

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНДУКТОРА ИНТЕРФЕРОНА У БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ



Нарзуллаев Нуриддин Умарович, Келдиёрова Зилола Дониёровна, Мирзоева Мехринисо Ризоевна
Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

ЮҚУМЛИ МОНОНУКЛЕОЗЛИ БЕМОРЛАРДА ИНТЕРФЕРОН ИНДУКТОРИНИНГ САМАРАДОРЛИГИНИ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК БАҲОЛАШ

Нарзуллаев Нуриддин Умарович, Мирзоева Мехринисо Ризоевна, Келдиёрова Зилола Дониёровна
Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE INTERFERON INDUCER IN CHILDREN WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

Narzullaev Nuriddin Umarovich, Mirzoeva Mehryniso Rizojevna, Keldierova Zilola Doniyorovna
Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: evovision@bk.ru

Резюме. Интерферон индуктори 25 ёшидаги болалар учун 4 йил давомида ЭБВ инфекциясидан келиб чиққан юқумли моноклеоз билан умумий қабул қилинган 14 патогенетик терапия мажмуасига киритилган. Ҳар бир инсон касаллиқнинг ўртача оғир шаклига эга бўлиб, у энг аниқ клиник қўриниши билан тавсифланади. ЭБВ беморларнинг комплекс даволашида интерферон индукторидан фойдаланиши қон ҳужайралари IL-2 синтезини рағбатлантиради, бу беморларда аралаш TL/T2 тури иммун жавоб тезроқ шаклланишига олиб келади IL-6, камайтиради.

Калит сўзлар: болалар, циклоферон, юқумли моноклеоз, Эпштейн-Барр вируси.

Abstract. The interferon inducer is included in the complex of generally accepted pathogenetic therapy for infectious mononucleosis caused by EBV infection for children under the age of 25 for 4 years. Each person has a moderately severe form of the disease, characterized by the most pronounced clinical picture. The use of an interferon inducer in the complex treatment of EBV patients stimulates the synthesis of blood cells IL-2, reduces IL-6, which leads to a faster formation of a mixed type TL/T2 immune response in these patients.

Key words: children's, Cycloferon, infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus.

Лечение больных инфекционным моноклеозом по единодушному мнению практикующих врачей является сложной задачей [2,10]. Это объясняется разнообразием клинических проявлений, основу которых составляет лимфопролиферативный синдром, проявляющийся лимфаденопатией, тонзиллитом, гепатоспленомегалией. После первичного инфицирования герпесвирусами наблюдается персистенция их в организме. Она может клинически ничем не проявляться, однако возможна реактивация герпесвирусов, ведущая к развитию различных клинических форм, таких как хроническая рецидивирующая герпесвирусная инфекция, онкологический лимфопролиферативный процесс, аутоиммунные

заболевания, синдром хронической усталости [4, 9].

Как было показано в обзоре литературы, противовирусная терапия инфекционного моноклеоза значительного распространения не получила [6,11]. Оснований для этого несколько. Во-первых, легкие и частично среднетяжелые формы болезни часто самолимитируются, что свойственно многим вирусным инфекциям, и нужды в применении противовирусной терапии нет. Во-вторых, пациенты с тяжелой формой болезни чаще госпитализируются в поздние сроки болезни, когда присоединяется вторичная бактериальная инфекция и применение антибактериальной терапии является основным в лечении инфекционного моноклеоза.

Иммунные нарушения при инфекционном мононуклеозе носят комплексный характер, они касаются как клеточного, так и гуморального звена иммунитета, влекут за собой утяжеление течения, учащение осложнений заболевания, что отражает суть инфекционного мононуклеоза, как болезни иммунной системы [8]. Поэтому важным направлением в терапии вирусных инфекций, инфекционного мононуклеоза в частности, является коррекция нарушений иммунного статуса. Этому способствует применение иммуномодуляторов, в том числе индукторов эндогенных интерферонов. Из потенциальных индукторов интерферона лишь единичные оказались пригодными для клинического применения [1,7].

