

Г.А. Харченко^{1,2}, О.В. Назарочкина¹, О.Г. Кимирилова¹

ВЛИЯНИЕ ЦИКЛОФЕРОНА НА СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ И ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ С ВИРУСНЫМИ МЕНИНГИТАМИ

¹ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

²ГУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги», г. Астрахань

Изучена клиническая эффективность отечественного индуктора интерферона циклоферон у 39 больных с вирусными менингитами разной этиологии. Установлено, что включение в комплексную терапию среднетяжелых форм серозных менингитов с первых дней болезни иммуномодулятора циклоферон сокращает продолжительность лихорадочного периода и проявлений менингеального синдрома. Способствует укорочению сроков санации ликвора и уменьшает длительность пребывания в стационаре.

Ключевые слова: вирусные менингиты, циклоферон, иммунный статус, интерферон.

G.A. Harchenko, O.V. Nazarochkina, O.G. Kimirilova

THE CYCLOPHERON INFLUENCE ON THE CONTENT OF SOME CYTOKINES AND INTERFERON STATUS OF THE PATIENTS WITH VIRAL MENINGITIS

The clinical effectiveness of home-produced inductor cyclopheron was studied in 39 patients with viral meningitis of different etiology. It was stated out that the usage in the complex therapy of mild forms serous meningitis from the first days of the disease the immunomodulator cyclopheron may shorten the longevity of fever period and manifestations of meningeal syndrome. It may shorten the days of sanitation and decrease the longevity of stationary presence.

Key words: viral meningitis, cyclopheron, immune status, interferon.

Первое место на современном этапе в структуре инфекционной патологии принадлежит вирусным инфекциям. Ежегодно увеличивается число зарегистрированных вирусных менингитов и менингоэнцефалитов, 75% заболевших – дети [7]. Проблема вирусных инфекций в настоящее время остается одной из актуальных как в нашей стране, так и в мире в связи с постоянно увеличивающимся числом вновь изолированных вирусов, способных вызывать поражение центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2].

Несмотря на благоприятное течение вирусных менингитов, при дальнейшем диспансерном наблюдении в течение 2-х лет практически здоровыми можно считать только 38-40% детей. У остальных пациентов формируются различные остаточные явления вследствие длительной персистенции вирусов и иммунопатологических реакций, развивающихся в ЦНС. Лечение вирусных менингитов и менингоэнцефалитов основано преимущественно на патогенетической и симптоматической терапии [6]. Назначение патогенетических противовирусных препаратов часто ограничено возрастными рамками из-за нежелательных побочных эффектов [4, 3]. Развитие фундаментальной и прикладной иммунологии привело к пониманию того, что функции иммунной системы могут существенно меняться под влиянием фармакологических средств – иммуномодуляторов, которые представляют собой синтетические, биотехнологические или природные вещества, способные влиять на различные звенья иммунной системы и, вследствие этого, изменять силу, характер и направление иммунных реакций.

Синтетический индуктор интерферона – циклоферон – оказывает положительный терапевтический эффект при многих вирусных заболеваниях. В литературе появились данные о выраженных противовоспалительных и иммуномодулирующих свойствах циклоферона. Показано, что при вирусных инфекциях циклоферон активирует гены T α -1 (т-хелперов-1) цитокинов, контролирующих клеточный иммунный ответ [4, 3].

Цель настоящего исследования состояла в оценке лечебной эффективности препарата циклоферон при наиболее часто встречающихся вирусных менингитах у детей.

Задачи исследования:

1. Оценка влияния препарата циклоферон на продолжительность и выраженность симптомов заболевания.
2. Оценка антигипертермического эффекта препарата.
3. Оценка влияния препарата на интерфероновый и иммунный статус детей.
4. Оценка безопасности и переносимости препарата при его применении у детей.

В настоящей работе представлены материалы результатов апробации лечебной эффективности препарата циклоферон при менингитах у детей школьного возраста (от 7 до 14 лет), выполненной сотрудниками кафедры детских инфекций АГМА в летне-осенний период 2007-2008 гг. Изучение эффективности препарата циклоферон проводили в дизайне рандомизированного и контролируемого исследования. Рандомизацию проводили методом конвертов.

Под наблюдением находилось 70 детей в возрасте от 7 до 14 лет, госпитализированных по поводу вирусного менингита различной этиологии в первые дни заболевания, в том числе от 7 до 10 лет – 43 человека (из них 30 в основной группе, получавших циклоферон, 13 детей – в группе сравнения). От 11 до 14 лет – 27 человек (в том числе 9 в основной группе, 18 в группе сравнения) (табл. 1).

