

Иммунотерапия иксодового клещевого боррелиоза у детей

А.А. Черникова¹, А.В. Гордеец¹, С.Н. Бениова²

¹ Институт педиатрии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Институт педиатрии, Владивосток;

² ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» Министерства образования РФ, Владивосток

Immunotherapy of ixodes tick borreliosis in children

A.A. Chernikova¹, A.V. Gordeets¹, S.N. Beniova²

¹ Pacific State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok;

² Far Eastern Federal University, Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Vladivostok, Russia

Представлены основные сведения, касающиеся клинико-иммунологических особенностей иксодовых клещевых боррелиозов у детей, проживающих на территории Приморского края. Цель исследования: анализ эффективности включения в схему лечения детей, больных иксодовым клещевым боррелиозом, препарата меглюмина акридоната (циклоферон).

В исследование были включены 55 детей в возрасте 4–12 лет с иксодовым клещевым боррелиозом: 25 детей основной группы и 30 детей группы сравнения, получавших традиционную терапию. В схему лечения детей основной группы был включен препарат меглюмина акридоната (циклоферон, таблетированная форма). Применение циклоферона в комплексной терапии больных иксодовым клещевым боррелиозом привело к уменьшению длительности проявления основных клинических симптомов заболевания, способствовало синтезу клетками крови сывороточного интерлейкина-10 и угнетало продукцию интерлейкина-1α и интерферона-γ, что приводило к более быстрому формированию Th1/Th2 типа иммунного ответа. Положительная динамика в ходе лечения сохранялась и при исследовании катамнеза наблюдавшихся пациентов в течение 5 лет после перенесенного заболевания. Случаев формирования хронического иксодового клещевого боррелиоза не было.

Ключевые слова: дети, Приморский край, иксодовый клещевой боррелиоз, цитокины, иммуномодулирующая терапия, циклоферон.

Для цитирования: Черникова А.А., Гордеец А.В., Бениова С.Н. Иммунотерапия иксодового клещевого боррелиоза у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 121–124. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-121-124

The article presents the basic information relating to the clinical and immunological features of ixodes tick-borne borreliosis in children living in the Primorsky region. Research objective: to analyze the effectiveness of the inclusion to the treatment scheme meglumine acridon acetate (cycloferon in pills) for the treatment of children with ixodes tick-borne borreliosis.

The study included 55 children with ixodes tick-borne borreliosis at the age of 4–12 years: 25 children of the main group and 30 children of the comparison group who received traditional therapy. In the treatment scheme of children of the main group, the drug meglumine acridon acetate (cycloferon) was included. The use of cycloferon in the complex therapy of patients with ixodes tick-borne borreliosis resulted in a reduction in the duration of the manifestation of the main clinical symptoms of the disease, facilitated the synthesis of serum interleukine IL-10 by blood cells and inhibited the production of interleukine-1α and γ-interferon, which led to a faster formation of Th1 / Th2 type Immune response. Positive dynamics during treatment persisted in the study of the catamnesis of the patients observed for 5 years after the disease. There were no cases of chronic ixodes tick-borne borreliosis.

Key words: children, Primorsky region, ixodes tick borreliosis, cytokines, immunomodulatory therapy, cycloferon

For citation: Chernikova A.A., Gordeets A.V., Beniova S.N. Immunotherapy ixodes tick borreliosis in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(3): 121–124 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-121-124

Иксодовый клещевой боррелиоз – группа трансмиссивных природно-очаговых заболеваний, вызываемых спирохетами из группы *Borrelia burgdorferi* s.l. [1]. Частота заболеваний, передаваемых трансмиссивно клещами *Ixodes persulcatus* и *Ixodes ricinus*, не имеет тенденции к снижению [2]. Во время акта кровососания клещам противостоят различные иммунные реак-

ции хозяина, поэтому у клеща-переносчика существуют защитные молекулярные механизмы, в которых участвуют белки поверхностных мембран. Установлено, что белок слюнных желез клеща Salp15 может связываться с другим поверхностным антигеном боррелий OspC, защищая спирохеты от антителозависимого иммунного ответа хозяина [3]. При этом развитие патологического процесса при иксодовом клещевом боррелиозе происходит вследствие как прямого воздействия боррелий, так и опосредованного ими иммунного ответа в организме хозяина [1].

