

# Индукторы интерферонов в лечении сочетанных форм клещевых инфекций у детей

А. В. ГОРДЕЕЦ<sup>1</sup>, А. А. ЧЕРНИКОВА<sup>1</sup>, С. Л. ПИСКУНОВА<sup>2</sup>, О. Г. САВИНА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Владивостокский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 2, Владивосток

## Interferon Inductors in Treatment of Associative Forms of Tick-Borne Infection in Children

A. V. GORDEETS, A. A. CHERNIKOVA, S. L. PISKUNOVA, O. G. SAVINA

Vladivostok State Medical University, Vladivostok

Municipal Clinical Hospital No 2, Vladivostok

Под клиническим наблюдением находились 33 пациента детского возраста, больных сочетанными формами клещевых инфекций — клещевым энцефалитом с иксодовым клещевым боррелиозом. Заболевание характеризовалось субфебрильной температурой, умеренными симптомами интоксикации, редким развитием кожной эритемы (39,5%) и частым вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы с развитием лайм-кардита в 32,6±7,2% случаев, с последующим нарастанием гепатомегалии в динамике заболевания, появлением менингеальных симптомов. Установлено изменение цитокинового спектра, характеризующееся высоким уровнем ИНФ- $\gamma$ , гиперсекреция всего спектра цитокинов в динамике, что обеспечивало Th2 тип иммунного реагирования. Доказана высокая клинико-иммунологическая эффективность комплексной терапии с применением иммуномодулятора циклоферона, способствующая более сбалансированной продукции про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИНФ $\gamma$  и ИЛ-10).

*Ключевые слова:* клещевые микстинфекции, дети, цитокины, циклоферон.

Thirty three children with associative forms of tick-borne infection (tick-borne encephalitis with ixodic borreliosis) were clinically observed. The disease was characterized by subfebrile temperature, moderate intoxication, rare erythema (39.5%) and frequent cardiovascular disorders with development of Lyme carditis (32.6±7.2%) and further rise of hepatomegaly in the diseases dynamics and development of meningeal symptoms. There were observed changes in the cytokine spectrum, characterized by INF- $\gamma$  high levels, and hypersecretion of the whole spectrum cytokines in the dynamics, that provided the Th2 type immune response. High clinicoimmunological efficacy of the complex therapy with cycloferon as an immunomodulator providing more balanced production of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-1 $\alpha$ , INF- $\gamma$  and IL-10) was shown.

*Key words:* tick-borne mixed infections, children, cytokines, cycloferon.

## Введение

Природно-очаговые трансмиссивные инфекции, передающиеся при укусе клеща, остаются в Приморском крае весьма распространёнными [1, 2]. Актуальность проблемы связана с ростом числа указанных заболеваний, наличием очаговых форм, высокой летальностью и возможностью развития хронических форм некоторых клещевых инфекций. Для территории Дальнего Востока характерны тяжёлые формы клещевого энцефалита (КЭ) [1]. С 1992 г. в России введена официальная регистрация новой клещевой инфекции — иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ). Полимор-

физм клинических проявлений с поражением многих органов и систем, склонность к рецидивирующему течению, обуславливают значительные трудности в ранней диагностике, особенно у детей при отсутствии патогномичного первичного аффекта — кожной эритемы. Экология и другие факторы влияют на клещей — переносчиков трансмиссивных заболеваний. Они часто заражены одновременно несколькими возбудителями инфекций — вирусом клещевого энцефалита, боррелиями [2, 3]. Соответственно при укусе микстинфицированными клещами дети заражаются не только возбудителями клещевого энцефалита или иксодового клещевого боррелиоза, но этими инфекционными агентами одновременно. Сочетанные инфекции отличаются от моноинфекции, так как имеет место наслаение и особая

© Коллектив авторов, 2011

Адрес для корреспонденции: 690014 Россия, Владивосток, пр. Острякова, 2. ВГМУ

реакция отдельных звеньев патогенеза, а иногда парадоксальная ситуация включения двух оппозиционных форм иммунного ответа [4–6]. Поэтому изучение клинко-патогенетических особенностей клещевых инфекций у детей Приморья, а также их сочетанных форм позволит нам не только оценить клинические варианты заболевания, а также фазы иммунного ответа, но и разработать схемы направленной иммунореабилитации детей, болеющих клещевым энцефалитом, иксодовым клещевым боррелиозом и микстформами клещевых инфекций.

