

Место Рибомунила в лечении иксодового клещевого боррелиоза у детей

Н.В.Скрипченко, Ю.П.Васильева, Г.Ф.Железникова, Г.П.Иванова

Научно-исследовательский институт детских инфекций Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург

В статье представлен клинико-иммунологический анализ течения иксодового клещевого боррелиоза у 34 больных в возрасте 3–17 лет. Определены клинические прогностически значимые параметры. Выявлены иммунологические критерии хронизации инфекционного процесса. Установлена ранняя диссеминация боррелий и длительное их персистирование в организме. Представлена разработанная двухэтапная схема антибактериального лечения и определено место Рибомунила в лечении иксодового клещевого боррелиоза у детей.

Ключевые слова: дети, клещевой боррелиоз (болезнь Лайма), варианты течения, комплексная терапия

Place of Ribomunil in treatment of ixodidae mite-borne borreliosis in children

N.V.Skripchenko, U.P.Vasilieva, G.F.Zheleznikova, G.P.Ivanova

Scientific Research Institute of Children's Infections of Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg



The article represents clinic-immunological analysis of the course of ixodidae mite-borne borreliosis in 34 patients at the age of 3–17. Clinical and prognostically significant parameters are determined. Immunological criteria of chronization of infectious process are revealed. Early dissemination of borrelia and its long persistence in organism is determined. A two-stage developed scheme of antibacterial treatment is presented and the place of Ribomunil in treatment of ixodidae mite-borne borreliosis in children is determined.

Key-words: children, mite-borne borreliosis (Lyme disease), variants of the course of the disease, complex therapy

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) – это группа острых инфекционных природно-очаговых трансмиссивных и полисистемных заболеваний, вызываемых боррелиями и передающихся иксодовыми клещами. ИКБ имеет склонность к хроническому, рецидивирующему и латентному течению и поражает преимущественно кожу, нервную систему, опорно-двигательный аппарат и сердце [1, 2]. Изучение боррелиоза актуально для педиатров всего мира, так как у детей он встречается не реже, чем у взрослых, а частота формирования при нем хронического инфекционного процесса колеблется от 10 до 20%, достигая в ряде регионов 60% [3]. Известно также, что полное выздоровление наблюдается лишь у 75% больных. Неправильный выбор антибиотиков, неадекватная их дозировка и продолжительность лечения нарушают формирование эффективного иммунного ответа на антигены *Borrelia burgdorferi*. Это приводит к длительной персистенции возбудителя в организме и хроническому течению инфекционного процесса. Наслоение интеркуррентных заболеваний в периодах ранней и поздней реконвалесценции от ИКБ способствует пролонгации времени выздоровления, возникновению обострений и активации

персистирующей инфекции. Все это обуславливает актуальность совершенствования терапевтической тактики при боррелиозе во все периоды заболевания, а также путей оптимизации саногенеза [1, 3, 4].

Целью данного исследования явилась выработка критериев хронизации ИКБ у детей и поиск путей совершенствования его лечения.

Под наблюдением находилось 34 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет с эритемной ($n = 22$) и безэритемной ($n = 12$) формами ИКБ. Большинство из них (17 (77%) и 7 (58%) соответственно) выздоровели через 6–19 дней (I группа), у остальных (5 (23%) и 5 (42%) соответственно) – заболевание приобрело хроническое течение (II группа).

У всех детей диагноз был подтвержден как клинико-анамнестическими данными – укус клеща и/или наличие эритемы (рис. 1), так и лабораторно – выявлением ДНК боррелий в полимеразной цепной реакции (ПЦР) и обнаружением специфических антител серологическими методами [непрямая реакция иммунофлюоресценции (ИРИФ), иммуноферментный анализ (ИФА), модифицированная реакция связывания комплемента (МРСК)].

Клинико-неврологическое наблюдение и лабораторное обследование пациентов проводилось с момента поступления их в клинику до окончания этиотропного лечения в стационаре, а далее амбулаторно через 1, 3, 6 мес и 1–5 лет. Всем детям как в острый период, так и в катамнезе на протяжении 5 лет проводилось иммунологическое исследование уровня общего IgE и концентрации цитокинов TNF-

Для корреспонденции:

Скрипченко Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе НИИ детских инфекций Министерства здравоохранения РФ

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 9
Телефон: (812) 234-1038

Статья поступила 15.10.2003 г., принята к печати 18.12.2003 г.



Рис. 1. Мигрирующая эритема в правой околоушной области диаметром 7–12 см.

