ПРОФИЛАКТИКА ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В СЕМЬЯХ РЕЦИПИЕНТОВ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ.

Авторы: Профессор ММ Каабак, кмн НН Раппопрот, ЮНВьюнкова, ЮБ Шепетун, АГ Трофимова, дмн ЕЮ Дьяконова СА Хмызова.

ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России.

В текущей эпидемиологической ситуации вопрос профилактики вирусных заболеваний крайне актуален. В условиях когда возможности массовой вакцинации против COVID-19 недостаточны, а специфическое лечение этой опасной инфекции малоэффективно или вообще отсутствует, особую актуальность приобретают методы стимуляции иммунитета человека с целью повышения противовирусной защиты.

Механизм противовирусной защиты тилорона изучался с 60-х годов прошлого века. Американские коллеги в 1968 году описали свойства тилорона в одном из самых авторитетных научных журналов, Science (1, 2). Эффективность и безопасность препарата у людей описана в 1971 году (3).

Интерес к этому биологическому активатору интерферонов в СССР был инициирован статьей в журнале «Антибиотик» в 1973 году, где группа ученых во главе с легендарным разработчиком пенициллина в СССР, Ермольевой Зинаидой Виссарионовной, описывала эти свойства тиолорона (4). В результате, спустя два года, тилорон синтезировали в СССР (5).

Активация интерферонов это важное звено иммунного ответа организма, дополнительная стимуляция активации интерферонов безусловно приводит к лучшей защите организма от любых видов инфекций, включая вирусные. Повседневная практика нашей команды трансплантологов это не только операции по трансплантации органов, но и ежедневный мониторинг состояния здоровья нескольких тысяч пациентов и членов их семей, перенесших трансплантацию органов ранее, ежегодно сталкивающихся с инфекционными вызовами.

Для реципиентов солидных органов, находящихся на иммуносупрессивной терапии, стимуляция иммунитета является опасным методом, и, как правило, не приемлема. Для активизации противоинфекционного иммунного ответа мы используем контролируемое снижение поддерживающей иммуносупрессии (6). Другим важным способом защиты реципиентов является снижение вирусной нагрузки на них со стороны ближайшего окружения, то есть совместно проживающих с ними членов семей. У этой категории пациентов стимуляция иммунитета в ответ на инфекционной заболевание является допустимой.

**Материалы и методы:**

Члены семей реципиентов донорских органов (далее пациенты), совместно проживающие с ними, получили предложение принять участие в исследовании. Формы информированного согласия на участие в исследовании, подписали 150 человек. В исследуемую группу были включены 60 пациентов, согласившихся принимать Тилорон С3 (НАО «Северная звезда» Россия). Во второй половине сентября 2020 пациентам было предложено начать прием препарата Тилорон С3 в профилактической дозе при отсутствии симптомов: 125 мг 1 раз в неделю, на протяжении 6 недель. При появлении признаков ОРВИ Тилорон С3 было предложено принимать в дозе 125 мг в день дважды, затем 125 мг через 48 часов 4 раза.

В качестве контроля использовались 60 пациентов, применявших иные методы профилактики и лечения ОРВИ. На протяжении исследования, 16 из 60 пациентов были исключенфедотоифы из контрольной группы в связи с тем что начали прием Тилорона С3. Вместо них в контрольную группу были включены 16 других пациентов из числа подписавших информированной согласие перед началом исследования, не принимавших Тилорон С3 до завершения исследования.

Результаты оценивались по количеству фебрильных эпизодов на протяжении двух месяцев у пациентов и их родственников – реципиентов солидных органов, проживающих вместе с пациентами. Совместно с пациентами исследуемой группы проживает 24 реципиента донорских органов, совместно с пациентами контрольной группы проживает 28 реципиента донорских органов.

Количественные характеристики представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M±m, для качественных переменных частота указана в процентах. Достоверность различия по количественным признакам определяли посредством двухстороннего непараметрического критерия Манна-Уитни, по качественным – двусторонний точный тест Фишера и тест Стъюдента. Различия считали достоверными при p<0,05.

 Таблица 1. Демографические характеристики исследуемой и контрольной групп.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Исследуемая группа, n=60 | Контрольная группа, n=60 | р |
| Возраст, M±m | 41±8 | 39±7 | ns |
| Пациенты с возрастом старше 60 лет (%) | 9 (15%) | 11 (18%) | ns |
| Пол, м/ж | 23/37 | 28/42 | ns |

**Результаты:**

В группе добровольцев, принимающих препарат Тиолорон- С3, у 11 из 60 пациентов отмечены от 1 до 2 эпизодов фебрильной температуры в напряженном эпидемиологическом периоде сентябрь-ноябрь 2020 года 0.2±0.6 эпизода на пациента, сопровождавшиеся симптомами ОРВИ. В контрольной группе, проводившей профилактику и лечение ОРВИ иными средствами, у 19 из 60 пациентов отмечены от 1 до 2 эпизодов фебрильной температуры в тот же период, 0.6±1.0 эпизода на пациента, так же сопровождавшиеся симптомами ОРВИ.

