

haematologic index of intoxication (HI), lymphocytic index (LI) had been appreciated in a dynamics. Rotabiotic as combined probiotic preparation with adequate clinical tolerance could be used in holiatry treatment of adult patients because of positive clinical influence and normalization of endogenous intoxication indexes of organism.

Key words: *correction, microbiota, rotabiotic, integrative blood indexes*

УДК 611-018.54: 616.24-002:574.82

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ПРЕПАРАТА ЦИКЛОФЕРОНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ

**В.А. Терёшин, Я.А. Соцкая,
Я.Л. Юган, Л.Ф. Антонова**

Резюме. *Проведен анализ особенностей клинической характеристики больных инфекционным мононуклеозом (ИМ), находившихся на стационарном лечении. Был изучен цитокиновый профиль крови (ЦПК) у больных с ИМ, при применении циклоферона и цитофлавина. Установлено, что применение в комплексе лечения больных с ИМ иммуномодулирующего препарата циклоферона и метаболически активного препарата цитофлавина, а также использование в комплексе лечения больных ИМ на фоне неалкогольного стеатогепатита современного гепатопротектора растительного происхождения сирина обусловило позитивную динамику показателей ЦПК.*

Ключевые слова: *инфекционный мононуклеоз, клиника, цитокиновый профиль крови, циклоферон, цитофлавин, неалкогольный стеатогепатит, серин, лечение*

По данным современных исследований, на сегодняшний день примерно 80–90% населения инфицировано вирусом Эпштейна – Барра (ВЭБ) [12, 15]. Первичное инфицирование чаще возникает в детском или молодом возрасте. Пути передачи вируса следующие: воздушно-капельный, контактно-бытовой, трансфузионный, половой, трансплацентарный. После заражения ВЭБ репликация вируса в организме человека и формирование иммунного ответа могут протекать бессимптомно или проявляться в виде незначительных признаков острой респираторной вирусной инфекции. Но при попадании большого количества вируса и наличия в этот период значительного ослабления иммунной системы у пациента может развиться картина инфекционного мононуклеоза (ИМ) [2]. Интерес к этой патологии вызван ростом заболеваемости, разнообразием клинических проявлений, тяжестью диагностики на раннем этапе, длительной потерей трудоспособности. ИМ по статистическим показателям чаще болеют дети, особенно подросткового возраста, молодые люди, а в последнее время регистрируются частые случаи заболевания среди взрослых людей, и, по данным со-

временной литературы, наблюдается зависимость клинических проявлений ИМ от возрастных особенностей, соматического статуса, сопутствующих и хронических заболеваний [1, 3, 7, 16].

Целью нашей работы было изучение особенностей клинических проявлений ИМ у взрослых с определением закономерностей течения болезни в зависимости от тяжести течения заболевания по материалам инфекционных отделений Луганской городской клинической многопрофильной больницы № 4, а так же оценка эффективности иммуномодулирующего препарата циклоферона при лечении больных инфекционным мононуклеозом на цитокиновый профиль крови (ЦПК) у больных с ИМ.

Материалы и методы

Для реализации цели исследования нами было обследовано 162 больных с ИМ, проходивших стационарное лечение в инфекционных отделениях Луганской городской клинической многопрофильной больницы № 4 с диагнозом «Инфекционный мононуклеоз» за десятилетний период.

Все обследованные пациенты проживали в условиях крупного промышленного региона с высоким уровнем загрязнения окружающей среды. Диагноз ИМ был установлен на основании данных эпидемиологического анамнеза, клинической картины заболевания и был подтвержден обнаружением в сыворотке больных маркеров вируса Эпштейна-Бар (VCA-Ig M) и ДНК вируса в слюне, крови, буккальном соскобе методом ПЦР. Обязательными условиями было исключение ВИЧ-инфекции, репликативных форм других герпесвирусных инфекции: ВПГ¹/₂, ВВЗ, ЦМВ, ВПГ 6. При этом все обследованные больные, находившиеся под наблюдением, были обязательно дважды обследованы методом иммуноферментного анализа (ИФА) на наличие в крови маркеров вирусных гепатитов (ВГ) В, С и D. При положительных результатах ИФА на наличие тех или иных маркеров ВГ, эти больные были исключены из дальнейшего обследования. Однако при детальном клинико-биохимическом и инструментальном исследовании у 62 пациентов (38,3%) был диагностирован неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Диагноз НАСГ был выставлен на основании данных анамнеза, клинического, лабораторного (биохимического) исследования, которые направлены на изучение функциональных проб печени и результатов сонографического исследование органов брюшной полости, что в целом соответствовало требованиям Приказа МЗ Украины № 271 от 13.06.2005 г. «Об утверждении протоколов предоставления медицинской помощи по специальности «Гастроэнтерология» [8, 11].

