

# ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

## МЕГЛУМИНА АКРИДОНАЦЕТАТ В ЛЕЧЕНИИ РОТАВИРУСНОГО ГАСТРОЭНТЕРИТА У ДЕТЕЙ

Е. Б. Васютенко,<sup>1</sup> А. Г. Петрова<sup>2</sup>

Целью проведенного исследования явилось изучение влияния индуктора синтеза эндогенного интерферона меглумина акридонацетата на клиническое течение ротавирусного гастроэнтерита у детей. В результате ретроспективного сравнительного рандомизированного исследования 100 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 14 лет получены данные, свидетельствующие о том, что включение меглумина акридонацетата в терапию ротавирусного гастроэнтерита на ранних сроках у детей сопровождается значимо более быстрым регрессом основных клинических симптомов: лихорадки, диареи, интоксикации и приводит к сокращению длительности заболевания.

**Ключевые слова:** ротавирусная инфекция; дети; меглумина акридонацетат (циклоферон)

### ВВЕДЕНИЕ

Острые кишечные инфекции (ОКИ) продолжают занимать одно из ведущих мест в инфекционной патологии, уступая по частоте лишь гриппу и острым респираторно-вирусным заболеваниям. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 4 миллиардов случаев, при этом заболеваемость у детей значительно превышает таковую у взрослых [6]. В последние годы до 50 – 80% случаев ОКИ у детей связывают с вирусным поражением. Вирусные диареи обусловлены такими инфекционными агентами, как ротавирусы, аденовирусы, калицивирусы, торовирусы, астровирусы, коронавирусы и другими. Список вирусных агентов, вызывающих кишечные расстройства, постоянно растет. При этом ведущая роль в развитии вирусных диарей принадлежит ротавирусам, которые являются ведущей причиной гастроэнтеритов у детей младше 5 лет во всем мире. Ротавирусная инфекция на протяжении почти 30 лет сохраняет лидирующие позиции как причина заболеваемости и смертности детей раннего возраста [2, 7].

Основной механизм передачи ротавирусной инфекции фекально-оральный при бытовых контактах. Нередко заражение происходит при употреблении инфицированной воды и пищи [6].

У большинства детей (70%) элиминация ротавирусов продолжается от 4 до 20 сут и более от начала клинических проявлений заболевания. Уровень вирусоносительства у детей раннего возраста колеблется от 1,5 до 9% [7].

По современным представлениям, терапия ОКИ (в том числе и ротавирусной) должна быть комплексной и этапной с индивидуальным подходом к выбору препаратов с учетом тяжести, фазы и клинической формы болезни, возраста ребенка и состояния макроорганизма к моменту заболевания [6]. Комплексное лечение ОКИ включает лечебное питание, этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию [6, 8].

Одним из самых перспективных методов терапии ротавирусной инфекции является использование иммуностимулирующих препаратов. Это особенно актуально в связи с высоким риском развития хронической гастродуоденальной патологии и затяжного вирусоносительства у детей после перенесенной ротавирусной инфекции [7].

Одним из препаратов, обладающих противовирусной и интерферонотропной активностью, является меглумина акридонацетат (циклоферон). Циклоферон – синтетический низкомолекулярный индуктор интерферонов, относящийся к гетероароматическим соединениям акридонов. Циклоферон индуцирует продукцию эндогенного интерферона (альфа/бета типа), который, являясь цитокином, регулирует дифференцированное размножение клеток, что позволяет отнести его к важнейшим гомеостатическим средствам и факторам неспецифической резистентности организма. Циклоферон повышает уровень иммуноглобулина А, нормализует уровень других иммуноглобулинов, способствует выработке высокоavidных антител [3]. Циклоферон обладает оптимальным фармакокинетическим профилем: быстро проникает в жидкости и ткани организма, эффективно действует в очаге инфекции, имеет пролонгированное действие [4]. Описан положительный опыт его использования при кишечных инфекциях бактериальной и вирусной этиологии, а также при длительном бактерионосительстве [1]. Приме-

<sup>1</sup> ОГУЗ “Иркутская областная инфекционная клиническая больница”, 664043, Иркутск, ул. Маршала Конева, 90.