Цель настоящего исследования — определить клинко-иммунологические особенности микстформ инфекций (МИ) клещевого энцефалита с иксодовым клещевым боррелиозом у детей Приморья для оптимизации диагностики и терапии.

## Материал и методы

Проведено клиническое наблюдение за 33 пациентами в возрасте от 1 года 2 мес до 14 лет, больных КЭ в сочетании с ИКБ, в клинике инфекционных болезней на базе Городской клинической больницы № 2 г. Владивостока. Среди наблюдаемой группы большинство заболевших (61,8%) составляли мальчики.

Диагноз выставлялся в соответствии с МКБ X пересмотра на основании клинко-эпидемиологических, общеклинических, специфических (серологического — ИФА, молекулярно-генетического — ПЦР) и биохимических методов. В работе применялся комплекс иммунологических исследований, позволяющий оценить состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета при микстинфекциях у детей. Определение группы цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-10) проводилось при поступлении больного в стационар в первые 3 дня от начала заболевания и через 10 — 14 дней, а у 10 здоровых детей, составивших группу контроля для оценки лабораторной нормы — однократно. Цитокины определяли с помощью специфических реактивов фирмы ООО «Цитокин» (СПб) методом твердофазного ИФА согласно прилагаемой инструкции. Учёт результатов проводили с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Количество цитокинов рассчитывали путём построения калибровочной кривой, количество выражали в пг/мл.

Для интенсификации лечения в комплексную терапию был включён препарат «Циклоферон» 125 мг/мл — ранний индуктор интерферона смешанного типа производства ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» (Санкт-Петербург). Индуктор эндогенного интерферона (1 таблетка) применяли 15 детям, больных среднетяжёлыми микстформами иксодового клещевого боррелиоза с клещевым энцефалитом (1-я группа). Индуктор интерферона дети получали на фоне стандартного лечения: таблетированную форму циклоферона детям 4–7 лет — по 150 мг, 7–10 лет — 300 мг (2 таблетки), 10–14 лет — 450 мг (3 таблетки) 1 раз в день за 30 мин до еды по базовой схеме на 1, 2-, 4-, 6-, 8-, 10-, 12-, 14-, 16-, 18-й день болезни. Больные, составлявшие 2-ю группу — группу сравнения (18 детей), получали «традиционную» терапию, включающую в себя противовирусные — рекомбинантный ИФН- $\alpha$ 2 (Виферон) — ректально, антибактериальные и симптоматические препараты. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, полу и группам здоровья.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере в операционных средах Windows XP с использованием пакета прикладных программ «Statistika 6,0». Объём проведённых исследований позволял оценить результаты с достоверностью 95% при использовании соответствующих статистических методов.