Основная группа (39 человек) – получали циклоферон в возрастных дозировках 10 мг/кг в таблетках по указанной схеме (1 раз в день перед едой в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 день). Контрольная группа получали только симптоматическую, патогенетически направленную (базисную) терапию, назначаемую и пациентам основной группы. В состав базисной терапии обычно включали дезинтоксикацию, жаропонижающие препараты, дегидратацию. Этиологию заболевания устанавливали при исследовании ликвора с помощью метода ПЦР (полимеразная цепная реакция), иммуноферментного анализа (ИФА). Изучали динамику гематологических и ряда иммунологических показателей, которые являлись критериями оценки влияния апробируемого препарата на детский организм. Из иммунологических тестов изучали содержание интерлейкина-10 (ИЛ-10) в сыворотке крови методом ИФА. Интерфероновый статус больных оценивали по содержанию общего (сывороточного и спонтанного интерферона), а так же индуцированного методом титрования на культуре клеток [8, 9, 10].

Исследования выполняли – перед началом лечения и спустя 10-14 дней, перед выпиской, а значение показателей интерфероновый статус определяли, кроме того, еще один раз – на 2-3 день от начала лечения (предполагаемый пик уровня индукции интерферона).

Таблица 1

Результаты этиологической расшифровки вирусных менингитов у детей при апробации лечебной эффективности препарата циклоферон

Параметры	Основная группа	Группа сравнения
Количество наблюдений	39	31
Этиология подтверждена	31 (79,4%)	28 (90,3%)
Этиология не подтверждена	8 (20,5%)	2 (9,7%)
Антигены вирусов:		
ЕСНО71	5 (12,8%)	6 (19,3%)
Паротит	1 (2,6%)	1 (3,2%)
ЛЗН	16 (41,0%)	10 (32,2%)
ЕСНО20	1 (2,6%)	6 (19,3%)
ЕСНО13	6 (15,3%)	1 (3,2%)
ЕСНО21	1 (2,6%)	3 (9,6%)
ЕСНО18	1 (2,6%)	1 (3,2%)

Критериями оценки лечебной эффективности препарата являлись продолжительность основных клинических симптомов заболевания (температура, интоксикация, менингеальный синдром). Быстрота исчезновения патологических сдвигов лабораторных показателей ликвора, а также крови, если таковые развивались в начале заболевания, развитие или отсутствие тех или иных нежелательных реакций в ответ на прием циклоферона.

Эффективность препарата считалась:

- отличной – если гипертермия ликвидировалась через 1-2 дня, а самочувствие ребенка заметно улучшалось, несмотря на сохранение умеренных менингеальных симптомов при отсутствии каких-либо побочных реакций на его введение;
- хорошей – при условии исчезновения температурной реакции и симптомов интоксикации через 2-3 дня от начала лечения;
- удовлетворительной – при условии ликвидации указанных симптомов позже 4 дней от начала лечения;
- неудовлетворительной – при условии сохранения указанных симптомов в течение 5 дней и более или при появлении нежелательных побочных эффектов (клинических или лабораторных).

Результаты исследования. Вирусная природа заболевания подтверждена в 84% случаев.

По преобладающим признакам: срокам развития, нозологическому диагнозу, формам тяжести и клиническим проявлениям заболевания наблюдаемые группы детей были сопоставимы. Доминировала среднетяжелая форма заболевания.

При анализе клинических проявлений заболевания у детей обеих наблюдаемых групп отмечено преобладание острого начала с повышением температуры тела более 38°C, симптомов интоксикации в основной группе – 89,7%, группе сравнения – 83,8% и менингеального синдрома (головная боль, рвота не связанная с приемом пищи, положительные менингеальные симптомы, воспалительные изменения в ликворе).

Оценку терапевтического действия препарата осуществляли путем сравнительного анализа данных клинико-лабораторного обследования пациентов, получавших циклоферон (основная группа) и вошедших в состав группы сравнения. При этом обращали внимание на выраженность и продолжительность всех симптомов заболевания: температурной реакции, проявлений интоксикации, менингеального синдрома (табл.

2). Анализ результатов наблюдения показал, что использование препарата циклоферон в ранние сроки заболевания (1-3 день), способствует быстрой ликвидации симптомов инфекционного поражения менингеальных оболочек: повышенной температурной реакции и всех проявлений интоксикации, признаков менингеального синдрома. Выявленные различия средней продолжительности указанных симптомов у детей основной и группы сравнения были статистически достоверными ($p < 0,05$) у пациентов разных возрастов (7-10 и 11-14 лет).

