

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

მაია ჯონსონი

გრიპი და პარაგრიპით დაავადებული ადრეული ასაკის ბავშვთა იმუნორეაბილიტაცია  
პლაფერონითა და ფენოვინით  
(კლინიკურ-ექსპერიმენტული კვლევა)

14.00.09 – პედიატრია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის  
მოსაპოვებლად წარდგენილი დისერტაციის

ავტორეფერატი

თბილისი

2006წ.

ნაშრომი შესრულებულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო აკადემიის  
პედიატრიისა და ნეონატოლოგიის კათედრაზე

სამეცნიერო ხელმძღვანელები - ირაკლი ფავლენიშვილი

მედიცინის მეცნიერებათა

კანდიდატი, პროფესორი

- ბორის კორსანტია

მედიცინის მეცნიერებათა

დოქტორი, პროფესორი

ოფიციალური ოპონენტები: - ლია ჯორჯოლიანი

მედიცინის მეცნიერებათა

დოქტორი პროფესორი (14.00.09)

- ვახტანგ მეუნარგია

მედიცინის მეცნიერებათა

კანდიდატი (14.00.36)

დისერტაციის დაცვა შედგება 2006 წ. \_\_\_\_\_ საათზე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სადისერტაციო საბჭოს m 14.01 №  
სხდომაზე. (0177, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზირი № 33).

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო  
უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (0160, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზირი № 29)

ავტორეფერატი დაგზავნილია 2006 წ. \_\_\_\_\_

სადისერტაციო საბჭოს სწავლული მდივანი,

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი, დოცენტი

ი.ჯიქია

## ნაშრომის საერთო დახასიათება

თემის აქტუალობა. გრიპი და პარაგრიპის წინააღმდეგ ჩატარებული ფართომასშტაბიანი ღონისძიებების მიუხედავად, ეს ინფექცია თავისი ბიოლოგიური თავისებურებების გამო დღემდე ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული მძიმე დაავადებაა. კერძოდ, გრიპის ეპიდემია ცნობილი იყო ჯერ კიდევ ჰიპოკრატეს დროს, ხოლო 1957-59, 1968-69 წლებში კი მსოფლიო გრიპი პანდემიამ მოიცვა, რასაც შეეწირა მილიონობით ადამიანის სიცოცხლე. ასე მაგალითად, 1918-20 წლებში ე.წ. “ისპანსკისგან” დაიღუპა 20 მილიონი ადამიანი, ხოლო ე.წ. “აზიურმა” გრიპმა კი 1 მილიონი ადამიანი იმსხვერპლა.

გრიპის და პარაგრიპის ვირუსით გამოწვეული ავადობა დაახლოებით 5-ჯერ აღემატება ყველა სხვა ინფექციური დაავადების სიხშირეს. მაღალია გრიპის პარაგრიპის მძიმედ მიმდინარე ფორმების გავრცელება (განსაკუთრებით ბავშვთა ასაკში), რაც არცთუ იშვიათად ლეტალური გამოსავლით მთავრდება. აშშ-ში გრიპი და პარაგრიპის ბოლო ეპიდემიის დროს ჰოსპიტალიზაციის მაჩვენებელმა მაღალი რისკის მქონე ბავშვებში 200-დან 500-მდე მიაღწია 100.000 მოსახლეზე (Committee on Infectious Diseases 2002; Reduction of the Influenza Burden in Children. Pediatrics 110;1246-1252; Izurieta h, Thompson W, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children N Eng J. Med 2000; 342: 232-239; McIntosh, K. Lieu, T. 2000. Is it time to give Influenza Vaccine to healthy Infants? N England J. Med 342; 275-276).

საქართველოში 1997-2003 წლებში დაავადების შემთხვევები 1-დან 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში შემდეგნაირად განაწილდა: 1997 წელი – 1036 შემთხვევა; 1998წ. – 905; 1999წ. – 1181; 2000წ. – 1661; 2001წ. –1187; 2002წ. – 1033; ხოლო 2003წ. – 1808 შემთხვევათა რაოდენობა.

რესპირაციული ვირუსული ინფექცია ბავშვებში ალერგიის განვითარების საშიშროებას ქმნის. ბოლო წლებში ჩატარებული კვლევებით დადგინდა, რომ გრიპი და პარაგრიპის ვირუსი აძლიერებს სასუნთქი გზების სენსიბილიზაციას ანტიგენის სუბოპტიმალური

კონცენტრაციითაც კი (Wohleben, G. Muller, J Tatsch, U. et al. Influenza A virus infection inhibits the efficient recruitment of Th2 cells into airways and development of airway eosinophilia. J. Immunol. 170: 4601-4611; Yamamoto, N. S. Suzuki, Y. Suzuki, A. Shirai, et al Immune response induced by airway sensitization after influenza A Virus infection depends on timing of antigen exposure in mice. J. of Virology, January, 2001, p 499-505. Vol.75, No 1).

გრიპი და პარაგრიპი მძიმე ფორმით მიმდინარეობს როგორც ბრონქული ასთმის დროს, ასევე ქრონიკული დაავადების მქონე ზრდასრულ ადამიანებში და განსაკუთრებით ბავშვებში, რადგან მათი იმუნური სისტემა ჯერ კიდევ ჩამოყალიბების სტადიაშია.

ამჟამად არსებული გრიპის პრეპარატების მცირე ეფექტურობა (მათ შორის ანტი-გრიპოზული ვაქცინების), ინფექციის შემდგომი სუსტი იმუნიტეტი, განსაკუთრებით ბავშვებში, აუცილებლად საჭიროებს გრიპი პარაგრიპის ყოველმხრივ შესწავლას (БАХУТАШВИЛИ В.И., ЧИКОВАНИ Т.И. – Плаферон-новый иммуномодулятор// Int. J.Immunorehabilitation, 1995, 1, 29-33; МАНДЖАВИДЗЕ Н.Ш. и др. - Иммуномодулирующая терапия пероральным интер-фероном у детей с ОРВИ// Int. J. Immunorehabilitation, 1999, 12, 190; МИРСАЕВА Г.Х. – Состояние свободно-радикального окисления липидов в тромбоцитах и антиоксидантной защиты у больных хроническим обструктивным бронхитом// Int. J. Immunorehabilitation, 2002, 4/1, 63.).

**კვლევის მიზანი** - 1-დან 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში გრიპი და პარაგრიპის კლინიკური მიმდინარეობის შესწავლა, იმუნური ჰომეოსტაზის კანონზომიერების გამოვლენა ამ ინფექციის სიმძიმის მიხედვით და იმუნომაკორიგებელი თერაპიის აუცილებლობის დასაბუთება.

**კვლევის ძირითადი ამოცანები:**

1. მწვავე რესპირაციული ინფექციის ეტიოლოგიური სტრუქტურის დადგენა 1-დან 5 წლამდე ბავშვებში იმუნოფლოროსცენტული მეთოდით;
2. გრიპით და პარაგრიპით დაავადებული ბავშვების ორგანიზმის იმუნოკომპეტენტურობის შესწავლა დინამიკაში (T ლიმფოციტები და მათი სუბპოპულაციები, იმუნორეგულაციის ინდექსი, B ლიმფოციტები, G, A და M

იმუნოგლობულინები, სისხლის ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობა, ლეიკოციტარული ინტერფერონის აქტივობა);

3. “შემთხვევა კონტროლის” ტიპის კვლევის საფუძველზე 1-დან 5 წლამდე გრიპით და პარაგრიპით დაავადებულ ბავშვებში პლაფერონ-ლბ-თი და ფენოვინით მკურნალობის ეფექტურობის დადგენა ორგანიზმის იმუნური მდგომარეობის კონტროლით;
4. ექსპერიმენტში თეთრი თაგვების ფილტვებში გრიპის და პარაგრიპის ვირუსის რეპროდუქციის და ვირუსის სისხლში დაგროვების მაჩვენებლის შესწავლა, იმუნური ჰომეოსტაზის მდგომარეობის შეფასება პლაფერონ-ლბ-თი თერაპიის პირობებში;
5. გრიპი და პარაგრიპის ინტოქსიკაციის ზემოქმედების შესწავლა თეთრი თაგვების ღვიძლის კუბფერის უჯრედების ფაგოციტურ აქტივობაზე და NO-ს სინთეზზე პლაფერონ-ლბ-თი თერაპიის პირობებში;
6. თეთრი თაგვების ძვლის ტვინის უჯრედების გენეტიკური აპარატის მდგომარეობის შესწავლა გრიპის ინფექციის დროს პლაფერონ-ლბ-თი თერაპიის პირობებში.

