

Т.М. ЧЕРНОВА¹, к.м.н., М.Д. СУББОТИНА¹, к.м.н., С.К. РУБЦОВА²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России

² Городская поликлиника №44, Детское поликлиническое отделение №41, Санкт-Петербург

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА КАГОЦЕЛ®

ПРИ ВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

В остром периоде вирусных диарей у 80% детей выявляется дефицит интерферонов, что указывает на недостаточность противовирусного иммунитета. Вследствие этого в исходе заболевания возможны длительная персистенция и выделение возбудителей, формирование затяжных форм инфекции и, как результат, затягивание сроков выздоровления.

Проведенное клиническое наблюдение показало, что включение препарата Кагоцел® в комплексную терапию детей с вирусным поражением ЖКТ способствует более быстрому восстановлению качества жизни и выздоровлению пациента: достоверно уменьшается длительность лихорадки и симптомов интоксикации, значительно быстрее купируются диарейный синдром, в 1,5 раза быстрее восстанавливается функция ворсинчатого эпителия тонкой кишки, в 3 раза сокращается частота повторного выявления возбудителя. Применение препарата Кагоцел® позволяет существенно снизить материальные затраты на лечение вирусных диарей у детей в амбулаторных условиях.

Ключевые слова:

вирусная диарея

дети

лечение

Вирусные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) относятся к наиболее частым инфекционным заболеваниям детского возраста. Несмотря на то что возбудители относятся к различным типам вирусов, их особенностью является тропность к эпителию тонкой кишки. При этом заболевание может протекать как в виде изолированного энтерита, так и в сочетании с другими клиническими симптомами.

Ведущее место в структуре вирусных поражений ЖКТ занимает ротавирусная инфекция, удельный вес которой среди всех острых кишечных инфекций (ОКИ) установленной этиологии составляет 30–35%, а в период эпидемического подъема заболеваемости достигает 50–70%. В то же время с середины 1990-х гг. наблюдается возрастание роли норовирусной инфекции, для которой характерны вспышки в организованных детских коллективах. По данным системы эпиднадзора различных стран, до 90% эпидемических вспышек небактериальных гастроэнтеритов вызваны норовирусами. При этом в развитых странах они являются наиболее распространенным возбудителем острых гастроэнтеритов у взрослых и у 12,5% детей младше 5 лет. В последние годы среди детей возросла доля заболеваний, сопровождающихся сочетанным вирусным поражением респираторного и желудочно-кишечного тракта. Частота диарей, вызываемых группой респираторно-кишечных вирусов (адено-, рео-, корона-, энтеро- и бокавирусы),

колеблется в широких пределах – от 7–9% в межэпидемический период до 25–32% (при аденовирусной инфекции до 50%) во время сезонного подъема этих инфекций [1, 2].

Несмотря на то что в ряде случаев используется термин «гастроэнтерит», слизистая оболочка желудка вирусами не поражается. Размножение возбудителей происходит только в эпителии тонкой кишки, что приводит к развитию вирусного энтерита. Изначально деструкция и десквамация каемчатых энтероцитов верхушек ворсин, ответственных за синтез дисахаридаз (лактазы, сахаразы, мальтазы), и замещение их функционально неполноценными клетками способствуют возникновению вторичной дисахаридазной недостаточности и снижению всасывания углеводов, воды и электролитов. В результате создаются условия для

Ведущее место в структуре вирусных поражений ЖКТ занимает ротавирусная инфекция, удельный вес которой среди всех острых кишечных инфекций установленной этиологии составляет 30–35%, а в период эпидемического подъема заболеваемости достигает 50–70%

развития осмотического компонента диареи и запуска процессов брожения. Дальнейшее вовлечение в патологический процесс энтероцитов крипт, представляющих собой недифференцированные клетки, которые только секретуют воду и электролиты, вызывает активацию ц-АМФ и развитие секреторного компонента диареи. Таким образом, нарушение расщепления и всасывания углеводов, особенно лактозы, а также дисбаланс всасывания и секреции жидкости в кишечнике при вирусной инфекции приводит к развитию водянистой диареи.