IFN- γ , IL-4, IL-8, IL-6 методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов ООО «Протеиновый контур» и «Цитокин». Пролиферативную активность Т-лимфоцитов оценивали в реакции бласттрансформации на фитогемагглютинин (ФГА-РБТЛ) [Новиков Д.К., 1996]. Для диагностики системных поражений (по показаниям) применялись электрофизиологические (ЭЭГ, ЭКГ, ЭНМГ) и лучевые (УЗИ суставов, МРТ головного и спинного мозга) методы обследования. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2000, StatSoft Statistica v 6.0.

В ходе изучения клинических проявлений ИКБ установлены особенности течения и исходов заболевания при эритемной и безэритемной формах. Так, эритемная форма более чем у половины детей протекала преимущественно легко (12/56,7%). В структуре клинических проявлений в этих случаях доминировали общие симптомы интоксикации и регионарный лимфаденит. При среднетяжелом течении (у 10/43,3%) отмечались множественные мигрирующие эритемы, Лайм-кардит, артралгии и нейроборрелиоз. У 15 (67%) детей заболевание закончилось выздоровлением, тогда как у 7 (33%) человек наступила хронизация инфекционного процесса. Безэритемная форма боррелиоза также протекала у большинства пациентов, с легкой выраженностью симптомов (9/76,5%), однако у остальных детей (3/23,5%) наблюдалось тяжелое течение заболевания. При этом наряду с выраженными проявлениями интоксикации и артралгиями отмечались симптомы поражения нервной системы. У 24 (71%) пациентов с ИКБ имел место благоприятный исход, а у 12 (29%) заболевание приобрело хроническое течение. У пациентов с хроническим течением эритемной формы ИКБ инкубационный период менее 11 дней практически не встречался, в отличие от больных I группы, у которых он наблюдался у 17 (70,6%) человек. Мигрирующая эритема (МЭ) диаметром более 10 сантиметров встречалась во II группе у большинства (6/60%), в то время как в I группе такие размеры эритемы наблюдались лишь у 5 (23%) пациентов.

Во II группе в остром периоде достоверно преобладал головной синдром – головные, мышечные, суставные боли – у 4 (40%) детей по сравнению с I группой (1/3%). Анамнестиче-

чески у них в 1,5 раза чаще выявлялся укус клеща с локализацией в области головы. Симптомы интоксикации, обусловленные инфекционным процессом (повышение температуры, слабость, снижение аппетита), и лимфаденит отмечались лишь в половине случаев при хроническом течении заболевания, в отличие от больных I группы, у которых эти проявления были выражены у всех детей. При безэритемной форме ИКБ факторами, способствующими переходу заболевания в хроническое течение, мы считали короткий инкубационный период, укус клеща в область головы и рано возникший и продолжительный полиаденит.

При анализе лабораторных данных у пациентов с эритемной и безэритемной формой ИКБ независимо от характера течения уже в острый период заболевания обнаруживалась положительная ПЦР, причем у 100% больных с безэритемной формой, что в 2/3 случаев сочеталось с выявлением специфических антител. Исследования в динамике показали, что положительная ПЦР сохраняется почти у половины больных и через 3 мес после острого периода даже при клиническом выздоровлении.

При изучении содержания цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-4, -8) в остром периоде эритемной и безэритемной формы ИКБ у детей установлено развитие раннего (на 2–4 сут) системного цитокинового ответа, который проявлялся в значительной активации клеток-продуцентов главного медиатора клеточного иммунного ответа – IFN- γ (EK, Th1, CD8+ Т-лимфоциты) и IL-4 [5, 6]. При этом соотношение цитокинов Th1/Th2-типов показывало некоторое превалирование IFN- γ над IL-4, то есть имела место «клеточная» (Th1) направленность иммунного ответа. В то же время у больных с безэритемной формой ИКБ выявлено достоверное угнетение продукции провоспалительных TNF- α и IL-8, что, с одной стороны, подчеркивает роль местных макрофагов кожи в их продукции и ведущую роль этих цитокинов в организации локального воспалительного ответа в виде МЭ, а с другой – не исключает иммуносупрессивного действия боррелий в индуктивной фазе иммунного ответа. Это, возможно, и является критическим механизмом хронизации, так как известно, что TNF- α и IL-8 – наиболее эффективны в защите от развития боррелиоза в первые дни после инфицирования.