**შრომის მეცნიერული სიახლე:**

პირველად: - დადგენილ იქნა, რომ გრიპის დროს კომპლექსური თერაპია პლაფერონ-ლბ-თი და ფენოვინით იცავს ღვიძლის კუბფერის უჯრედებს მასიური დაინფიცირებისაგან, აძლიერებს მათ ფაგოციტურ აქტივაციას და იწვევს ფერმენტ მჟავე ფოსფოტაზას აქტივობის მატებას.

- დასაბუთებულია კომპლექსური თერაპიის აუცილებლობა პლაფერონ-ლბ-თი და ფენოვინით 1-დან 5 წლამდე გრიპით და პარაგრიპით დაავადებულ ბავშვებში.

- დადგინდა, რომ პლაფერონ-ლბ თრგუნავს როგორც ჟანგბადის აქტიურ ფორმებს, ისე აზოტის ოქსიდის გენერატორების ინტენსივობას, რითაც ხელს უწყობს დაჟანგვის სტრესის ინტენსიურობის შემცირებას, NO-ს ფიზიოლოგიური კონცენტრაციის შენარჩუნებას, ქსოვილებში იშემიის დაქვეითებას და უჯრედების აპოპტოზისაგან დაცვას.

### შრომის პრაქტიკული ღირებულება

- მოწოდებულია სამამულო პრეპარატ პლაფერონ-ლბ-ს ლინგვალური ფორმა 1-დან 5 წლამდე გრიპით და პარაგრიპით დაავადებულ ბავშვთა მკურნალობის ეფექტურობის მომატების მიზნით.
- დადგინდა, რომ გრიპის დროს იმუნოლოგიური კვლევა შესაძლებელია არამარტო ავადმყოფის კლინიკური გაუმჯობესებისა და მკურნალობის შედეგის დამატებითი კონსტანტაციისათვის, არამედ მეტწილად დაავადების გამოსავლის ადრეული პროგნოზირებისათვის.

### დასაცავად გამოტანილი ძირითადი დებულებები

- გრიპის და პარაგრიპის ინფექცია 1-დან 5 წლამდე ბავშვებში მიმდინარეობს იმუნოდეპრესიის ფონზე. პლაფერონ-ფენოვინთერაპია იწვევს დაავადების კლინიკური მდგომარეობის გაუმჯობესებას, არასასურველი გართულებების გამოსავლის შემცირებას, იმუნოლოგიური მაჩვენებლების დადებით დინამიკას;
- ექსპერიმენტული გრიპის ინფექცია არ შემოიფარგლება ვირუსის რეპროდუქციით ზედა სასუნთქ გზებში და ფილტვებში, ის მნიშვნელოვნად აზიანებს ღვიძლის კუბფერის უჯრედებს და თრგუნავს ფერმენტ მჟავე ფოსფატაზას აქტივობას;
- გრიპის ვირუსი თეთრი თავგების ფილტვში იწვევს აზოტის ოქსიდის სინთეზის აქტივაციას, პლაფერონ-ფენოვინოთერაპია ზღუდავს აზოტის ოქსიდის გენერატორების მოქმედებას.

კვლევის შედეგების პრაქტიკაში დანერგვა - შრომის შედეგები დაინერგა მ.იაშვილის სახელობის ცენტრალურ კლინიკურ საავადმყოფოში, ქ.თბილისის ბავშვთა <sup>1</sup>10, 18, 23, 24 პოლიკლინიკებში, ქ.თბილისის ბავშვთა ინფექციურ საავადმყოფოში.

### სადისერტაციო ნაშრომის აპრობაცია

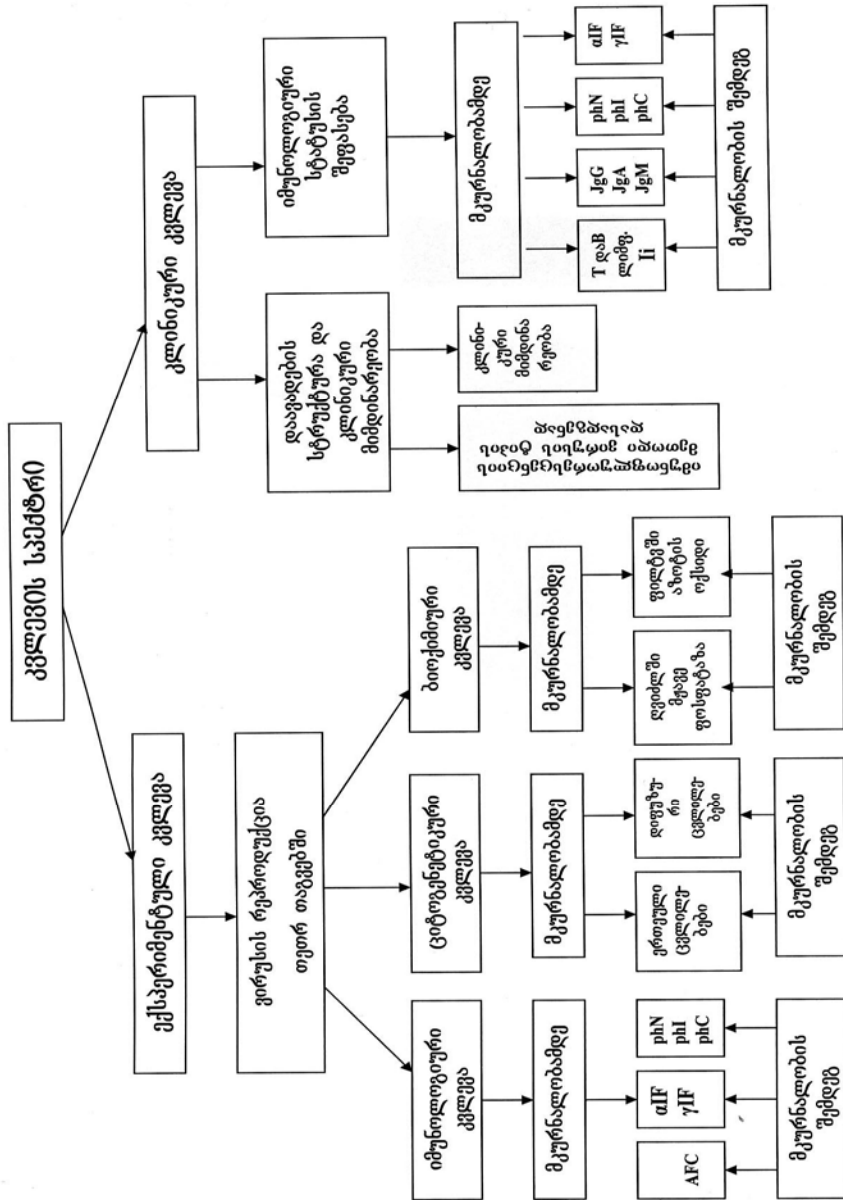
დისერტაციის მასალები მოხსენებულია საქართველოს ნეონატოლოგთა პროფესიული ასოციაციის სხდომაზე (25 მაისი 2006 წელი), საქართველოს სახელმწიფო სამედიცინო აკადემიის პედიატრიისა და ნეონატოლოგიის კათედრის გაფართოებულ სხდომაზე.