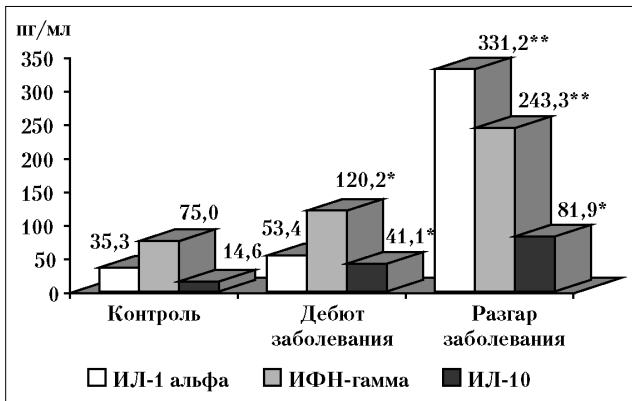
## Результаты и обсуждение

Заболевание у наблюдаемых детей началось преимущественно с повышения температуры тела до 37–38°C (62,8 $\pm$ 7,4%) и значительно реже — до 39°C (30,2 $\pm$ 7,0%). Головная боль беспокоила детей в 34,9 $\pm$ 7,3% случаев. При МИ было зафиксировано частое развитие озноба (18,6 $\pm$ 5,9%), тошноты (27,9 $\pm$ 6,8%). Слабость, недомогание выявлялись у 32 (74,4 $\pm$ 6,7%) больных. Головная боль регистрировалась у 15 детей, что составило 34,9 $\pm$ 7,3% случаев. Появление клещевой эритемы зафиксировано менее чем в половине случаев (39,5 $\pm$ 7,5%). Менингеальные симптомы выявлялись в единичных наблюдениях (2,3 $\pm$ 2,2%), рвота центрального генеза в 16,3 $\pm$ 5,6% случаев. Гепатомегалия отмечалась в 9,3 $\pm$ 4,4% случаев. Лайм-кардит при МИ развился у 14 пациентов, что составило 32,6 $\pm$ 7,2%.

В стадии разгара болезни слабость, недомогание продолжали беспокоить больных с МИ в 55,8 $\pm$ 7,6% случаев, головная боль сохранялась в 16,3 $\pm$ 5,6% наблюдений, это были дети с эритемной формой МИ. Температура тела в 16,3 $\pm$ 5,6% случаев повышалась до 38°C, в 6,9 $\pm$ 3,9% держалась на фебрильных цифрах (все лихорадящие дети были пациентами с эритемной формой заболевания). В среднем лихорадка сохранялась 6,9 $\pm$ 1,3 дня. В 18,6 $\pm$ 5,9% случаев она носила двухволновый характер, продолжительность апирексии была от 5 до 23 дней, на второй волне лихорадки нарастали симптомы интоксикации, в 4,7 $\pm$ 3,2% случаев появилась менингеальная симптоматика и развился серозный менингит, что было схоже с клиникой двухволнового течения клещевого энцефалита. Исследование ликвора было проведено 2 детям, обнаружены изменения его клеточного состава и белка. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдались в 32,6 $\pm$ 7,2% случаев в виде брадиаритмии, подтверждённой данными ЭКГ, что мы расценили как лайм-кардит, что соответствует данным других авторов [7].

У 4 пациентов раннего возраста с МИ (КЭ и ИКБ) заболевание характеризовалось развитием фебрильной лихорадки (75,0 $\pm$ 21,6%). Температура сопровождалась ознобом в 25,0 $\pm$ 21,6% случаев. Отмечалось снижение аппетита в 100% случаев. Эритема в месте укуса клеща развивалась в 25,0 $\pm$ 21,6% случаев. Выраженная головная боль и головокружение беспокоили в 50,0 $\pm$ 24,9% наблюдений. Поражение сердечно-сосудистой системы в виде тахикардии выявлялось в 25,0 $\pm$ 21,6% случаев и подтверждалось данными ЭКГ.

В патогенезе клещевых инфекций ведущим фактором являются иммунные нарушения. Ряд авторов считают, что основная роль принадлежит клеточным механизмам, другие указывают на комплексный характер изменений клеточно-гуморальных звеньев [6, 8]. Анализируя уровни сы-