Таблица 2

Динамика основных клинических симптомов

Группы больных	Возраст (лет)	Количество больных	Продолжительность симптомов в днях (M±m) в днях					
			Лихорадка	Интоксикация	Менингеальные симптомы			Длительность менингеальных симптомов
					Головная боль	Ригидность	Рвота	
Циклоферон	7-10	30	2,9±0,15*	2,2±0,21*	3,3±0,1*	4,5±0,19*	1,5±0,1*	5,9±0,3*
	11-14	9	1,7±0,12*	1,7±0,12*	1,9±0,18*	2,7±0,25*	1,2±0,1*	5,1±0,25*
	Всего	39	2,6±0,14*	2,1±0,18*	3,01±0,1*	4,1±0,16*	1,4±0,1*	5,7±0,2*
Группа сравнения	7-10	13	4,0±0,27	5,8±0,24	6,5±0,26	7,0±0,14	3,1±0,14	9,1±0,31
	11-14	18	2,9±0,11	2,1±0,27	5,2±0,31	8,0±0,24	2,5±0,18	8,2±0,27
	Всего	31	3,4±0,15	3,6±0,25	5,7±0,25	7,6±0,14	2,7±0,15	8,6±0,25

Примечание: * - различия показателей достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с группой сравнения

Сроки пребывания в стационаре у больных, получавших циклоферон, были меньше на 3 дня, что имело место у пациентов всех возрастных групп.

Таблица 3

Динамика температурной реакции при применении препарата циклоферон

Время от начала лечения (в днях)	Наблюдаемые группы детей							
	Циклоферон, n=39				Группа сравнения, n=31			
	Всего с повышенной температурой	В том числе			Всего с повышенной температурой	В том числе		
		37,0-37,9°	38,0-38,9°	>39°		37,0-37,9°	38,0-38,9°	>39°
До	39/100	13/33,3	17/43,6	9/23,1	31/100	13/42,0	11/35,5	7/22,5
1	24/61,5*	13/33,3	8/20,5	3/7,6	25/80,6	17/54,8	7/22,6	1/3,2
2	16/41,0*	11/28,2	5/12,8	0	17/54,8	14/45,2	3/9,7	0
3	4/10,1*	3/7,6	1/2,5	0	15/48,4	12/38,7	3/9,7	0
4	2/5,1*	2/5,1	0	0	4/12,9	4/12,9	0	0
5	1/2,5*	1/2,5	0	0	3/9,7	3/9,7	0	0
6	0	0	0	0	3/9,7	2/6,4	1/3,2	0
7	0	0	0	0	3/9,7	2/6,4	0	0

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении соответствующего показателя с группой сравнения, n – число детей.

В числителе абсолютные цифры, в знаменателе процентное отношение от общего количества

В таблице 3 приведена динамика температурной реакции у больных на фоне приема циклоферона. Отмечено положительное влияние препарата на динамику температурной реакции. Если до начала лечения ее структура у детей в сравниваемых группах была практически одинакова с преобладанием случаев заболеваний с повышением температуры $>38^{\circ}\text{C}$, то на следующий день после начала применения препарата число случаев менингита с длительной лихорадкой достоверно сократилось.

Максимальное количество случаев снижения температуры на фоне приема циклоферона наблюдалось в первые три дня от начала его приема. Если в группе сравнения повышенная температура тела сохранялась к 3 дню заболевания в 48,4% случаев, то на фоне приема препарата – лишь в 10,1%.

При применении циклоферона существенных сдвигов в динамике гематологических показателей, отражающих фазность развития инфекционного процесса у детей, в исследуемых группах не регистрировалось. Не было выявлено и появления патологических изменений в моче, как у детей контрольной группы, так и на фоне лечения препаратом.

