

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ СМЕШАННОЙ ЭТИОЛОГИИ (ЭПШТЕЙНА – БАРР И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ) У ДЕТЕЙ

Е.С. Гасилина¹, А.А. Франк¹, С.М. Китайчик², Н.П. Кабанова², Г.А. Бучина²,
Н.М. Бочкарева¹, О.В. Борисова¹, Н.С. Полежаева¹, Г.В. Санталова¹, Л.С. Целкович¹,
Р.Б. Балтер¹

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

² Самарская областная детская инфекционная больница, Самара, Россия

Comparative evaluation of the effectiveness of immunomodulatory therapy for infectious mononucleosis of mixed etiology (Epstein Barr and cytomegalovirus) in children

E.S. Gasilina¹, A.A. Frank¹, S.M. Kitaychik², N.P. Kabanova², G.A. Buchina², N.M. Bochkareva¹, O.V. Borisova¹,
N.S. Polezhaeva¹, G.V. Santalova¹, L.S. Tselkovich¹, R.B. Balter¹

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Samara Regional Children's Infectious Diseases Hospital, Samara, Russia

Резюме

Цель: провести сравнительную оценку эффективности иммуномодулирующих препаратов при инфекционном мононуклеозе смешанной этиологии (Эпштейна – Барр и цитомегаловирусной) у детей, используя принципы доказательной медицины

Материалы и методы: проведена комплексная сравнительная оценка эффективности иммуномодулирующих препаратов у детей с инфекционным мононуклеозом смешанной этиологии (Эпштейна – Барр и цитомегаловирусной) в 3 группах детей, которые на фоне базисной терапии (патогенетической и симптоматической) получали иммуномодуляторы: I группа – 20 пациентов, получавших рекомбинантный интерферон α -2 β , II группа – 20 детей, получавших индуктор интерферона – меглюмина акридонатацетат, и III группа – 20 детей, лечившихся синтетическим иммуномодулятором – инозином пранобексом. Группу сравнения (IV) составили 20 детей, получавших только базисную терапию.

Результаты: анализ ключевых показателей вмешательства по исходу «Длительность лихорадки менее 5 дней» показал наибольшую эффективность рекомбинантного интерферона α -2 β , менее эффективными были меглюмина акридонатацетат и инозин пранобекс. По исходам «Сокращение лимфатических узлов в 2 и более раз» и «Сокращение печени и селезенки в 2 и более раз» получены данные о преимуществе меглюмина акридонатацетата. На втором месте по эффективности оказался рекомбинантный интерферон α -2 β . Все исследованные препараты не оказывают существенного влияния на выраженность гематологического синдрома. Показана целесообразность применения иммуномодулирующей терапии при инфекционном мононуклеозе смешанной этиологии (Эпштейна – Барр и цитомегаловирусной), отклонение от нормы интегрального показателя исхода значимо выше в группе детей, которые находи-

Abstract

Objective: to conduct a comparative assessment of the effectiveness of immunomodulatory drugs in infectious mononucleosis of mixed etiology (EBV and CMV) in children, using the principles of evidence-based medicine

Materials and methods: a comprehensive comparative assessment of the effectiveness of immunomodulatory drugs in children with infectious mononucleosis EBV+CMV-etiology in 3 groups: group I-20 patients receiving recombinant interferon α -2 β , group II-20 children receiving interferon – meglumin inducer acridonacetate and group III-20 children treated with a synthetic immunomodulator-inosin pranobex. The comparison group (IV) consisted of 20 children who received basic therapy.

Results: Analysis of key intervention indicators for the outcome «fever Duration less than 5 days» showed the highest effectiveness of recombinant interferon α -2 β , less effective were meglumina acridonacetate and inosine pranobex. According to the outcomes «Reduction of lymph nodes by 2 or more times» and «Reduction of the liver and spleen by 2 or more times», data on the advantage of meglumina acridonacetate were obtained. The recombinant interferon α -2 β was the second most effective. All the studied drugs do not significantly affect the severity of the hematological syndrome. The expediency of using immunomodulatory therapy in infectious mononucleosis of EBV+CMV-etiology is shown, the deviation from the norm of the integral outcome indicator is significantly higher in the group of children who were on symptomatic therapy. The overall effectiveness of the studied immunomodulatory drugs with all clinical outcomes does not have statistically significant differences

Conclusion: the obtained data allow us to rationally approach the choice of immunomodulatory therapy, taking into account the effectiveness of clinical outcomes and the overall effectiveness of the drug.

лись на симптоматической терапии. Общая эффективность исследуемых иммуномодулирующих препаратов при всех клинических исходах не имеет статистически значимых различий.

Заключение: полученные данные позволяют рационально подойти к выбору иммуномодулирующей терапии с учетом эффективности по клиническим исходам и общей эффективности препарата.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, смешанная этиология (Эпштейна – Барр и цитомегаловирусная), дети, иммуномодулирующая терапия, сравнительная эффективность.

Введение

Герпетические инфекции являются одними из наиболее актуальных в инфекционной патологии, что обусловлено их широким распространением, многообразием путей передачи и чрезвычайно большим спектром клинических проявлений и осложнений. Европейским региональным бюро ВОЗ они отнесены к группе болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии [1, 2].