Лечение иксодового клещевого боррелиоза включает комплекс лечебных мероприятий, в котором ведущая роль отводится этиотропной (антибактериальной) терапии. До настоящего времени отсутствуют единые подходы к терапии. Трудности лечения связаны, во-первых, с наличием в эндемичных

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Черникова Анастасия Анатольевна – к.м.н., доц. Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета
tais359t@mail.ru

Гордеец Альвина Васильевна – д.м.н., проф. Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета
690002 Владивосток, пр. Острякова, д. 2

Бениова Светлана Николаевна – зав. кафедрой клинической медицины Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета
690922 Владивосток, о. Русский, п. Аякс, д. 10

районах различных геновидов боррелий, имеющих неодинаковую чувствительность к антибактериальным препаратам [4, 5]. Во-вторых, внутриклеточное расположение боррелий, как правило, снижает эффективность антибактериальных лекарственных средств [6]. Ряд авторов показывают необходимость принимать во внимание особенности иммуноцитокинорегуляции при выработке дифференцированных подходов для выбора оптимальных схем лечения иксодового клещевого боррелиоза [5, 7].

Цель исследования: изучение эффективности включения в схему лечения детей, больных иксодовым клещевым боррелиозом, препарата меглюмина акридонатацетат (циклоферон).

Характеристика детей и методы исследования

Проведен анализ результатов лечения 120 пациентов в возрасте от 6 мес до 14 лет с иксодовым клещевым боррелиозом, находившихся на стационарном лечении в детском инфекционном отделении №2 КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница №2». В настоящее исследование включены 55 детей в возрасте от 4 до 12 лет, сопоставимых по полу, возрасту, группам здоровья. Методом случайно-выборочного распределения пациентов разделили на две сопоставимые группы.

В комплексную терапию пациентов основной группы (25 детей) был включен индуктор интерферона- α – препарат меглюмина акридонатацетат (циклоферон, ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург) в таблетированной форме в дозах: детям до 7 лет – 150 мг (1 таблетка), 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 в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 дни болезни. В периоде реконвалесценции пациенты продолжили прием препарата на протяжении 3 мес по схеме 1 раз в 5 дней. Дети группы сравнения (30 пациентов) получали только «традиционную» терапию, включающую антибактериальные препараты – цефалоспорины III поколения в острый период, с назначением пролонгированных пенициллинов по схеме на протяжении 3–6 мес, согласно рекомендациям Н.В. Скрипченко, Г.П. Ивановой (2008), а также

сорбенты, антигистаминные, пробиотики и симптоматические препараты [1].

Эффективность применения индуктора интерферона оценивалась по регрессу клинических симптомов (продолжительность лихорадки, цефалгии, общей слабости, снижения аппетита, длительность сохранения эритемы) и нормализации лабораторных данных, включающих, помимо общепринятых, исследование уровня цитокинов с помощью специфических реактивов фирмы ООО «Цитокин» (СПб) методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно прилагаемой инструкции. Определение группы цитокинов – интерлейкина (IL)-1 α , интерферона (IFN- γ), IL-10 – проводилось при поступлении больного в стационар в первые 3 дня от начала заболевания и через 10 – 14 дней. Кроме того, однократное определение указанных цитокинов было осуществлено у 10 здоровых детей, составивших группу контроля. Учет результатов осуществляли с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Расчеты количества цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой. Количество выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл).