<sup>2</sup> Кафедра детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО “Иркутский государственный медицинский университет” Минздрава России, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

нение меглумина акридоацетата увеличивает продукцию интерферонов иммунными клетками кишечника и способствует более быстрой элиминации ротавируса из организма [4, 7].

Цель настоящего исследования – изучение эффективности включения циклоферона в комплексное лечение ротавирусного гастроэнтерита у детей.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективное рандомизированное сравнительное исследование были включены 100 детей обоего пола в возрасте от 3 месяцев до 14 лет с ротавирусным гастроэнтеритом. Все дети находились на обследовании и лечении в Иркутской областной инфекционной клинической больнице с верифицированным диагнозом “ротавирусная инфекция”. Во всех случаях диагноз был подтвержден выявлением ротавирусного антигена в кале методом иммуноферментного анализа. Для изучения эффективности циклоферона все больные были разделены на две группы с использованием метода случайных чисел. В основную группу (№1) вошли дети, которые наряду с базисной терапией получали 12,5% раствор циклоферона из расчета 10 мг/кг 1 раз в сутки внутривенно или внутримышечно в первые три дня болезни, в контрольную группу (№2) – дети, получавшие только базисную терапию (регидратацию, сорбенты, пробиотики).

Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести состояния при поступлении (табл. 1).

Данное исследование одобрено локальным комитетом по медицинской этике ГБОУ ВПО “Иркутский государственный медицинский университет” Минздрава России.

В ходе исследования оценивали распространенность, частоту и продолжительность основных клинических симптомов болезни: температуры, рвоты, диареи, инфекционного токсикоза и эксикоза. Проведена оценка общего анализа крови при поступлении.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп детей с ротавирусным гастроэнтеритом, *n* (%)

Показатель	Группа 1 ( <i>n</i> = 38)	Группа 2 ( <i>n</i> = 62)	<i>p</i>
<i>Возраст</i>			
До 1 года	9 (23,7)	19 (30,6)	0,605
1 – 3 года	25 (65,8)	38 (61,3)	0,811
4 – 6 лет	1 (2,6)	4 (6,5)	0,693
7 – 14 лет	3 (7,9)	1 (1,6)	0,276
<i>Пол</i>			
Мальчики	20 (52,6)	25 (40,3)	0,321
Девочки	18 (47,4)	37 (59,7)	0,321
<i>Организованность</i>			
Организованные	8 (21,1)	10 (16,1)	0,716
Неорганизованные	30 (78,9)	52 (83,9)	0,787

**Примечание.** *p* – достоверность различий по критерию  $\chi^2$ .

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 6 и Биостатистика [5]. При анализе качественных признаков вычисляли относительную частоту признака *P* (распространенность). При проверке нулевой гипотезы о равенстве долей применяли критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Определяли отношение шансов (OR, 95% ДИ) у пациентов основной и контрольной групп через 3 (ликвидация интоксикационного синдрома) и 5 (ликвидация диарейного синдрома) дней терапии. При проверке распределения количественных признаков тестами Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова установлено распределение, не удовлетворяющее критериям нормальности. Поэтому для анализа количественных показателей определяли медиану *Me* и интерквартильный размах (Q25-Q75). При сравнении признаков двух независимых выборок использовали *U*-критерий Манна-Уитни.

Распределение детей по возрасту, полу, организованности представлено в табл. 1.

Как следует из приведенных данных, большинство пациентов с ротавирусной инфекцией были в возрасте от 1 до 3 лет – 65,8 и 61,3% в основной и контрольной группах, соответственно. Медианы возраста детей в 1 группе – 1,37 (1,0 – 2,17), во 2 группе – 1,29 (0,92 – 2,33) лет, и статистически значимо не различаются ( $p = 0,685$ ). 78,9 и 83,9% больных исследуемых групп не посещали детские учреждения.