### სადისერტაციო ნაშრომის სტრუქტურა და მოცულობა

სადისერტაციო ნაშრომი წარდგენილია ქართულ ენაზე. მოიცავს ნაბეჭდი ტექსტის 129 გვერდს და შედგება შესავლის, ლიტერატურის მიმოხილვის, მასალის საერთო დახასიათების და გამოყენებული მეთოდების, საკუთარი კვლევის შედეგების, მიღებული მონაცემების განხილვის, დასკვნების, პრაქტიკული რეკომენდაციების და გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხისაგან. ილუსტრირებულია 9 ცხრილით, 5 (იმუნოგრამა 3, ჰისტოგრამა 1, სურათი 1) გრაფიკული გამოსახულებით. ბიბლიოგრაფია მოიცავს 217 წყაროს.

### **ნაშრომის შინაარსი**

კვლევის მასალები და მეთოდები: შრომა შესრულებულია თბილისის მ.იაშვილის სახელობის ცენტრალური კლინიკური საავადმყოფოს და საკონსულტაციო პოლიკლინიკის, საქართველოს სამედიცინო აკადემიის პედიატრიისა და ნეონატოლოგიის კათედრის, თბილისის სხვადასხვა ბავშვთა პოლიკლინიკების ბაზაზე. გრიპით და პარაგრიპით დაავადებულ ბავშვთა იმუნოლოგიური და ექსპერიმენტული კვლევა ჩატარდა საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტში.



I. ექსპერიმენტული კვლევა

ცდები ჩატარდათ 17-20 გრამიან უჯიშო 80 თეთრ თაგვს. ვირუსული ინფექციის მოდელირება თეთრ თაგვებში ხორციელდებოდა გრიპის A1 ტიპის ვირუსით (PR8 შტამით). გრიპოზული ინფექციის ჩამოყალიბებისათვის გამოიყენებოდა ინტრანაზალური ინფიცირება ეთერის ნარკოზის ქვეშ, ხოლო გრიპოზული ინტოქსიკაციის მიღებისათვის კი ვირუსის შიდავენური შეყვანა. გრიპი და პარაგრიპის ვირუსის გამრავლების დინამიკას ვსაზღვრავდით ორგანოების სუსპენზიისა და სისხლის შრატის ტიტრირებით ქათმის 10 დღიანი ემბრიონების ალანტოისურ სითხეში და ვაფასებდით LgEID<sub>50</sub>-ში.



ლოკალური ჰემოლიზის მეთოდით ვაწარმოებდით ანტისხეულების წარმოქმნის შესწავლას ელენტის უჯრედებში. ღვიძლის კუბფერულ უჯრედებში მჟავე ფოსფატაზას აქტივობის გამოვლენა და რაოდენობრივი განსაზღვრა ხორციელდებოდა მასკანირებელ ციტოფოტომეტრ SMP-01 (Opton)-ზე.

ციტოგენეტიკური კვლევის მიზნით ცხოველების ძვლის ტვინის უჯრედებიდან ქრომოსომული პრეპარატების მისაღებად ვიყენებდით E.Ford, D.Wollam-ის (1963) მეთოდს.

## II. კლინიკური კვლევა

კლინიკურად გამოკვლეული იყო 1-დან 5 წლამდე ასაკის 224 დაავადებული ბავშვი. გრიპი და პარაგრიპის დიაგნოზი დაუდასტურდა იმუნოფლორესცენტული მეთოდით 138 ბავშვს, აქედან 68 – A2 ტიპის, 34 – B ტიპის და 36 შემთხვევაში გამოვლენილია პარაგრიპის ანტიგენი.

პლაფერონ-ფენოვინით მკურნალობის ეფექტურობის დასადგენად ჩატარებულია “შემთხვევა-კონტროლის: ტიპის კვლევა (Власов В., 2001; Флечер Ф. 1998) 63 პაციენტზე. 33 პაციენტს ჩაუტარდა გრიპის მკურნალობა პლაფერონ-ფენოვინით (ძირითადი ჯგუფი), 30 – ჩაუტარდა ტრადიციული მკურნალობა (საკონტროლო ჯგუფი). კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმი იყო: პაციენტის ასაკი 1-დან 5 წლამდე; ფლორესცენტული მეთოდით დამტკიცებული გრიპი და პარაგრიპის ვირუსით დაავადება; ბავშვის კლინიკური მდგომარეობიდან გამომდინარე თერაპიის აუცილებლობა; იმუნოკომპეტენტობის შესწავლა დინამიკაში (მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ). პლაფერონ-ფენოვინით თერაპიის შედეგი გამოთვლილია ტეტრაქორიული ცხრილის გამოყენებით.

იმუნოკორექცია პლაფერონ-ფენოვინით	არასასურველი შედეგი	
	იყო	არ იყო
იყო	A	B
არ იყო	C	D

არასასურველი გამოსავლის შანსი პლაფერონ-ფენოვინო თერაპიის დროს A/B. არასასურველი რისკის გამოსავლი ტრადიციული მკურნალობის დროს C/D. შანსების შეფარდება OR (Odds ratio) (A/B)/( C/D).

პლაფერონ-ლბ-ს ვუნიშნავდით ლინგვალურად 1 აპკ. დღეში, 3 დღის განმავლობაში. ფენოვინი ინიშნებოდა 100მგ (1 კაფსულა) – დღეში 1-ჯერ, 7 დღე.

ორივე პრეპარატი დამზადებულია საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტის მიერ. ანტივირუსული პრეპარატის პლაფერონის ეფექტურობა კარგადაა ცნობილი. გარდა ამისა მას გააჩნია იმუნომოდულატორული, დეზინტოქსიკაციური და ანტიჰიპოქსიური მოქმედება (Kvitaishvili I. et al 1999, Chichua G. et al 2001, Korsantia B. et al 2002).

დღესდღეობით კლინიკებში ფართოდ გამოიყენება პრეპარატი ახალი მოდიფიკაციით, ანუ **პლაფერონი-ლბ**, რომელიც დამზადების პროცესში განიცდის თერმულ დამუშავებას. **პლაფერონი-ლბ** არის ცილოვან-პეპტიდური პრეპარატი და მიიღება ექსკრეციის გზით ადამიანის პლაცენტის ამნიონური მემბრანიდან და შეიცავს მრავალ ფიზიოლოგიურად აქტიურ სუბსტანციას, მაგ. ინტერფერონს, ენდორფინებს, ენკეფალინებს, ციტოკინებს., რომლებიც განსაზღვრავენ სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობების დროს პლაფერონის ესოდენ მრავალფეროვან ფარმაკოლოგიურ ეფექტებს: ანტივირუსულს, ანტიჰიპოქსიურს, დეტოქსიკაციურს.

სამამულო წარმოების პრეპარატი “**ფენოვინი**” არის მინიმალურად რეაქტოგენური და ზომიერად იმუნოგენური. ის წარმოადგენს წითელი ყურძნიდან (საფერავი) მომზადებულ ფენოლოურ ექსტრაქტს (Chkhikvishvili et al 2000).

პრეპარატ **ფენოვინის** მოქმედების შესწავლა განაპირობა მისმა მრავალმა მნიშვნელოვანმა ფიზიოლოგიურმა თავისებურებამ, მათ შორის აღსანიშნავია ამ პრეპარატის ანტიოქსიდანტური, დეზინტოქსიკაციური და ზომიერი იმუნომოდულაციური თვისებები (А. Чилая и др. 2004).

ორგანიზმის იმუნური ჰომეოსტაზის დასადგენად 63 გრიპით დაავადებულ ბავშვს გამოკვლეული აქვს შემდეგი იმუნოლოგიური პარამეტრები: B- და T-ლიმფოციტებისა და მათი სუბპოპულაციების (T-აქტიური, T-ჰელპერები, T-

სუპრესორები, იმუნორეგულაციის ინდექსი) (Jondal m. 1972) პროცენტული შემცველობა სისხლში, სამი კლასის იმუნოგლობულინების (M, G და A) raodenoba. (Mancini G. 1965)

სისხლის ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობა ფასდებოდა სამი მაჩვენებლის მიხედვით: ფაგოციტური რიცხვი და ინდექსი, მონელების პროცენტი; ალფა და გამა ინტერფერონების აქტივობა ფასდებოდა სისხლის ლეიკოციტების მიერ მათი in vitro პროდუცირების უნარით. (Соловьёв В.Д., Бектемиров Т.А. 1981; Кост Е.А., Степко М.И. 1975; Биргер М.О. 1982)

ყველა ზემოთ აღნიშნული მაჩვენებელი შეისწავლებოდა დაავადების სიმძიმის მიხედვით და დინამიკაში, ანუ მკურნალობამდე და მკურნალობის პროცესში, ასევე თერაპიული მიდგომისა (ბაზისური და იმუნოკორექცია) და მკურნალობის შედეგებთან დამოკიდებულებაში.

