

# ИММУНОФАРМАКОЛОГИЯ

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОТРОПНОГО ПРЕПАРАТА В ЛЕЧЕНИИ РОТАВИРУСНЫХ ГАСТРОЭНТЕРИТОВ У ДЕТЕЙ

А. В. Гордеев, С. Л. Пискунова, С. Н. Бениова, А. А. Черникова, Е. М. Жидков<sup>1</sup>

Проведено наблюдение 120 детей старше 4 лет, больных ротавирусной инфекцией, получивших в комплексе лечения циклоферон (98 детей) и базисную терапию (22 ребёнка). Выявлена положительная динамика симптомов болезни, улучшались исходы болезни. Анализировалась реакция цитокинов в зависимости от варианта лечения. Выявлена положительная динамика симптомов болезни уровня цитокинов в группе детей, получивших циклоферон, что позволило рекомендовать включение его в терапию ротавирусной диареи.

**Ключевые слова:** ротавирусная инфекция; дети; циклоферон

### ВВЕДЕНИЕ

В структуре инфекционных заболеваний детей Приморья острые кишечные инфекции занимают одно из ведущих мест, уступая по частоте лишь ОРВИ. Кишечные инфекции характеризуются повсеместным и широким распространением, высокой частотой, развитием тяжелых форм болезни, чаще являются причиной длительных, персистирующих диарей. Последние формируются, как правило, после вирусных заболеваний кишечника, среди которых преобладает ротавирусная инфекция. По мнению И. А. Зайцевой с соавт. [6] в зимне-весенние месяцы года ротавирусная инфекция регистрируется в 80 % случаев среди всех больных, поступивших в отделение острых кишечных инфекций. Источником инфекции при ротавирусном гастроэнтерите является инфицированный человек — больной манифестной формой заболевания или бессимптомно выделяющий ротавирусы с фекалиями. Наиболее частым источником заболевания детей первого года жизни являются инфицированные ротавирусом матери; для взрослых и детей старшего возраста — дети, в основном из детских коллективов. Патогенез ротавирусной инфекции характеризуется проникновением вируса в эпителиоциты слизистой оболочки тонкой кишки, что приводит к их повреждению и отторжению от ворсинок. Вследствие этого на ворсинках тонкой кишки появляются функционально и структурно незрелые энтероциты с низкой способностью синтезировать пищеварительные ферменты. При ротавирусном гастроэнтерите это проявляется сниженным уровнем дисахаридаз, в просвете тонкой кишки накапливаются нерасщеплённые дисахариды, что создаёт повышенное осмотическое давление и приводит к выводу в просвет кишечника воды и электролитов из тканей организма [3, 6]. Ферментопатия, которая лежит в основе дисфункций кишечника при этой патологии у детей, в первую очередь дисахаридазная недостаточность, может не купироваться длительное время,

принять затяжную форму, чаще при назначении недифференцированного, традиционного лечения, особенно химиотерапии. Повреждение кишечного муцинового барьера и дисахаридазная недостаточность усугубляется накоплением в кишечнике не всосавшихся сахаров, токсинов, продуктов метаболизма и размножением условно-патогенной флоры, что в свою очередь приводит к избыточной токсико-антигенной нагрузке на организм [5, 7].

В последнее десятилетие, наряду с изучением этиологической структуры и патогенеза вирусных диарей изучаются вопросы стратегии и тактики комплексной терапии [1]. Стандартная терапия острых кишечных инфекций с применением антибиотиков изменилась в последнее время в сторону широкого использования сорбентов, иммунных, бифидосодержащих препаратов, пробиотиков и пр., однако заслуживает внимание терапия, направленная на саморегуляцию естественных биологических активных веществ. Имеются предложения достижения необходимого лечебного эффекта при использовании низкомолекулярного индуктора интерферона — циклоферона, который обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным действием [4].

