

Профилактика вирусных инфекций в семьях реципиентов солидных органов

М. М. Каабак, Н. Н. Раппопорт, Ю. Н. Вьюнкова, Ю. Б. Шепетун,
А. Г. Трофимова, Е. Ю. Дьяконова, С. А. Хмызова

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В текущей эпидемиологической ситуации вопрос профилактики вирусных заболеваний крайне актуален. Тилорон – это биологический активатор интерферонов, синтезированный в 70-х годах прошлого века. Мы применили Тилорон осенью 2020 года, в период второй волны пандемии SARS-CoV-2, у 60 пациентов – членов семей реципиентов донорских органов. Результаты сравнивались с 60 пациентами, применявшими иные способы профилактики и лечения ОРВИ. В исследуемой группе число фебрильных эпизодов было значительно меньше ($p < 0,02$).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prevention of viral infections in families of recipients of solid organs

M. M. Kaabak, N. N. Rappoport, Yu. N. Vyunkova, Yu. B. Shepetun,
A. G. Trofimova, E. Yu. Dyakonova, S. A. Khmyzov

National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

SUMMARY

Current COVID-19 pandemic demands improvements in antiviral prophylaxis. Tyloron, as biological interferon activator, has been synthesized in the 70th of previous century. We used Tyloron in 60 patients – relatives and partners living together with solid organ transplant recipients – in autumn 2020, during second wave of the SARS-CoV-2 pandemic. Results were compared with 60 patients used other means of antiviral prophylaxis. In patients taking Tyloron the number of febrile episodes was significantly lower ($p < 0.02$).

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

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 впервые описали свойства нового синтезированного препарата тилорон в одном из самых авторитетных научных журналов *Science* [1, 2]. Данные об эффективности и безопасности его применения у людей были представлены в 1971 году [3].

Интерес к этому биологическому активатору выработки интерферонов в СССР был инициирован статьей в журнале «Антибиотик» в 1973 году, в которой группа ученых во главе с легендарным разработчиком пеницилина в СССР Зинаидой Виссарионовной Ермольевой описала уникальные на тот момент свойства тилорона [4]. Спустя 2 года после этого тилорон синтезировали и в СССР [5].

Интерфероны играют очень важную роль в иммунном ответе организма. Дефицит интерферонов приводит

к снижению сопротивляемости в отношении любых видов инфекций, в первую очередь вирусных. Повседневная практика нашей команды трансплантологов диктует необходимость не только проведения хирургических вмешательств, но и ежедневного мониторинга за состоянием здоровья нескольких тысяч пациентов, перенесших трансплантацию органов а также членов их семей, многие из которых практически ежедневно контактируют с инфекционными агентами.

Для реципиентов солидных органов, находящихся на иммуносупрессивной терапии, стимуляция иммунитета является опасным методом и, как правило, неприемлема, поскольку непосредственно противодействует эффекту от стандартно назначаемых после трансплантации иммуносупрессивных препаратов. Для активизации противоинфекционного иммунного ответа у таких пациентов 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 применение индукторов иммунного ответа является допустимым для профилактики и лечения инфекционной патологии.

Цель работы: оценить влияние на состояние здоровья реципиентов солидных органов профилактического и лечебного применения тилорона членами их семей.

Материалы и методы

Членам семей реципиентов донорских органов (далее участники), совместно проживающим с ними, было предложено принять участие в исследовании. Формы информированного согласия на участие в исследовании подписали 150 человек. Возраст реципиентов был от 18 до 64 лет. В основную (контрольную) группу было включено 24 реципиента и 60 совместно проживающих членов их семей, которым был назначен Тилорон СЗ (НАО «Северная звезда», Россия) со второй половине сентября 2020 года. Было предложено начать прием в профилактической дозе при отсутствии каких-либо симптомов 125 мг раз в неделю на протяжении 6 недель. При появлении признаков ОРВИ Тилорон СЗ было рекомендовано принимать в дозе 125 мг в день 2 дня, затем по 125 мг каждые 48 часов четыре раза.