Все больные получали общепринятое лечение ИМ, которое включало дезинтоксикационную, жаропонижающее, антибактериальное терапию, гепатопротекторы (глутаргин), витамины [2, 5]. Кроме того, обследованные пациен-

ты дополнительно получали циклоферон в виде 12,5% раствора по 2 мл 1 раз в день внутримышечно 5 дней подряд, в дальнейшем через день – еще 5 инъекций препарата и с целью купирования астено-вегетативного синдрома принимали современный метаболический препарат цитофлавин внутрь по 2 таблетки 2 раза в сутки за 30 мин до еды, запивать 100 мл воды, длительность курса – 25 дней, а больные ИМ, у которых был выявлен НАСГ помимо лечения ИМ получала общепринятое лечение НАСГ в соответствии с «Стандартизированными протоколами диагностики и лечения болезней органов пищеварения» [9], а в качестве гепатопротектора получали современный растительный препарат сирин по 1–2 таблетке 2 раза в сутки после еды в течение 4–8 недель.

Циклоферон является низкомолекулярным индуктором интерферона, что определяет широкий спектр его биологической активности (в т.ч. противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной, антипролиферативной, противоопухолевой). Препарат индуцирует высокие титры альфа- и бета-интерферона в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы (слизистая тонкого отдела кишечника, селезенка, печень, легкие), активирует стволовые клетки костного мозга, стимулируя образование гранулоцитов. Активирует Т-лимфоциты и естественные киллерные клетки, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперов и Т-супрессоров. Это способствует коррекции иммунного статуса организма при иммунодефицитных состояниях различного происхождения. Проникает через ГЭБ. Циклоферон улучшает клиническое течение заболеваний, вызываемых вирусами клещевого энцефалита, гриппа, гепатита, герпеса, цитомегаловирусом, ВИЧ, вируса папилломы человека, различных энтеровирусов. Установлена высокая противомикробная и противохламидийная активность препарата за счет активации системы иммунитета. При местном применении способствует коррекции местного иммунитета, оказывает противовоспалительное и антипролиферативное действие [13, 14].

Цитофлавин – метаболический препарат, в состав которого входит янтарная кислота, инозин (рибоксин), никотинамид, рибофлавина мононуклеотид. Фармакологические эффекты обусловлены комплексным воздействием входящих в состав препарата Цитофлавин компонентов. Стимулирует процессы клеточного дыхания и энергообразования, улучшает процессы утилизации кислорода тканями, восстанавливает активность ферментов, обеспечивающих антиоксидантное действие. Препарат активирует внутриклеточный синтез белка, способствует утилизации глюкозы, жирных кислот. Цитофлавин улучшает мозговой и коронарный кровоток, активизирует метаболические процессы в ЦНС, снижает рефлекторные нарушения, способствует восстановлению нарушенной чувствительности и интеллектуально-мнестических функций мозга. Положительно влияет на параметры неврологического статуса: уменьшает выраженность астенического, цефалгического, вестибуло-мозжечкового, кохлеовестибулярного

синдрома, а также нивелирует расстройств в эмоционально-волевой сфере (снижает уровень тревоги, депрессии). Улучшает когнитивно-мнестические функции и качество жизни.

Сирин – препарат растительного происхождения, в состав которого входит сухой экстракт из плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum*) 3,5 г; плоды лимонника китайского (*Schizandra chinensis*) 200 мг; листья артишока посевного (*Cynara scolymus*) 69 мг; инозит (витамин B8) 40 мг; холин битартрат 30 мг; DL-метионин 20 мг; таурин 20 мг;

Эффект препарата Сирин обусловлен действием отдельных компонентов лекарственного средства. Расторопша может повышать уровень глутатиона в печени на 50%, который защищает клетки от действия свободных радикалов и этанола, защищает клетки печени, предотвращая влияние токсических веществ, стимулирует синтез протеина для улучшения регенерации и образования клеток печени. Лимонник китайский повышает накопление гликогена в печени, обладает гепатопротекторным эффектом, стимулирует регенерацию гепатоцитов. Артишок стимулирует выделение желчи, снижает уровень холестерина в крови, стимулирует регенерацию гепатоцитов. Инозит способствует выведению жиров с печени, играет немаловажную роль в выработке лецитина. Холина битартрат способствует эмульгации холестерина, предотвращая оседание его на стенках сосудов. Метионин – аминокислота поддерживает рост тканей и действует как антиоксидант. Также способствует поддержанию оптимального состояния печени путём снижения содержимого жиров в печени. В данном составе она действует как катализатор холина и инозиту, усиливая их действие. Инозит, холин и метионин вместе участвуют в переработке жиров в печени. Таурин способствует перевариванию и выработке желчи в печени, способствует расщеплению холестерина. Улучшает функцию желчного пузыря путём образования таурахолата с желчных кислот; таурахолат способствует более эффективному удалению холестерина с жёлчью. Таурин – это ключевой компонент желчных кислот, и он играет немаловажную роль в обеспечении оптимальной работы печени, необходим для выведения токсических химических веществ и продуктов обмена из организма.

