

## SUMMARY

Loskutova I.I. Immune and metabolic disturbances and their correction in severe and complicated forms of mumps in adults. - Manuscript.

The dissertation for scientific degree of doctor of medical sciences on speciality 14.03.08 -Immunology and Allergology. - National Medical University named after O.O.Bogomolets, Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, 2005.

Data of complex clinico-immunological and biochemical examination of 668 patients suffering from mumps were generalized in this thesis. In patients who suffered from EP the disturbances of systemic immunity: T-lympho-cytopenia, lowering of the amount of circulating CD4+ -lymphocytes, decrease of immunoregulative index CD4/CD8, oppression of PAM, increase of concentration of CIC, dysimmunoglobulinemia, elevation of SIF-level against the back ground of decrease of concentration of 6- and r -INF in blood was noticed, as well as, dysbalance in blood content between cytokines with pro-(TNF6, IL-2) and antiinflammatory (IL-4) properties took place that corresponded to the severity of the clinical course of the disease. It was determined that in patients, who had been examined, there was elevation of the level of "middle molecules", metabolites of the peroxide oxidation of lipids against the background of considerable lowering of activity of ferments of the system of antioxidant protection. The most significant immunological and biochemical risk factors in appearing of specific complications on the part of sexual glands and pancreas were revealed; on this ground the algorithm of prognostication of development of orchitis, orchiepididymitis, and pancreatitis with the use of modern computer technologies was worked out. Including of erbisol, cycloferon and their combinations in complex treatment of patients with mumps was grounded pathogenically. Expediency of carrying out the differentiated immunorehabilitation of convalescents with the syndrome of post-infectious asthenia and presence of the secondary immunodeficiency with use of manaks, protephlazide and enterosorption was determined.

Key words: epidemic parotitis, immunity, metabolism, immune correction, immune rehabilitation, erbisol, cycloferon, manaks, protephlazide, enterosorbents.

## АННОТАЦИЯ

В диссертации обобщены данные комплексного клинко-иммунологического и биохимического обследования 668 больных эпидемическим паротитом (ЭП) в возрасте от 18 до 35 лет. При клиническом обследовании установлено, что у всех больных отмечалась типичная клиническая картина ЭП, которая характеризовалась наличием общих симптомов инфекционного токсикоза - лихорадка, общая слабость, недомогание, головная боль, отсутствие аппетита и локальной симптоматики паротита, а именно увеличение околоушных слюнных желез (преимущественно с обеих сторон) и их болезненность. Иммунологические нарушения у больных ЭП характеризовались Т-лимфопенией, дисбалансом субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, преимущественно со снижением количества циркулирующих лимфоцитов с фенотипом CD4+ (Т-хелперы/индукторы) и уменьшением иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и показателя индуцированного РБТЛ, что свидетельствовало об угнетении функциональной активности Т-клеток (CD3+). Имело место также снижение показателей фагоцитарной активности моноцитов у обследованных больных, преимущественно индекса переваривания, что характеризовало незавершенность процессов переваривания, а также наличие дисиммуноглобулинемии, повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), преимущественно за счет наиболее токсигенных средне- и низкомолекулярных фракций. Установлено снижения показателей РТМЛ с тканевыми аутоантигенами из ткани околоушной слюнной железы и несколько в меньшей степени -из ткани тимуса и к специфическому печеночному липопротеиду, особенно при тяжелом и осложненном течении заболевания. При наличии специфических

осложнений ЭП выраженность аутосенсibilизации максимальна по отношению к аутоантигенам из тех органов и тканей, которые подвергаются воспалительному изменению при данном осложнении. Был выявлен дисбаланс в системе интерферогенеза - существенное повышение уровня сывороточного интерферона (СИФ) на фоне снижения концентрации  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН, в особенности у больных с тяжелым и осложненным течением паротитной инфекции. При этом значительное снижение уровню  $\gamma$ -ИФН можно считать как прогностическим критерием развития осложнений. Установлено повышение уровня провоспалительных (ФНО $\alpha$ , Г $\beta$ -2) цитокинов в сыворотке крови у больных эпидпароти-гом, при чем у пациентов со существенным повышением уровня ФНО $\alpha$  (более 310 пг/мл) развились специфические осложнения. Концентрация Г $\beta$ -4 в острый период эпидпаротита при среднетяжелой форме была снижена в 2 раза, при тяжелой и осложненной - в 3,0-3,6 раза в сравнении с нормой. Наиболее значительное снижение продукции Г $\beta$  - 4 наблюдалось у больных с наличием осложнений, которые развились на фоне тяжелого течения паротитной инфекции. У обследованных больных отмечалось повышение уровня "средних молекул" (СМ), метаболитов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне существенного дисбаланса активности ферментов системы антиоксидантной защиты. Степень выраженности иммунных нарушений коррелировала с выраженностью синдрома "метаболической" интоксикации. Выявлены наиболее значимые иммунологические и биохимические факторы риска возникновения специфических осложнений со стороны половых и поджелудочной желез и на этом основании разработан алгоритм прогнозирования развития орхита, орхоэпидидимита и панкреатита с использованием современных компьютерных технологий. Для клинической практики в качестве наиболее информативных тестов выделены: концентрации ЦИК в крови 4,0 г/л и более, СМ - 2,8 г/л и выше, значений МИ РГМЛ с тканевыми аутоантигенами из соответствующей ткани.

Патогенетически обосновано включения эрбисол, **циклоферон** и их комбинации в комплексе лечения больных на ЭП. Включение в комплексную терапию комбинации эрбисола и циклоферона четко выраженный клинический эффект наблюдался в 85 % пациентов. Он заключался в сокращении длительности сохранения синдромов инфекционного токсикоза, "метаболической" интоксикации и ускорения разрешения местного воспалительного процесса. Отмечалось улучшение изученных иммунологических показателей: ликвидировалась Т-лимфоцитопения, повышение количество клеток с фенотипом CD4+ и нормализовался иммунорегуляторный индекс CD4/CD8, снижалась концентрация ЦИК с нормализацией их молекулярного состава, нормализация уровня СИФ и концентрации  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН, ликвидация дисбаланса цитокинов - снижение содержания провоспалительных и повышение концентрации противовоспалительных. У больных, получавших комбинацию эрбисола и циклоферона в 83% наблюдений концентрация метаболитов ПОЛ (МДА, ДК и ИГЕ) снижалась до верхней границы нормы и отмечалось восстановления активности ферментов системы антиоксидантной защиты -КТ и СОД, а также интегрального показателя Ф. Уровень СМ к моменту выписки снижался в 1,7 раза по отношению к изначально повышенному уровню. У ряда больных с тяжелым и осложненным течением ЭП на момент выписки сохранялись существенные отклонения иммунологических показателей от физиологической нормы, поэтому была предложена иммунореабилитация с использованием растительного препарата манакса, а пациентам с сохранившимся повышенным уровнем СМ и ЦИК назначали протекфлазид в комбинации с энтеросорбцией. Проведение курса медицинской реабилитации способствовало нормализации большинства изученных иммунологических и биохимических показателей, а клинически ликвидация проявлений синдрома постинфекционной астении.

Ключевые слова: эпидемический паротит, иммунитет, метаболизм, иммунорекоррекция, иммунореабилитация, эрбисол, **циклоферон**, манакс, протекфлазид, энтеросорбенты.