Пример 1. Больной Р., 10 лет (и/б № 5742), поступил на второй день болезни с жалобами на головную боль, температуру, многократную рвоту, резкую вялость. При осмотре в приемном отделении: состояние тяжелое, вялый, отмечается выраженная ригидность затылочных мышц, положительный симптом Кернига. Люмбальная пункция: ликвор прозрачный, цитоз 165 клеток, нейтрофилов – 43%, лимфоцитов – 57%, белок – 0,165 г/л, реакция Панди (–), глюкоза – 1,8 ммоль/л. Сывороточный интерферон при поступлении $28,8 \pm 1,3$ МЕ/мл, ИЛ-10 $43,3 \pm 2,4$ пг/мл. Общий анализ крови: лейкоциты $7,1 \times 10^9$ /л, СОЭ 9 мм/ч. Клинический диагноз: Эпштейн-Барр вирусная инфекция. Менингит (из ликвора выделен вирус ЕСНО-71, определен геном вируса методом полимеразной цепной реакции), среднетяжелая форма, острое течение. В комплексном лечении назначен циклоферон в таблетках по 300 мг 1 раз в день в течение 6 дней. К концу 2 дня заболевания уменьшилась головная боль, начала снижаться температура. На 5 день исчезли менингеальные симптомы. Лечение было продолжено в полном объеме, полная санация ликвора наступила на 9 сутки от начала заболевания. Ребенок выписан на 12 день пребывания в стационаре в удовлетворительном состоянии.

Применение циклоферона не вызывало появления каких-либо субъективных жалоб у ребенка или его родителей и не сопровождалось развитием побочных клинических эффектов, в том числе и аллергических.

Пример 2. Больная С., 8 лет (и/б № 6440), поступила на второй день заболевания с жалобами на резкую головную боль, повышение температуры до 38°C , рвоту. При осмотре состояние тяжелое, вялая, выраженная ригидность затылочных мышц, положительные симптомы Брудзинского, Кернига. Люмбальная пункция: прозрачность неполная, цитоз – 279 клеток, нейтрофилы – 95%, лимфоциты – 5%, белок – 0,286 г/л, глюкоза 3,5 – ммоль/л, реакция Панди положительная. Сывороточный интерферон при поступлении $31,1 \pm 1,3$ МЕ/мл, ИЛ-10 $43,5 \pm 1,2$ пг/мл. В составе комплексной терапии назначен циклоферон по 300 мг в сутки в течение 10 дней. Люмбальная пункция на 10 сутки заболевания: бесцветная спинномозговая жидкость, цитоз – 6 лимфоцитов. Общий анализ крови без патологических изменений. В ликворе при проведении ПЦР обнаружен вирус лихорадки Западного Нила. Клинический диагноз: Лихорадка Западного Нила, серозный менингит. Тяжелая форма. Острое течение. Длительность менингеальных симптомов 6 дней. Больная выписана на 15 день пребывания в стационаре в удовлетворительном состоянии.

Таблица 4

Динамика уровня ИЛ-10, в сыворотке крови детей, получавших циклоферон

Сроки и группы наблюдений	Циклоферон n=39		Группа сравнения n=31	
	1	2	1	2
>N (%)	46,7	40,0**	40,0	60,0*
N (%)	53,3	60,0**	60,0	40,0*
$M \pm m$ (пг/мл)	$86,1 \pm 2,4$	$69,5 \pm 1,2^*$	$71,5 \pm 2,6$	$70,4 \pm 2,3$

Примечание: показатель нормы ИЛ-10 пг/мл; 1 – при поступлении, 2 – при выписке; * – $p < 0,05$ по отношению к уровню при поступлении; ** – $p < 0,05$ по отношению к плацебо

При анализе уровней ИЛ-10 в сыворотке крови (табл. 4) выявлено, что его содержание в начале заболевания у всех обследованных детей было в пределах нормы (53,3% и 60% соответственно) Как правило, у этих детей заболевание протекало в среднетяжелой форме. При тяжелом течении заболевания наблюдалось повышение уровня ИЛ-10 (46,7% и 40% случаев соответственно). В группе детей, получавших циклоферон, к моменту выздоровления отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение концентрации ИЛ-10.

Как видно из таблицы 5 при первичном исследовании интерферонов статуса пациентов в обеих группах наблюдения отмечалось выраженное снижение способности лейкоцитов к индуцированной продукции IFN- α ($30,9 \pm 0,9$) МЕ/мл и IFN- γ ($19,2 \pm 0,9$) МЕ/мл.

На фоне приема препарата циклоферон имело место достоверное повышение уровня продукции интерферонов различных типов при определении их на 2 день. При этом отмечалось повышение биологической активности интерферона в 1,8 раза, что свидетельствует о наличии у препарата циклоферон интерферониндуцирующего эффекта. Уровень спонтанного и сывороточного общего интерферона так же достоверно увеличивался. При исследовании через 7-14 дней уровни интерферонов всех типов снижались, но были несколько выше ($p > 0,05$), чем у детей, получавших базисную терапию. Полученные данные показали, что эффективность циклоферона достигалась, вероятно, за счет противовирусного действия и интерферониндуцирующих свойств этого препарата [5].