Медиана времени поступления детей на стационарное лечение от начала заболевания в обеих группах схожи – 2-е сутки заболевания ( $p = 0,189$ ).

В табл. 2 представлено частотное распределение основных симптомов заболевания при поступлении. В обеих группах у большинства детей (у 89,5 и 98% детей, соответственно) регистрировали лихорадку ( $p = 0,131$ ). Температура тела в основном была выше 38 °C (78,9 и 88,7%,  $p = 0,297$ ), и лишь у 10% больных – в пределах 38 °C. Диарею отмечали в обеих группах у всех пациентов ( $p = 0,301$ ). Рвота являлась частым

Таблица 2. Клинико-лабораторные данные групп детей с ротавирусным гастроэнтеритом при поступлении на стационарное лечение, *n* (%)

Клинический симптом/синдром	Группа 1 ( <i>n</i> = 38)	Группа 2 ( <i>n</i> = 62)	<i>p</i>
Лихорадка	34 (89,5)	61 (98,4)	0,131
Лихорадка до 38°C	4 (10,5)	6 (9,7)	0,831
Лихорадка свыше 38°C	30 (78,9)	55 (88,7)	0,297
Диарея	38 (100)	62 (100)	0,301
Рвота	37 (97,4)	60 (96,8)	0,633
Катаральный синдром	22 (57,9)	34 (54,8)	0,924
Эксикоз I степени	8 (21,1)	5 (8,1)	0,117
Состояние средней степени тяжести	36 (94,7)	62 (100)	0,272
Тяжелое состояние	2 (5,3)	0 (0)	0,272

**Примечание.** *p* – достоверность различий по критерию  $\chi^2$ .

Таблица 3. Показатели гемограммы детей с ротавирусным гастроэнтеритом при поступлении на стационарное лечение, Ме (Q25-Q75)

Показатель	Группа 1 (n = 38)	Группа 2 (n = 62)	p
Лейкоциты, 10 <sup>6</sup> /л	6,40 (5,20 – 8,30)	6,65 (5,50 – 8,25)	0,658
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,35 (4,07 – 4,64)	4,40 (4,20 – 4,65)	0,748
Гемоглобин, г/л	123,0 (115,00 – 131,00)	125,00 (118,00 – 135,00)	0,309
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	243,00 (195,00 – 320,00)	244,50 (217,00 – 294,50)	0,846
СОЭ, мм/час	5,50 (2,00 – 14,00)	5,00 (2,00 – 10,00)	0,517
Эозинофилы, %	1,00 (1,00 – 2,00)	1,50 (1,00 – 2,00)	0,127
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,00 (2,00 – 4,00)	3,00 (2,00 – 4,00)	0,798
Сегментоядерные нейтрофилы, %	53,00 (35,00 – 59,00)	39,00 (25,00 – 54,00)	0,093
Лимфоциты, %	39,00 (30,00 – 59,00)	48,50 (33,50 – 62,50)	0,091
Моноциты, %	5,00 (4,00 – 7,00)	5,50 (3,50 – 8,00)	0,621

Примечание. p – достоверность различий по критерию Манна-Уитни.

симптомом заболевания и ее отмечали у 97,4% детей основной группы и 96,8% – контрольной ( $p = 0,633$ ). Умеренно выраженный катаральный фарингит, характеризующийся гиперемией и зернистостью задней стенки глотки отмечали более, чем у половины детей (57,9 и 54,8%, соответственно,  $p = 0,924$ ). Тяжесть экзико́за не превышала первую степень. Данный показатель был зарегистрирован у 21,1 и 8,1% пациентов в группах, соответственно ( $p = 0,117$ ). Большинство детей поступили в состоянии средней степени тяжести (94,7 и 100%, соответственно,  $p = 0,272$ ), а 5,3% детей 1-й группы – в тяжелом.