При проведении исследования были соблюдены все законодательные и этические требования (протокол № 3 заседания независимого междисциплинарного этического комитета ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава от 20.11.2006). Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере IBM PC «Pentium-3» в операционных средах Windows XP с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 с помощью параметрических и непараметрических методов вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

Иксодовый клещевой боррелиоз у всех обследованных пациентов имел типичное течение, характеризующееся развитием интоксикационного синдрома у всех наблюдавшихся, формированием эритемы в месте присасывания клеща (у 47,5%), регионарной полилимфаденопатией (у 58,3 \pm 4,5%), цефалгией (у 32,5%), гепатомегалией (у 13,2%), развитием лайм-кардита (у 20,8%).

Таблица Продолжительность (в днях) некоторых клинических симптомов иксодового клещевого боррелиоза в зависимости от вида терапии ($M\pm m$)

Table The duration of some clinical symptoms of Ixodes tick-borne borreliosis, depending on the type of therapy ($M\pm m$)

Симптом	Основная группа (n=25)	Группа сравнения (n=30)	p
Лихорадка	3,6 \pm 0,9	7,5 \pm 1,4	< 0,05
Общая слабость	4,3 \pm 1,4	8,9 \pm 1,8	< 0,05
Цефалгия	3,8 \pm 1,3	5,1 \pm 1,4	> 0,05
Гепатомегалия	4,3 \pm 0,6	5,3 \pm 0,6	>0,05
Эритема	3,7 \pm 1,3	7,2 \pm 1,1	< 0,01
Кардиальные проявления	4,5 \pm 1,5	7,8 \pm 1,4	> 0,05

В динамике заболевания отмечена зависимость длительности клинического течения заболевания от варианта проводимой терапии. Применение индуктора эндогенного интерферона в комплексном лечении иксодового клещевого боррелиоза способствовало улучшению состояния быстрее, чем в группе сравнения (см. таблицу). Уменьшалась продолжительность лихорадки – $3,6 \pm 0,9$ дня против $7,5 \pm 1,4$ дня ($p < 0,05$), общая слабость проходила через $4,3 \pm 1,4$ дня (против $8,9 \pm 1,8$ дня в группе сравнения; $p < 0,05$). Длительность цефалгии не имела достоверных различий с группой сравнения – $3,8 \pm 1,3$ и $5,1 \pm 1,4$ дня, гепатомегалия нивелировалась через $4,3 \pm 0,6$ дня ($p > 0,05$). Эритема сохранялась достоверно меньше у пациентов, получавших циклоферон, – $3,7 \pm 1,3$ дня против $7,2 \pm 1,1$ дня в группе сравнения ($p < 0,01$). Длительность явления лайм-кардита не имела достоверных различий – $4,5 \pm 1,5$ и $7,8 \pm 1,4$ дня ($p > 0,05$).

Показатели цитокинов в сыворотке крови больных иксодовым клещевым боррелиозом до лечения характеризовались высоким уровнем IL-1 α $235,7 \pm 30,6$ пг/мл и IFN- γ ($162,1 \pm 30,3$ пг/мл; $p < 0,01$) и некоторым повышением уровня IL-10, который мало отличался от значений, зарегистрированных у здоровых доноров ($16,6 \pm 5,1$ пг/мл против $14,6 \pm 1,8$ пг/мл; $p > 0,05$). Отношение IFN- γ /IL-10 у детей с иксодовым клещевым боррелиозом составило 9,8, что свидетельствовало о преобладании Th1 типа иммунного ответа до лечения.

У детей, получавших стандартную терапию, на 2-й неделе заболевания содержание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов имело тенденцию к снижению. Так, уровень IFN- γ составил $99,0 \pm 17,5$ пг/мл, а сывороточный уровень IL-1 α –

$88,0 \pm 11,5$ пг/мл, при одновременном повышении содержания противовоспалительного цитокина IL-10, составившего $20,6 \pm 6,2$ пг/мл. Отношение IFN- γ /IL-10 имело тенденцию к Th2 типу иммунного реагирования [4,7].

