

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ

И. П. Баранова¹, Д. Ю. Курмаева²

126 детей от 4 до 7 лет с инфекционным мононуклеозом получали базовую терапию в комбинации с неспецифическими противовирусными препаратами. Показана одинаковая терапевтическая эффективность циклоферона и генферона лайт при включении их в комплексное медикаментозное лечение инфекционного мононуклеоза у детей. Использование циклоферона 10 мг/кг внутримышечно однократно в течение 10 сут предотвращает развитие частых ОРВИ в периоде реконвалесценции.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз; вирус Эпштейна-Барр; цитомегаловирус; циклоферон; генферон лайт

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) является актуальной проблемой инфекционной патологии в связи с ростом заболеваемости, преимущественно у детей, полиэтиологичностью, выраженным полиморфизмом клинических проявлений, полиорганностью поражений, возможностью формирования хронического течения и иммунодефицитного состояния. Несмотря на большое количество предложенных в последние годы противовирусных препаратов, лечение инфекционного мононуклеоза остается трудной задачей [5]. Принципами терапии ИМ являются комплексный характер, применение этиотропных препаратов, непрерывность, длительность и преемственность лечебных мероприятий, контроль клинико-лабораторных показателей [7].

В настоящее время в комплексной терапии ИМ широко применяются препараты интерферонов и индукторов интерферонов. Интерфероны относятся к цитокинам, представлены семейством белков, обладающих антивирусной, иммуномодулирующей, противоопухолевой и другими видами активности [2]. В РФ разрешен к применению у детей препарат рекомбинантного интерферона α -2 β в форме ректальных суппозиториях – генферон лайт [4]. Индукторы интерферона представляют собой “пестрое” семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений. Индукторы интерферона не обладают антигенностью, синтез эндогенных интерферонов сбалансирован, что снижает вероятность развития побочных эффектов [6]. В детской практике широко применяется современное отечественное лекарственное средство циклоферон (метилглюкамин акридонатацетат). Включение циклоферона в схему лечения инфекционного мононуклеоза у детей приводит к активации иммунитета и, как результат, более быстрому прекращению активной репликации вируса, а следовательно, предупреждает возможность развития хронической формы заболевания [1, 3].

¹ Кафедра инфекционных болезней (зав. – проф. И. П. Баранова) ГБОУ ДПО “Пензенский институт усовершенствования врачей” Министерства здравоохранения Российской Федерации, 440060, Пенза, ул. Стасова, 8А.
E-mail: giuv@sura.ru

² ГБУЗ “Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи”, 440052, Пенза, ул. Куйбышева/Красная, 33а/23.
E-mail: svmp@penzadom.ru

До настоящего времени нет единого мнения по вопросу этиотропного лечения инфекционного мононуклеоза. В связи с этим представляет интерес сравнительное исследование эффективности препаратов “циклоферон для инъекций” и “генферон лайт” (ректальные суппозитории) в терапии этого заболевания. Цель исследования – сравнить эффективность неспецифических противовирусных средств, при включении их в комплексную медикаментозную терапию инфекционного мононуклеоза у детей.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 126 детей в возрасте от 4 до 7 лет (мальчиков – 67, девочек – 59). Серологическую диагностику осуществляли методом ИФА для определения в крови маркеров Эпштейн-Барр вирусной инфекции (IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, авидность) и цитомегаловирусной инфекции (IgM, IgG, авидность); определяли ДНК-EBV, ДНК-CMV методом ПЦР; проводили стандартные лабораторные и инструментальные исследования. Применяли непараметрический сравнительный анализ эффективности лечения противовирусными препаратами методом сравнения признаков в нескольких независимых группах (с расчетом критерия Крускала-Уоллиса) с использованием прикладной программы Statistica -6.

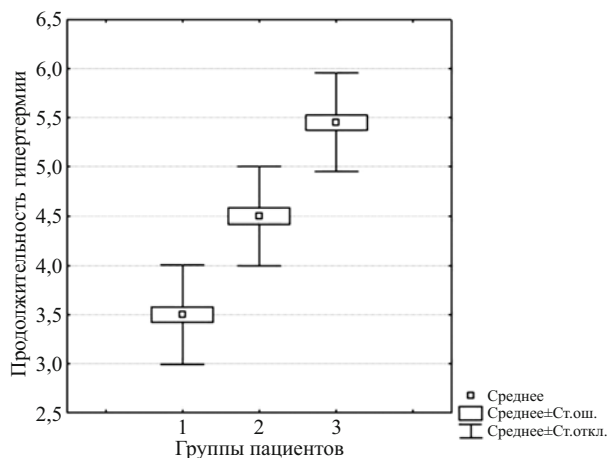


Рис. 1. Продолжительность гипертермии в группах больных в зависимости от терапии (метод Крускала-Уоллиса).