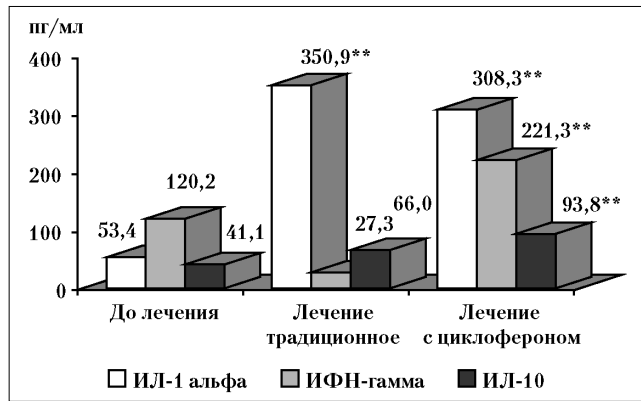
**Рис. 1.** Содержание сывороточных цитокинов у больных с сочетанием клещевого энцефалита с иксодовым клещевым боррелиозом. Достоверность различий показателей с группой контроля \* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .

вороточных цитокинов, нами определено, что в острый период заболевания уровень сывороточного интерлейкина-1 $\alpha$  (ИЛ-1 $\alpha$ ) при МИ недостоверно повышался, составив  $53,4 \pm 19,9$  пг/мл, в контроле  $75,0 \pm 25,9$  пг/мл (рис. 1). При микстинфекции отмечалось умеренное повышение продукции ИФН- $\gamma$ , который составил  $120,2 \pm 5,5$  пг/мл против  $75,0 \pm 25,9$  пг/мл у здоровых детей ( $p < 0,01$ ). Концентрация интерлейкина-10 (ИЛ-10) в дебюте заболевания при МИ —  $41,1 \pm 19,7$  пг/мл (против  $14,6 \pm 1,8$  пг/мл в контроле,  $p < 0,01$ ).

В динамике исследования продукции сывороточного ИЛ-1 $\alpha$  у детей с МИ значительно нарастал уровень сывороточного ИЛ-1 $\alpha$ , с превышением контрольных значений в 9,4 раза —  $331,2 \pm 25,7$  пг/мл против  $35,3 \pm 5,9$  пг/мл ( $p < 0,001$ ).

В стадию разгара инфекции уровень ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови детей вырос в 2 раза, составив  $243,3 \pm 13,3$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). При МИ отмечалось нарастание синтеза ИЛ-10 до  $81,9 \pm 18,4$  пг/мл, однако оно было недостоверным по сравнению с первоначальными показателями ( $p > 0,05$ ), но выше контрольных значений ( $81,9 \pm 18,4$  пг/мл против  $14,6 \pm 1,8$  пг/мл,  $p < 0,01$ ). На наш взгляд, при МИ формируется Th2 ответ иммунной системы с максимальной продукцией про- и противовоспалительных цитокинов на второй неделе заболевания.

Эффективность применения индуктора интерферона циклоферона оценивалась по регрессу клинических симптомов, таких как продолжительность лихорадки, цефалгии, общей слабости, снижения аппетита, длительности сохранения эритемы, а также по динамике иммунологических показателей. В комплексном лечении МИ наибольший клинический эффект при применении иммуномодулятора отмечен при исследовании динамики цефалгии ( $3,3 \pm 1,3$  дня против  $7,4 \pm 1,6$  дня,  $p < 0,05$ ). Эритема исчезала в течение  $3,5 \pm 1,1$  дней против  $7,3 \pm 0,9$  в группе сравнения ( $p < 0,01$ ). Длительность



**Рис. 2.** Содержание сывороточных цитокинов у больных с сочетанными формами клещевых инфекций на фоне лечения. Достоверность различий показателей с уровнем сывороточных цитокинов до начала терапии, \* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .

тельность лайм-кардита составляла  $5,9 \pm 1,2$  дня, в то время как в группе сравнения  $6,8 \pm 1,4$  дня ( $p > 0,05$ ). Также не было выявлено достоверных отличий в длительности лихорадки, наличия общей слабости и уменьшения размеров печени.