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) — часто встречающаяся клиническая форма герпес-вирусной инфекции [3], приводящая к возникновению иммунодефицитных состояний и формированию группы часто болеющих детей [4, 5].

Этиология ИМ разнообразна, представлена герпес-вирусами IV, V и VI типа и их сочетаниями. В современных условиях именно микст-инфекции встречаются наиболее часто [6].

Вопросы лечения данной формы герпетической инфекции не решены до конца, особенно в отношении иммуномодулирующей терапии. Мнения исследователей расходятся как в вопросе целесообразности ее применения вообще, так и в вопросе выборе препарата [7–9].

Цель исследования — провести сравнительную оценку эффективности иммуномодулирующих препаратов при инфекционном мононуклеозе смешанной этиологии (Эпштейна – Барр и цитомегаловирусной) (ЭБВ + ЦМВ-этиологии) у детей, используя принципы доказательной медицины.

Материалы и методы

Исследование проходило в Самарской областной детской инфекционной больнице в течение 2017–2018 гг.

Проведена комплексная сравнительная оценка эффективности иммуномодулирующих препаратов у детей с инфекционным мононуклеозом ЭБВ + ЦМВ-этиологии в 3 группах, сформированных методом случайной выборки, которые на фоне базисной терапии (патогенетической и симптоматической) получали иммуномодуляторы: I группа — 20 пациентов, получавших рекомбинантный интерферон α -2 β , II группа — 20 детей,

Key words: infectious mononucleosis, mixed etiology (EBV+CMV), children, immunomodulatory therapy, comparative effectiveness.

получавших индуктор интерферона — меглюмина акридонат и III группа — 20 детей, лечившихся синтетическим иммуномодулятором — инозином пранобексом. Группу сравнения (IV) составили 20 детей, получавших только базисную терапию. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Критерии включения: диагноз инфекционный мононуклеоз ЭБВ + ЦМВ этиологии, оценка тяжести заболевания как средняя, отсутствие признаков других инфекционных заболеваний и лечения противовирусными, антибактериальными и иммуномодулирующими препаратами в течение 1-го месяца перед госпитализацией, завершенность случая (выздоровление в результате лечения), возраст от 4 до 14 лет.

Для выявления этиологически значимого возбудителя ИМ использовали метод иммуноферментного анализа. Определяли в крови маркеры: ЭБВИ (JgM VCA, JgG EBNA), ЦМВИ (JgM, JgG). У всех детей была определена микст-инфекция — сочетание ВЭБ + ЦМВ.

Краткая характеристика использованных иммуномодулирующих препаратов

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (ИР). Препарат обладает иммуномодулирующими (усиление фагоцитарной активности макрофагов, увеличение специфической цитотоксичности лимфоцитов к клеткам-мишеням), противовирусными, антипролиферативными свойствами. Пациентам назначался препарат в виде суппозиторий для ректального применения в дозе 150 000, 500 000 МЕ в зависимости от возраста двукратно с интервалом 12 ч курсом на 10 дней с первого дня госпитализации.

Меглюмина акридонат (МА). Низкомолекулярный индуктор интерферона. Биологическая активность: противовирусная, иммуномодулирующая, противовоспалительная. Эффективен в отношении вирусов гриппа, герпеса и др. Прямое противовирусное действие: подавляет репродукцию, приводя к образованию дефектных вирусных частиц, повышает неспецифическую резистентность организма. Пациентам назначался препарат перорально 1 раз в сутки за 30 мин до еды в дозе: 4–6 лет

по 150 мг на прием, 7 – 11 лет по 300 – 450 мг на прием, старше 12 лет – 450 – 600 мг на прием по схеме 1-е, 2-е, 4-е, 6-е, 8-е, 11-е, 14-е сутки.

Инозин пранобекс (ИПР). Синтетическое производное пурина, обладающее иммуностимулирующей активностью и неспецифическим противовирусным действием. Восстанавливает функции лимфоцитов, повышает бластогенез в популяции моноцитарных клеток, повышает продукцию IgG, интерферона-гамма, ИЛ-1, ИЛ-2, снижает образование провоспалительных цитокинов, потенцирует хемотаксис. Препарат проявляет противовирусную активность *in vivo* в отношении цитомегаловирусов. Инозин пранобекс назначался пациентам в дозе 50 мг/кг/сут, разделенной на 3 – 4 приема. Продолжительность лечения – 10 дней.

Эффективность изучаемых иммуномодуляторов оценивалась по клиническим исходам (табл. 1).

Таблица 1

Клинические исходы

Клинические исходы	Макс. значение	Мин. значение
Длительность лихорадки менее 5 дней (ДФЛ)	5	2
Сокращение лимфатических узлов в 2 и более раз (СЛУ)	5	2
Сокращение печени и селезенки в 2 и более раз (СПС)	5	2
Уменьшение содержания моноклеаров в 2 и более раз (УСМ)	5	2

Ключевыми показателями вмешательства были:

ЧИЛ – частота исходов в группе лечения. Рассчитывали как $A/(A+B)$, где А – количество пациентов с наличием изучаемого исхода, В – количество пациентов с отсутствием изучаемого исхода.