На фоне иммуномодулирующей терапии уровень сывороточного IFN- γ снижался интенсивно ($41,5 \pm 14,3$ пг/мл), ниже показателей, определенных у здоровых детей ($75,0 \pm 4,1$ пг/мл; $p < 0,05$). Уровень IL-10, напротив, повышался в 2 раза по сравнению с контрольными значениями ($34,1 \pm 13,8$ пг/мл против $14,6 \pm 1,8$ пг/мл; $p < 0,05$), что прямо коррелировало с купированием основных клинических симптомов (см. рисунок): лихорадки, общей слабости, цефалгии, кардиальных проявлений, исчезновением эритемы ($r = 0,8$, $p < 0,05$).

Отношение IFN- γ /IL-10 стало 1,2. Это свидетельствует о формировании Th1/Th2 типа иммуноцитокиновой регуляции и служит важным критерием прогноза при иксодовом клещевом боррелиозе [2]. Выявлены прямые корреляционные связи сильной интенсивности в группе детей, получивших иммуномодулирующую терапию, между про- и противовоспалительными цитокинами: $r = 0,9$, $p < 0,05$ (см. рисунок). В этой же группе больных обнаружена прямая корреляционная связь средней интенсивности уровня IFN- γ с уменьшением выраженности клинических симптомов у детей, больных иксодовым клещевым боррелиозом ($r = 0,7$, $p < 0,05$). Уровень IL-1 α в основной группе снижался, составив $41,2 \pm 10,2$ пг/мл, достоверных корреляционных связей с клинической симптоматикой мы не выявили.

Положительная динамика в ходе лечения установлена и при исследовании катамнеза наблюдавшихся

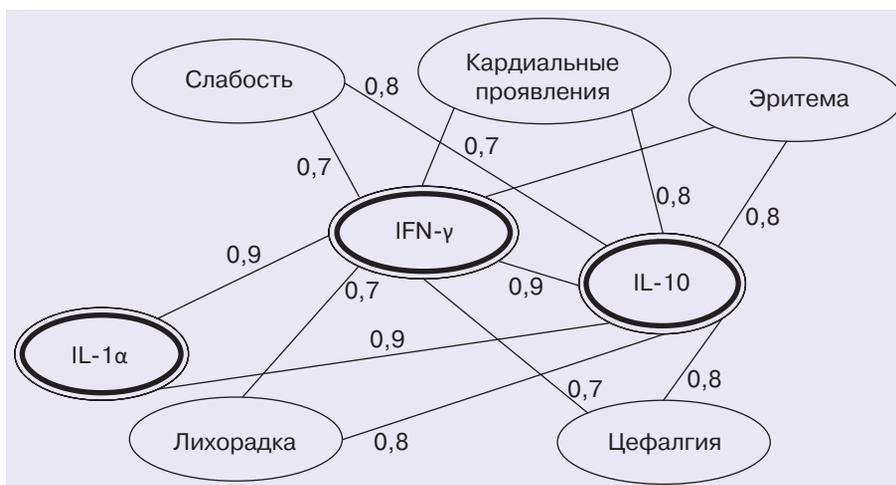


Рисунок. Корреляционные плеяды клинических симптомов иксодового клещевого боррелиоза и уровня цитокинов.

Линии означают прямую корреляционную связь, цифровой показатель 0,7–0,8–0,9 – сильную интенсивность корреляционной связи.

Figure. Correlation between the clinical symptoms of Ixodes tick borreliosis and cytokine levels. The bar denotes a direct correlation relationship; the numerical index 0,7–0,8–0,9 is the strong intensity of the correlation relationship.

пациентов в течение 5 лет после перенесенного заболевания. Негладкое течение иксодового клещевого боррелиоза наблюдалось в группе детей без использования иммуномодулятора. В течение 12 мес после перенесенного заболевания астеновегетативный синдром в виде утомляемости, периодической головной боли был отмечен в $25,0 \pm 5,6\%$ случаев, кардиальные проявления в виде экстрасистолии — в $6,7 \pm 3,2\%$. Через 3 года повышенная утомляемость беспокоила в $16,7 \pm 4,8\%$ наблюдений. В $11,7 \pm 4,1\%$ случаев длительно (в течение 5 лет) выявлялись жалобы астеновегетативного характера, в $5,0 \pm 2,8\%$ — затруднения при обучении в школе, что можно расценить как переход иксодового клещевого боррелиоза в хроническую форму.