Для реализации цели исследования наряду с общепринятым обследованием всем больным проводили иммунологическое исследование, направленное на анализ ЦПК. Определение уровня цитокинов (ЦК) проводилось с помощью ИФА на лабораторном оборудовании производства фирмы Sanofi Diagnostics Pasteur (Франция), в том числе иммуноферментном анализаторе PR 2100 на базе иммунологической лаборатории Луганского областного центра по борьбе и профилактике со СПИДом. Концентрацию провоспалительных (IL-1 β , IL-2, TNF α , IL-6) и противовоспалительных (IL-4) ЦК в крови определяли с помощью сертифицированных в Украине реа-

гентов производства ООО «Протеиновый контур» (ProCon) (РФ – СПб): ProCon IL-1 β , ProCon TNF α , ProCon IL -2, ProCon IL -4, ProCon IL -6 [4, 10].

Статистическую обработку полученных в ходе исследования результатов осуществляли на персональном компьютере AMD Athlon 64 3200 и методом одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Windows professional XP, Microsoft Office 2005, Stadia 6.1/prof и Statistica 5.5). При этом обязательно учитывали основные принципы использования статистических методов в клинических испытаниях лекарственных препаратов [6].

Результаты исследования и их обсуждение

В условиях инфекционных отделений Луганской городской многопрофильной больницы № 4 за последнее десятилетие частота диагностированных случаев ИМ составляет 21% от всех пациентов, которые были госпитализированы с диагнозом острого тонзиллита, причем за последние 5 лет отмечена четкая тенденция к повышению их количества.

Среди больных ИМ были 53 женщины (32,7%) и 109 мужчин (67,3%), то есть лиц мужского пола на стационарном лечении находилось почти на 35% больше. Возрастная характеристика больных ИМ представлена в таблице 1.

Таблица 1

Возрастная характеристика больных с ИМ

Год	Возраст больных ИМ				
	16–20	21–25	26–30	31–40	> 40
2001	1	1	–	–	–
2002	14	3	1	–	–
2003	4	4	1	–	–
2004	7	–	–	1	–
2005	7	7	1	–	1
2006	10	1	–	2	–
2007	6	2	3	–	2
2008	11	6	3	4	1
2009	8	4	2	1	–
2010	2	7	1	1	–
2011	8	5	2	1	1
2012	4	9	1	1	–
Всего	82(50,6%)	49(30,2%)	15(9,3%)	11(6,8%)	5(3,1%)

Из таблицы 1 наглядно видно уменьшение количества зарегистрированных случаев ИМ с увеличением возраста пациентов. Чаще всего заболевание встречалось у лиц 16–20 лет – 82 человека (50,6%) и 21–25 лет – 49 че-

людей (30,2%), что составляет суммарно 131 человек (80,8%). У лиц 26–30 лет заболевание встречалось в 15 случаях (9,3%), 31–40 лет – в 11 случаях (6,8%), старше 40 лет – в 5 случаях (3,1%), что составляет суммарно у людей старше 25 лет 31 случай заболевания ИМ (19,2%). Возрастная заболеваемость соответствует данным современной медицинской литературы.

В большинстве случаев больные поступали в клинику со следующими предварительными диагнозами: острый тонзиллит – 78 больных (48,1%), ОРЗ – 39 больных (24,1%), острый вирусный гепатит – 12 больных (7,4%), лихорадка неясного генеза – 14 человек (8,6%), и только 19 человек (11,7%) было направлено с диагнозом ИМ. Такое разнообразие диагнозов свидетельствует о трудностях клинической диагностики, особенно в ранние сроки заболевания. Это связано не столько с незнанием врачами этой патологии, сколько с отсутствием патогномичных признаков, присущих только ИМ. Сроки поступления в стационар отличались в зависимости от ранней клинической симптоматики и тяжести общего состояния. В первые 3–5 дней заболевания поступило на стационарное лечение 53 человека (32,7%), в основном преобладал диагноз острого тонзиллита и ОРЗ. После седьмого дня заболевания поступали больные с диагнозом вирусного гепатита, в то время у 6 из 12 больных была умеренная иктеричность кожных покровов. Те больные, которые были направлены с диагнозом лихорадки неясного генеза, поступали, как правило, между 7 и 14 днями заболевания, между 10 и 16 днем поступали больные с диагнозом ИМ (9 человек) – когда была яркая клиническая картина этого заболевания, а 6 лиц поступило после 3-х недель заболевания. Из анамнеза установлено, что заболевание у последних протекало без серьезных субъективных ощущений и нарушения общего состояния, что и обуславливает длительное лечение в домашних условиях.