Довольно часто у больных с острым энтеритом или гастроэнтеритом обнаруживают признаки фарингита и/или ринита в виде гиперемии зева, першения и боли в горле, кашля, насморка. Методом ПЦР удалось выделить РНК вируса из слюны у 43,6% детей с ротавирусным гастроэнтеритом, а также из слюны и фекалий у 21,5% детей с острыми респираторными инфекциями без проявлений дисфункции кишечника [3]. Однако возможность репликации кишечных вирусов в слизистой верхних дыхательных путей до настоящего времени не установлена, а наличие катаральных явлений, как правило, обусловлено микстинфицированием респираторными вирусами. В то же время для респираторно-кишечных вирусов местом первичной репликации являются слизистые верхних дыхательных путей, откуда они попадают в ЖКТ вместе с глоточной слизью. В этом случае диарея обычно развивается на 3–4-й день от начала заболевания на фоне катаральных симптомов.

Традиционно к вирусным поражениям ЖКТ педиатры относятся как к безобидному заболеванию. Кроме того, в поликлинических условиях существуют определенные трудности в этиологической расшифровке острых кишечных инфекций – поздний забор и доставка материала в лабораторию, высокая стоимость молекулярно-генетических методов диагностики. В связи с этим на вирусную инфекцию обследуются только 30–50% амбулаторных детей с синдромом энтерита и гастроэнтерита [4].

Однако в исходе вирусной диареи у детей практически в четверти случаев отмечается формирование патологии желудочно-кишечного тракта. К группе риска относятся дети, имеющие в анамнезе дезадаптирующие факторы в виде неблагоприятного антенатального анамнеза, перинатального поражения ЦНС, искусственного вскармливания, аллергопатологии, частых респираторных заболеваний, неоднократных кишечных инфекций, дисбактериоза кишечника, а также наследственную предрасположенность по патологии желудочно-кишечного тракта. Помимо вторичной мальабсорбции, нарушения микробиоценоза кишечника, дисбаланса иммунной системы, функциональной и хронической патологии органов желудочно-кишечного тракта, остается актуальной проблема длительной персистенции и выделения возбудителей, формирования затяжных форм инфекции. Стандартное назначение с первого дня лечения диареи антибактериальных препаратов, которые не действуют на вирусы, только усугубляет эти последствия [5, 6].

Важнейшим врожденным фактором противовирусной защиты является система интерферонов, продукция которых начинается сразу после проникновения вируса в клетку. Масштаб поражения окружающих тканей прежде всего зависит от скорости репликации вирусов и их способности подавлять синтез интерферонов пораженными клетками. При полноценном иммунном ответе происходит быстрая и эффективная элиминация возбудителей из организма человека. Однако в остром периоде вирусной диареи у 80% детей выявляется дефицит α - и γ -интерферонов, что указывает на недостаточность противовирусного иммунитета в ответ на антигенную стиму-

ляцию [7]. В проведенных клинических исследованиях была доказана эффективность включения умифеновира и препаратов рекомбинантного интерферона в суппозиториях в комплексную терапию детей с вирусной инфекцией ЖКТ, в т. ч. с сочетанным поражением дыхательных путей. Показано, что использование средств этиотропного действия способствует значительному сокращению сроков заболевания и выделения вируса с испражнениями, более быстрому восстановлению микробиоценоза кишечника [8–10].

Важнейшим врожденным фактором противовирусной защиты является система интерферонов, продукция которых начинается сразу после проникновения вируса в клетку. Масштаб поражения окружающих тканей прежде всего зависит от скорости репликации вирусов и их способности подавлять синтез интерферонов пораженными клетками

В настоящее время в комплексной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей используется препарат широкого спектра действия Кагоцел®. Кагоцел® – оригинальный фармацевтический препарат, активное вещество которого получено методом химического синтеза растительного полимера госсипола с карбоксиметилцеллюлозой. В результате ковалентных сшивок с полимерным носителем и проведения многократных стадий очистки обеспечивается полное отсутствие свободного госсипола в препарате [11].