Одним из достаточно изученных и апробированных препаратов является индуктор интерферона - циклоферон, эффективность которого доказана при вирусных гепатитах, кишечных инфекциях, герпетических инфекциях, острых респираторных заболеваниях и других инфекциях, сопровождающихся вторичным иммунодефицитом [3]. Сообщается о применении этого препарата при инфекционном мононуклеозе, вызванном ВЭБ-инфекцией, где авторы в качестве контроля эффективности отмечают выраженную положительную динамику клинических симптомов, нормализацию иммунных комплексов и более благоприятное течение периода реконвалесценции [5,9]. Изучение действия иммуностропного препарата при инфекционном мононуклеозе в зависимости от этиологического фактора не проводилось.

Цель исследования: Изучение биологической эффективности индуктора эндогенного интерферона определило его привлекательность для осуществления нами иммунокоррекции среднетяжелых форм инфекционного мононуклеоза ВЭБ этиологии.

Материалы и методы: В нашей работе у 48 детей мы применяли комплексную терапию с включением индуктора интерферона-а «Циклоферон». «Циклоферон» (Cycloferon) - индуктор интерферона производства «Полисан» НТФ ООО, в состав которого входят кислота акридонуксусная 150 мг, N-метилглюкамин, вспомогательные вещества: метилцеллюлоза, кальций стеариновоокислый. Циклоферон является низкомолекулярным индуктором раннего синтеза интерферонов иммунокомпетентными клетками - макрофагами и Т-, В- лимфоцитами, нейтрофилами. В лейкоцитах периферической крови индуцирует синтез 2500 ЕД/мл интерферона. В тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, циклоферон индуцирует высокий уровень интерферона (сохраняется в течение 72 часов), который оказывает

противовирусный эффект. Циклоферон способствует коррекции иммунной системы, как в случае иммунодефицитов, так и при аутоиммунных состояниях. Циклоферон применяют внутримышечно, внутривенно и перорально один раз в сутки. Суточная доза составляет 6-10 мг/кг массы тела, по мере необходимости проводят повторные курсы. Мы применяли таблетированную форму циклоферона в дозах: детям 4-7 лет - по 150 мг (1 таблетка), 7-10 лет - 300 мг (2 таблетки), 10-14 лет - 450 мг (3 таблетки) 1 раз в день за 30 минут до еды по базовой схеме на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20-й день болезни. Лечение начинали в острый период.

Дети группы сравнения (64 человека) получали только «традиционную» терапию, включающую в себя противовирусную и симптоматическую. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, полу и группам здоровья.

Результаты и их обсуждения: Результаты наших исследований клеточного и гуморального иммунитета у больных инфекционным мононуклеозом определяют показания для включения в комплекс терапии иммуностропные средства. Основанием для этого служат следующие выявленные факты нарушений цитокиновой регуляции и дезорганизации иммунной системы у большинства больных инфекционным мононуклеозом:

- дефицит ИЛ-2, являющегося фактором роста для всех субпопуляций Т- лимфоцитов, в ранние сроки болезни;

- повышение ИЛ-6, осуществляющего регуляцию процессов созревания антителопродуцирующих клеток из В-лимфоцитов и самой продукции иммуноглобулинов;

- гиперпродукция ИЛ-8, важнейшей биологической функцией которого является высочайшая активность хемоаттрактанта для нейтрофилов, базофилов.

Индуктор интерферона был включен в комплекс общепринятой патогенетической терапии 25 больным инфекционным мононуклеозом, вызванным ВЭБ-инфекцией (1 группа). Дети были в возрасте с 4 до 14 лет. У всех больных была диагностирована среднетяжелая форма болезни, которая характеризовалась наиболее четкими клиническими проявлениями. Дети получали таблетированную форму индуктора интерферона из расчета: детям 4-7 лет - по 150 мг (1 таблетка), 7-10 лет - 300 мг (2 таблетки), 10-14 лет - 450 мг (3 таблетки) 1 раз в день, за 30 минут до еды, по базовой схеме: на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20-й день болезни (обычно со второго дня начала лечения в

стационаре). В случае ранней выписки рекомендовалось окончить курс приема препарата в амбулаторных условиях.

В группу сравнения (2 группа) вошло 30 детей, получавших общепринятую терапию без применения иммуностропного препарата. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, группам здоровья.