ЧИК – частота исходов в группе сравнения. Рассчитывали как $C/(C+D)$, где С – количество пациентов с наличием изучаемого исхода, D – количество пациентов с отсутствием изучаемого исхода.

ОР – относительный риск (отношение рисков) – соотношение частоты изучаемых исходов среди больных, подвергавшихся воздействию лекарственного препарата. Рассчитывали как ЧИЛ / ЧИК, что позволяет определять силу связи между воздействием лекарства и изучаемым исходом. $OR \geq 1,0$ – высокая вероятность исхода в результате лечения. $OR < 1,0$ вероятность исхода снижается.

ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить определенным препаратом, чтобы получить изучаемый исход у одного больного. Рассчитывали как $1/ЧИЛ-ЧИК$.

ОШ – отношение шансов. Показывает, во сколько раз вероятность изучаемого исхода в основной группе выше (или ниже), чем в группе сравнения, рассчитывали как $(A/B)/(C/D)$. $OШ < 1$ соответствует низкой вероятности. $OШ > 1$ соответствует высокой вероятности. $OШ = 1$ означает такой же, как и в группе сравнения, результат.

Математическую обработку полученных данных проводили при помощи современного пакета статистического анализа SPSS Statistica версии 21. Для оформления результатов исследований применялись пакеты из системы Microsoft Office и CorelDraw-10.

В схему статистического исследования входили: проверка соответствия данных нормальному распределению; дескриптивная статистика с использованием непараметрических критериев для определения значимости различий (критерий χ^2); анализ таблиц сопряженности, системный многофакторный анализ с определением интегральных показателей [10].

Результаты и обсуждение

В результате анализа клинических исходов при применении различных иммуномодуляторов нами были составлены таблица сопряженности и рассчитаны ключевые показатели вмешательства (рис. 1; табл. 2, 3).

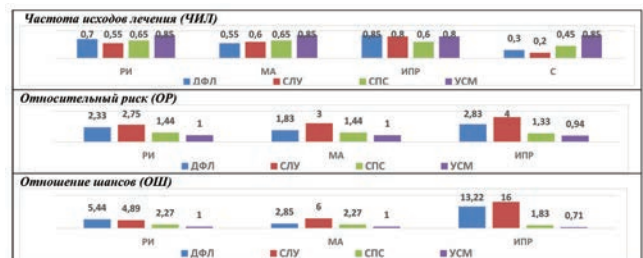


Рис. 1. Ключевые показатели эффекта вмешательства в изучаемых группах детей с ИМ ЭБВ + ЦМВ

Анализ исхода: «Наличие фебрильной лихорадки более 5 дней»

Фебрильная лихорадка (38,0 – 39,5°) наблюдалась у 100% пациентов. В группе детей, находящихся на базовой терапии, у 6 (30,0%) пациентов данный синдром купировался к 5-му дню лечения. В группах, получавших иммуномодуляторы, процент положительного исхода был выше (РИ – 14/70,0%; МА – 11/55,0%; ИПР – 17/85,0%).

Длительность лихорадочного синдрома у всех наблюдавшихся детей составила: до суток – у 9 (11,3%); от 2 до 3 дней – у 13 (16,3%); от 4 до 5 дней – у 26 (32,4%); от 6 до 7 суток – у 24 детей (30,0%); более 8 суток – у 8 детей (10,0%).

Таблица 2

Сводная таблица сопряженности. Количество детей с ИМ ЭБВ+ЦМВ с отрицательным и положительным результатами лечения в изучаемых группах

РИ – группа I n=20		МА – группа II n=20		ИПР – группа III n=20		С – группа IV n=20	
–	+	–	+	–	+	–	+
<i>Исход: «Длительность лихорадки менее 5 дней»</i>							
6	14	6	14	3	17	14	6
<i>Исход: «Сокращение лимфатических узлов в 2 и более раз»</i>							
9	11	8	12	4	16	15	5
<i>Исход: «Сокращение печени и селезенки в 2 и более раз»</i>							
7	13	7	13	8	12	11	9
<i>Исход: «Уменьшение содержания мононуклеаров в 2 и более раз»</i>							
3	17	3	17	4	16	3	17