### მიღებული შედეგების შეჯამება და ანალიზი

ექსპერიმენტული გრიპოზული ინფექციის პირობებში თეთრ თაგვებში შესწავლილ იქნა გრიპის ვირუსის რეპროდუქცია დაინფიცირებულ ცხოველთა ფილტვებში და სისხლში ვირუსის დაგროვების მაჩვენებლები, ანტისხეულწარმოქმნის, ფაგოციტოზისა და ინტერფერონის მაგალითზე შეფასდა იმუნური ჰომეოსტაზის მდგომარეობა. ასევე შესწავლილ იქნა გრიპის ინტოქსიკაციის ზემოქმედება ღვიძლის კუპფერის უჯრედების აქტივობაზე და ძვლის ტვინის უჯრედების გენეტიკური აპარატის მდგომარეობა. ზემოთაღნიშნული ყველა პარამეტრი შეისწავლებოდა დაინფიცირებული თეთრი თაგვების ფენოვინ/პლაფერონოთერაპიის პარალელურად, რაც მოცემულია ცხრილში №1.

ცხრილი 1.

გრიპოზული ინფექციის მონაცემები თეთრ თაგვებში  
პლაფერონოთერაპიის ფონზე (Lg EID).

ცხოველთა ჯგუფი	დაკვირვების დღეები				
	1	3	5	7	10

კონტროლი	A	4,2	5,6	6,4	3,8	1,4
	B	0	1,2	2,3	2,1	0,4
პლაფერონი	A	3,9	4,9	4,1	2,2	0,9
	B	0	0,5	0,8	0,3	0

**შენიშვნა:** – ფილტვებში ვირუსის რეპროდუქცია, – ვირუსემია.

(მოცემულია სამი ცხოველის საშუალო ციფრები).

როგორც ცხრილიდან ჩანს ჰეტეროლოგიური პლაფერონი იწვევდა თეთრი ტაგვების ფილტვებში ვირუსის რეპროდუქციის მაჩვენებლების (პიკზე, მე-3 დღეს – 4,9 lg EID) დაქვეითებას, დაინფიცირებიდან მე-10 დღეზე სრული გაქრობით. ამ ფონზე დაფიქსირდა ვირუსების არარსებობა.

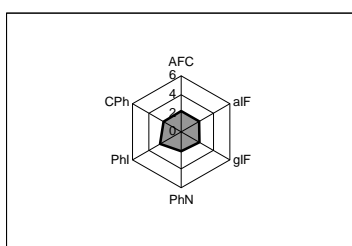
იმუნოლოგიურმა ანალიზმა გამოავლინა სერიოზული იმუნოდეპრესია, რომლის ფონზეც მიმდინარეობდა გრიპოზული ინფექცია და პლაფერონის იმუნომაკორიგებელი აქტივობა, რომელიც ხელს უწყობდა თეთრი თაგვების ორგანიზმიდან გრიპის ვირუსის ელიმინაციას და მათ კლინიკურ გამოჯანმრთელებას (იმუნოგრამა 1).

იმუნოგრამა 1.

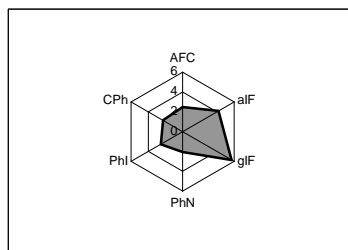
თეთრი თაგვების გრიპოზული ინფექციის მაჩვენებლები

ფენოვინ/პლაფერონოთერაპიის დროს

(შედარება ჯგუფთან პლაფერონის გარეშე (პიქტოგრამის ხაზი №2))



მე-3 დღე



მე-10 დღე

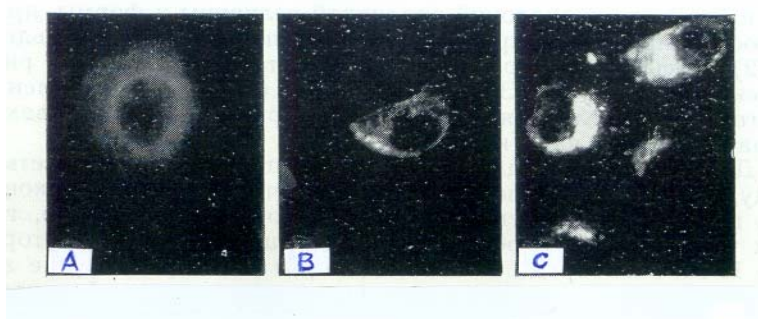
იმუნოგრამაზე, სადაც სწორი ექვსკუთხედი გამოსახავს იმუნოლოგიურ მაჩვენებლებს ვირუსული კონტროლის ჯგუფიდან, ხოლო დაშტრიხული არასწორი ექვსკუთხედი – იმუნოლოგიური ძვრების დინამიკას ფენოვინო/პლაფერონოთერაპიის ფონზე, ნათლად ჩანს იმუნური სისტემის ისეთი მნიშვნელოვანი ფაქტორების

შესამჩნევი დათრგუნვა, როგორცაა ინტერფერონი, ანტისხეულების წარმოქმნა და ფაგოციტოზი.

მოიპოვება დამარწმუნებელი მონაცემები იმის თაობაზე, რომ გრიპოზული ინფექცია არ შემოიფარგლება ვირუსის რეპროდუქციით ზედა სასუნთქ გზებში და ფილტვებში, არამედ თან ახლავს ორგანიზმის სერიოზული ინტოქსიკაცია. ამ კუთხით, საკმაოდ მგრძობიარე აღმოჩნდა ღვიძლის ქსოვილი. აღნიშნული მონაცემებიდან გამომდინარე, ჩვენ შევამოწმეთ დაინფიცირებული თეთრი თაგვების ღვიძლში ვირუსული ნაწილაკების არსებობა, ასევე კუპფერის უჯრედების ფუნქციური მდგომარეობა.

იმუნოფლუორესცენტულმა ანალიზმა გამოავლინა ჰეპატოციტებსა და კუპფერის უჯრედებში ანტიგენების ლოკალიზაცია (იხ. სურათი 1) დაინფიცირებიდან მე-3 დღეს აღინიშნებოდა კუპფერის უჯრედების კაჰკაჷ ნათება და ღვიძლის ზოგიერთი უჯრედის ციტოპლაზმაში სპეციფიკური ფლუორესცენცია (არშის სახით). მე-5 დღეს ანათებდა ჰეპატოციტების დაახლოებით 70% (ანათალზე 35-40 უჯრედი), რაც მოწმობს ღვიძლის პარენქიმის უჯრედებში გრიპოზული ანტიგენის დაგროვებას. პლაფერონით "დაცულ" ცხოველებში კუპფერის უჯრედების ნათების ინტენსივობა არ მატულობდა. მე-5 დღეს ამ უჯრედებში უკვე აღარ ვლინდებოდა სპეციფიკური ნათება, პარენქიმაში კი გამოვლინდა ერთეული დაბალფლუორესცირებული ჰეპატოციტები (ანათალზე 7-9 უჯრედი).

სურათი 1.



ამგვარად, პლაფერონი იცავდა ღვიძლის უჯრედებს მასიური დაინფიცირებისგან, ვირუსული ანტიგენის კუპფერის უჯრედებში შეყოვნებისა და მათი შემდგომი ფაგოციტოზის ხარჯზე.