Основным механизмом действия Кагоцела является способность индуцировать образование α - и β -интерферонов практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. После приема внутрь одной дозы Кагоцела титр интерферона в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 ч и до 4–5 сут. продолжает определяться в кровотоке в терапевтических концентрациях. В то же время в кишечнике после приема дозы Кагоцела максимум продукции интерферона отмечается уже через 4 ч, что делает его очень привлекательным для лечения вирусных поражений ЖКТ [12].

Цель настоящего клинического наблюдения – оценить эффективность и безопасность препарата Кагоцел® в терапии вирусных диарей у детей в амбулаторно-поликлинических условиях.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В открытом проспективном клиническом наблюдении в параллельных группах приняли участие 60 детей (30 мальчиков и 30 девочек) в возрасте от 3 до 16 лет с клиническими признаками сочетанного вирусного поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов: лихорадка, симптомы интоксикации (головная боль, недо-

могание, снижение аппетита, нарушение сна и др.), синдром энтерита или гастроэнтерита (боли в животе, водянистая диарея, метеоризм, рвота), катаральный синдром (першение и/или боль в горле, сухой кашель, гиперемия зева, насморк). Диагноз подтверждали на основании копрологического исследования и выявления РНК рота- и норовирусов в фекалиях методом ПЦР.

В клиническом наблюдении с согласия родителей принимали участие пациенты, обратившиеся за медицинской помощью:

- в 1–2-й день болезни,
- не получавшие противовирусную терапию до начала наблюдения.

В наблюдение не включались пациенты:

- с развитием осложнений,
- непереносимостью препарата;
- пациенты, родители которых отказались от дальнейшего участия в наблюдении,
- пациенты, имеющие показания для назначения системной антибактериальной терапии.

Всем пациентам назначалась стандартная терапия (безлактозная диета, оральная регидратация, энтеросорбент), по показаниям – жаропонижающие средства (парацетамол, ибупрофен).

Основным механизмом действия Кагоцела является способность индуцировать образование α - и β -интерферонов практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках

Наблюдаемые дети были распределены случайным образом на 2 группы. Пациенты основной группы (30 человек) дополнительно к стандартной терапии получали Кагоцел®: детям в возрасте от 3 до 6 лет в первые два дня назначали по 1 таблетке 2 раза в день, в последующие два дня – по 1 таблетке 1 раз в день (всего на курс – 6 таблеток); детям в возрасте от 6 лет в первые два дня назначали по 1 таблетке 3 раза в день, в последующие два дня по 1 таблетке – 2 раза в день (всего на курс – 10 таблеток). Длительность курса – 4 дня.

Обе группы сформированы однородно по возрасту (средний возраст $9,4 \pm 4,1$ и $8,7 \pm 3,9$ года в основной и контрольной группах соответственно), полу (по 15 мальчиков и 15 девочек в каждой группе) и начальным клиническим проявлениям, что допускает проведение сравнительной оценки результатов наблюдения и определения достоверности результатов. Размер выборки был достаточным для формирования выводов.

Осмотр проводился ежедневно до выздоровления и включал: сбор и анализ анамнеза болезни, субъективную оценку симптомов заболевания (аппетит, частота рвоты и дефекации, боль в животе, метеоризм, перше-

ние/боль в горле, частота кашля, выделения из носовых ходов), объективную оценку симптомов врачом (фарингоскопия, пальпация живота, осмотр стула). Все результаты фиксировали в индивидуальной регистрационной карте (ИРК).

Эффективность терапии определяли по срокам исчезновения клинических проявлений, нормализации показателей копроцитограммы и элиминации вирусов из кишечника, а также по наличию и тяжести осложнений. На протяжении всего наблюдения проводился мониторинг нежелательных реакций, при возникновении которых применение препарата могло быть прекращено.

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с помощью пакетов программы Microsoft Excel 2010. Для параметрических переменных определяли среднее значение показателя по группе пациентов (M), стандартного отклонения (s). Различия средних величин считалось достоверным при уровне значимости $p < 0,05$, соответствующим достоверной вероятности 0,95 и более.

