

На правах рукописи

КОКОРЕВА
Светлана Петровна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И
ЛЕЧЕНИЕ СЕРОЗНЫХ МЕНИНГИТОВ
У ДЕТЕЙ**

14.00.10 – инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва -2002

Работа выполнена на кафедре детских инфекционных болезней Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н. Бурденко

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Н.П.Куприна**

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **А.М.Земсков**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Ю.А.Ильинский**

доктор медицинских наук, профессор **В.П.Машиллов**

Ведущая организация:

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Защита диссертации состоится 11 октября 2002 года в «___» часов на заседании диссертационного Совета Д 208.114.01 в Центральном научно-исследовательском институте эпидемиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (111123 г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Центрального НИИ эпидемиологии МЗ РФ.

Автореферат разослан «___» сентября 2002 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

А.В. Горелов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Нейроинфекции составляют третью часть общей патологии центральной нервной системы (ЦНС), из них самыми распространенными формами у детей являются менингиты, более 60% из них – асептические (Учайкин В.Ф., 2000, Венгеров Ю.Я., 1989, Фомин В.В., 1988). Наиболее часто регистрируются менингиты энтеровирусной этиологии. В период сезонного повышения заболеваемости частота их выявления составляет 80-95% (Silveman R.A., 1999, Schumacher J. и др. 1999).

Несмотря на благоприятное течение серьезных менингитов вирусной этиологии в острый период заболевания, при дальнейшем диспансерном наблюдении в течение 2-х и более лет практически здоровыми можно считать только 38-40% детей. У остальных формируются различного рода остаточные явления: церебрастенический, гипертензионный синдромы, невротические состояния, гипоталамические дисфункции, очаговая микросимптоматика, эпилепсия (Зинченко Ф.П., 1986, Куприна Н.П., 1999, Скрипченко Н.В., Сорокина М.Н. и др., 2000). Все это снижает возможность социальной адаптации пациентов в современных условиях, приводит к снижению успеваемости и в дальнейшем качества профессиональной подготовки, так как чаще всего это дети школьного возраста. Важным является определение экономических потерь, связанных с лечением больных, затратами на их дальнейшую реабилитацию, а также нетрудоспособностью заболевших и ухаживающих за ними лиц (Шаханина И.Л., 2001).

Большой интерес вызывают работы по изучению иммунологических сдвигов при вирусных менингитах, однако, эти данные противоречивы. Доказана зависимость степени тяжести асептического поражения ЦНС от уровня интерферонов в крови и ликворе (Ширшова Е.В., 1989, Фомин В.В., 1988, Kandolf R. и др., 1999, Stratov I. и др., 2000, Cello J., 1996).

Давно известна интегративность функционирования иммунной системы, что выражается в тесной кооперации отдельных популяций и субпопуляций лимфоидных клеток (Петров Р.В., 1987, Земсков А.М., 2000, Jager L., 1986). Вместе с тем, подобные взаимоотношения с гранулоцитами, моноцитами, биохимическими параметрами подразумеваются, но подробно не рассматриваются ни в контексте патогенеза патологии, ни в плане разработки адресного лечения.

В современной литературе появляется все больше сведений о новых противовирусных препаратах, применяемых для лечения различных вирусных инфекций (Ершов Ф.И., 1998, Романцов М.Г., 1998). Вместе с тем, основу лечения серозных менингитов составляют патогенетическая и симптоматическая терапия, о применении препаратов этиотропной направленности имеются лишь единичные сведения (Иванова В.В., 1997, Аспель Ю.В., 2001).

Поиск новых, эффективных сочетаний препаратов остается открытой проблемой, требующей дальнейшего изучения.

Цель работы – повышение эффективности лечения детей, больных вирусным менингитом, на основе изучения клиники, ассоциации составляющих лабораторного обследования и катamnестического наблюдения.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности эпидемиологии и клинических проявлений серозного менингита на современном этапе.

2. Исследовать изменения гемограммы, биохимических показателей, состояние клеточного и гуморального иммунитета у детей с серозным менингитом вирусной этиологии в острый период заболевания и на этапе реконвалесценции.