Следует отметить, что при включении в схему терапии циклоферона не было отмечено ни одного случая нежелательных побочных эффектов, все пациенты получили терапию в полном объеме.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Клещевые инфекции у детей. Москва: Медицина 2008; 422. [Skrichenko N.V., Ivanova G.P. The Tick-born infection in children. Moscow: Meditsina 2008; 422 (in Russ)]
2. Миноранская Н.С., Сарап П.В., Миноранская Е.И. Механизмы иммуноцитокинной регуляции в патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов. Вестник РАМН 2014; 9–10: 110–116. [Minoranskaya N.S., Sarap P.V., Minoranskaya E.I. Mechanisms of Immune and Cytokine Regulation in Pathogenesis of Ixodes Tick-born borreliosis. Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk 2014; 9–10: 110–116 (in Russ)]
3. Помогаева А.П., Обидина О.В., Караваева М.О. Гематологические критерии прогнозирования течения иксодового клещевого боррелиоза у детей. Детские инфекции 2014; 4: 23–27. (Pomogaeva A.P., Obidina O.V., Karavaeva M.O. Hematological Parameters in Prediction of the Course of Lyme Borreliosis in Children. Detskie infektsii 2014; 4: 23–27 (in Russ)]
4. Скрипченко Н.В., Балинова А.А. Возможности химио-профилактики иксодового клещевого боррелиоза у детей. Лечение и профилактика 2013; 4: 17–22 (Skrichenko N.V., Balinova A.A. Possibility use a chemical prophylactic a Tick-born borreliosis in children. Lechenie i profilaktika 2013; 4: 17–22 (in Russ)]

Поступила 27.03.17

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки, конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Выводы

1. Применение индуктора интерферона меглюмина акридоната (циклоферона) в комплексной терапии больных иксодовым клещевым боррелиозом приводит к снижению длительности проявления основных клинических симптомов заболевания (интоксикации в виде слабости, лихорадки, быстрому угасанию эритемы), способствует синтезу клетками крови сывороточного IL-10 и одновременно угнетает продукцию IL-1 α и IFN- γ , что приводит к более быстрому формированию Th1/Th2 типа иммунного ответа у данных больных.

2. Положительная динамика в ходе лечения сохранялась и при исследовании катамнеза наблюдавшихся пациентов в течение 5 лет после перенесенного заболевания. Случаев формирования хронического иксодового клещевого боррелиоза не было.

5. Черникова А.А., Гордеев А.В., Терновой В.А., Галанова Ю.Д., Бондаренко Е.М. Проявления иксодового клещевого боррелиоза в зависимости от генотипа боррелий в Приморском крае. Тихоокеанский медицинский журнал 2009; 4: 26–29. (Chernikova A.A., Gordeets A.V., Ternovoi V.A., Galanova Yu.D., Bondarenko E.M. Displays Clinic Tick-born borreliosis Depending on genotypes borrelia in Primorye region. Tikhookeanskij meditsinskij zhurnal 2009; 4: 26–29 (in Russ)]
6. Черникова А.А., Гордеев А.В., Шаркова В.А., Спицын В.И. Клинико-патогенетическая картина клещевых инфекций у детей. Дальневосточный журнал инфекционной патологии 2012; 20: 38–41. (Chernikova A.A., Gordeets A.V., Sharkova V.A., Spicin V.I. Clinical pathogenesis Tick-born infection in children. Dal'nevostochnyj zhurnal infektsionnoj patologii 2012; 20: 38–41 (in Russ)]
7. Zhang L., Zhang Y., Aduasumilli S. Molecular interactions that enable movement of the Lyme disease agent from the tick gut into the hemolymph. PLoS PatHog 2011; 7(6): 12–16.

Received jn 2017.03.27

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.