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

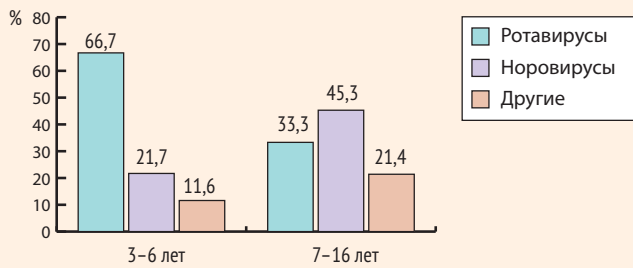
Анализ анамнестических данных показал, что большинство пациентов обращались в поликлинику в первые сутки от начала заболевания (73,3%).

При первичном осмотре все больные предъявляли жалобы на повышение температуры тела (от $37,3$ до $38,0$ °C – 55% детей, от $38,1$ до $39,0$ °C – 31,7%, выше $39,1$ °C – 13,3%) и наличие симптомов интоксикации (общее недомогание, снижение аппетита, головная боль). Во всех случаях выявлялись признаки поражения ЖКТ. Так, жидкий стул с частотой до 3 раз в сутки наблюдался у 35% детей, от 4 до 6 раз в сутки – у 56,7%, свыше 6 раз в сутки – у 8,3%. Патологические примеси в стуле (слизь, зелень) визуально определялись в 65% случаев. На рвоту жаловались 68,3% детей, частота которой у большинства (64,7%) колебалась от 4 до 6 раз в сутки, тогда как у 35,3% пациентов ее частота не превышала 3 раз в сутки. Абдоминальные боли отмечались у половины больных, явления метеоризма – у 76,7% детей. При пальпации области живота у 58,3% пациентов определялись вздутие, урчание, болезненность по ходу тонкой кишки. В 63,3% случаев выявлялись признаки экзикоза 1-й степени.

Признаки типичного фарингита отмечались у 93,3% детей в виде различной степени выраженности гиперемии задней стенки глотки, в 56,7% с разрыхлением слизистой оболочки и в 23,3% с зернистостью задней стенки глотки. При этом 38,5% больных жаловались на кашель, у 56,7% детей наблюдались необильные выделения из носа. Катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей у 71,8% детей возникали с 1–2-го дня заболевания, у четверти больных предшествовали развитию кишечных расстройств.

При лабораторном обследовании у всех больных в копроцитограмме выявлялось умеренное количество жирных кислот, нейтрального жира, крахмала, переваривае-

Рисунок 1. Этиология вирусных диарей у наблюдаемых детей различного возраста



мой клетчатки, йодофильной флоры, что свидетельствует о недостаточности процессов пищеварения в тонкой кишке и дисбиотических изменениях. Наряду с признаками нарушения переваривания и всасывания в копроцитограмме определялись лейкоциты от 7–8 до 18–20 штук в поле зрения.

Анализ молекулярно-генетического исследования фекалий больных показал, что у детей с 3 до 6 лет основной причиной диареи были ротавирусы (66,7%), значительно реже выявлялась РНК норовирусов (21,7%), в 11,6% случаев возбудитель остался не верифицированным. В то же время среди детей школьного возраста значительно увеличивалась доля норовирусной инфекции (45,3%), тогда как частота обнаружения РНК ротавирусов сокращалась в 2 раза – до 33,3% (рис. 1).

При первичном осмотре частота и выраженность основных клинико-лабораторных проявлений у детей основной и контрольной группы статистически не различались. Поэтому на момент обращения в поликлинику группы были сопоставимы не только по основным демографическим, но и по клиническим признакам.

Эффективность и безопасность использования препарата Кагоцел® оценивались по результатам анализа динамики основных клинических симптомов заболевания и лабораторных показателей в сравниваемых группах. В ходе исследования было выявлено, что продолжительность рвоты и абдоминального синдрома не имели достоверных отличий и не зависели от проводимой терапии (рис. 2). Так, продолжительность болей в животе составила в основной группе – 1,1 ± 0,9 дня (в группе сравнения – 1,2 ± 0,8 дня), метеоризма – 2,1 ± 1,2 дня (в группе сравнения – 2,4 ± 1,3 дня), рвоты – 2,3 ± 0,7 дня (в группе сравнения – 2,6 ± 1,1 дня).