Известно, что провоспалительные цитокины, к которым относится INF- $\gamma$ , синтезируются в очаге воспаления и вызывают активацию и увеличение проницаемости эндотелия, повышение экспрессии адгезивных молекул и усиление прокоагулянтной активности [2]. В результате выделения эндогенного интерферона эпителиоциты в кишечнике становятся резистентными к заражению и способствуют более быстрому обновлению эпителия, особенно при вирусных диареях. В связи с изложенным целью настоящего исследования явилось изучение клинико-лабораторных данных ротавирусной инфекции у детей, получивших циклоферон (в таблетках).

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для реализации поставленной цели обследованы 120 детей в возрасте от 4 до 7 лет, больных ротавирусной ин-

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет Минздрава РФ, 690990, Владивосток, пр-т Острякова, 2.

фекцией. Среди них — получивших циклоферон 98 детей, базисную терапию 22 ребенка.

Верификация диагноза осуществлялась путём выявления ротавирусного антигена группы А в фекалиях, собранных в первые 5 дней болезни у детей, заболевших острыми кишечными инфекциями, при помощи иммуноферментной тест-системы «Рота-антиген». Для исключения кишечной инфекции, обусловленной бактериальной микрофлорой, проводили расширенное микробиологическое исследование из различных биологических сред больных (фекалий, рвотных масс, промывных вод желудка).

Наряду с общепринятыми клиническими и лабораторными методами обследования детей использовали специальные иммунологические методы с определением цитокинов в сыворотке крови. Системная продукция клетками крови IL-10, INF- $\gamma$  в сыворотке проведена путем иммуноферментного анализа с использованием реактивов R&D Diagnostics Inc. (США) согласно прилагаемой инструкции на анализаторе Multiscan (Финляндия). Расчеты количества цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Количество выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл). Содержание цитокинов в сыворотке крови и копрофильtrate исследовано при поступлении больного в стационар и через 7–10 дней.

Все дети поступили в стационар в первые 1–3 дня болезни. Им была назначена общепринятая базисная терапия (группа контроля). 98 детей (основная группа) получили дополнительно к базисной терапии циклоферон — индуктор интерферона- $\alpha$  производства ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”. В его состав входят кислота акридонуксусная (150 мг), N-метилглюкамин, вспомогательные вещества: метилцеллюлоза, кальций стеариновокислый. Мы применяли таблетированную форму циклоферона в дозах (согласно инструкции по медицинскому применению): детям 4–7 лет — по 150 мг (1 таблетка) 1 раз в день за 30 мин до еды по схеме: 1-ый день — 2-ой день — 4-ый день — 6-ой день — 8-ой день.

Дети группы сравнения (22 пациента) получали только “традиционную” терапию, включающую регидратационную терапию, сорбенты, симптоматические препараты. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, полу и группам здоровья.

Таблица 1. Продолжительность клинических симптомов у больных ротавирусной инфекцией в зависимости от лечения

Симптомы	Количество дней		P
	Основная группа (n = 98)	Группа сравнения (n = 22)	
Вялость	2,33 ± 0,35	2,8 ± 0,48	> 0,05
Снижение аппетита	2,33 ± 0,89	2,60 ± 0,76	> 0,05
Рвота	1,28 ± 0,45	2,12 ± 0,68	> 0,05
Лихорадка	2,15 ± 0,35	3,95 ± 0,46	< 0,05
Диарея	2,02 ± 0,58	5,12 ± 0,68	< 0,05

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических данных показал, что ротавирусная диарея на современном этапе характеризуется в основном развитием синдрома гастроэнтерита (81 %), реже — гастроэнтероколита, который чаще наблюдался у детей 4-летнего возраста с отягощенным преморбидным фоном (аллергия, дисбиотические изменения микрофлоры кишечника). Клиническая картина ротавирусной инфекции развивалась в основном по двум вариантам. У одних начало болезни острое, с появлением рвоты, диареи, повышением температуры. У остальных заболевание начиналось более постепенно, с появлением катарального синдрома, который был умеренно выражен в 61 % случаев. Однако в 18,6 % случаев у этих больных развивался и синдром крупа I, II степени, что обусловлено, видимо, активацией другой вирусной или вторичной бактериальной флоры носоглотки. К концу первых суток у заболевших появлялась повторная рвота, у всех развивалась “водянистая” диарея, которая сопровождалась эксикозом различной степени выраженности, особенно тяжелой у детей раннего возраста. Нередко в последнее время у заболевших появлялся “ацетонемический криз”, который сопровождался многократной рвотой, кетоацидозом, резкой вялостью, адинамией и т.д.