Таблица 1. Продолжительность основных клинических проявлений инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от терапии ($M \pm m$, сут)

Клинический признак	1-я группа + циклоферон ($n = 42$)	2-я группа + генферон лайт ($n = 42$)	3-я группа базисная терапия ($n = 42$)
Гипертермия (t выше 38°C)	$3,4 \pm 0,7$	$4,6 \pm 0,9$	$5,8 \pm 0,9^*$
Симптомы интоксикации (общая слабость, снижение аппетита, головная боль)	$3,4 \pm 0,7$	$4,6 \pm 0,9$	$5,8 \pm 0,9^*$

Примечание. * – различия достоверны между 3-й и 1-й, 2-й группами ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от характера противовирусной терапии больные были распределены на 3 группы: 1-я группа (42 пациента) – получавшие циклоферон внутримышечно по стандартной схеме из расчета 10 мг/кг массы тела 10 дней, 2-я группа (42 пациента) – получавшие генферон лайт по 125000 ЕД ректально 2 раза в сутки 10 дней, 3-я группа (42 пациента) – не получавшие неспецифической противовирусной терапии. Препараты применяли на фоне комплексного лечения, в состав которого входили антибиотики, антигистаминные средства, гепатопротекторы, инфузионные растворы для детоксикации, местные антисептики. В группах больных диагностирована средняя степень тяжести ИМ с типичными клиническими признаками и изменениями гемограммы, группы были сопоставимы по этиологии заболевания, возрасту, полу и частоте регистрации клинических симптомов ($p > 0,05$). Эффективность терапии оценивалась по динамике клинико-лабораторных проявлений заболевания и иммунологических показателей. Продолжительность лихорадки и симптомов интоксикации (общая слабость, снижение аппетита, головная боль) на фоне лечения в 1-й группе в среднем составила $3,4 \pm 0,7$ дня, в 2-й группе $4,6 \pm 0,9$ дня, в 3-й группе $5,8 \pm 0,9$ дня ($p < 0,05$, при сравнении 3-й и 1-й, 2-й групп, табл. 1). Проявления острого тонзиллита купированы в 1-й группе на $5,0 \pm 0,9$ день, во 2-й группе на $5,2 \pm 1,1$ день, в 3-й на $5,9 \pm 1,1$ день, ($p < 0,05$, при сравнении 3-й и 1-й, 2-й групп, табл. 1). Средняя

Таблица 2. Влияние включения циклоферона и генферона лайт в комплексную терапию инфекционного мононуклеоза у детей на иммунологические показатели по сравнению с контрольной группой ($M \pm m$)

№	Показатели	Здоровые $n = 42$	до лечения $n = 126$	Инфекционный мононуклеоз		
				1-я группа $n = 42$	2-я группа $n = 42$	3-я группа $n = 42$
				Циклоферон	Генферон лайт	Базисная терапия
1	IgA (мг/мл)	$1,75 \pm 0,08$	$2,2 \pm 0,2^*$	$1,6 \pm 0,4^{**}$	$1,8 \pm 0,6^{**}$	$2,0 \pm 0,8$
	IgM (мг/мл)	$1,82 \pm 0,07$	$2,3 \pm 0,4^*$	$1,9 \pm 0,2^{**}$	$1,8 \pm 0,4^{**}$	$2,1 \pm 0,8$
	IgG (мг/мл)	$11,72 \pm 0,4$	$11,8 \pm 0,4$	$11,9 \pm 0,6$	$12,0 \pm 0,6$	$12,1 \pm 0,4$
2	CD4 %	$46,0 \pm 2,1$	$37,8 \pm 0,9^*$	$44,0 \pm 1,4^{**}$	$45,4 \pm 1,2^{**}$	$40,2 \pm 1,0$
3	CD8 %	$23,0 \pm 1,6$	$31,8 \pm 0,7^*$	$26,2 \pm 1,6^{**}$	$24,2 \pm 1,8^{**}$	$28,8 \pm 1,2$
4	CD4/CD8	$1,5 - 2,0$	1,2	1,7	1,8	1,4

Примечание. * – различия достоверны между показателями здоровых детей и больных ИМ до лечения при $p < 0,05$. ** – различия достоверны между показателями до и после лечения при $p < 0,05$.