В то же время показано, что основной клинический эффект Кагоцела связан с влиянием на репродукцию возбудителей и локализацию процесса их дальнейшего распространения в организме. Так, длительность лихорадки у детей, получавших препарат, оказалась в среднем на 1,1 сут. короче, чем в группе сравнения, а продолжительность симптомов интоксикации (головная боль, вялость и снижение аппетита) – на 1,2 сут. ($p < 0,05$). Кроме того, у детей основной группы значительно раньше наблюдался регресс катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей. Так, симптомы фарингита и ринита у них купировались уже к 3–4-му дню лечения, в

то время как в контрольной группе эти изменения сохранялись у 35% детей и полностью исчезали только к 6–7-му дню лечения.

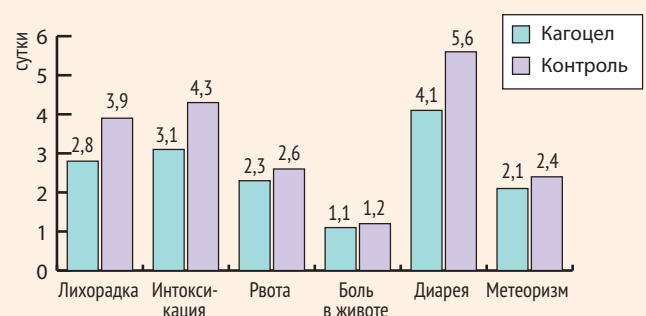
В динамике дисфункции ЖКТ также выявлены достоверные различия – продолжительность диареи в основной группе составила $4,1 \pm 1,2$ сут. и была на 1,5 сут. короче, чем в группе сравнения, – $5,6 \pm 1,0$ сут. ($p < 0,05$). Нормализация частоты стула у большинства детей основной группы регистрировалась на 3–5-е сут. терапии (в контрольной – на 5–6-е сут.). Анализ изменения консистенции каловых масс также выявил тенденцию к более быстрому восстановлению у пациентов в основной группе и значительному различию между группами на 5-й день лечения.

Эффективность и безопасность использования препарата Кагоцел® оценивались по результатам анализа динамики основных клинических симптомов заболевания и лабораторных показателей в сравниваемых группах

Одновременно с нормализацией частоты и характера стула у больных, получавших Кагоцел®, быстрее исчезали патологические примеси в стуле и признаки нарушения пристеночного пищеварения, что свидетельствовало о положительном влиянии препарата на процессы репарации слизистой тонкой кишки. Так, при повторном копроцитологическом исследовании, проведенном после окончания курса терапии, у 80% детей основной группы наблюдалась нормализация показателей, а незначительные нарушения процессов переваривания и всасывания отмечались в 1,5 раза реже по сравнению с группой контроля (рис. 3). В то же время у каждого 5-го ребенка, не получавшего противовирусный препарат, сохранялись признаки воспаления (до 8–10 лейкоцитов в поле зрения), что, возможно, обусловлено реактивацией условно-патогенной флоры и формированием вирусно-бактериальной ассоциации.

Установлено, что, кроме положительного влияния на течение заболевания, Кагоцел® влияет на темпы элиминации вирусов с фекалиями. Так, у детей, получавших

Рисунок 2. Продолжительность основных симптомов вирусного поражения ЖКТ в сравниваемых группах



препарат, в периоде ранней реконвалесценции РНК вирусов обнаруживалась в 13,3% случаев, в группе сравнения РНК рота- и норовирусов продолжала выявляться у 33,3% пациентов.

На фоне проводимой терапии ни у одного из детей основной группы не выявлено развития нежелательных реакций, что позволило подтвердить ранее полученные данные о высоком профиле безопасности препарата Кагоцел®.