Анализ динамики болезни (среднетяжелой формы ротавирусной инфекции) показал, что дополнительное включение в комплексную терапию циклоферона влияло на длительность симптомов у детей. Они исчезали быстрее, чем при назначении только базисной терапии (табл. 1).

Так, уже на второй день снижалась вялость, повышался аппетит. Рвота исчезала в первой группе к концу первых — на вторые сутки болезни, в то время как на одни-двое суток более продолжалась она в группе не получавших циклоферон. Заслуживала внимания динамика нарушения функции кишечника, температурная реакция в группе детей, получивших циклоферон, т.к. указанные симптомы исчезали у них существенно быстрее ( $p < 0,05$ ).

Анализ цитокинового профиля у всех больных ротавирусной инфекцией в острый период болезни выявил достоверное ( $p < 0,001$ ) повышение уровня провоспалительного цитокина INF- $\gamma$  в сыворотке крови —  $65,3 \pm 4,2$  пг/мл. Системный уровень INF- $\gamma$  без назначения циклоферона был достоверно выше, чем у больных с интенсифицированной терапией ( $106,5 \pm 9,2$  пг/мл,  $p < 0,001$ ). Преобладающая системная реакция провоспалительного цитокина INF- $\gamma$  в ответ на внедрение ротавируса у больных с базисной терапией, на наш взгляд, явля-

Таблица 2. Изменения коэффициента INF- $\gamma$ /IL-10 у детей с различными схемами терапии в динамике болезни

Сроки исследования	Основная группа (n = 27)	Группа сравнения (n = 18)	Контроль (n = 30)
1–3-й день	0,7 ± 0,1*	0,6 ± 0,07*	1,1 ± 0,1
7–10-й день	1 ± 0,2	0,4 ± 0,05*	

**Примечание.** Достоверность различий показателей с контрольной группой: \* —  $p < 0,05$ .

ется неблагоприятным фактором и свидетельствует о неспособности организма локализовать инфекцию в месте входных ворот. Анализ концентрации  $\text{INF-}\gamma$  в динамике заболевания (7–10-е сутки) выявил тенденцию к снижению его уровня у больных всех исследуемых групп, хотя концентрации в сыворотке крови оставались в 2–4 раза больше значений группы контроля и достоверно более высоким у больных на фоне базисной терапии ( $98,5 \pm 8,1$  пг/мл), чем в основной группе ( $66,3 \pm 3,2$  пг/мл,  $p < 0,001$ ). Одновременно у всех больных наблюдали активацию маркеров Th2-типа иммунного ответа. Так, уровень IL-10, естественного антагониста  $\text{INF-}\gamma$ , достоверно повышался в среднем в 2–12 раз в сравнении с показателями, зарегистрированными у здоровых детей. Возможно, выявленный противовоспалительный эффект направлен на предотвращение повреждающего действия избыточного клеточного ответа.

У больных с базисной терапией показатели IL-10 на системном уровне были  $167,3 \pm 5,9$  пг/мл, с интенсифицированной терапией концентрации IL-10 в сыворотке крови составили  $98,4 \pm 5,3$  пг/мл, что достоверно ниже, чем в сравниваемой группе ( $p < 0,001$ ), и, возможно, свидетельствовало о благоприятном направлении адаптационных иммунных механизмов перестройки организма больного. Результаты исследования концентрации IL-10 в динамике заболевания (7–10-й день) показали, что гиперпродукция IL-10 сохранялась у детей с обоими схемами терапии. При этом в основной группе значения IL-10 в сыворотке достоверно ( $p < 0,001$ ) снизились на 7–10-й день заболевания в сравнении с острым периодом ( $98,4 \pm 5,3$  пг/мл и  $69,2 \pm 3,8$  пг/мл соответственно). У детей группы сравнения отмечали дальнейшее достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение концентрации IL-10 в сыворотке крови ( $255,3 \pm 43,6$  пг/мл). Для оценки соотношения оппозиционных пулов про- и противовоспалительных цитокинов мы рассчитали коэффициент соотношения  $\text{INF-}\gamma$  и IL-10 у больных детей с различными схемами терапии (табл. 2).