В группу сравнения вошло 28 реципиентов, проживающих совместно с 60 членами их семей, применявших иные методы профилактики и лечения ОРВИ. На протяжении исследования 16 из них были исключены в связи с началом приема Тилорона СЗ. Вместо них в контрольную группу были включены 16 других участников из числа подписавших информированное согласие перед началом исследования, не принимавших Тилорон СЗ.

Группы были полностью сопоставимы по возрасту и полу (табл. 1).

Результаты оценивались по количеству фебрильных эпизодов с симптомами ОРВИ на протяжении 2 месяцев у всех участников исследования.

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

Результаты

В группе добровольцев, принимавших препарат Тилорон-СЗ, у 11 из 60 участников были отмечены от 1 до 2 эпизодов фебрильной температуры с симптомами ОРВИ в напряженном эпидемиологическом периоде с сентября по ноябрь 2020 года, или $0,2 \pm 0,6$ эпизода на участника, что представлено в таблице 2. В контрольной группе, не получавшей Тилорон-СЗ, от 1 до 2 эпизодов фебрильной температуры зарегистрировано у 19 участников за тот же период, или $0,6 \pm 1,0$ эпизода на пациента.

Среди 24 реципиентов, проживающих совместно с участниками основной группы, у 4 отмечено от 1 до 2 фебрильных эпизодов. Среди 28 реципиентов, проживающих совместно с участниками контрольной группы, у 9 отмечено от 1 до 3 фебрильных эпизодов исследуемый период (табл. 3).

Таблица 1
Демографические характеристики исследуемой и контрольной групп

	Исследуемая группа, n = 60	Контрольная группа, n = 60	P
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

Таблица 2
Распределение фебрильных эпизодов в исследуемой и контрольной группах

Группа	Число пациентов с фебрильными эпизодами (%)	Среднее число фебрильных эпизодов на одного пациента	T-тест
Контрольная, n = 60	19 (32%)	$0,6 \pm 1,0$	p = 0,02
Исследуемая, n = 60	11 (18%)	$0,2 \pm 0,6$	

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	T-тест
Реципиенты органов, проживающие совместно с пациентами контрольной группы, n = 28	9 (32%)	$0,6 \pm 1,1$	p = 0,12
Реципиенты органов, проживающие совместно с пациентами исследуемой группы, n = 24	4 (17%)	$0,3 \pm 0,6$	

Случаев смерти в группах не было. У одного реципиента контрольной группы фебрильный эпизод сопровождался развитием острого отторжения, по поводу которого была назначена пульс-терапия метилпреднизолоном парентерально с последующим переходом на пероральный прием. После лечения функция трансплантата вернулась к исходному уровню.

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

Обсуждение

Основная причина смерти у взрослых реципиентов солидных органов – это осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. У детей на фоне иммуносупрессии

основной причиной летальных исходов является неконтролируемая инфекция. В этой связи крайне необходимо грамотно и своевременно осуществлять профилактические меры внутри семьи малышей, которые готовятся к трансплантации или перенесли ее.

В ситуации, когда пациент вынужден принимать иммуносупрессивную терапию, невозможно активизировать иммунную систему, поскольку это может привести к фатальным последствиям – отторжению пересаженного органа. Для этой категории пациентов существенно ограничены возможности вакцинопрофилактики, крайне нежелательно введение интерферонов и иммуноглобулинов, что также может приводить к угрожающим жизни состояниям и потере трансплантата.

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

Безусловно, для включенных в исследование пациентов важно проводить детальную оценку клеточного и гуморального иммунитета, анализ реализации активации интерлейкиновых каскадов. Однако полученные данные о снижении риска заражения реципиентов солидных органов, получающих иммуносупрессивную терапию, подтверждают эффективность и необходимость применения индукторов интерферонов в семьях для профилактики эпизодов острых респираторных инфекций у родственников.

Конечно, проведение лабораторной диагностики с целью выявления дефицита интерфероновидного ответа и опре-

деление антител к различным возбудителям позволило бы выявить пациентов, нуждающихся в целенаправленной медикаментозной стимуляции иммунитета. В условиях отсутствия такого мониторинга и на фоне высокой заболеваемости респираторными инфекциями применение индуктора интерферонов тилорона с целью снижения риска эпизодов ОРВИ у широких слоев населения выглядит оправданным.

Выводы

Применение Тилорона-СЗ 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-СЗ ($p = 0,12$).