Таблица 5

Динамика активности интерферонов разных типов в сыворотке крови детей, получавших циклоферон при определении биологическим методом $M \pm m$ МЕ/мл

Тип интерферона	Препарат	Сроки исследования		
		I	II	III

Индуцированный	IFN-a	1	30,9±0,9	44,8±0,6*#	13,9±0,4#
		2	30,9±1,1	20,8±0,5*	10,6±0,2
	Норма 250-500 МЕ/мл				
	IFN-y	1	19,2±0,9	34,1±1,0#	10,1±1,3*#
		2	19,2±0,9	17,6±1,0	8,3±1,1*
	Норма 110-250 МЕ/мл				
Общий	Спонтанный	1	13,9±1,5	20,3±1,1*#	7,7±1,2*#
		2	12,0±1,1	12,8±1,2	5,6±1,4*
	Сывороточный	1	29,8±1,3	33,2±1,2*#	11,2±0,9*#
		2	25,1±1,2	19,7±1,1	9,6±0,7*
	Норма <10 МЕ/мл				

Примечание: I при поступлении, II – 2-3 день приема циклоферона, III – перед выпиской;

1 – больные получавшие циклоферон, 2 – группа сравнения;

*** – $p < 0,05$ по отношению к I исследованию, # – $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения**

Пероральный прием препарата циклоферон способствовал достоверному сокращению длительности симптомов интоксикации, менингеального синдрома по сравнению с контрольной группой детей (в 34,3% и 57,9% случаев соответственно, $p < 0,05$).

При оценке лечебной эффективности препарата отличные результаты получены у 2 детей (5,1%), хорошие – у 21 ребенка (56,4%), удовлетворительные – у 16 человек (41%).

Заключение. Проведенные клинико-лабораторные исследования показали, что использование противовирусного препарата циклоферон при включении в терапию в ранние сроки заболевания у детей в возрасте 7-14 лет способствует быстрой ликвидации всех симптомов острого инфекционного поражения менингеальных оболочек, обусловленного арбовирусами, энтеровирусами и др. (повышенной температуры тела, проявлений интоксикации, менингеального синдрома). Применение препарата способствовало достоверному исчезновению менингеального синдрома, быстрее, чем у детей контрольной группы. Проведенные наблюдения не выявили каких-либо побочных влияний препарата циклоферон на детский организм, что было подтверждено отсутствием патологических сдвигов гематологических показателей в динамике наблюдения. Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения препарата циклоферон с лечебной, а, возможно, и с профилактической целью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амховский С.В. Львов Д.Н., Самохвалов Е.И. Обследование птиц дельты Волги на наличие вируса лихорадки Западного Нила методом ПЦР // Вопросы вирусологии. – 2003. – № 1. – С. 14.
2. Андросова С.В., Журавлев В.И., Мальков П.М. Природные сочетанные очаги чумы, туляремии, риккетсиозов и арбовирусов на территории, обслуживаемой Астраханской противочумной станцией // Сборник «Природно-очаговые особо опасные инфекции на Юге России, их профилактика и лабораторная диагностика». – Астрахань, 2001. – С. 152-156.
3. Баликин В.Ф., Сулейманова Ф.К. Интенсификация «Циклофероном» антимикробной терапии при гнойных менингитах у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 46.
4. Горячева Л.Г., Романцов М.Г., Ботвиньева В.В. циклоферон – эффективное средство в педиатрии. – СПб.: Интермедика, 2002. – 95 с.
5. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровня цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 3. – С. 20-35.
6. Кокорева С.П., Куприна К.П. Современная комплексная терапия энтеровирусных инфекций у детей // Детские инфекции. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 47-53.
7. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громько Ю.Н. Менингиты и энцефалиты. – СПб.: Фолиант, 2001. – С. 55.
8. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9-16.
9. Соколов Д.И. Сравнение цитокинов по способности влиять на уровень секреции, на уровень ИЛ-10 эндотелиальными клетками // Иммунология. – 2002. – № 1. – С. 32.
10. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Чередов А.К. Оценка иммунной системы человека: современное состояние вопроса, сложности и достижения // Иммунология. – 2000. – № 6. – С. 8-10.

Харченко Геннадий Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», врач-инфекционист ГУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги», г. Астрахань

Назарочкина Оксана Васильевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских инфекций ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Кимирилова Ольга Геннадьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских инфекций ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 31-05-46, e-mail: agma@astranet.ru