Кроме клинического наблюдения до начала лечения, в процессе и после лечения проводилось лабораторное исследование клинических и биохимических показателей крови, а так же иммунологических параметров. Сроки тестирования были абсолютно идентичны в двух группах больных: 1-е исследование проводилось на 23 день болезни, 2-е исследование - на 15-16 день болезни.

Как следует из таблицы на фоне применения иммуностропного препарата в комплексном лечении инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ-инфекцией, наибольший клинический эффект был замечен при исследовании динамики наиболее распространенных симптомов. Так, гипертермия в исследуемой группе детей регистрировалась в среднем $5,2 \pm 1,3$ ($P < 0,01$) дней, гнойные налеты на миндалинах $4,8 \pm 0,8$ дней, нарушение носового дыхания - $5,3 \pm 0,9$ дней ($P < 0,01$). Так же отмечалась положительная динамика при спленомегалии, тенденция к уменьшению размеров органа наблюдалась на $4,2 \pm 0,8$ день в случае среднетяжелого течения ($p < 0,01$) при использовании индуктора интерферона.

Динамика таких клинических признаков, как лимфаденопатия и гепатомегалия в зависимости от методов терапии менялась незначительно. Однако прослеживалась положительная тенденция при назначении иммуностропного препарата, выражающаяся в более быстром снижении клинических признаков заболевания. Через один месяц, от начала лечения, лимфоузлы нормализовались у 13 (52,0%) больных, получавших интерферонотерапию. Размеры печени достигали нормы к окончанию срока лечения у 11 (44,0%) пациентов 1 группы и у 8 (26,7%) больных детей 2 группы.

При исследовании уровней цитокинов в сыворотке крови больных ВЭБ-инфекцией (рис. 13) установлено, что их динамика характеризовалась повышением IL-6 и IL-8 ($P < 0,01$) и некоторым снижением концентрации IL-2 ($p > 0,05$), которая мало отличалась от значений, зарегистрированных у здоровых доноров.

Изменение концентраций этих пептидов, в зависимости от применяемой терапии, оказалось однонаправленным, но разной интенсивности. Так, при включении в лечение индуктором интерферона, уровень IL-2 увеличивался до $54,4 \pm 3,8$ пг/мл ($P < 0,01$), тогда как в группе больных, получавших только традиционную терапию, зафиксирована меньшая интенсивность роста ($39,4 \pm 5,1$ пг/мл, $P < 0,01$). Так же у пациентов первой группы при интерферонотерапии отмечалось существенное снижение уровня IL-6 и IL-8 (в 12,1 раза и в 4,9 раза соответственно, $p < 0,01$). Тогда, как у больных, получавших традиционную терапию, содержание IL-8 снижалось менее значительно - в 3,9 раза, IL-6 - в 10 раз.

Известно, что патогенетическое значение имеет не столько факт усиления или снижения продукции отдельных цитокинов, сколько соотношение альтернативных пулов - про- и противовоспалительных цитокинов [128]. В связи с этим был рассчитан коэффициент соотношения уровней IL-2 и IL-6 у больных обеих групп. При первом исследовании он оказался ниже уровня здоровых детей в 14,9 раза, но на фоне применения индуктора интерферона была зарегистрирована тенденция к его повышению до $4,2 \pm 0,4$ ($p < 0,001$). Данный показатель был достоверно ниже, чем у больных, получающих традиционную терапию в динамике наблюдения ($4,2 \pm 0,4$ и $5,2 \pm 0,5$, соответственно, $p < 0,01$).

Таким образом, применение индуктора интерферона в комплексной терапии больных ВЭБ стимулирует синтез клетками крови IL-2, снижает IL-6, что приводит к более быстрому формированию смешанного Th1/Th2 типа иммунного ответа у данных больных.

Таблица 1. Продолжительность некоторых клинических симптомов инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ-инфекцией в зависимости от вида терапии

Симптом	Продолжительность (дни)		P
	1 группа (n=25)	2 группа (n=30)	
Лихорадка	$5,2 \pm 1,3$	$9,8 \pm 1,6$	$< 0,01$
Гнойные налеты на миндалинах	$4,8 \pm 0,8$	$7,2 \pm 1,3$	$< 0,01$
Лимфаденопатия	$5,3 \pm 1,3$	$5,6 \pm 1,6$	$> 0,05$
Нарушение носового дыхания	$5,3 \pm 0,9$	$7,9 \pm 0,9$	$< 0,01$
Гепатомегалия	$5,4 \pm 1,1$	$6,1 \pm 1,5$	$> 0,05$
Спленомегалия	$4,2 \pm 0,8$	$6,4 \pm 1,2$	$< 0,01$

Собственный эффект иммуномодулятора у больных ВЭБ рассчитан по формуле Земскова А.М. (1993) и составил 80,7%.