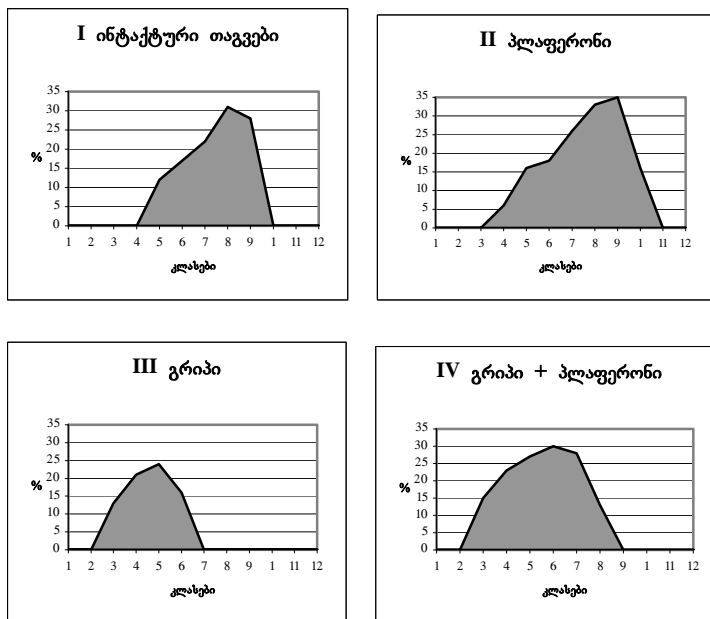
ღვიძლის ქსოვილში გრიპის ვირუსის დაგროვების ზემოთ აღნიშნული იმუნოფლოუორესცენტული სურათი მიუთითებს პლაფერონის ზეგავლენით კუპფერის უჯრედების ფაგოციტურ აქტივობაზე, რაც ხელს უწყობდა ინფექციის კუპირებას და ღვიძლის ქსოვილების დაზიანების შემცირებას.

აღნიშნული ფაქტის დამატებითი დადასტურებისთვის ჩვენს მიერ შესწავ-ლილ იქნა მჟავე ფოსფატაზა. როგორც ცნობილია, არასპეციფიური მჟავე ფოსფატაზა მიეკუთვნება ინდიკატორული ფერმენტების რიცხვს, ე.ი. ასახავს უჯრედული მონელების პროცესს. ნათელია, რომ ჩვენს ექსპერიმენტში ამ ფერმენტის რაოდენობა მიუთითებს ფაგოციტოზის დასრულების ინტენსივობაზე, ე.ი. ღვიძლის კუპფერის უჯრედების მიერ შთანთქმული ვირუსის ნაწილაკების მონელებაზე.

ციტოფოტომეტრი "Opton"-ის საშუალებით მიღებულ იქნა ღვიძლის ანათლის დაბეჭდილი ჰისტოგრამა, რომელზეც დათვლილია წერტილთა რაოდენობა - მჟავე ფოსფატაზა (ჰისტოგრამა 1).

ჰისტოგრამა 1

მჟავე ფოსფატაზის რაოდენობა თეთრი თაგვების ღვიძლში



ინტაქტური თეთრი თაგვების უჯრედებში (I ჯგუფი) ვარიაციული მრუდები 4-10 კლასის ფარგლებში მოთავსდა. გრიპოზული ინტოქსიკაცია (III ჯგუფი) ხასიათდებოდა ფერმენტის აქტივობის, ე.ი. უჯრედების ლიზოსომური აპარატის ფუნქციის ძლიერი დათრგუნვით (ვარიაციული მრუდი განთავსდა 2-7 კლასების ფარგლებში). პლაფერონის გამოყენება ჯანმრთელ ცხოველებში (II ჯგუფი) იწვევდა მჟავე ფოსფატაზის აქტივობის მატებას ნორმალური დონიდან 15%-მდე (ვარიაციული მრუდი 3-11 კლასის ფარგლებში). აგრეთვე პლაფერონი ხელს უწყობდა ფაგოციტოზის მატებას 20%-ით დაინფიცირებულ თეთრ თაგვებში (2-9 კლასები, ჯგუფი IV).

გავითვალისწინეთ რა სხვადასხვა ვირუსის ცნობილი მუტაგენობა ადამიანისა და ცხოველის ორგანიზმისთვის, ასევე ორგანიზმის იმუნორეაქტიულობის გენეტიკური დეტერმინირება (ანტივირუსული დაცვა), ჩვენ საჭიროდ ჩავთვალეთ ამ ასპექტში შეგვესწავლა ციტოგენეტიკური პარამეტრები გრიპის ვირუსით ინფიცირებისას და პლაფერონის პროტექტორული ზემოქმედება ქრომოსომულ აპარატზე.

ცხრილი 2

გრიპოზული ინფექციისა და პლაფერონოთერაპიის გავლენა აბერანტულ ქრომოსომებზე (%).

ჯგუფები	ერთეული ცვლილებები		დიფუზური ცვლილებები			მეტაფაზების საერთო რაოდ.
	ქრომო-სომები	ქრომა-ტიდები	დესპირა-ლიზაცია	ფრაგმენ-ტაცია	ლი-ზისი	
	1	2	3	4	5	
0	0,3	1,1	0,7	0,1	0	2,2
I	3,2	8,4	5,3	2,3	17,1	36,3
II	0,6	2,3	2,7	0,8	6,4	12,8

შენიშვნა: 0 – კონტროლი; I – ვირუსული ინფექცია;

II – ვირუსული ინფექცია + პლაფერონი/ფენოვინი.

A – I/0: ყველა მაჩვენებელი  $p < 0,001$ ;

B – II/0: ყველა მაჩვენებელი  $p < 0,001$ ;

C – II/I: 1 და 3 –  $p < 0,05$ ; 2 და 6 –  $p < 0,001$ ; 4 და 5 –  $p < 0,01$ .

დაინფიცირებული თეთრი თაგვების უჯრედების ციტოგენეტიკურმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ გრიპოზული ინფექცია იწვევდა ქრომოსომების საკმაოდ

სერიოზულ დაზიანებებს (ცხრილი 2). აბერანტული მეტაფაზების საერთო რიცხვმა 36,3% შეადგინა (ინტაქტური ცხოველები – 2,2%); ხშირად გვხვდებოდა დიფუზური დაზიანებანი (24,7%), ვიდრე ერთეული (11,6%). ერთეული აბერაციებიდან ძირითადად გვხვდებოდა წყვილი აცენტრული ფრაგმენტები, ნახევები და ხარვეზები (იხ. ცხრილი 2).

ამგვარად, ციტოგენეტიკურმა ანალიზმა აჩვენა თეთრი თაგვებისთვის გრიპის ვირუსის გამოხატული მუტაგენურობა, რაც გამოვლინდა აბერანტული მეტაფაზების საერთო რაოდენობის მნიშვნელოვან ზრდაში ( $p < 0,001$ ). პლა-ფერონოთერაპიის შედეგებმა (II ჯგუფი) გამოავლინა შესასწავლ პარამეტრებზე შესამჩნევი დაცვითი ზემოქმედება: აბერანტული მეტაფაზების საერთო რიცხვმა 12,8% შეადგინა. მიუხედავად იმისა, რომ პლა-ფერონმა სრულად ვერ "შემლო" ვირუსის მუტაგენური მოქმედების ნეიტრალიზაცია (ინტაქტურ ცხოველებთან შედარება), მისი პროტექტორული ეფექტი ("სუფთა" გრიპოზულ ინფექციასთან შედარებით) ძლიერ დაბალი აღმოჩნდა ( $p < 0,01 - 0,001$ ).

ჩვენმა გამოკვლევებმა დააფიქსირა გრიპის ინფექციასთან მიმართებაში პლაფერონის გამანეიტრალელებელი ანტიმუტაგენური ეფექტი. შეიძლება ვივარაუდოთ ამ მოქმედების სხვადასხვა მექანიზმი, მაგრამ თვით პლაფერონის პროტექტორული ეფექტი შეიძლება აღმოჩნდეს საკმაოდ სასარგებლო ქრომოსომული დაზიანებების პროფილაქტიკისთვის გრიპის (ინტოქსიკაციის) დროს.