Не исключено, что ранний цитокиновый ответ участвует в формировании локального очага воспаления – МЭ, а его интенсивность и профиль играют решающую роль в регуляции иммунного ответа и элиминации *Borrelia burgdorferi*. В раннем периоде ИКБ наиболее эффективен смешанный Th1/Th2-тип иммунного ответа, предотвращающий развитие осложнений и/или переход процесса в хроническую форму. Представленные данные указывают на раннюю диссеминацию боррелий после укуса клеща при системном характере иммунного ответа, направленного на купирование генерализованной инфекции. Это может свидетельствовать также о длительном пребывании возбудителя в организме, что заставляет сомневаться в наличии локальной стадии инфекционного процесса длительностью 1 мес и является основанием для пересмотра терапевтической тактики.

Принимая во внимание регуляторную роль IgE в представлении антигена и стимуляции антителообразования, наиболее значимую при локализации антигена в покров-

ных тканях, проведено изучение особенностей его содержания у больных ИКБ с циклическим и хроническим течением в динамике.

Установлено, что как в остром периоде, так и, особенно, в периоде поздней реконвалесценции у большинства детей имело место наличие «крайних» концентраций общего IgE в сыворотке крови (как ниже нормы, так и гиперпродукция). С учетом указанной регуляторной роли IgE в иммунном ответе можно предположить, что недостаточный или избыточный конститутивный его уровень способствует иммуносупрессии и неэффективному иммунному ответу, что обуславливает персистенцию боррелий [5]. Сказанное выше подтверждает раннюю диссеминацию возбудителя в организме с особым иммунным ответом, определяющим дальнейший характер заболевания, а также пролонгацию этого ответа, обусловленную свойствами боррелий.

О несостоятельности иммунного ответа, сохраняющейся длительно у реконвалесцентов ИКБ, свидетельствует и анализ фенотипического состава лимфоцитов крови в динамике. В остром периоде инфекции наблюдалась выраженная стресс-реакция иммунной системы, которая проявлялась в снижении циркулирующего пула Т- и В-лимфоцитов, а также в преобладании «негативно» активированных (CD95+), готовых к апоптозу лимфоцитов над «позитивно» активированными (CD25+) клетками, экспрессирующими рецептор для IL-2. Т- и В-лимфопения, нарушение баланса CD25+/CD95+ активированных лимфоцитов сохранялись и через 6 мес после острого периода.

Выявленные нарушения указывают на формирование неадекватного иммунного ответа у реконвалесцентов ИКБ, что осложняет течение основного заболевания, а также способствует увеличению частоты интеркуррентных заболеваний (рис. 2). Как следует из рисунка, частота ОРЗ в анамнезе у детей-реконвалесцентов ИКБ, как в группе выздоровевших, так и с хроническим течением заболевания возрастает с увеличением срока наблюдения. Известно, что частые, затяжные и тяжело протекающие ОРЗ приводят к срыву компенсаторно-адаптационных механизмов организма, неблагоприятному течению основного заболевания, нарушению нервно-психического развития детей. При этом заболевании

имеется четкая специфичность взаимоотношений боррелий с другими микроорганизмами. Эти взаимоотношения определяются многими факторами: конституционально-обусловленной реакцией иммунного ответа, микробиологическими особенностями самих спирохет, предрасположенности к внутриклеточному паразитированию в клетках эндотелия, макрофагах, астроглии, что делает их иммунологически малоуязвимыми, а также неадекватной терапией, пролонгирующей процесс элиминации возбудителя, длительно персистирующего в организме даже в присутствии специфических антител. Все вышеизложенное требует усовершенствования терапевтической тактики при ИКБ у детей и является основанием для определения роли и места иммунокоррекции в комплексном его лечении.

Нами разработана схема двухэтапной антибактериальной терапии: на первом этапе в течение 10 дней применяются парентерально цефалоспорины III-го поколения; на втором – назначаются пролонгированные пенициллины на 3–6 мес с учетом клинических проявлений острого периода и степени вовлечения в патологический процесс внутренних органов. Второй этап антибиотикотерапии необходим для закрепления основного эффекта и полной санации организма от боррелиозной инфекции, так как бензатин бензилпенициллин блокирует синтез основного структурного компонента оболочки, чувствительных к нему спирохет. Сроки назначения пролонгированных антибиотиков обусловлены тем, что наибольшая частота рецидивов и переход заболевания в хроническую форму наблюдаются на сроках от 3 до 6 мес.

По изложенной схеме лечилось 14 пациентов (I группа). Группы сравнения составили 25 детей с аналогичной формой заболевания, которым назначались два варианта традиционной терапии: пенициллин внутримышечно в суточной дозе 100 тыс. Ед/кг массы тела (II группа – $n = 15$) и амоксициллин + клавулановая кислота в суточной дозе 50 мг/кг массы тела (III группа – $n = 10$).