Показатели гемограммы детей при поступлении (табл. 3) демонстрируют отсутствие воспалительных изменений. Медиана содержания лейкоцитов в группе №1 составила  $6,4 \times 10^6$ /л, в группе №2 –  $6,65 \times 10^6$ /л ( $p = 0,658$ ). Абсолютное содержание эритроцитов и гемоглобина в обеих группах соответствовало возрастной норме: Ме количества эритроцитов в 1-й группе составила  $4,35 \times 10^{12}$ /л, во 2-й группе –  $4,4 \times 10^{12}$ /л ( $p = 0,748$ ), а Ме уровня гемоглобина в группе №1 – 123,0 г/л, в группе №2 – 125,0 г/л ( $p = 0,309$ ). Количе-

ство тромбоцитов в обеих группах детей было нормальным и также достоверно не различалось: показатель Ме 1-й группы –  $243,0 \times 10^9$ /л, 2-й группы –  $244,5 \times 10^9$ /л ( $p = 0,846$ ). Уровень СОЭ в обеих группах не выявил воспалительных изменений: Ме этого показателя в 1-й группе составила 5,5 мм/ч, во 2-й группе – 5 мм/ч ( $p = 0,517$ ).

При анализе лейкоцитарной формулы крови в исследуемых группах не отмечали эозинофилии (Ме = 1 и 1,5%, соответственно,  $p = 0,127$ ). Также не было выявлено нейтрофильного сдвига: Ме относительного содержания палочкоядерных нейтрофилов составила как в 1-й группе, так и во 2-й группе – 3%.

Ме процентного содержания сегментоядерных нейтрофилов в 1-й группе – 53%, во 2-й группе – 39% ( $p = 0,093$ ). Процентное содержание лимфоцитов статистически значимо не различалось (Ме в 1-й группе = 39%, во 2-й группе – 48,5%,  $p = 0,091$ ), как и доля моноцитов (Ме в 1-й группе = 5%, во 2-й группе – 5,5%,  $p = 0,621$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лечения пациентов в обеих группах представлены в табл. 4.

У больных, получавших циклоферон, достоверно быстрее ( $p < 0,001$ ) отмечалась нормализация температуры тела (Ме = 2 сут), тогда как в группе сравнения повышенная температура тела сохранялась более 4 сут (Ме = 3 дня). Также в основной группе значимо короче ( $p < 0,005$ ) был период диареи, который составлял 5 (4,0 – 7,0) сут, в то время как в группе сравнения он продолжался 7(5 – 9) сут. Кроме того, продолжительность интоксикационного синдрома была также достоверно меньшей в основной группе ( $p < 0,036$ ).

Длительность болезни в основной группе была меньше, чем в группе сравнения 5 (5,0 – 9,0) и 7,5 (6,0 – 9,0) сут, соответственно ( $p < 0,022$ ), несмотря на то, что не было отмечено статистически значимых межгрупповых различий по показателям среднего койко-дня.

Таблица 4. Клиническая характеристика групп детей с ротавирусным гастроэнтеритом в динамике лечения, Ме (Q25-Q75)

Продолжительность показателя (дни)	Группа 1 (n = 38)	Группа 2 (n = 62)	p
Лихорадка	2,0 (1,0 – 2,0)	3,0 (2,0 – 4,0)	0,001
Диарея	5,0 (4,0 – 7,0)	7,0 (5,0 – 9,0)	0,005
Рвота	2,0 (1,0 – 2,0)	2,0 (1,0 – 3,0)	0,076
Интоксикационный синдром	3,0 (2,0 – 4,0)	4,0 (3,0 – 4,0)	0,036
Длительность болезни	5,0 (5,0 – 9,0)	7,5 (6,0 – 9,0)	0,022
Длительность инфузионной терапии	3,50 (3,00 – 4,00)	3,00 (2,00 – 4,00)	0,358
Средний койко-день	6,00 (5,00 – 8,00)	6,00 (5,00 – 7,00)	0,547

Примечание. p – достоверность различий по критерию Манна-Уитни.