თეთრი თაგვების ფილტვის ქსოვილში ელექტრონულ-პარამაგნიტურ-რეზონანსური (ეპრ) სპექტროსკოპიური გამოკვლევით საკონტროლო ჯგუფის ინტაქტურ ცხოველებში რეგისტრირდებოდა ეპრ სპინ-მონიშნული NO-s უმნიშვნელო ინტენსივობის სიგნალი (12,6 მმ/მგ). ინფექციის მე-5 დღეზე NO-ს ეპრ-სიგნალის ინტენსივობა იზრდებოდა (28,3 მმ/მგ). მე-10 დღეზე, როცა გრიპოზული ინფექცია თეთრი თაგვების ფილტვებში უკვე სრულდებოდა, NO-ს შემცველობა 21,9მმ/მგ შეადგენდა, ე.ი. დაფიქსირდა უჯრედულ სუნთქვაზე პასუხისმგებელი რეპარაციული პროცესების ნარჩენი დაზიანება. პლაფერონის ზემოქმედებით NO-ს ეპრ-სიგნალის ინტენსიურობა მკვეთრად ქვეითდებოდა და ექსპერიმენტის მე-10 დღეს ნორმას აღწევდა (13,4 მმ/მგ).



ამგვარად, NO მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ექსპერიმენტული გრიპოზული ინფექციის პათოგენეზში, რაც გამოიხატება NO-ს ზემოქმედებით აგზნებადი ამინომჟავურ რეცეპტორებთან და თავისუფალ რადიკალური პროცესების ინტენსიფიკაციით.

ცხრილი 3.

**NO-ს შემცველობის ცვლილება თეთრი თაგვების ფილტვის ქსოვილში გრიპის ინფექციის დროს (მმ/მგ).**

კონტროლი	გრიპი		გრიპი + პლაფერონი/ფენოვინი	
	მე-5 დღე	მე-10 დღე	მე-5 დღე	მე-10 დღე
12,6±0,4	28,3±1,5	21,9±1,4	18,7±1,1	13,4±0,6

თეთრ თაგვებში გრიპოზული ინტოქსიკაციის მაგალითზე ნაჩვენებია პლაფერონის მნიშვნელოვანი დამცავი როლი, როგორც მთლიანად იმუნურ სისტემაზე, ისე ადგილობრივი ფაგოციტური რეაქციის მაჩვენებლებზე. პლაფერონის პროტექტორული მოქმედების ერთ-ერთ მექანიზმად შეგვიძლია ჩავთვალოთ მისი ანტიოქსიდანტური თვისება, რომელიც ხელს უწყობს უჯრედშიდა დონეზე უჯრედების სუნთქვისა და ფუნქციური აქტივობის აღდგენას.

ექსპერიმენტული კვლევის შემდგომ ჩატარებულია კლინიკური კვლევა. გამოკვლეული იყო 1-დან 5 წლამდე ასაკის 224 ავადმყოფი იმუნოფლუროსცენციის მეთოდით, რომელთაგან 138 შემთხვევაში იდენტიფიცირებულ იქნა გრიპის და პარაგრიპის ანტიგენი.

ცხრილი 4.

**ვირუსული ინფექციის ეტიოლოგიური სტრუქტურა**

ავადმყოფთა რაოდენობა	მაჩვენებელი	იმუნოფლუროს-ცენციით		გრიპის ანტიგენი		
		დადე-ბითი	უარყო-ფითი	A2	BB	პარა-გრიპი
224	აბსოლუტური	138	86	68	34	36
	%	61,6	38,4	49,3	24,6	26,1

68-ს (49.3%) გამოუვლინდა A2 ტიპი, 34-ს (26.6%) - B ტიპი, ხოლო 36 (26.1%) შემთხვევაში პარაგრიპის ანტიგენი. დაავადების სიმძიმის მიხედვით ავადმყოფები განაწილდა შემდეგნაირად:

მსუბუქად მიმდინარეობდა 18 შემთხვევა A2 ტიპით, ხოლო 10 – B ტიპით. საშუალო სიმძიმის დაფიქსირდა 98 შემთხვევა. აქედან 46 ბავშვს გამოუვლინდა A2 ტიპის გრიპოზული ანტიგენი. 22 ბავშვს - B ტიპის, ხოლო 30 შემთხვევაში გამოვლენილ იქნა პარაგრიპის ანტიგენი.

ორგანიზმის იმუნოკომპეტენტურობის მდგომარეობა შესწავლილ იქნა გრიპით დაავადებულ 63 ბავშვში. დინამიკაში შესწავლილია კვლევის სპექტრში (იხ. კვლევის სპექტრი) მოცემული იმუნოლოგიური პარამეტრები პოლიკლინიკაში მომართვისას, მკურნალობის დაწყებიდან მე-3-4 დღეზე და მე-8-13 დღეზე (ცხრილი 5), სადაც წარმოდგენილია გრიპი და პარაგრიპით დაავადებული ბავშვების საწყისი იმუნოლოგიური ანალიზის შედეგები. როგორც მე-5 ცხრილიდან ჩანს, გრიპი და პარაგრიპი ბავშვებში ხასიათდება უჯრედული და ჰუმორული ფაქტორების მაჩვენებლების მნიშვნელოვანი დათრგუნვით. გამოვლენილია მკვეთრი კორელაცია დაავადების სიმძიმისა და ორგანიზმის იმუნოდეპრესიის ინტენსივობის შორის.

აღნიშნულიდან გამომდინარე, ჩვენ გადავწყვიტეთ გრიპოზული ინფექციის მკურნალობაში ჩავრთოთ სამამულო პრეპარატები პლაფერონ-ლბ, როგორც იმუნომაკორიგებელი საშუალება და აგრეთვე სამამულო პრეპარატი ფენოვინი, როგორც ანტიოქსიდანტური საშუალება.

63 ბავშვს, რომელთაც ჰქონდათ კლინიკურად საშუალო სიმძიმის გრიპი და პარაგრიპი, პლაფერონო-ფენოვინით მკურნალობის ეფექტურობის დასადგენად ჩაუტარდათ “შემთხვევა-კონტროლის” ტიპის კვლევა. წინასწარ მიღებულია მშობლებისაგან აღნიშნული თერაპიის ჩატარების თანხმობა.

ცხრილი 5.

იმუნური სტატუსის მაჩვენებლები ბავშვებში გრიპი და პარაგრიპის ინფექციის დროს

მაჩვენებლები	კონტროლი	საშუალო (63)	მსუბუქი (44)	მძიმე (19)
<b>T (%)</b>	46,3	41,9	42,3	41,5
<b>Ta (%)</b>	23,8	16,4	16,6	16,2

<b>Th (%)</b>	29,1	23,9*	24,4	23,6
<b>Ts (%)</b>	17,1	17,9	1,79	17,9
<b>Ii</b>	1,70	1,33*	1,36	1,31
<b>B (%)</b>	21,8	18,4	18,5	18,3
<b>IgM (g/l)</b>	1,03	0,71	0,76	0,66
<b>IgG (g/l)</b>	10,5	9,4	9,6	9,2
<b>IgA (g/l)</b>	1,45	0,96	0,99	0,93
<b>PhN (%)</b>	64,3	50,3*	50,3	50,3
<b>PhI</b>	4,24	1,84*	1,87	1,81
<b>PhC (%)</b>	62,2	49,1*	49,7	48,5
<b>PIF (u/ml)</b>	18,4	8,2*	8,8	7,6
<b>PIF (u/ml)</b>	13,1	2,8*	3,1	2,5

**შენიშვნა:** ნიშანით (\*) ნაჩვენებია სარწმუნო სხვაობა კონტროლთან.

ტრადიციული მეთოდით (საკონტროლო ჯგუფი) მკურნალობის შედეგად 70% პაციენტს ჰქონდა კლინიკური გამოჯანმრთელების სურათი. მოეხსნათ ცხელება, კატარალური მოვლენები, ლარინგიტი, სახსრების ტკივილი, ინტოქსიკაცია. 9 პაციენტს მდგომარეობა კლინიკურად არ გაუმჯობესდა, გრიპოზული ინფექცია გაურთულდა პნევმონიით 3 ბავშვს.