Выводы: Таким образом, включение индуктора интерферона в терапию больных инфекционным мононуклеозом способствует нормализации исследуемых показателей: повышению содержания сывороточного ИЛ-2 (тенденция к восполнению дефицита и воспроизведению биологической активности ИЛ-2), снижению ИЛ-6 и ИЛ-8, что указывает на подавление Th2 иммунного ответа и активацию цитокинов Th1 клеточного ответа и более выраженной положительной динамике клинических симптомов при лечении инфекционного мононуклеоза ВЭБ этиологии у детей и более благоприятному течению периода реконвалесценции.

Литература:

1. Авдеева., Намитков Х.А., Полянский А.В. Особенности современного течения инфекционного мононуклеоза у детей // Инфекц.болезни. - 2012. -Т.7, №2. - С. 22-25.
2. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Волкова А.В. Показатели адаптивного иммунитета у детей с инфекционным мононуклеозом, обусловленным вирусом Эпштейна–Барра // Кубанский научный медицинский вестник - 2012. - №2. - С. 30-33.
3. Баранова И. П. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза в зависимости от возраста и этиологии заболевания // Детские инфекции. - 2010. - Т. 9. - № 4. - С. 25-27.
4. Баранова И. П. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза в зависимости от возраста и этиологии заболевания // Детские инфекции. - 2010. - Т. 9. - № 4. - С. 25-28.
5. Баранова И. П., Курмаева Д. Ю. Клинико-лабораторная характеристика гепатита при инфекционном мононуклеозе // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2012. - № 2 (22). - С. 26-32.
6. Баранова И. П., Курмаева Д. Ю., Лесина О. Н. Диагностическое значение клинико-лабораторных признаков инфекционного мононуклеоза // Детские инфекции. - 2013. - Т. 12. - № 3. - С. 51-55.
7. Narzullaev N.U.Characterization of cytokines in hiv-infected people children with acute rhinosinusitis // Evrasian Scientific Herald. - 2022.- Vol.5.P.127-129
8. Narzullaev N.U Mycoses in the structure of opportunist of middle ear infections in hiv-infected children // Middle evropean scientific bulletin.2022.- P.211-212
9. Narzullaev N.U. Fregvency of occurrence of the exudative average otitis at the HIV-infected children // International scientific and practical conference. ADTI. - 2019. - pp. 232-240.
10. Келдиёрова З.Д. Иммунологические особенности инфекционного мононуклеоза эпштейна-барр-вирусной этиологии у детей // Новый день в медицине. - Бухоро - 2021. - №2 (34). - С. 231-234.
11. Келдиёрова З.Д. Состояние иммунной системы у детей с инфекционным мононуклеозом и обоснование иммунокорректирующей терапии // Central Asian Journal Of Medical and Natural Sciences.
- 12.Keldiyorova Z.D. State of the immune system in children with infectious mononucleosis // New day in medicine. – Бухоро, 2021. - №1 (33). - С. 283-286

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНДУКТОРА ИНТЕРФЕРОНА У БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ

Нарзуллаев Н.У., Келдиёрова З.Д., Мирзоева М.Р.

Резюме. Индуктор интерферона был включен в комплекс общепринятой патогенетической терапии 25 детям в возрасте с 4 до 14 лет инфекционным мононуклеозом, вызванным ВЭБ-инфекцией. У всех была диагностирована среднетяжелая форма болезни, которая характеризовалась наиболее четкими клиническими проявлениями. применение индуктора интерферона в комплексной терапии больных ВЭБ стимулирует синтез клетками крови ИЛ-2, снижает ИЛ-6, что приводит к более быстрому формированию смешанного Th1/Th2 типа иммунного ответа у данных больных.

Ключевые слова: дети, циклоферон, инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейн-Барр.