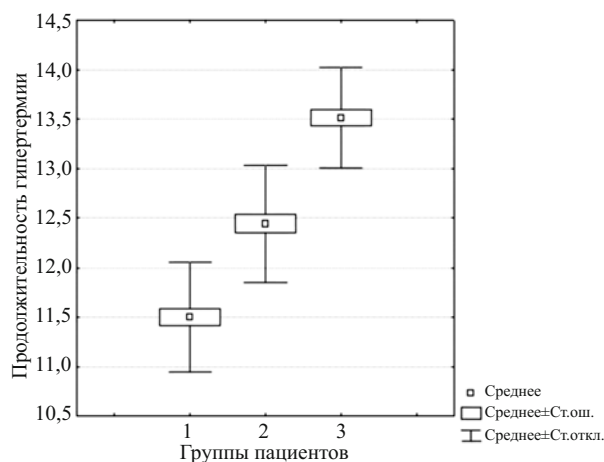


Рис. 2. Длительность пребывания больного в стационаре группах в зависимости от терапии (метод Краскала-Уоллиса).

длительность пребывания в стационаре составила в 1-й группе $11,6 \pm 0,7$ дней и $12,4 \pm 0,8$ во 2-й, а в 3-й группе $13,6 \pm 0,9$ дней ($p < 0,05$). Статистически значимых различий при сравнении продолжительности основных клинических признаков ИМ и длительности пребывания больного в стационаре в зависимости от применяемого противовирусного препарата (между 1-й и 2-й группами) не выявлено (по t -критерию для зависимых выборок).

Поэтому мы использовали непараметрическую альтернативу однофакторного дисперсионного анализа, основанную на ранжировании. Анализ данных об эффективности лечения методом сравнения признаков в нескольких независимых группах с расчетом критерия Краскала – Уоллиса, показал, что по таким признакам, как влияние препарата на продолжительность гипертермии (рис. 1) и длительность пребывания больного в стационаре (рис. 2) эффективность циклоферона существенно превышает эффективность генферона лайт ($p < 0,05$). К моменту выписки из стационара в 1-й и 2-й группах по сравнению с 3-й группой у большей части пациентов отмечалось уменьшение размеров лимфатических узлов, нормализация носового дыхания, уменьшение размеров печени и селезенки ($p < 0,05$). У всех пациентов 1-й и 2-й группы при выписке отсутствовал лейкоцитоз, атипичные мононуклеары не обнаруживались соответственно у 35 и 34,2%. В 3-й группе к выписке у 9 человек сохранялся

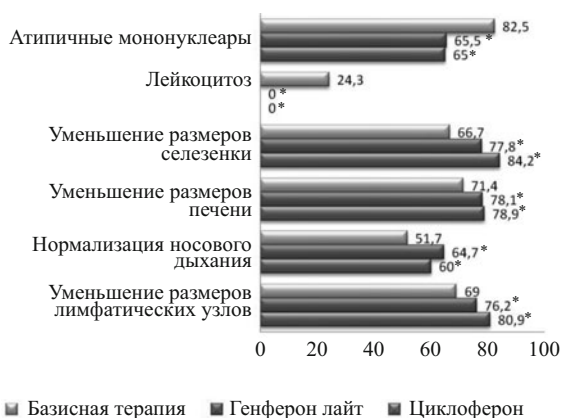


Рис. 3. Влияние включения циклоферона и генферона лайт в комплексную терапию инфекционного мононуклеоза у детей на наличие отдельных симптомов заболевания у пациентов после лечения (к моменту выписки из стационара) (% от общего числа пациентов в группе).

* – отличия от соответствующих параметров группы базисная терапия (3-я группа) достоверны ($p < 0,05$).

ся лейкоцитоз (24,3 %) и в большинстве случаев – атипичные мононуклеары (82,5 %) (рис. 3).