По тяжести течения заболевания больные распределялись следующим образом: легкое течение у 51 человека (31,5%), средней тяжести у 82 больных (50,6%) и 29 больных (17,9%) – тяжелое течение заболевания.

Наиболее часто встречаемым синдромом (150 больных – 92,6%) была лихорадка от субфебрильной (45 человек) до фебрильной (105 больных), по характеру: постоянная у 41 человека, ремитирующая у 36 больных, гектическая у 10 человек, у 16 – волнообразная, у 47 больных – неправильного характера. Соответственно и продолжительность ее колебалась в различных пределах: до 7 дней – у 60 больных, 7–14 дней – у 48 больных, более 2-х недель – у 24 больных. Отмечено, что у больных 16 – 25 лет температура была субфебрильной или умеренно высокой в среднем до 7 дней. Тогда как у больных в возрасте 25 лет и старше температура была умеренно высокой, высокой и даже гектической, при этом сохранялась более длительный период времени (у 8 больных была до 45 дней). Интоксикационный синдром (слабость, снижение аппетита, ухудшение сна, ломота

в теле, состояние астении и др.) присутствовал во всех возрастных группах, но по-разному проявлялся. Субъективные ощущения в виде боли в горле, болезненного глотания часто присутствовали с первых дней болезни и были более выражены у больных в возрасте до 25 лет, однако, по сравнению с острым тонзиллитом явные изменения в миндалинах у больных ИМ появлялись после 3–6-го дня заболевания. Объективная картина слизистой ротоглотки была представлена в виде катарального тонзиллита у 26 больных, лакунарной ангины – 46 больных, фолликулярной ангиной – 32 человека, у 16 больных – язвенно-некротической форме, у 5 больных с явлениями паратонзиллита. Изменения со стороны ротоглотки были более выражены у молодых, чем у больных более старшего возраста, что также способствовало позднему обращению за медицинской помощью. Часто больные уже в домашних условиях самостоятельно или по назначению врача принимали антибиотики, но эффекта от лечения не наступало, а, наоборот, ангина прогрессировала, общее состояние становилось тяжелее. Этот признак, по нашему мнению, помогает врачу убедиться в верности диагноза ИМ, а не острого тонзиллита. Таким образом, синдром тонзиллита, по нашим данным отмечен у 120 человек (74,1%).

Одним из ведущих синдромов при ИМ является локализованный лимфаденит и генерализованная лимфаденопатия. Из таблицы 2 видно, что у 139 больных (85,8%) ИМ мы отмечали увеличение подчелюстных лимфатических узлов, заднешейных лимфатических узлов у 127 больных (78,4%), подмышечных лимфатических узлов у 70 больных (43,2%), паховых лимфатических узлов у 26 больных (16%). Чем моложе были больные, тем более выраженное наблюдалось увеличение лимфатических узлов. По характеристике эти изменения были однотипные: умеренно плотные, подвижные, чувствительные или слегка болезненные. Больные отмечали раннее увеличение шейных лимфатических узлов. Процесс обратного развития лимфаденопатии носит затяжной характер по сравнению с изменениями в миндалинах. Часть больных (21 человек) после месячного пребывания в стационаре были выписаны с явлениями лимфаденопатии.

По нашим наблюдениям на иктеричность кожи и склер предъявляли жалобы 10 человек (6,2%), тяжесть в правом подреберье наблюдалось у 9 человек (5,6%), объективное увеличение селезенки наблюдалось у 49 человек (30,2%), увеличение печени у 29 (17,9%) случаях. По характеристике гепатолиенального синдрома отмечалось увеличение печени и селезенки, уплотнение этих органов, при пальпации болезненность не отмечалась, а в сочетании с высокой лихорадкой неизменно возникала необходимость дифференциальной диагностики с сепсисом, системными заболеваниями крови. Регресс гепатолиенального синдрома замедленный именно в старшей возрастной группе, в 3 случаях из 78 гепатолиенальный синдром сохранялся