Таблица 3

Ключевые показатели эффекта вмешательства в изучаемых группах детей с ИМ ЭБВ+ЦМВ

Группы сравнения	ЧИЛ	ЧИК	ОР (ДИ 95%)	ЧБНЛ (ДИ 95%)	ОШ (ДИ 95%)	χ^2	p
<i>Исход: «Наличие фебрильной лихорадки менее 5 дней»</i>							
Группы I и IV	0,70	0,30	2,33 (1,69 – 3,24)	3 (2,50) (2 – 7)	5,44 (2,85 – 10,46)	30,4	0,0005
Группы II и IV	0,55	0,30	1,83 (1,28 – 2,66)	4 (4,00) (1 – 9)	2,85 (1,53 – 5,33)	11,8	0,0014
Группы III и IV	0,85	0,30	2,83 (2,14 – 3,65)	2 (1,82) (1 – 4)	13,22 (6,27 – 28,31)	59,6	0,0005
<i>Исход: «Сокращение лимфатических узлов в 2 и более раз»</i>							
Группы I и IV	0,55	0,20	2,75 (1,78 – 4,37)	3 (2,86) (1 – 8)	4,89 (2,50 – 9,65)	24,66	0,0005
Группы II и IV	0,60	0,20	3,00 (1,96 – 4,71)	3 (2,50) (1 – 7)	6,00 (3,05 – 11,91)	31,69	0,0005
Группы III и IV	0,80	0,20	4,00 (2,76 – 5,85)	2 (1,67) (1 – 4)	16,00 (7,60 – 34,18)	69,62	0,0005
<i>Исход: «Сокращение печени и селезенки в 2 и более раз»</i>							
Группы I и IV	0,65	0,45	1,44 (1,10 – 1,89)	5 (5,00) (3 – 11)	2,27 (1,24 – 4,18)	7,29	0,0078
Группы II и IV	0,65	0,45	1,44 (1,10 – 1,89)	5 (5,00) (3 – 11)	2,27 (1,24 – 4,18)	7,29	0,0078
Группы III и IV	0,60	0,45	1,33 (1,00 – 1,77)	7 (6,67) (1 – 18)	1,83 (1,01 – 3,35)	3,93	0,048
<i>Исход: «Уменьшение содержания мононуклеаров в 2 и более раз»</i>							
Группы I и IV	0,85	0,85	1,00 (0,89 – 1,13)	–	1,00 (0,43 – 2,32)	0,000	1,0005
Группы II и IV	0,85	0,85	1,00 (0,89 – 1,13)	–	1,00 (0,43 – 2,32)	0,000	1,0005
Группы III и IV	0,80	0,85	0,94 (0,83 – 1,08)	0 (0,20) (0 – 1)	0,71 (0,32 – 1,56)	0,55	0,4571

По данному исходу все препараты показали статистически значимую эффективность по сравнению с группой сравнения (ЧИЛ: РИ – 0,70; МА – 0,55; ИПР – 0,85; ЧИК – 0,20; $p < 0,05$ для всех препаратов). Показатель ОР для рекомбинантного интерферона α -2 β , меглюмина акридоацетата и инозина пранобекса был значимо выше единицы (2,33 при ДИ: 1,69 – 3,24; 1,83 при ДИ: 1,28 – 2,66; 2,83 при ДИ: 2,14 – 3,65 соответственно), что позволило определять силу связи между воздействием лекарств и изучаемым исходом как высокую. Показатель ОШ при применении всех изучаемых препаратов имел значение $> 1,0$, что соответствовало высокой вероятности купирования лихорадочного синдрома в первые 5 дней болезни при применении любого из изучаемых препаратов. Обращает на себя внимание, что по сравнению с группой IV при лечении иммуномодуляторами у каждого второго – четвертого больного можно ожидать положительный результат лечения (ЧБНЛ: рекомбинантного интерферона α – 2 β – 3 (2,50) при ДИ: 2 – 7; меглюмина акридоацетата – 4 (4,00) при ДИ: 1 – 9; инозина пранобекса – 2 (1,82) при ДИ: 1 – 4). То есть инозин пранобекс обладает наибольшей эффективностью.

При сравнении эффективности препаратов между собой показано, что в отношении исхода «Наличие фебрильной лихорадки менее 5 дней» эффективность всех рассматриваемых препаратов оказалась равной, о чем свидетельствуют значения показателя ОР, близкие к 1,0 (рекомбинантного интерферона α -2 β и меглюмина акридоацетата 1,04 при ДИ: 0,87 – 1,25; рекомбинантного интерферона α -2 β и инозина пранобекса 0,91 при ДИ: 0,78 – 1,08; меглюмина акридоацетата и инозина пранобекса 0,87 при ДИ: 0,74 – 1,04). Разность между показателями во всех группах статистически недостоверна (рекомбинантного интерферона α -2 β и меглюмина акридоацетата: $\chi^2 = 0,1$, $p = 0,75$; рекомбинантного интерферона α -2 β и инозина пранобекса: $\chi^2 = 1,00$, $p = 0,32$; меглюмина акридоацетата и инозина пранобекса: $\chi^2 = 2,16$, $p = 0,14$).

Анализ исхода: «Сокращение лимфатических узлов в 2 и более раз»

Увеличение лимфатических узлов шейной группы наблюдалось у всех детей от единичных, расположенных цепочкой, до спаянных между собой, образующих «пакеты»: до 1,0 см – у 27 детей (33,8%); от 1,0 до 2,0 см – у 43 детей (53,8%); от 2,5 до 3,0 см – у 8 детей (10,0%); более 3,5 см – у 2 детей (2,5%). Лимфатические узлы были плотными, безболезненными, не спаянными с окружающими тканями.