3. Выявить закономерности ассоциативных связей лабораторного статуса у больных серозным менингитом.

4. Провести сравнительную оценку традиционной терапии и комплексного лечения с включением противовирусных препаратов у детей с серозным менингитом вирусной этиологии.

5. Обосновать принципы лечения больных серозным менингитом вирусной этиологии.

Научная новизна

Изучена распространенность и клиничко-лабораторные особенности в острый период и на этапе реконвалесценции у детей с серозным менингитом вирусной этиологии в регионе на современном этапе.

Впервые изучены ассоциации составляющих лабораторного статуса у здоровых детей и при заболевании серозным менингитом.

Проведена сравнительная оценка традиционного лечения вирусного менингита и использования комплексной терапии с применением этиотропных препаратов, разработаны принципы лечения с использованием противовирусных препаратов в зависимости от тяжести заболевания.

Практическая ценность

В клиническую практику внедрен комплексный метод лечения детей, больных вирусным менингитом, в зависимости от тяжести заболевания с применением противовирусных препаратов, обладающих иммуномодулирующей активностью, разработаны принципы лечения.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. На современном этапе в регионе заболеваемость детей вирусными менингитами остается на высоком уровне и ведущее место в этиологической структуре занимает энтеровирусная инфекция, сохраняющая неизменными основные эпидемиологические и клинические черты заболевания.

2. В острый период вирусного менингита имеют место гематологические, биохимические и иммунологические сдвиги (преимущественно кле-

точного звена иммунитета), которые сохраняются и на этапе реконвалесценции, при этом происходит резкое снижение интегративных процессов в функционировании данных систем.

3. Рациональная комплексная терапия серозных менингитов с использованием противовирусных препаратов облегчает течение острого периода заболевания, восстанавливает гематоиммунологические нарушения, положительно влияет на состояние здоровья в период реабилитации.

Внедрение результатов

Методы комплексного обследования, лечения и принципы диспансерного наблюдения с последующей коррекцией остаточных явлений серозных менингитов у детей внедрены в практическую деятельность 7-й детской городской клинической больницы г. Воронежа и областной детской больницы г. Липецка.

Полученные данные используются при проведении практических занятий со студентами 6 курса педиатрического и лечебного факультета Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко.

Апробация работы и публикации

Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на второй Международной научно-практической конференции «Здоровье и Образование в XXI веке» (Москва, 2001), где в рамках конкурса COMBO3 работа заняла первое место на секции «педиатрия»; второй Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы экологии, экспериментальной и клинической медицины» (Орел, 2001); первой Межрегиональной конференции «Проблемы и достижения восстановительной медицины в неврологии» (Воронеж, 2001); IX Российском национальном конгрессе «Человек и Лекарство» (Москва, 2002); заседании научного общества педиатров Воронежской области (Воронеж, 2002)

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр детских инфекционных болезней; инфекционных болезней с курсом эпидемиологии; микробиологии, вирусологии и иммунологии; факультетской педиатрии; госпитальной педиатрии с курсом поликлинического обучения ВГМА им. Н.Н. Бурденко.

По теме диссертации опубликовано двенадцать работ: 2 методические рекомендации, 10 статей, разработано 2 рацпредложения, которые зарегистрированы в патентном бюро ВГМА (удостоверения № 2547 и 2548 от 22.02.2002).

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста, состоит из введения, шести глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы (133 отечественных и 102 зарубежных источника). Содержит 21 таблицу и 36 рисунков, 2 клинических примера.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в 1999-2002 гг. на кафедре детских инфекционных болезней Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н. Бурденко на базе ДГКБ № 7 г. Воронежа. Проанализировано 349 случаев серозных поражений центральной нервной системы (ЦНС) различной этиологии у детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет, получавших лечение на базе 7 детской городской клинической больницы г. Воронежа с 1992 по 2001 гг.

Детей с менингитами было 291 (83,4%), менингоэнцефалитами 39 (11,2%), энцефалитами 18 (5,2%), у одного ребенка имел место менингоарахноидноэнцефаломиелит. Наиболее часто было энтеровирусное поражение ЦНС, что составило 83,4% (291 ребенок).

