мире. Об этом свидетельствует факт того, что при ВОЗ организован центр сотрудничества по Предотвращению и Лечение Эхинококка Человека [6]. К большому сожалению, Узбекистан относится к числу стран эндемичных в отношении этого заболевания. Так по данным республиканской СЭС в 2004 году зарегистрировано 1553 случая Э. Количество же выполняемых операций по поводу этого заболевания колеблется от 1 до 1,5 тыс. в год [1,3]. Впрочем, Э становится проблемой не только у нас в стране. Так в России по данным Госсанэпиднадзора МЗ РФ за 2001 год зарегистрировано 750 случаев (т.е. 1 случай на 200 тыс. населения). И это заболевание уверенно шагает по Западной и Восточной Европе [5].

Как известно, традиционным методом лечения Э является хирургический, имеющий недостатки традиционного лечения этого заболевания: травматизация при выполнении доступа; поздняя активизация; длительное и частое обезболивание; продолжительный госпитальный период; длительный реабилитационный период; косметические дефекты [2]. Во многих случаях, торакотомные или лапаротомные доступы по травматичности значительно превышают само вмешательство на органах, пораженных эхинококком. Внедрение эндоскопической хирургии, как показывает практика ее применения при других заболеваниях, позволяет избежать таких несоответствий [4]. Возможности таких вмешательств в лечении Э легких основывается на нашем опыте применения малоинвазивных вмешательств.

Материалы и методы исследования. За период с 1995 по 2009 годы в хирургической клинике Ташкентской медицинской академии малоинвазивные вмешательства при Э легких выполнены у 232 больных, распределение по полу, перенесших малоинвазивные вмешательства, показало большую частоту этого заболевания у женщин. Так среди оперированных было 98 (42,2%) мужчин и 134 (57,8%) женщин.

Э чаще встречался у больных в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст пациентов – 33,8±4,3 лет), то есть в период наибольшей трудовой деятельности. Среди анализируемых пациентов

* Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Сабир-Рахимовский район, ул. Фароби 2, ulugbek_b@mail