Жалобы, клинические и лабораторные показатели у больных с ИМ

Признак	Абсолютное количество	% соотношение
<i>Жалобы:</i>		
1. Повышение температуры тела	150	92,6
2. Боль в горле	133	82,1
3. Боль в области шеи	15	9,3
4. Тяжесть в правом подреберье	9	5,6
5. Слабость	162	100
6. Увеличение лимфатических узлов	23	14,2
7. Иктеричность кожи и склер	10	6,2
8. Высыпания	12	7,4
<i>Объективные данные:</i>		
1. Увеличение заднешейных лимфатических узлов	127	78,4
2. Увеличение подчелюстных лимфатических узлов	139	85,8
3. Увеличение подмышечных лимфатических узлов	70	43,2
4. Увеличение паховых лимфатических узлов	26	16
5. Увеличение печени	29	17,9
6. Увеличение селезенки	49	30,2
7. Гиперемия слизистой ротоглотки	120	74,1
8. Гнойный налет на миндалинах	94	58
9. Иктеричность кожи и склер	10	6,2
10. Высыпания	12	7,4
<i>Лабораторные данные:</i>		
1. Мононуклеары	162	100
2. Лейкоцитоз	49	30,2
3. Увеличение ШОЕ	52	32,1
4. Увеличение АЛАТ	93	57,4
5. Увеличение АСАТ	5	3,1
6. Увеличение билирубина	26	16,2
7. Увеличение тимоловой пробы	81	50

в течение 1,5 месяца. Все больные, у которых были жалобы на тошноту, снижение аппетита, потемнение мочи, иктеричность кожи и склер, тяжесть в правом подреберье, все они были направлены в стационар с предварительным диагнозом: острый вирусный гепатит. В процессе наблюдения за больными отмечено быстрое угасание желтухи. В целом желтушный период был от 5 до 8-ми дней, при этом желтуха была слабо или умеренно выражена. Все больные с подозрением на острый вирусный гепатит были обследованы на маркеры к вирусам гепатита А, В и С, при этом результат был отрицательный, несмотря на изменения функциональных проб печени.

То есть, это говорило в пользу вторичного гепатита как одного из синдромов ИМ.

Сыпь на кожных покровах у больных ИМ отмечалась у 12 человек (7,4%). По сравнению с больными до 25 лет, сыпь в группе больных, которым было более 25 лет, отмечалась реже – у 2 из 12 больных (16,7%). Характеристика сыпи от розеолезной до пятнисто-папулезной, в 2-ух случаях сыпь была геморрагическая, сохранялась от 6 до 8 дней в среднем, в 3-х случаях – отмечается слабо выраженное шелушение.

Со стороны желудочно – кишечного тракта у 8-ми (4,9%) больных были отмечены жалобы на боли в животе, кратковременная диарея, что первоначально соответствовало диагнозу острой кишечной патологии. Клиника гастроэнтерита в основном наблюдалась в первую неделю заболевания, и в дальнейшем это отразилось на течении заболевания – у всех этих больных было тяжелое течение с выраженным синдромом токсикоза. Копрологические, бактериологические и серологические исследования помогли исключить кишечную патологию .

Со стороны сердечно-сосудистой системы и органов дыхания явной патологии нами обнаружено не было.

Для всех больных ИМ на протяжении болезни была характерна выраженная адинамия, повышенная раздражительность, апатия, ухудшение сна, постоянная потливость. Несмотря на высокую температуру у 25-ти больных, все они отмечали удовлетворительное состояние, это было характерно как для подростков, так и для взрослых. Относительно тяжести заболевания наши наблюдения показали, что ИМ у взрослых протекал тяжелее, клинические варианты были разнообразны, или протекали по смешанному типу. По нашим наблюдениям чаще регистрируются септические варианты у взрослых больных, поэтому на раннем этапе возникает необходимость дифференциации с сепсисом.

Приоритетным исследованием в постановке диагноза ИМ является гемограмма. Она одинакова для всех возрастных групп: лейкоцитоз со сдвигом белой крови справа за счет лимфоцитоз (увеличение количества лимфоцитов от 40% до 90%), и на фоне этого наличие атипичных мононуклеаров в достаточно большом количестве – более 5%. У четверти больных появление атипичных мононуклеаров задерживалось, они появлялись на 2 и 3-й неделе болезни, что значительно затрудняло диагностику заболевания. С наступлением периода реконвалесценции нарастало количество моноцитов на фоне снижения общего количества лимфоцитов. Атипичные мононуклеары сохранялись достаточно долго, постепенно уменьшались в количестве на фоне общего лимфоцитоз . При 45-48%-ном содержании лимфоцитов атипичные мононуклеары были единичными либо не определялись. В клинике заболевания между увеличением печени и селезенки, лимфаденитом и показателями лимфоцитоз просматривается прямая зависимость. Увеличение печени, изменения в биохимическом

анализе крови (повышение АЛАТ (57,4%), АСАТ (3,1%), тимоловой пробы (50%), билирубина (16,2%)) подтверждали наличие вторичного гепатита.