При оценке отдаленных результатов лечения (через 1 месяц) установлено, что у 8 детей (19,1 %) 3-й группы отсутствовала динамика в уменьшении размеров лимфатических узлов, у 42,8 % сохранялась спленомегалия и у 27,5 % – атипичные мононуклеары в крови ($p < 0,05$). При повторном определении иммунных показателей через месяц после терапии установлено, что в группах больных, получавших циклоферон и генферон лайт, по сравнению с группой больных, не получавших противовирусной терапии, отмечалась тенденция к нормализации уровня CD4, CD8, иммуноглобулинов класса А и класса М (табл. 2). Статистически значимых различий при сравнении иммунологических показателей после терапии у больных 1-й и 2-й групп не выявлено. В течение месяца 14,3 % больных 3-й и 11,9 % 2-й групп перенесли ОРВИ, у 1 ребенка 1-й группы зарегистрирована ветряная оспа в легкой форме.

Таким образом, при сравнении динамики основных клинических критериев динамики заболевания выявлены достоверные различия у пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению с 3-й группой, свидетельствующие о терапевтической эффективности циклоферона и генферона лайт ($p < 0,05$). При сравнении особенностей обратного развития у больных 1-й и 2-й групп по таким признакам, как продолжительность тонзиллита, динамики гематологиче-

ских и иммунологических показателей достоверных различий не обнаружено, что свидетельствует об одинаковой терапевтической эффективности циклоферона и генферона лайт. Но в то же время, по таким признакам, как продолжительность гипертермии и длительность пребывания больного в стационаре, эффективность циклоферона превышала генферон лайт ($p < 0,05$). Отмечали хорошую переносимость циклоферона и генферона лайт.

ВЫВОДЫ

1. Применение препаратов циклоферона и генферона лайт у детей, по сравнению с базисной терапией, приводит к ускорению разрешения клинических проявлений инфекционного мононуклеоза, нормализации показателей гемограммы, иммунологических нарушений и сокращению средней длительности пребывания больного в стационаре.

2. Циклоферон и генферон лайт проявили сходную высокую терапевтическую эффективность при включении их в базисную медикаментозную терапию инфекционного мононуклеоза у детей.

3. Циклоферон в дозе 10 мг/кг внутримышечно однократно ежедневно в течение 10 дней снижал частоту развития ОРВИ у детей в периоде реконвалесценции.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. П. Баранова, Д. Ю. Курмаева, *Антибиотики и химиотерапия*, **56** (9,10), 33 – 36 (2011).
2. Ф. И. Ершов, М. Г. Романцов, *Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях, руководство для врачей*, Москва (2007).
3. В. В. Краснов, *Вестн. Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова*, № 1, 148 – 153 (2009).
4. Т. А. Овчинникова, Е. С. Гасилина, С. М. Китайчик и др., *Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: материалы X конгресса детских инфекционистов России*, Москва (2011), с. 84.
5. М. Г. Романцов, Л. Г. Горячева, А. П. Коваленко, *Противовирусные и иммуностропные препараты в детской практике, руководство для врачей*, Санкт-Петербург (2008).
6. М. Г. Романцов, Л. Г. Горячева, А. А. Шульдякова, А. Л. Коваленко, *Применение Циклоферона при социально значимых заболеваниях у детей и подростков*, Санкт-Петербург (2010).
7. Э. Н. Симованьян, В. Б. Денисенко, А. В. Григорян, *Педиатрия*, № 1, 79 – 81 (2007).

Поступила 06.02.13

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF ANTIVIRAL THERAPY OF CHILDREN WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

I. P. Baranova^{1*} and D. Yu. Kurmaeva²

¹ Penza Institute of Advanced Medical Training, Ministry of Public Health and Social Development of the, Russian Federation, ul. Stasova 8A, Penza, 440060, Russia

² Penza Regional Clinical Center for Specialized Medical Aid, ul. Kuibysheva/Krasnaya 33a/23, Penza, 440060, Russia

* e-mail: svmp@penzadom.ru

A group of 126 children (4 to 7 years old) with infectious mononucleosis received basic therapy in combination with nonspecific antiviral drugs. The same therapeutic efficiency was observed for cycloferon and genferon light included in complex treatment of infectious mononucleosis in children. The use of cycloferon (10 mg/kg i.m., single daily injection for 10 days) prevents the development of frequent acute respiratory viral infections in the period of convalescence.

Keywords: infectious mononucleosis; Epstein – Barr virus; cytomegalovirus; cycloferon; genferon light