პლაფერონო-ფენოვინით მკურნალობის შედეგად 33 ავადმყოფიდან კლინიკური გამოჯანმრთელება აღენიშნებოდა 87,8% (29) შემთხვევაში. ბავშვებს მოეხსნათ ზემოთ აღწერილი სიმპტომები. 4 შემთხვევაში კლინიკურად გაუმჯობესების სურათი ვერ მივიღეთ.

ტეტრაქორიული ცხრილის მიხედვით პლაფერონო-ფენოვინო-თერაპიის შედეგის გამოთვლით აღმოჩნდა, რომ: არასასურველი გამოსავლის შანსი პლაფერონო-ფენოვინო-თერაპიის დროს 0,13 უდრის, ტრადიციული მკურნალობის დროს 0,42 ე.ი. შანსების შეფარდება ადიუვანტური იმუნოთერაპიისა და ბაზისურ თერაპიას შორის უდრის 0,3-ს. რაც მიუთითებს იმაზე, რომ იმუნომაკორიგებელი თერაპიის ჩართვას გრიპოზული ინფექციით დაავადებულ ბავშვებში აქვს დადებითი მოქმედება.

ცხრილი 6.

იმუნოლოგიური მაჩვენებლები გრიპი და პარაგრიპით დაავადებულ ბავშვებში,

მკურნალობის შედეგებზე დამოკიდებულებით (ბაზისური თერაპია)

მაჩვენებ	კონტრო-	1 – 2	3 – 4 დღე	8 – 13 დღე
----------	---------	-------	-----------	------------

ლეზი	ლი	დღე (30)	A (21)	B (9)	A (21)	B (9)
<b>T (%)</b>	46,3	41,9	42,4	41,1	42,9	41,6
<b>Ta (%)</b>	23,8	16,4	17,8	16,5	19,5*	18,3
<b>Th (%)</b>	29,1	23,9	24,9	23,0	25,5	24,4
<b>Ts (%)</b>	17,1	17,9	17,5	18,1	17,4	17,2
<b>Ii</b>	1,70	1,33	1,42	1,27	1,46	1,41
<b>B (%)</b>	21,8	18,4	18,6	18,5	19,9	19,3
<b>IgM (g/l)</b>	1,03	0,71	0,76	0,74	0,84	0,81
<b>IgG (g/l)</b>	10,5	9,4	9,6	9,3	9,9	9,6
<b>IgA (g/l)</b>	1,45	0,96	0,99	0,94	1,09	1,02
<b>PhN (%)</b>	64,3	50,3	50,7	50,1	51,8	50,7
<b>PhI</b>	4,24	1,84	2,13	1,88	2,68	2,53
<b>PhC (%)</b>	62,2	49,1	49,4	49,4	50,7	49,8
<b>PIF (u/ml)</b>	18,4	8,2	8,2	7,9	9,8	8,3
<b>PIF (u/ml)</b>	13,1	2,8	3,7	2,5	5,6*	3,6

**შენიშვნა:** ჯგუფი – დამაკმაყოფილებელი შედეგები; – არადამაკმაყოფილებელი შედეგები.

ნიშნით (\*) ნაჩვენებია სარწმუნო სხვაობა დასაწყის ციფრებთან.

გავითვალისწინეთ რა პირდაპირი კორელაცია დაავადების სიმძიმესა და ორგანიზმის იმუნური ჰომეოსტაზის მდგომარეობას შორის, საინტერესო იყო შეგვემოწმებინა მკურნალობის შედეგების შესაბამისად იმუნური მაჩვენებლების დინამიკა.

მე-6 ცხრილიდან (ტრადიციული, ბაზისური თერაპია) ჩანს, რომ იმუნოლოგიური ძვრების დინამიკა მთლიანად დამოკიდებული იყო მკურნალობის საბოლოო შედეგებზე. A ჯგუფში (დამაკმაყოფილებელი შედეგი – 21 პაციენტში) მკურნალობის დაწყებიდან მე-3–4 დღეზე ყველა პაციენტში დაფიქსირდა მაჩვენებლების აქტივაციისადმი არასარწმუნო ტენდენცია (პროცენტის ან რაოდენობის მომატება). შემდგომ ვადებში (მკურნალობის მე-8–13 დღეები) ასევე ყველა მაჩვენებელი "მიუახლოვდა" ნორმალურ დონეს, ამასთან საწყის ციფრებზე სარწმუნოდ მოიმატა მხოლოდ აქტიური T-ლიმფოციტების პროცენტმა (19,5%,  $p < 0,05$ ) და გამა-IFN-ის აქტივობამ (5,6 ერთ/მლ,  $p < 0,02$ ).

განსხვავებით B ჯგუფში (არადამაკმაყოფილებელი შედეგები – 9 ავადმყოფი) გამოკვლევის დასაწყისში აღინიშნა ან დადებითი ძვრების სრული არარსებობა ან, უფრო მეტიც, შემდგომი დათრგუნვა. მოგვიანებით ეტაპებზე გამოვლინდა შესასწავლი პარამეტრების მონოტონური (არასარწმუნო) მატება, მაგრამ კონტროლთან დაახლოების გარეშე.

გრიპი და პარაგრიპით დაავადებულთა ჯგუფში, რომლებიც პლაფერონს და ფენოვინს იღებდნენ (ცხრილი 7) ანალიზმა აჩვენა, რომ მკურნალობის დამაკმაყოფილებელი შედეგების დროს (ჯგუფი A – 29 პაციენტი, 87,8%) თითქმის ყველა მაჩვენებელმა მკურნალობის ადრეულ ეტაპებზე (მე-3–4 დღე) განიცადა შესამჩნევი დადებითი დინამიკა; მათ შორის სარწმუნოდ მოიმატა ფაგოციტურმა რიცხვმა (54,1%) და ფაგოციტოზის დასრულებამ (53,3%), გამა-ინტერფერონის (5,8 ერთ/მლ) აქტივობამ – სულ 3 მაჩვენებელმა. კიდევ ერთხელ აღვნიშნავთ, რომ მოცემულ ვადებში, ანალოგიურ ჯგუფში (პლაფერონისა და ფენოვინის გარეშე) დაფიქსირდა მხოლოდ აქტივაციისკენ ტენდენცია (არასარწმუნო). მკურნალობის უფრო გვიან ვადებში (მე-8–13 დღე) დაფიქსირდა შესასწავლი პარამეტრების თითქმის სრული ნორმალიზაცია, მათ შორის 9 მაჩვენებელმა საწყის ციფრებზე სარწმუნოდ "მაღლა" აიწია.

მიუხედავად ფენოვინო და პლაფერონოთერაპიის ასეთი მაღალი კლინიკური (და იმუნომაკორეირებელი) აქტივობისა, ჩვენ დავაფიქსირეთ 4 პაციენტი, რომელთა მკურნალობის შედეგები არადამაკმაყოფილებლად შეფასდა (B ჯგუფი – 12,1%). სწორედ მათ, მკურნალობის მე-3–4 დღეზე არ გამოუვლინდათ სარწმუნო დადებითი იმუნოლოგიური ძვრები. შემდგომ ვადებში აღინიშნა უფრო აქტიური დინამიკა (სარწმუნო 3 პარამეტრი), მაგრამ მათი დონეები შესამჩნევლად ჩამორჩებოდა ნორმას.

პლაფერონისა და ფენოვინის მაგალითზე დადასტურდა იმუნოლოგიური პარამეტრების გამოყენების შესაძლებლობა მკურნალობის ეფექტურობის ადრეული და მოგვიანებითი პროგნოზული კრიტერიუმების სახით. აუცილებლობის შემთხვევაში, ანუ დადებითი დინამიკის არარსებობისას, მკურნალობის უკვე ადრეულ ეტაპზე შესაძლებელია აქტიურად შეიცვალოს სამკურნალო ღონისძიებები. მოგვიანებით ეტაპებზე, ავადმყოფთა იმუნოლოგიური სტატუსი საშუალებას გვაძლევს მოვახდინოთ

გართულებების პროგნოზირება და ბავშვების მომატებული რისკ-ფაქტორის ჯგუფში განთავსება.

ცხრილი 7.