На фоне традиционной терапии у детей уровень ИЛ-1 $\alpha$  повышался, составив  $350,9 \pm 14,3$  пг/мл, против  $35,3$  пг/мл в контроле и  $53,4 \pm 19,9$  пг/мл в дебюте заболевания ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). ИФН- $\gamma$  напротив интенсивно снижался, составив  $27,3 \pm 4,0$  пг/мл, что, возможно, свидетельствовало об истощении клеток-продуцентов ИФН- $\gamma$ . Уровень ИЛ-10 повышался ( $66,0 \pm 16,4$  пг/мл). Динамика всех сывороточных цитокинов на фоне применения циклоферона характеризовалась повышением показателей: ИЛ-1 $\alpha$  ( $308,3 \pm 13,3$  пг/мл,  $p < 0,001$ ), ИФН- $\gamma$  ( $221,3 \pm 6,3$  пг/мл,  $p < 0,001$ ), и ИЛ-10 ( $93,8 \pm 7,5$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), что, возможно, свидетельствовало о формировании Th1 ответа с тенденцией к смешанному типу.

Выявлены сильные корреляционные связи между про- и противовоспалительными цитокинами и отмечена сильная обратная корреляционная зависимость между исчезновением клинических проявлений болезни и повышенными уровнями ИЛ-1 $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  ( $r = -0,9$ ,  $p < 0,05$ ). Достоверных корреляционных связей между уровнем ИЛ-10 и клиническими симптомами не выявлено.

## Заключение

Таким образом, клещевые инфекции смешанной этиологии (КЭ с ИКБ) в начале заболевания характеризуются субфебрильной температурой, умеренными симптомами интоксикации, редким развитием кожной эритемы (39,5%) и частым вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы с развитием лайм-кардита в  $32,6 \pm 7,2\%$  случаев, с последующим нарастанием гепатомегалии в динамике заболе-

вания, появлением менингеальных симптомов. У детей, больных МИ, установлено изменение цитокинового спектра, характеризующееся высоким уровнем ИНФ- $\gamma$ , в динамике — гиперсекреция всего спектра цитокинов, что обеспечивает Th2 тип иммунного реагирования. Доказана высокая клиничко-иммунологическая эффектив-

ность комплексной терапии с применением иммуномодулятора циклоферона, что способствует более сбалансированной продукции про- и противовоспалительных цитокинов — увеличению уровня ИЛ-1 $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-10, что, возможно, свидетельствовало о формировании Th1 ответа с тенденцией к смешанному типу.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ремезкова Р. В., Гордеев А. В., Гельцер Н. Л. Особенности клещевого энцефалита у детей в Приморском крае. Тихоокеанский мед журнал 2003; 3: 24—26.
2. Postic D., Korenberg E., Gorelova N. et al. *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Russia and neighbouring countries: high incidence of mixed isolates. Res Microbiol 1997; 148: 8: 691—702.
3. Ушаков А. В. Сочетанность природных очагов зоонозов: современное состояние проблемы. Мед паразитол паразитар бол 2004; 3: 43—47.
4. Попонникова Т. В., Субботин А. В. Особенности клинических проявлений острого периода сочетанной инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза у детей. Мед паразитол паразитар бол. 2005; 1: 7—10.
5. Субботин А. В., Попонникова Т. В. Клинические особенности менингита при сочетанной инфекции клещевого боррелиоза у детей. Педиатрия 2002; 6: 27—29.
6. Усков А. Н. Смешанные инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в Северо-Западном регионе России (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра. мед. Наук. СПб.: 2003; 45.
7. Costello J. M., Alexander M. E., Greco K. M. et al. Lyme Carditis in children: presentation, predictive factors, and clinical course. Pediatrics 2009; 123: 5: 835—841.
8. Yin Z., Braun J., Neure L. et al. T cell cytokine pattern in the joints of patients with Lyme arthritis and its regulation by cytokines and anticytokines. Arthr Rheum 1997; 40: 1: 69—79.