В клиническом плане НАСГ у больных с ИМ характеризовался наличием синдрома «правого подреберья», который проявлялся тяжестью или болью в правом подреберье, тупого или ноющего характера, диспептическим синдромом, а именно горечью или металлическим привкусом во рту, тошнотой, нарушениями стула преимущественно в виде запоров, а также проявлениями астенического или астено-невротического синдрома, то есть общей слабостью, нарушениями сна (сонливость днем и бессонница ночью), недомоганием, диффузным головной болью, эмоциональной лабильностью.

В результате проведенных иммунологических исследований у больных с ИМ были установлены достоверные изменения со стороны показателей ЦПК, которые характеризовались существенным увеличением концентрации в сыворотке крови провоспалительных ЦК (IL-1 β , TNF α , IL-2, IL-6) на фоне незначительного повышения уровня противовоспалительных ЦК (IL-4, IL-10). При этом индексы, отражающие соотношение ЦК с про- и противовоспалительными свойствами (IL-1 β /IL-10, IL-2/IL-4 и TNF α /IL-10) достоверно повышались.

При повторном обследовании после завершения курса лечения с использованием современных препаратов циклоферона и цитофлавина было установлено, что у наблюдаемых больных с ИМ наблюдалась выраженная динамика проанализированных показателей ЦПК, которая характеризовалась снижением уровня провоспалительных ЦК до верхней границы нормы и нормализацией концентрации противовоспалительных ЦК. Снижение индексов IL-1 β /IL-10, IL-2/IL-4 и TNF α /IL-10 у пациентов в ходе лечения до нормы свидетельствовало о восстановлении оптимального соотношения между провоспалительными и противовоспалительными ЦК (табл. 3).

Следует отметить, что у больных с ИМ, у которых был диагностирован НАСГ сдвиги показателей ЦПК были более выраженные (табл. 4).

У наблюдаемых больных с ИМ на фоне НАСГ, которые дополнительно к лечению получали современный гепатопротектор растительного происхождения сирин, отмечалась постепенная ликвидация симптоматики НАСГ и нормализация биохимических и изученных иммунологических показателей ЦПК.

Полученные результаты позволяют считать патогенетически обоснованным применение комбинации циклоферона и цитофлавина в комплексе лечения больных ИМ, а так же применение сирина при лечении больных ИМ на фоне НАСГ. Исходя из полученных данных, можно считать патогенетически обоснованным, целесообразным и клинически перспективным использование в комплексе лечения больных ИМ комбинации циклоферона и цитофлавина, а также использование в комплексе лечения больных ИМ на фоне НАСГ современного гепатопротектора растительного происхождения сирина.

**Показатели ЦПК больных с ИМ
в динамике проводимого лечения (M±m)**

Показатели	Норма	Период исследования		P
		до лечения	после лечения	
IL-1β, пг/мл	18,8±1,2	40,2±1,6 ^{***}	28,4±1,7 ^{**}	<0,01
TNFα, пг/мл	39,6±2,2	60,1±1,7 ^{**}	54,4±1,6 [*]	<0,05
IL-2, пг/мл	20,8±2,1	35,9±1,8 ^{***}	34,0±1,8 ^{**}	<0,05
IL-4, пг/мл	47,2±1,6	55,4±1,5 [*]	52,9±1,5 [*]	<0,05
IL-6, пг/мл	22,7±1,6	35,9±1,6 ^{**}	32,4±1,7 ^{**}	<0,05
IL-10, пг/мл	17,2±1,3	20,5±1,2 [*]	19,3±1,3 [*]	<0,05
IL-1β/IL-10	1,09±0,04	1,80±0,03 ^{***}	1,43±0,02 [*]	<0,05
TNFα/IL-10	2,3±0,03	2,93±0,03 [*]	2,81±0,03 [*]	<0,05
IL-2/IL-4	0,44±0,03	0,65±0,02 [*]	0,64±0,02 ^{**}	<0,05