По исходу «Сокращение лимфатических узлов в 2 и более раз» у детей, лечившихся рекомбинантным интерфероном α -2 β , положительный результат был получен в 55,0% случаев, при лечении меглюмина акридоацетатом у 60,0% пациентов, в группе детей, получавших инозин пранобекс, благоприятный исход был у 80,0% детей. То есть эффективность всех рассматриваемых препаратов по сравнению с детьми, не получавшими иммуномодулирующую терапию, была высокой. Разность статистически достоверна (рекомбинантный интерферон α -2 β : $\chi^2 = 24,66$, $p = 0,0005$; меглюмина акридоацетат: $\chi^2 = 31,69$, $p = 0,0005$; инозин пранобекс: $\chi^2 = 69,62$, $p = 0,0005$). Показатели ОШ и ОР при применении всех исследуемых препаратов были значимо выше единицы (ОШ – рекомбинантный интерферон α -2 β : 4,89 при ДИ: 2,50 – 9,65; меглюмина акридоацетат: 6,00 при ДИ: 3,05 – 11,91; инозин пранобекс: 16,00 при ДИ: 7,60 – 24,18 и ОР – рекомбинантный интерферон α -2 β : 2,75 при ДИ: 1,38 – 4,37; меглюмина акридоацетат: 3,00 при ДИ: 1,96 – 4,71; инозин пранобекс: 4,00 при ДИ: 2,76 – 5,85), что дает возможность предполагать высокую вероятность сокращения лимфатических узлов при их применении. Число больных, которых необходимо лечить, для того, чтобы получить положительный исход у одного больного в группах I и II, было равно 3, что означает, что «сокращение лимфатических узлов в 2 и более раз» наблюдается у каждого третьего больного и свидетельствует о высокой эффективности данных препаратов. При использовании инозина пранобекса ЧБНЛ = 2 (ДИ: 1 – 4), то есть у каждого второго пациента может быть получен благоприятный исход.

Сравнение эффективности рекомбинантного интерферона α -2 β и меглюмина акридоацетата между собой показало отсутствие значимых различий по ключевым показателям вмешательства ($\chi^2 = 0,08$; $p = 0,77$). Эффективность инозина пранобекса выше, чем рекомбинантного интерферона α -2 β и меглюмина акридоацетата, о чем говорят высокие значения ОР и ОШ, свидетельствующие о большей вероятности «сокращения лимфатических узлов в 2 и более раз» при применении инозина пранобекса (РИ: $\chi^2 = 11,22$, $p = 0,002$; МА: $\chi^2 = 8,60$, $p = 0,004$ разность статистически достоверна).

Анализ исхода: «Сокращение печени и селезенки в 2 и более раз»

У детей обследуемых групп имел место синдром гепатоспленомегалии. В большинстве случаев наблюдалось увеличение печени на 1,5 – 2,0 см ниже края реберной дуги, размер селезенки – от 1,5 до 3,0 см (табл. 4).

Таблица 4

Размеры увеличения печени и селезенки

Размер увеличения	Печень		Селезенка	
	Абс.	%	Абс.	%
До 1,0 см	21	26,3	7	8,8
От 1,5 до 2,0 см	40	50,0	36	45,0
От 2,5 до 3,0 см	10	12,5	33	41,2
Более 3,0 см	9	11,2	4	5,0
Всего	80	100	80	100

Биохимическое исследование крови проводилось у всех детей с целью оценки состояния печени и включало в себя определение общего белка и его фракций, активности АлАт, АсАт, тимоловой пробы, щелочной фосфатазы.

Функциональные нарушения печени выявлены у 35 (43,9%) детей: повышение АлАт (от 46 до 488 ЕД/л), АсАт (от 40 до 283,0 ЕД/л). В 19,7% случаев определялось повышение тимоловой пробы от 4,3 до 16,8 ЕД. Уровень щелочной фосфатазы был повышен у 7 (8,8%) пациентов от 790 до 599,2 ЕД/л.

УЗИ-исследование органов брюшной полости в связи с выраженной гепатоспленомегалией, проводилось у 23 (28,8%) детей. У всех были обнаружены диффузные изменения печени и селезенки.

Благоприятный исход в отношении синдрома гепатоспленомегалии был получен с одинаковой частотой при применении всех изучаемых препаратов (РИ: 65%; МА: 65%; ИПР: 60%). По сравнению с показателями в группе детей, получавших базисную терапию (45%), получена достоверная разность в пользу иммуномодулирующей терапии (РИ: $\chi^2=7,29$, $p=0,0078$; МА: $\chi^2=7,29$, $p=0,0078$; ИПР: $\chi^2=3,93$, $p=0,05$).

Число больных, которых необходимо пролечить изучаемыми лекарственными средствами для предотвращения 1-го неблагоприятного исхода, равно для рекомбинантного интерферона α -2 β и меглюмина акридоацетата – 5 (ДИ: 3 – 11), а для инозина пранобекса – 7 (ДИ: 1 – 18). Другими словами, у каждого 5-го больного, леченного рекомбинантным интерфероном α -2 β и меглюмина акридоацетатом, будет отмечаться положительный эффект терапии по сравнению с детьми, не лечившимися иммуномодуляторами. Что касается применения инозин пранобекса, то ЧБНЛ составило 7, то есть только у каждого 7-го больного можно ожидать быстрого сокращения печени и селезенки. То есть эффект в III группе несколько ниже.