В острой фазе заболевания изменения, выявленные у детей с использованием циклоферона в лечении и на фоне базисной терапии, отличались однонаправленностью, но были более выражены при стандартном лечении. В первые 1–3 дня заболевания у детей в обеих исследованных группах отмечалось снижение показателя  $\text{INF-}\gamma/\text{IL-10}$ , что свидетельствовало о нарастании приоритета Th-2 иммунного ответа. Вероятно, это связано с фе-

номеном деструктивной адсорбции, при которой происходит оседание ротавирусов на бактериальную клетку [2].

Изменения показателя  $\text{INF-}\gamma/\text{IL-10}$  в динамике болезни показали, что у больных основной группы на 7–10-ый день заболевания соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови были сопоставимы и достоверно не отличались от показателей у здоровых детей, что, несомненно, свидетельствовало о снижении активности воспалительного процесса на системном уровне. При использовании базисной терапии регистрировали дальнейшее нарастание приоритета Th2-продуцируемых цитокинов: показатель  $\text{INF-}\gamma/\text{IL-10}$  снижался в сыворотке больных, что, возможно, свидетельствовало о незавершенности иммунологических реакций.

## ВЫВОДЫ

1. Применение циклоферона в терапии ротавирусной диареи у детей выявило положительную динамику симптомов и улучшение санирующего эффекта базисной терапии.

2. Низкомолекулярный индуктор интерферона циклоферон повышает уровень противовоспалительных цитокинов и может быть использован в комплексном лечении ротавирусной диареи с первых дней болезни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Новокшенов, Н. В. Соколова, Т. В. Бережкова, *Детские инфекции*, № 2, 53–57 (2009).
2. А. Г. Федуллова, *Автореф., дис. канд. мед. наук*, Иркутск (2002).
3. Б. Я. Васильев, *Эпидемиология и инфекционные болезни*, № 4, 31–33 (1998).
4. В. В. Фомин, Е. Е. Тункина, Е. Б. Сабурова и др., *Инфекционные заболевания у детей: проблемы, поиски, решения: матер. Всероссийской научно-практич. конференции*, СПб. (2004).
5. И. А. Зайцева, С. А. Хмилевская, *VI-ой Российский съезд врачей-инфекционистов: материалы конференции*, СПб. (2003).
6. М. С. Григорович, И. Ю. Скворцова, *Инфекционные заболевания у детей: проблемы, поиски, решения: матер. Всероссийской научно-практич. конференции*, СПб. (2004).
7. Т. А. Шуматова, Н. Г. Приходченко, Л. А. Григорян, Я. Е. Павлова, *Тихоокеанский мед. журн.*, № 3, 59–61 (2010).

Поступила 20.11.12

## APPLICATION OF IMMUNOSPECIFIC DRUG IN THE TREATMENT OF ROTAVIRUS GASTROENTERITIS IN CHILDREN

A. V. Gordeets, S. L. Piskunova, S. N. Beniova, A. A. Chernikova, and E. M. Zhidkov

Vladivostok State Medical University, prosp. Ostryakova 2, Vladivostok, 690990, Russia

The case records of 120 children older than 4 years with rotavirus infection have been studied. In this group, 22 patients received basic therapy and 98 received complex therapy with cycloferon. Appropriate therapy resulted in rapid positive dynamics of clinical symptoms, the disease outcomes have been improved. Cytokine reaction has been studied as dependent on the treatment method. Positive dynamics of clinical symptoms and cytokine level has been revealed in a group of children having received cycloferon. It is recommended to include cycloferon in the basic therapy of rotavirus diarrhea in children.

**Keywords:** rotavirus infection; children; cycloferon