Таблица 4

**Показатели ЦПК больных с ИМ в сравнении с показателями ЦПК
у больных с ИМ на фоне НАСГ до проводимого лечения (M±m)**

Показатели	Норма	Обследованные больные		P
		ИМ без НАСГ	ИМ на фоне НАСГ	
IL-1β, пг/мл	18,8±1,2	40,2±1,6 ^{***}	48,4±1,7 ^{**}	<0,01
TNFα, пг/мл	39,6±2,2	60,1±1,7 ^{**}	68,4±1,6 [*]	<0,05
IL-2, пг/мл	20,8±2,1	35,9±1,8 ^{***}	44,0±1,8 ^{**}	<0,05
IL-4, пг/мл	47,2±1,6	55,4±1,5 [*]	62,9±1,5 ^{**}	<0,05
IL-6, пг/мл	22,7±1,6	35,9±1,6 ^{**}	42,4±1,7 ^{**}	<0,05
IL-10, пг/мл	17,2±1,3	20,5±1,2 [*]	23,1±1,3 [*]	<0,05
IL-1β/IL-10	1,09±0,04	1,80±0,03 ^{***}	2,06±0,02 [*]	<0,05
TNFα/IL-10	2,3±0,03	2,93±0,03 [*]	2,96±0,03 [*]	<0,05
IL-2/IL-4	0,44±0,03	0,65±0,02 [*]	0,7±0,02 ^{**}	<0,05

Выводы

1. Инфекционный мононуклеоз достаточно распространенное инфекционное заболевание, встречается чаще у лиц мужского пола и у пациентов молодого возраста.

2. Для взрослых людей характерно постепенное развитие заболевания, разнообразие клинических симптомов и синдромов, их различные сочетания, т.е. клинический полиморфизм.

3. Увеличилось число септикоподобных вариантов, что обусловлено присоединением вторичной бактериальной инфекции на фоне иммунодефицита и сопутствующей хронической патологии.

4. В старшей возрастной группе чаще отмечена поздняя появившаяся в крови атипичных мононуклеаров, что затрудняет диагностику; длительное течение заболевания, с медленным регрессом и восстановлением гемограммы.

5. При иммунологическом исследовании у больных с инфекционным мононуклеозом были установлены изменения со стороны показателей цитокинового профиля крови, которые характеризовались увеличением концентрации в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-2, IL-6) на фоне незначительного повышения уровня противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10). При этом индексы, отражающие соотношение цитокинов с про- и противовоспалительными свойствами (IL-1 β /IL-10, IL-2/IL-4 и TNF α /IL-10) повышались.

6. После завершения курса лечения с использованием циклоферона и цитофлавина установлена выраженная динамика показателей цитокинового профиля крови, которая характеризовалась снижением уровня провоспалительных цитокинов до верхней границы нормы и нормализацией концентрации противовоспалительных цитокинов. Снижение индексов IL-1 β /IL-10, IL-2/IL-4 и TNF α /IL-10 у пациентов в ходе лечения до нормы.

7. У больных с инфекционным мононуклеозом, у которых был диагностирован неалкогольный стеатогепатит сдвиги показателей цитокинового профиля крови были более выраженные; при использовании современного гепатопротектора растительного происхождения сирина, отмечалась постепенная ликвидация симптоматики неалкогольного стеатогепатита и нормализация биохимических и изученных иммунологических показателей.

Литература

1. Баранова И.П. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза в зависимости от возраста и экологии заболевания / И.П. Баранова, Д.Ю. Курмаев, О.Н. Лесина // *Детские инфекции*. – 2010. – № 4. – С. 25–26.
2. Возіанова Ж.І. Інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна–Барр / Ж.І. Возіанова, А.І. Глей // *Мистецтво лікування*. – 2005. – № 5. – С. 5.
3. Глей А.І. Ускладнення EBV-інфекційного мононуклеозу у дорослих / І.А. Глей // *Сучасні інфекції*. – 2009. – № 2. – С. 21–25.
4. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление*. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20–33.
5. Дубинская Г.М. Подходы к диагностике хронических форм Эпштейна-Барр-вирусной инфекции у взрослых на основе комплексной оценки клинико-иммунологических показателей / Г.М. Дубинская, Т.И. Коваль, В.А. Боднар [и др.] // *Клиническая инфектология и паразитология*. – 2012. – № 3-4 (03). – С. 55–67.
6. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2002. – 160 с.
7. Лобзин Ю.В. Маски инфекционных болезней / Ю.В. Лобзин, Ю.П. Финогеев, Ю.А. Винакмен [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2003. – 200 с.

8. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» // Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.05. – К., 2005. – С. 45–48.

9. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та ін.]. – К., 2005. – 56 с.

10. Тест системы ProCon IL1 β (ИЛ-1 β), TNF α (ФНО α), IL4 (ИЛ-4), IL10 (ИЛ-10) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.

11. Фадеенко Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1. – С. 8–13.

12. Ходак Л.А. Современные особенности инфекционного мононуклеоза / Л.А. Ходак, О.А. Ржевская // Международный медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 83–85.