Кроме того, среди наблюдаемых больных, получавших противовирусную терапию, ни в одном случае не отмечалось бактериальной суперинфекции, тогда как у 20% детей контрольной группы потребовалось дополнительное назначение кишечного антисептика (нифуроксазида).

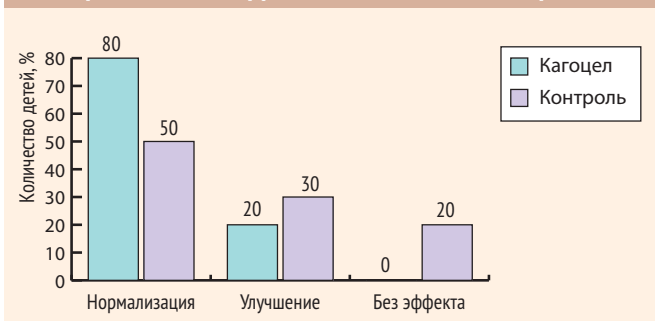
Хорошая переносимость и удобство применения в совокупности с выраженным клиническим эффектом объясняет высокую комплаентность препарата Кагоцел® – все пациенты выразили желание в дальнейшем использовать препарат в терапии вирусных поражений респираторного и желудочно-кишечного трактов.

У каждого 5-го ребенка, не получавшего противовирусный препарат, сохранялись признаки воспаления (до 8–10 лейкоцитов в поле зрения), что, возможно, обусловлено реактивацией условно-патогенной флоры и формированием вирусно-бактериальной ассоциации

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное клиническое наблюдение показало, что включение препарата Кагоцел® в комплексную терапию детей с вирусным поражением ЖКТ способствует более быстрому восстановлению качества жизни и выздоровлению пациента: достоверно уменьшается длительность лихорадки и симптомов интоксикации, значительно быстрее купируются диарейный синдром и катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, в 1,5 раза быстрее восстанавливается функция ворсинчатого эпителия тонкой кишки, в 3 раза сокращается частота повторного выявления возбудителя.

Рисунок 3. Результаты копроцитологического исследования в сравниваемых группах после окончания терапии



Применение препарата Кагоцел® позволяет существенно снизить материальные затраты на лечение вирусных диарей у детей в амбулаторных условиях.



ЛИТЕРАТУРА

- Новокшенов А.А. Вирусные диареи у детей. <http://medvuz.com/med1808/t1/7.php>
- Шестакова И.В. Норовирусная инфекция. *Consilium Medicum*, 2013, 12.
- Мухина А.А., Шипулин Г.А., Боковой А.Г. и др. *Эпидемиол. и инфекц. бол.*, 2002, 2: 43-47.
- Тимченко В.Н., Чернова Т.М., Дробаченко О.А. и др. ОКИНЭ у детей Санкт-Петербурга. *Детские инфекции*, Прил. «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики», 3-5 дек. 2008: 217-218.
- Григорьев М.С. Исходы острых кишечных инфекций у детей, факторы их определяющие, и оптимизация путей реабилитации. Автореф. д-ра мед. наук. М., 2011.
- Дорошина Е.А. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии норовирусной инфекции у детей. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2010.
- Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Майкова И.Д. Современные подходы к совершенствованию иммунобиологической терапии при вирусных диареях у детей. *Педиатрическая фармакология*, 2008, 5: 116-120.
- Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А. Противовирусный препарат в комплексной терапии острых кишечных инфекций вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей. *Детские инфекции*, Прил. (спецвыпуск), 2012: 34-40.
- Михайлова Е.В., Данилов А.Н., Левин Д.Ю. Клинико-лабораторная характеристика вирусных диарей у детей и противовирусная терапия. *Детские инфекции*, Прил. (спецвыпуск), 2012: 41-43.
- Горелов А.В., Феклисова Л.В., Плоскирева А.А. и др. Комплексная терапия вирусной диареи у детей – первые результаты открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования препаратов интерферона. *Педиатрическая фармакология*, 2011, 4: 106-111.
- Официальный сайт препарата Кагоцел®. <http://www.kagocel.ru>
- Инструкция к препарату Кагоцел®.