Сравнительный анализ различных схем терапевтической тактики в остром периоде ИКБ позволил считать, что максимальная эффективность лечения была достигнута у пациентов I-й группы, у них наблюдалась достоверно меньшая продолжительность мигрирующей эритемы, регионарного лимфаденита, симптомов интоксикации по сравнению с пациентами II-й и III-й групп, а также сократилось время пребывания в стационаре.

При наблюдении в анамнезе в течение 2,5 лет ни у одного больного, получавшего цефалоспорины III поколения с последующим введением бензатин бензилпенициллина, не было выявлено симптомов хронизации инфекционного процесса, тогда как у детей, которым назначался амоксициллин, заболевание в 10% случаев приобрело хроническое течение, а при лечении пенициллином – у таких пациентов было 33%. ИКБ протекал у них неблагоприятно с поражением нервной системы.

Учитывая пролонгированную иммунологическую несостоятельность и возрастание частоты интеркуррентных заболеваний у реконвалесцентов ИКБ, 18 больным (10 детей с циклическим и 8 – с хроническим течением) при наблюдении в анамнезе был проведен курс терапии Рибомунилом. Контрольную группу составили 6 пациентов с нейроборрелиозом.

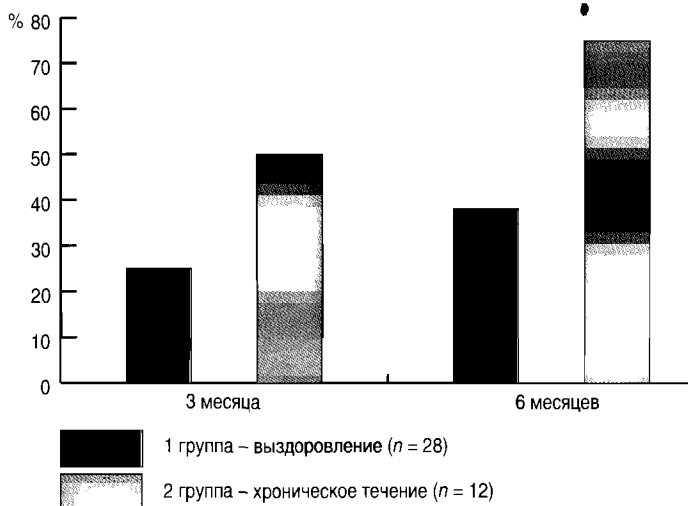


Рис. 2. Частота ОРЗ в анамнезе у детей, перенесших ИКБ ($n = 34$).

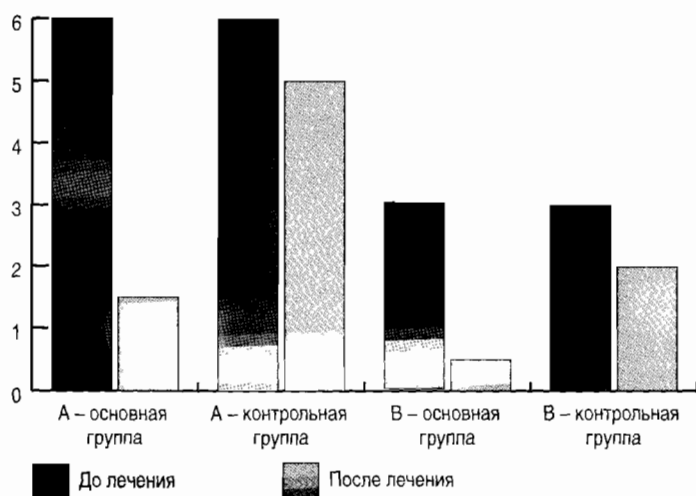


Рис. 3. Клинический эффект проведения курса Рибомунила у больных иксодовым клещевым боррелиозом в периоде поздней реконвалесценции (n = 18).

Выбор препарата был обусловлен возможностью оценки эффективного использования иммунокорректоров бактериального происхождения с помощью клинических показателей, не проводя иммунологического контроля. Препарат назначался по традиционной схеме согласно инструкции применения: 1 раз в сут натошак: (1-й мес – ежедневно в первые 4 дня каждой недели в течение 3 нед; последующие 5 мес – в первые 4 дня каждого месяца). Клинический эффект после проведения курса лечения представлен на рис. 3.