Значения ОР при применении рекомбинантного интерферона α -2 β и меглюмина акридоацетата (1,44 при ДИ: 1,10 – 1,89 и 1,44 при ДИ: 1,10 – 1,89

соответственно) и ОШ (2,27 при ДИ: 1,24 – 4,18 и 2,27 при ДИ: 1,24 – 4,18) свидетельствовали о высокой вероятности быстрого сокращения печени и селезенки при лечении этими препаратами.

У детей, лечившихся инозином пранобексом ОР – 1,33 при ДИ: 1,00 – 1,77 и ОШ – 1,83 при ДИ: 1,01 – 3,35, были более близки к 1,0, что свидетельствует о том, что вероятность благоприятного исхода ниже, чем при лечении интерфероном и индуктором.

При анализе сравнительной эффективности оцениваемых препаратов разность по показателям ЧИЛ, ОШ и ОР между I и II группами статистически недостоверна ($\chi^2=0,09$, $p=0,77$), что позволяет сделать вывод об одинаковой эффективности рассматриваемых препаратов по исходу «сокращение печени и селезенки в 2 и более раз». Получена достоверная разность между I и III группами ($\chi^2=4,62$, $p=0,03$), которую можно трактовать в пользу применения рекомбинантного интерферона α -2 β .

Анализ исхода: «Уменьшение содержания мононуклеаров в 2 и более раз»

Изменения периферической крови у наблюдавшихся детей были представлены лимфоцитозом и качественными изменениями мононуклеаров (атипичные мононуклеары от 5 до 60%). Более 30% атипичных мононуклеаров в периферической крови было у 18 детей (22,9%), а у 15 из этих детей процент атипичных мононуклеаров превысил 40.

Полученные данные демонстрируют отсутствие влияния рекомбинантного интерферона α -2 β , меглюмина акридоацетата и инозина пранобекса на содержание атипичных мононуклеаров. Процент положительных исходов был высоким во всех группах, в том числе в группе сравнения. Разность между группами была статистически недостоверна ($p=1,00$; $1,00$; и $0,46$ соответственно).

Число больных, которых нужно лечить всеми препаратами, для всех препаратов по сравнению с группой сравнения равно нулю (0,00), что свидетельствует об отсутствии клинического эффекта от лечения.

Относительный риск для рекомбинантного интерферона α -2 β , меглюмина акридоацетата и инозина пранобекса составил 1,00 (ДИ: 0,89 – 1,13), 1,00 (ДИ: 0,89 – 1,13) и 0,94 (ДИ: 0,83 – 1,08), что говорит о равной вероятности снижения количества мононуклеаров независимо от применяемой иммуномодулирующей терапии.

Полученные в ходе системного многофакторного анализа многофакторные математические модели (табл. 5, рис. 2) позволили оценить эффективность всех рассматриваемых препаратов по каждому клиническому исходу и эффективность в целом.

Таблица 5

Результаты СМА эффективности РИ, МА и ИПР у детей с ИМ ЭБВ+ЦМВ

Составляющие модели	РИ	МА	ИПР
Длительность лихорадки менее 5 дней	1,18	1,22	1,11* **
Сокращение лимфатических узлов в 2 и более раз	1,39	1,38	1,19* **
Сокращение печени и селезенки в 2 и более раз	1,24	1,31*	1,36* **
Уменьшение содержания моноклеаров в 2 и более раз	0,96	1,02	1,00
Модель эффективности	1,19	1,23*	1,16* **

* $p \leq 0,05$ между I(РИ) и II(МА) группами; I(РИ) и III(ИПР) группами;

** $p \leq 0,05$ между II(РИ) и III(ИПР) группами.

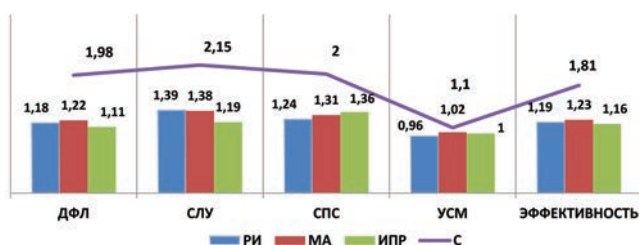


Рис. 2. Графическое изображение многофакторных математических моделей эффективности иммуномодулирующей терапии у детей с ИМ ЭБВ + ЦМВ

По исходу «Длительность фебрильной лихорадки менее 5 дней» наиболее эффективным оказался инозин пранабекс ($MB = 1,11$, разность с рекомбинантным интерфероном $\alpha-2\beta$ и меглюмином акридоацетатом статистически достоверна), менее эффективными были рекомбинантный интерферон $\alpha-2\beta$ и меглюмина акридоацетат ($MB = 1,18$ и $MB = 1,22$, разность между собой статистически недостоверна). Системный многофакторный анализ исхода «Сокращение лимфатических узлов в 2 и более раз» показал значимую эффективность инозина пранабекса в отношении сокращения лимфоузлов ($MB = 1,19$, разность с РИ и МА статистически достоверна). По исходу «Сокращение печени и селезенки в 2 и более раз» наиболее эффективным оказался рекомбинантный интерферон $\alpha-2\beta$ ($MB = 1,24$). Что касается исхода «Уменьшение содержания моноклеаров в 2 и более раз», то клиническая эффективность всех иммуномодулирующих препаратов не доказана (MB рекомбинантного интерферона $\alpha-2\beta = 0,96$; MB меглюмина акридоацетата = $1,02$; MB инозина пранабекса = $1,00$). Разность между значениями MB статистически недостоверна.