Список литературы / References

1. Krueger R.F., Mayer G.D. Tilorone hydrochloride: an orally active antiviral agent (англ.). Science: journal. 1970. September (Vol. 169, No. 951). P. 1213–1214. PMID 4317923.
2. Mayer G.D., Krueger R.F. Tilorone hydrochloride: mode of action (англ.). Science. 1970. September (Vol. 169, No. 951). P. 1214–1215. PMID 4317924.
3. Kaufman H.E., Centifanto Y.M., Ellison E.D., Brown D.C. Tilorone hydrochloride: human toxicity and interferon stimulation (англ.). Proc Soc Exp Biol Med (англ.) русск.: journal. 1971. Vol. 137, No. 1. P. 357–360. PMID 5581674.
4. Ermol'eva Z.V., Korneeva L.E., Balezina G.I., Nikolaeva O.V., Gvazava I.S. Tilorone as an interferon inducer (неоп.). Antibiotiki. 1973. V. 18, T. 6. P. 517–520. PMID 4204946.
5. Литвинова Л.А., Богатский А.В., Грень А.И., Лемпарт Г.В. О синтезе 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуоренона-9 (рус.). Доклады АН УССР: журнал. 1976. № 7. С. 610–612.
Litvinova L.A., Bogatsky A.V., Gren A.I., Lempart G.V. On the synthesis of 2,7-bis-[2-(diethylamino)ethoxy]fluorenone-9 (Russian). Reports of the Academy of Sciences of the Ukrainian SSR: journal. 1976. No. 7. P. 610–612.

Статья поступила / Received 26.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 02.04.2021
Принята к публикации / Accepted 07.04.2021

Сведения об авторах

Каабак Михаил Михайлович, д.м.н., проф., рук. отдела трансплантации органов. E-mail: kaabak@pochka.org. ORCID: 0000-0001-7566-2330. SCOPUS: 6507775387

Раппопорт Надежда Николаевна, к.м.н., зам. рук. отдела трансплантации органов. ORCID: 0000-0002-4651-4061. SCOPUS: 25622909800

Вьюнкова Юлия Николаевна, врач-педиатр отдела трансплантации органов
Шепетун Юлия Борисовна, врач-нефролог отделения заместительной почечной терапии с палатами интенсивной терапии

Трофимова Арина Геннадьевна, врач-нефролог отделения заместительной почечной терапии с палатами интенсивной терапии

Дьяконова Елена Юрьевна, д.м.н., гл. врач

Хмызова Светлана Александровна, и.о. зав. отделения заместительной почечной терапии с палатами интенсивной терапии

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Каабак Михаил Михайлович, E-mail: kaabak@pochka.org

About authors

Kaabak Mikhail M., DM Sci, prof., head of Organ Transplant Dept. E-mail: kaabak@pochka.org. ORCID: 0000-0001-7566-2330. SCOPUS: 6507775387

Rappoport Nadezhda N., PhD Med, deputy head of Organ Transplant Dept. ORCID: 0000-0002-4651-4061. SCOPUS: 25622909800

Vyunkova Yulia N., pediatrician of Organ Transplant Dept.

Shepetun Yulia B., nephrologist of Renal Replacement Therapy Dept

Trofimova Arina G., nephrologist of Renal Replacement Therapy Dept

Dyakonova Elena Yu., DM Sci, chief physician

Khmyzova Svetlana A., acting head of Renal Replacement Therapy Dept

National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

Corresponding author: Mikhail M. Kaabak, E-mail: kaabak@pochka.org

Для цитирования: Каабак М.М., Раппопорт Н.Н., Вьюнкова Ю.Н., Шепетун Ю.Б., Трофимова А.Г., Дьяконова Е.Ю., Хмызова С.А. Профилактика вирусных инфекций в семьях реципиентов солидных органов. Медицинский алфавит. 2021; (18): 20–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-18-20-22>

For citation: Kaabak M.M., Rappoport N.N., Vyunkova Yu. N., Shepetun Yu. B., Trofimova A.G., Dyakonova E. Yu., Khmyzov S.A. Prevention of viral infections in families of recipients of solid organs. Medical alphabet. 2021; (18): 20–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-18-20-22>