Частота ОРЗ уменьшалась с 5–6 раз до 1–2 раз в год, и только у 1 ребенка было обострение хронически текущего ИКБ, тогда как в контрольных группах каждый ребенок имел от 1 до 3 обострений за аналогичный срок наблюдения.

Выявлено также, что Рибомунил оказывает системное иммуностимулирующее действие на пролиферативную активность лимфоцитов (по ФГА-РБТЛ), эффект которого ослабевает через 6 мес после окончания курса Рибомунила. Кроме того, препарат оказывает иммунокорригирующее воздействие на содержание IgE (при высоком уровне его в крови – снижает, при низком – повышает). Не исключено, что нормализация уровня IgE способствует оптимизации представления антигена и стимуляции специфического антителообразования, что улучшает течение инфекционного процесса. Однако установлено, что даже после 6-месячного курса лечения Рибомунилом полной нормализации IgE не происходит (рис. 4).

Не отмечается и нормализации цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и естественных киллеров CD16+ у пациен-

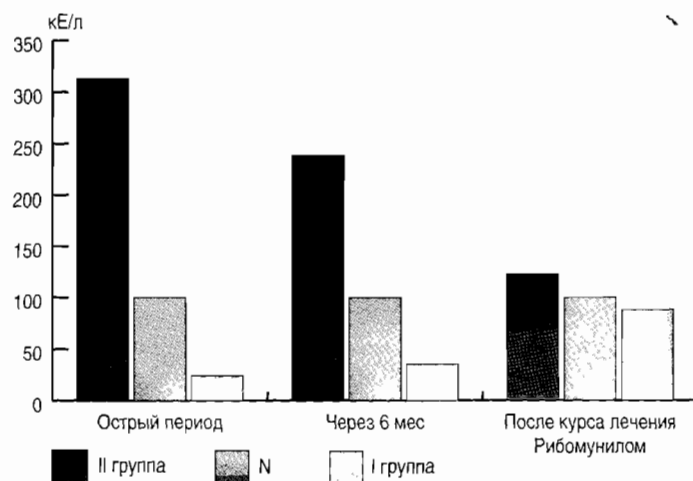


Рис. 4. Динамика уровня IgE в крови больных иксодовым клещевым боррелиозом: выздоравливающих (I группа) и с хроническим течением (II группа) после проведения курса лечения Рибомунилом.

тов с хроническим течением ИКБ. Это, возможно, свидетельствует о том, что, учитывая специфичность взаимоотношений боррелий с макроорганизмом, необходимо либо повторение курса через полгода, либо увеличение продолжительности первичного курса применения Рибомунила.

Таким образом, вопросы совершенствования терапии иксодового клещевого боррелиоза должны предусматривать не только оптимизацию применения антибактериальных препаратов с учетом особенностей инфекционного процесса, но и применение иммунокорректоров, в частности Рибомунила, что улучшает течение и исходы заболевания.

Литература

1. Ананьева Л.П. Иксодовые клещевые боррелиозы (Лаймская болезнь). Экология, клиническая картина и этиология. Терапевтический архив 2000; 72(5): 72–8.
2. Коренберг Э.И. Инфекции группы Лайм-боррелиоза – иксодовые клещевые боррелиозы в России. Медицинская паразитология и паразитарные болезни 1996; (3): 14–8.
3. Sood S.K. Lyme disease. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(10): 913–25.
4. Steere A. Autoimmune mechanisms in antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. A Steere, D. Gross, A. Meyer, et al., eds *J Autoimmun* 2001; 16: 263–8.
5. Железникова Г.Ф. Ранний цитокиновый и иммунный ответ при иксодовом клещевом боррелиозе у детей. Под ред. Г.Ф. Железниковой, Н.В. Скрипченко, Ю.П. Васильева, и др. Медицинская иммунология 2002; 4(3): 459–66.
6. Васильева Ю.П. Клинико-иммунологические критерии хронизации иксодового клещевого боррелиоза у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2003.

ОПЕЧАТКА

Уважаемые читатели!

В журнале «Вопросы современной педиатрии» №5 за 2003 год в статье М.С. Савенковой и соавт. «Клиника, диагностика и лечение лимфаденитов хламидийной этиологии у детей» была допущена неточность. На с. 39 следует читать: «III группа (10 человек) – азитромицин внутрь 10 дней и Тактивин подкожно 5 дней, затем 3 недели 2 раза в неделю; IV группа (8 человек) – клиндамицин внутрь 10 дней и Тактивин по той же схеме, что и в III группе».