Системный многофакторный анализ показал целесообразность применения иммуномодулирующей терапии при ИМ ЭБВ + ЦМВ-этиологии, отклонение от нормы интегрального показателя исхода значимо выше в группе детей, которые находились на симптоматической терапии ($MB = 1,81$). Общая эффективность исследуемых иммуномодулирующих препаратов с учетом всех клинических исходов выше при применении инозина пранабекса ($MB = 1,16$), на втором месте по эффективности был рекомбинантный интерферон $\alpha-2\beta$ ($MB = 1,19$), меньшая эффективность была у меглюмина акридоацетата ($MB = 1,23$).

Выводы

1. Анализ ключевых показателей вмешательства по исходу «Длительность лихорадки менее 5 дней» с высокой степенью достоверности показал, что все исследуемые препараты показали равную статистически значимую эффективность по отношению к группе сравнения с некоторым преимуществом инозина пранабекса.

2. По исходу «Сокращение лимфатических узлов в 2 и более раз» получены данные о более высокой эффективности инозина пранабекса, чем рекомбинантного интерферона $\alpha-2\beta$ и меглюмина акридоацетата, о чем говорят высокие значения ОР и ОШ, свидетельствующие о большей вероятности «сокращения лимфатических узлов».

3. По исходу «Сокращение печени и селезенки в 2 и более раз» получены данные о преимуществе рекомбинантного интерферона $\alpha-2\beta$. На втором месте по эффективности оказался меглюмин акридоацетат, менее эффективен был инозин пранабекс. Показатели «Относительный риск» и «Отношение шансов» свидетельствуют о низкой вероятности неблагоприятного исхода при применении интерферонов и их индукторов.

4. Все исследованные препараты не оказывают существенного влияния на выраженность гематологического синдрома. Показатели отношения шансов, относительного риска и числа больных, которых необходимо пролечить для получения одного положительного результата, демонстрируют высокую вероятность развития затяжного гематологического синдрома. Разность в эффективности препаратов математически не подтверждена.

5. Показана целесообразность применения иммуномодулирующей терапии при инфекционном моноклеозе ЭБВ + ЦМВ этиологии, отклонение от нормы интегрального показателя исхода значимо выше в группе детей, которые находились на симптоматической терапии. Общая эффективность исследуемых иммуномодулирующих препаратов с учетом всех клинических исходов не имеет статистически значимых различий.

6. Полученные данные об эффективности препаратов позволят рационально подойти к выбору иммуномодулирующей терапии с учетом эффективности по клиническим исходам и общей эффективности препарата.

Литература

1. Боковой, Е.Г. Герпес-вирусные инфекции у детей и родителей : учебное пособие для студентов, врачей-педиатров, инфекционистов, иммунологов / Е.Г. Боковой, А.И. Егоров. — М.: Центр стратегической конъюнктуры, 2014. — 226с.: ил.
2. Герпес-вирусные инфекции у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика): метод, рекомендации / авт.-сост. Н.В. Каражас [и др]. — М.: Спецкнига, 2017. — 155 с.
3. Шарипова, Е.В. Герпесвирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз / Е.В. Шарипова, И.В. Бабаченко // Журнал инфектологии. — 2013. — Т.5, № 2. — С. 5–12.
4. Часто болеющий ребенок в практике педиатра / В.П. Вавилова [и др.]. — Кемерово, 2018. — 175 с.
5. Харламова, Ф.С. Роль герпетической инфекции IV, V и VI типов в инфекционной и соматической патологии у детей / Ф.С. Харламова [и др.] // Педиатрия. — 2017. — Т. 96, № 4. — С. 42–47.
6. Харламова, Ф.С. Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова / Ф.С. Харламова [и др.] // Детские инфекции. — 2017. — Т. 95, № 16(2). — С.185–189.
7. Боковой, А.Г. Иммуномодуляторы в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей / А.Г. Боковой [и др.] // Клинический вестник. — 2014. — № 3.
8. Мартынова, Г.П. Клиническая эффективность комплексного использования рекомбинантного интерферона α -2 β в терапии инфекционного мононуклеоза у детей / Г.П. Мартынова, Я.А. Богвилене, Л.А. Иккес // Инфекционные болезни. — 2018. — Т.16, № 2. — С. 54–61.
9. Тимченко, В.Н. ВЭБ-мононуклеоз на госпитальном этапе: клиническая характеристика и этиотропная терапия у детей различного возраста / В.Н. Тимченко [и др.] // Педиатрия. — 2018. — Т.9, № 6 — С. 77–82.
10. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика : монография / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. — Изд, 2-е перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 242 с.