იმუნოლოგიური მაჩვენებლები გრიპი და პარაგრიპით დაავადებულ ბავშვებში, მკურნალობის შედეგებზე დამოკიდებულებით (ფენოვინი/პლაფერონოთერაპია)

მაჩვენებ- ლები	კონტრო- ლი (30)	1 – 2 დღე (63)	3 – 4 დღე		8 – 13 დღე	
			A (29)	B (4)	A (29)	B (4)
<b>T (%)</b>	46,3	41,9	43,2	41,5	44,5*	43,1
<b>Ta (%)</b>	23,8	16,4	18,6	16,9	21,2*	20,4*
<b>Th (%)</b>	29,1	23,9	25,9	23,6	27,8*	26,6
<b>Ts (%)</b>	17,1	17,9	17,3	17,9	16,7	16,5
<b>Ii</b>	1,70	1,33	1,49	1,31	1,65*	1,60
<b>B (%)</b>	21,8	18,4	19,3	18,9	20,4	19,6
<b>IgM (g/l)</b>	1,03	0,71	0,96	0,81	0,93	0,91
<b>IgG (g/l)</b>	10,5	9,4	10,1	9,6	10,4	9,9
<b>IgA (g/l)</b>	1,45	0,96	1,12	0,96	1,26	1,07
<b>PhN (%)</b>	64,3	50,3	54,1*	51,3	58,7*	54,6*
<b>PhI</b>	4,24	1,84	2,47	1,94	3,58*	2,42
<b>PhC (%)</b>	62,2	49,1	53,3*	50,1	56,0*	52,3
<b>PIF (u/ml)</b>	18,4	8,2	10,6	8,3	14,4*	10,2
<b>PIF (u/ml)</b>	13,1	2,8	5,8*	2,9	8,8*	5,3*

**შენიშვნა:** ჯგუფი A – დამაკმაყოფილებელი შედეგები; B – არადამაკმაყოფილებელი შედეგები.

ნიშნით (\*) ნაჩვენებია სარწმუნო სხვაობა დასაწყის ციფრებთან.

ჩვენი კლინიკური დაკვირვებებით დადასტურდა, რომ გრიპი და პარაგრიპის ვირუსები იწვევენ ორგანიზმის იმუნური ჰომეოსტაზის სერიოზულ დათრგუნვას. გარდა ამისა, გამოვლენილ იქნა პლაფერონის პროტექტორული ეფექტი, რომელიც ხელს უწყობს ინფექციის კლინიკური სურათის გაუმჯობესებასა და იმუნოლოგიური მაჩვენებლების ნორმალიზაციას.

პლაფერონისა და ფენოვინის მაგალითზე დადასტურდა იმუნოლოგიური პარამეტრების გამოყენების შესაძლებლობა მკურნალობის ეფექტურობისა და აგრეთვე ადრეული პროგნოზის კრიტერიუმის შეფასებისათვის.

## დასკვნები

1. გრიპი და პარაგრიპი 1-დან 5 წლამდე ბავშვებში მიმდინარეობს გამოხატული იმუნოდეპრესიის ფონზე. პლაფერონ-ფენოვინოთერაპიას აქვს კლინიკური მიმდინარეობის გაუმჯობესების ეფექტი 87,8% მკურნალობის ადრეულ ეტაპზე (70% საკონტროლო ჯგუფში), ის იწვევს არასასურველი გამოსავლის რისკის შემცირებას (OR+0,3) და იმუნოლოგიური მაჩვენებლების სტატისტიკურად სარწმუნო დადებით დინამიკას, რაც გამოიხატება ინტერფერონის, ანტიხეულების წარმოქმნასა და ფაგოციტოზის გააქტივებაში;
2. იმუნოლოგიური პარამეტრები გრიპის დროს იძლევა მკურნალობის ეფექტურობის შეფასების, დაავადების გამოსავალისა და გართულების ადრეული პროგნოზირების შესაძლებლობას;
3. პლაფერონ-ლბ-ი და ფენოვინი ახდენს გრიპის ვირუსის იმუნოდეპრესიული მოქმედების ნეიტრალიზაციას, ვირუსების ფილტვებში რეპროდუქციის მაჩვენებლების დაქვეითებას და თეთრ თაგვებში ლეტალობის შემცირებას.
4. გრიპი იწვევს თეთრი თაგვების ღვიძლის კუპფერულ უჯრედებში ფერმენტ მჟავე ფოსფატაზის აქტივობის დათრგუნვას. პლაფერონოთერაპია კი ხელს უწყობს მჟავე ფოსფატაზის აქტივობის მატებას, დასრულებული ფაგოციტოზის ინტენსივობის გაძლიერებას, ღვიძლის კუპფერის უჯრედების მიერ შთანთქმული ვირუსის ნაწილაკების მონელების გააქტივებას;
5. ექსპერიმენტში გრიპის დროს პლაფერონ-ლბ თრგუნავს თეთრი თაგვების ფილტვებში როგორც ჟანგბადის აქტიურ ფორმებს, ისე აზოტის ოქსიდის გენერატორების ინტენსივობას, რითაც ხელს უწყობს დაჟანგვის სტრესის ინტენსიურობის შემცირებას, NO-ს ფიზიოლოგიური კონცენტრაციის

შენარჩუნებას, ქსოვილებში იშემიის დაქვეითებას, უჯრედების აპოპტოზისგან დაცვას;

6. თეთრი თავგების ძვლის ტვინის ციტოგენეტიკურმა ანალიზმა გამოავლინა გრიპი და პარაგრიპის ვირუსის გამოხატული მუტაგენობა, აბერანტული მეტაფაზების საერთო რაოდენობის მნიშვნელოვანი ზრდით (36,3%-მდე) და ფენოვინ-პლაფერონოთერაპიის დაცვითი ზემოქმედება, რაც გამოვლინდა აბერანტული მეტაფაზების საერთო რიცხვის მნიშვნელოვანი კლებით (12,8%-მდე).

### **პრაქტიკული რეკომენდაციები**

1. გრიპით და პარაგრიპით დაავადებულ 1-დან 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში პლაფერონო-ფენოვინოთერაპიას აქვს კლინიკური გაუმჯობესების თვალსაჩინო ეფექტი, ის ამცირებს არასასურველი გამოსავლის რისკს, აუმჯობესებს ბავშვის ორგანიზმის იმუნოკომპეტენტობას და ის შეიძლება რეკომენდებულ იქნას ფართო გამოყენებისათვის ბავშვთა პოლიკლინიკურ და სტაციონარულ ქსელებში;
2. გრიპით და პარაგრიპით დაავადებულ ბავშვებში მიზანშეწონილია ჩატარდეს პლაფერონო-ფენოვინოთერაპია (შემდეგი სქემით - პლაფერონ-ლბ ლინგვალურად 1 ამპ. დღეში, 3 დღის განმავლობაში. ფენოვინი 100მგ (1 კაფსულა) – დღეში 1-ჯერ, 7 დღე), სისხლში იმუნოლოგიური პარამეტრების განსაზღვრის გარეშე.
3. გრიპით და პარაგრიპით დაავადებული ბავშვების პლაფერონო-ფენოვინოთერაპია რეკომენდებულია მკურნალობის ეფექტურობის შეფასებისათვის, დაავადების გამოსავლისა და გართულების ადრეული პროგნოზირებისათვის.

**დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებული შრომების სია:**



1. – И.Э.Енукидзе, М.В.Джонсон, Б.М.Корсантия Имунотропный эффект плаферона и феновина у белых мышей при экспериментальной гриппозной инфекции //Экспериментальная и клиническая медицина 2002 №3-4 (9-10) .
2. М.В. Джонсон, Б.М. Корсантия, А.Г.Гачечиладзе. - Клинические и иммуностимулирующие эффекты плаферона и феновина при гриппозной инфекции детей “Georgian Medical News”,2003 ISSN 1512-0112 9(102) сентябрь .
3. M. Jonson, A. Chilaia, T. Koridze - Study of Protective Action of Plaferon on Some Indices of Experimental Influenza in white Mice // Tbilisi State Medical University Annals of Biomedical Research and Education, 2003.