Таблица 2. Распределение фебрильных эпизодов в исследуемой и контрольной группах.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| группа | Число пациентов с фебрильными эпизодами (%) | Среднее число фебрильных эпизодов на одного пациента | Т-тест |
| контрольная (n-60) | 19 (32%) | 0.6±1.0 | р=0.02 |
| исследуемая (n=60) | 11 (18%) | 0.2±0.6 |

Среди 24 реципиентов, проживающих совместно с пациентами исследуемой группы, у 4 отмечено от 1 до 2 фебрильных эпизодов. Среди 28 реципиентов, проживающих совместно с пациентами контрольной группы, у 9 отмечено от 1 до 3 фебрильных эпизодов исследуемый период.

Случаев смерти в исследуемой и контрольной группах не было. У одного пациента контрольной группы фебрильный эпизод сопровождался развитием острого отторжения, по поводу которого реципиент получил пульс-терапию метилпреднизолоном, и рецикл стероидов через рот, функция трансплантата вернулась к исходному уровню.

Систематического мониторинга РНК возбудителя COVID-19, и антител к нему в исследуемой и контрольной группах не проводили. Пациенты проживали в разных регионах Российской Федерации, где доступность, организация работы лабораторных служб была не одинаковой. Не более 30% пациентов имели результаты лабораторных исследований, анализ которых не выявил достоверных различий между группами.

Таблица 3. Распределение фебрильных эпизодов родственников пациентов – реципиентов солидных органов, проживающих вместе с пациентами.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| группа | Число пациентов с фебрильными эпизодами (%) | Среднее число фебрильных эпизодов на одного пациента | Т-тест |
| Реципиенты органов, проживающие совместно с пациентами контрольной группы (n-28) | 9 (32%) | 0.6±1.1 | р=0.12 |
| Реципиенты органов, проживающие совместно с пациентами исследуемой группы (n=24) | 4 (17%) | 0.3±0.6 |

**Обсуждение:**

Безусловно, в этой когорте пациентов стоило провести лабораторный мониторинг иммунного статуса и, возможно, дорогостоящий анализ реализации активации интерлейкиновых каскадов, однако цель данного исследования – снижение риска заражения и снижение инфекционных рисков у реципиентов солидных органов на иммуносупрессии, что было достигнуто правильным выбором препарата для профилактики подобных состояний у их здоровых родственников.

Основная причина смерти у взрослых реципиентов солидных органов - это осложнения со стороны сердечно сосудистой системы. У детей на иммуносупрессии основная причина летальных исходов это неконтролируемая инфекция. В этой связи крайне необходимо грамотно и своевременно осуществлять профилактические меры внутри семьи малышей, которые готовятся или перенесли трансплантацию.

В ситуации, когда пациент вынужден принимать иммуносупрессивную терапию, активизировать его иммунитет – это противоречит самой идее сохранения компетентной функции пересаженного органа. Ограничения по введению живых вакцин и активной стимуляции противоинфекционного иммунитета интерферонами, введением иммуноглобулина класса М крайне нежелательно и ведет к угрожающим жизни состояниям и потери трансплантата.

С другой стороны, успешные мероприятия по предотвращению внутрисемейных инфекционных очагов, в эпоху пандемии, делают возможным продолжение трансплантаций по жизненным показаниям, помогают снизить рост заболеваемости у иммунокомпетентных родственников реципиентов солидных органов, позволяют уменьшить нагрузку на регулярную систему местного здравоохранения.

Конечно, мониторинг взрослого населения на предмет способности компетентного иммунного ответа и наличия антител к возбудителям, которые пока не имеют этиотропной терапии, а патогенетическое и симптоматическое лечение этих инфекций осложняется дополнительным снижением иммунитета, позволило бы выявить пациентов, нуждающихся в медикаментозной стимуляции иммунитета. В условиях отсутствия такого мониторинга, применение биологического активатора интерферонов тилорона у широких слоев населения в период высокой эпидемической выглядит оправданным.

**Выводы:**

Применение тилорона в период высокой эпидемической нагрузки облегчает течение ОРВИ, что проявляется в снижении частоты фебрильных эпизодов (p=0.02). Отмечена тенденция к снижению частоты фебрильных эпизодов у реципиентов солидных органов, проживающих совместно с пациентами, принимавшими тилорон (р=0.12).