Авторский коллектив:

Гасилина Елена Станиславовна — заведующая кафедрой детских инфекций Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел: 8(846)994-75-38, e-mail: gasilinaes@mail.ru

Франк Анна Андреевна — аспирант кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета; тел: 8(846)994-75-38, e-mail: frankan@rambler.ru

Китайчик Сергей Михайлович — главный врач Самарской областной детской инфекционной больницы, к.м.н., доцент; тел: 8(846)994-75-38, e-mail: mmugb5@samtel.ru.

Кабанова Наталья Павловна — заместитель главного врача по педиатрии Самарской областной детской инфекционной больницы, к.м.н.; тел: 8(846)994-75-38, e-mail: natk1004@mail.ru

Бучина Галина Анатольевна — заведующая детским инфекционным отделением № 2 Самарской областной детской инфекционной больницы; тел: 8(846)994-75-38, e-mail: mmugb5@samtel.ru

Бочкарева Наталия Михайловна — доцент кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел: 8(846)994-75-38, e-mail: nat.177@mail.ru

References

1. Bokovoj E.G., Egorov A.I. Gerpесvirusnyе infektsii u detej i roditelej: Uchebnoe posobie dlya studentov, vrachej-pediatrov, infektsionistov, immunologov. — M.: TSentr strategicheskoy kon»yunktury, 2014. — 226s.: il.
2. Gerpесvirusnyе infektsii u detej (ehpidemiologiya, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika): metod. rekomendatsii / Avt.-sost. N.V. Karazhas [i dr]. — M.: Spetskniга, 2017. — 155s.
3. Sharipova E.V. Gerpесvirusnyе infektsii i infektsionnyj mononukleoz / E.V. Sharipova, I.V. Babachenko // Zhurnal infektsiologii. — 2013. — T.5, №2. — S.5-12.
4. Chasto boleuyshhij rebenok v praktike pediatra / V.P. Vavilova, A.M. Vavilov, T.A. Tarasov, A.A. SHerkaeva. — Kemerovo, 2018. — 175s.
5. Kharlamova F.S. Rol' gerpeticheskoy infektsii IV, V i VI tipov v infektsionnoj i somaticheskoy patologii u detej / F.S. Kharlamova, N.YU. Egorova, O.V. Shamsheva, V.F. Uchajkin, O.V. Molochkova, E.V. Novosad, T.M. Lebedeva, E.V. Simonova // Pediatriya. — 2017. — T.96, №4. — S.42-47.
6. Kharlamova F.S. Rezul'taty mnogoletnego izucheniya gerpесvirusnoj infektsii na kafedre infektsionnykh boleznej u detej RNIMU im. N.I. Pirogova / F.S. Kharlamova, N.YU. Egorova, O.V. Molochkova, E.V. Novosad, E.V. Simonova, T.M. Lebedeva, N.A. Guseva, O.V. SHamsheva // Detskie infektsii. — 2017. — T.95, №16(2). — S.185-189.
7. Bokovoj A.G. Immunomodulyatory v kompleksnoj terapii infektsionnogo mononukleozа u detej / A.G. Bokovoj, I.V. Kovalev, L.F. Makaveeva, O.A. Volodina // Klinicheskij vestnik. — 2014. — №3.
8. Martynova G.P. Klinicheskaya ehffektivnost' kompleksnogo ispol'zovaniya rekombinantnogo interferona α -2 β v terapii infektsionnogo mononukleozа u detej / G.P. Martynova, YA.A. Bogvilene, L.A. Ikkes // Infektsionnye bolezni. — 2018. — T.16, №2. — S.54-61.
9. Timchenko V.N. VEHB-monomukleoz na gospital'nom ehtape: klinicheskaya kharakteristika i ehbiotroпnaya terapiya u detej razlichnogo vozrasta / V.N. Timchenko, S.L. Bannova, N.V. Pavlova, E.B. Pavlova, T.A. Kaplina, A.V. Fedorova, O.V. Bulina, A.L. Balashov, ZH.-K. KHakizimana // Pediatriya. — 2018. — T.9, №6 — Syu77-82.
10. Kotel'nikov G.P. Dokazatel'naya meditsina. Nauchno-obosnovannaya meditsinskaya praktika: monografiya. — izd. 2-e pererab i dop. / G.P. Kotel'nikov, A.S. SHpigel'. — M.: GEHOTAR-Media, 2012. — 242 s.

Борисова Ольга Вячеславовна — профессор кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(846)994-75-38, e-mail: olgaborisova74@mail.ru

Полежаева Наталья Сергеевна — доцент кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(846)9947538, e-mail: natali146@icloud.com

Санталова Галина Владимировна — заведующая кафедрой факультетской педиатрии Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(846)994-75-38, e-mail: galina.santalova@mail.ru

Целкович Людмила Савельевна — заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(846)994-75-38, e-mail: gasilinaes@mail.ru

Балтер Регина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(846)994-75-38, e-mail: gasilinaes@mail.ru