13. Циклоферон: клиническое применение у взрослых: [методич. Рекомендации]. – Днепропетровск, 2000. – 36 с.

14. Циклоферон (таблетированная форма) в клинической практике: [методич. рекомендации для врачей] / [Под ред. М.Г. Романцова, Ю.В. Аспеля]. – СПб., 2000. – 153 с.

15. Crawford D.H. A cohort study among university students: identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis / D.H. Crawford, K.F. Macsween, C.D. Higgins [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2009. – № 43. – С. 276–282.

16. Drubber U. The role of Epstein-Barr virus in acute and chronic hepatitis / U. Drubber, H.U. Kasper, J. Krupacz [et al.] // J. Hepatol. – 2006. – V. 44, № 5. – P. 839–841.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОГО ПРЕПАРАТУ ЦИКЛОФЕРОНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ

В.О. Терьшин, Я.А. Соцька, Я.А. Юган, Л.П. Антонова

Резюме. Проведено аналіз особливостей клінічної характеристики хворих на інфекційний мононуклеоз (ІМ), які перебували на стаціонарному лікуванні. Був вивчений цитокиновий профіль крові (ЦПК) у хворих з ІМ, при застосуванні циклоферону і цитофлавіну. Встановлено, що застосування в комплексі лікування хворих з ІМ імуномодулюючого препарату циклоферону і метаболічно активного препарату цитофлавін, а також використання в комплексі лікування хворих на ІМ на тлі неалкогольний стеатогепатит сучасного гепатопротектора рослинного походження сирина зумовило позитивну динаміку показників ЦПК.

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, клініка, цитокиновий профіль крові, циклоферон, цитофлавін, неалкогольний стеатогепатит, сирина, лікування

EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF IMMUNOMODULATORY DRUG CYCLOFERON THE TREATMENT OF PATIENTS WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

V.A. Teryshin, Y.A. Sotskaya, Y.L. Yugan, L.F. Antonova

Summary. The analysis of the clinical features of the characteristics of patients with infectious mononucleosis (IM). We studied the blood cytokines profile (BCP) in patients with IM, the application of cycloferon and cytoflavin. Found that the application in the complex treatment of

patients immunomodulating drug cycloferon and metabolically active drug cytoflavin, and use of the complex treatment of patients with IM in the background of nonalcoholic steatohepatitis is a modern plant hepatoprotector sirin caused the positive dynamics of the BCP.

Key words: *infectious mononucleosis, clinic, blood cytokines profile, cycloferon, cytoflavin, nonalcoholic steatohepatitis, sirine, treatment*

УДК 616.98:578.825.12]-036.17-056.716-039.3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТЯЖКИХ ФОРМ ВРОДЖЕНОЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

**О.В. Усачова, Є.А. Сіліна, Т.М. Пахольчук,
І.Г. Денисенко, Т.И. Курочкіна**

Резюме. *Стаття присвячена описанню клінічного перебігу тяжких форм вродженої цитомегаловірусної інфекції. Наведено клінічний випадок відповідної хвороби, вказано на проблемні питання щодо діагностики та лікування цієї патології у новонароджених.*

Ключові слова: *вроджена цитомегаловірусна інфекція, новонароджені, тяжкі форми, діагностика, клініка, лікування*

Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) – одна з найбільш поширених вірусних хвороб людини. Європейським регіональним бюро ВООЗ вона віднесена до групи захворювань, які визначають майбутнє інфекційної патології. За даними серологічних досліджень, що були проведені в різних країнах Європи та Америки, маркери ЦМВІ виявляються у 40–60% дітей перших п'яти років. В деяких країнах кількість серопозитивних осіб серед дорослих сягає 98–100% [1, 4, 9]. В Україні позитивними до ЦМВ є більш ніж 80% жінок фертильного віку [2, 8]. За різними даними в лейкоцитах здорових донорів цитомегаловірус виявляють від 2,5 до 12,0% [10]. Зростання ролі ЦМВІ в патології людини спричинили погіршення умов природного середовища, посилення негативного впливу соціально-економічних факторів, широке використання імуносупресивних засобів, значне поширення ВІЛ-інфекції [2, 5, 11].

Особливо значуще місце належить ЦМВІ в патології плода, новонароджених та дітей раннього віку. Саме ЦМВІ є однією з причин самовільних викиднів, передчасних пологів, вроджених вад розвитку, фетопатій. Сучасні статистичні данні вказують на те, що щороку в світі народжується від 1 до 30% дітей з вродженою ЦМВІ, але лише близько 5% з них при народженні мають клінічні ознаки хвороби, останні переносять асимптомну цитомегалію, яка може трансформуватися в пізні ускладнення з боку різних органів і систем [3, 8, 13].