При расчете частотных характеристик и отношения шансов (OR) двух ведущих клинических синдромов ротавирусной инфекции у пациентов исследуемых групп установлено, что интоксикационный синдром через 3 дня терапии сохранялся у 39,5% в основной и 51,6% в контрольной группе, OR = 1,64 (0,72 – 3,71). При этом на 5-й день терапии встречаемость диарейного синдрома у пациентов основной группы составила 36,8% против 69,4% в группе сравнения ( $p < 0,01$ ), OR = 3,88 (1,7 – 9,1).

Переносимость циклоферона была хорошей. Связанных с препаратом нежелательных реакций в ходе исследования не отмечали, и все пациенты успешно завершили курс лечения, что еще раз подтверждает безопасность препарата у детей разных возрастных групп.

## ВЫВОДЫ

1. Включение циклоферона в терапию ротавирусного гастроэнтерита у детей на ранних сроках заболевания приводило к более быстрому регрессу основных клинических симптомов и, как следствие, сокращению средней длительности заболевания.

2. Применение циклоферона способствует снижению частоты регистрации двух основных клинических синдромов ротавирусной инфекции – интоксикацион-

ного и диарейного, на 3-й (OR=1,64) и 5-й (OR=3,88) день, соответственно.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. С. Кветная, М. К. Бехтерева, Л. И. Железнова, О. С. Калиногорская, *Вирусные и бактериальные кишечные инфекции у детей*, СПб (2011).
2. С. М. Харит, Рулева А. А., Бехтерева М. Г., Ю. В. Лобзин (ред.), *Клиника, эпидемиология и профилактика ротавирусной инфекции*, СПб (2013).
3. Е. В. Москалева, С. В. Смирнова, М. Г. Евсеева и др., *Антибиот. и химиотер.*, **56**(5 – 6), 54 – 63 (2011).
4. М. Г. Романцов, Т. В. Сологуб (ред.), *Противовирусная терапия инфекционных болезней детского возраста*, Москва (2006).
5. Е. Д. Савилов, В. А. Астафьев, С. Н. Жданова, Е. А. Заруднев, *Эпидемиологический анализ. Методы статистической обработки материала*, Наука-Центр, Новосибирск (2011).
6. В. Н. Тимченко, В. В. Леванович, И. Б. Михайлов, *Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций (справочник)*, ЭлБИ, Санкт-Петербург, (2004).
7. О. В. Тихомирова, Н. В. Сергеева, О. А. Аксенов, *Ротавирусная инфекция у детей: особенности клинического течения, диагностические подходы и тактика терапии*, Тактик-Студио, СПб (2005).
8. О. В. Тихомирова, М. Г. Романцов, Е. В. Михайлова, Л. В. Говорова, *Экспер. и клин. фармакол.*, **73**(9), 28 – 33 (2010).

Поступила 27.06.13

## USING MEGLUMINE ACRIDONACETATE FOR THE TREATMENT OF GASTROENTERITIS CAUSED BY ROTAVIRUS IN CHILDREN

E. B. Vasyutenko and A. G. Petrova

<sup>1</sup> Irkutsk Regional Hospital of Infectious Diseases, ul. Marshala Koneva 90, Irkutsk, 664043, Russia.

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical University, ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk, 664043, Russia.

The study was aimed at an analysis of the influence of meglumine acridonacetate – the inductor of endogenous interferon synthesis – on the clinical course of gastroenteritis caused by rotavirus in children. A group of 100 patients aged from 3 months to 14 years were involved on retrospective comparative randomized study. The obtained data showed the advantages of meglumine acridonacetate administration during early terms of treatment of the gastroenteritis caused by rotaviruses. This treatment leads to fast regression of the main clinical symptoms such as fever, diarrhea, and intoxications, which results in reduction of the clinical course duration.

**Keywords:** gastroenteritis caused by rotavirus; children; meglumine acridonacetate (cycloferon)