Диагноз энтеровирусных менингитов подтверждался обнаружением в кале, реже смывах из носоглотки, энтеровируса и четырехкратным нарастанием титров антител в парных сыворотках к вирусам Коксаки и ЕСНО у 102 (29,2%) пациентов и клинико-эпидемиологически у 189 детей (54,2%) с учетом летне-осенней сезонности, эпидемического характера заболеваемости, который совпадал с периодом роста энтеровирусной инфекции по Воронежской области. В клинической картине у этих больных отмечались герпетическая ангина, эпидемическая экзантема, миалгия, мезаденит, энтерит, характерные для данной патологии.

Под наблюдением находился 81 пациент с вирусным менингитом, которые были распределены на 3 группы идентичные по возрасту, полу и тяжести инфекционного процесса.

Первую группу составили 24 ребенка, которые получили традиционное патогенетическое и симптоматическое лечение. Больным второй группы (33 пациента) наряду с базисной терапией назначался препарат виферон ($\alpha 2\beta$ рекомбинантный интерферон). В третью группу вошли 24 ребенка, получавшие в качестве средства этиотропной и иммуномодулирующей терапии в комплексе с традиционными препаратами отечественный рекомбинантный интерлейкин-2 человека – ронколейкин.

Контрольную группу составили 26 здоровых детей.

Больным проводилось общее клиническое обследование, биохимическое исследование крови, общеклиническое и биохимическое исследование ликвора по стандартным методикам в лаборатории ДГКБ № 7 г. Воронежа (зав. лаб. – Г.С. Большева). Вирусологическое и серологическое исследования осуществлялись в вирусологической лаборатории Центра госсанэпиднадзора Воронежской области (зав. лаб. О.Т. Агеева). Иммунологические исследования проводились самостоятельно диссертантом на базе кафедральной лаборатории. Типирование лимфоцитов периферической крови осуществлялось с использованием моноклональных антител в иммунофлюоресцентном

тесте к рецепторам Т-клеток (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8) и В-клеток (CD20) (В. Х. Хавинсон, 1989, К. А. Лебедев, И. Д. Понякин, 1990). Определялся уровень различных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (1965 г.). Фагоцитарная активность нейтрофилов крови определялась по фагоцитарному показателю (ФП) и фагоцитарному числу (ФЧ). Определялась метаболическая активность нейтрофилов в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ). Рассчитывались степени иммунологических расстройств (А.М. Земсков, 1989), коэффициента диагностической ценности, проводился частотный анализ (А.М. Земсков, 1990) с определением собственного эффекта иммуномодулятора.

Все дети консультировались невропатологом, окулистом, отоларингологом. При необходимости пациентам делали ЭЭГ, РеоЭГ, ЭхоЭГ, КТ и УЗИ головного мозга, рентгенографию черепа, легких, ЭКГ. Оценивалась клиническая эффективность терапии.

Результаты проведенных исследований были статистически обработаны на персональном компьютере класса IBM PC. Математическая обработка выполнялась по стандартным статическим алгоритмам с применением лицензионных программных средств Microsoft Excel и Microsoft Word, входящих в состав пакета программ Office 97 для операционной среды Windows-98.

Результаты исследования и их обсуждение

Наблюдался 291 ребенок с энтеровирусным поражением ЦНС. Среди заболевших преобладали мальчики - 64,6% (188 детей). Детей дошкольного и школьного возраста было 89,3% (260 человек). Поступление детей до года (2,7%-8 детей) было из семейных очагов или из закрытых детских учреждений, где регистрировались случаи энтеровирусной инфекции.

Энтеровирусный менингит протекал доброкачественно, в 61% средне-тяжело, относительно легкое течение отмечалось в 29% (83 ребенка), тяжелое – 10% (29 человек). У 28,9% (84 ребенка) в анамнезе были указания на перинатальную энцефалопатию, 4,7% (13 пациентов) – судорожную готовность или судороги, 11,3% (33 человека) – черепно-мозговые травмы, 9,3% (28 детей) – вегетососудистые дисфункции.

Основные клинические проявления острого периода инфекции у детей с проявлениями энтеровирусного менингита представлены на рисунке 1.

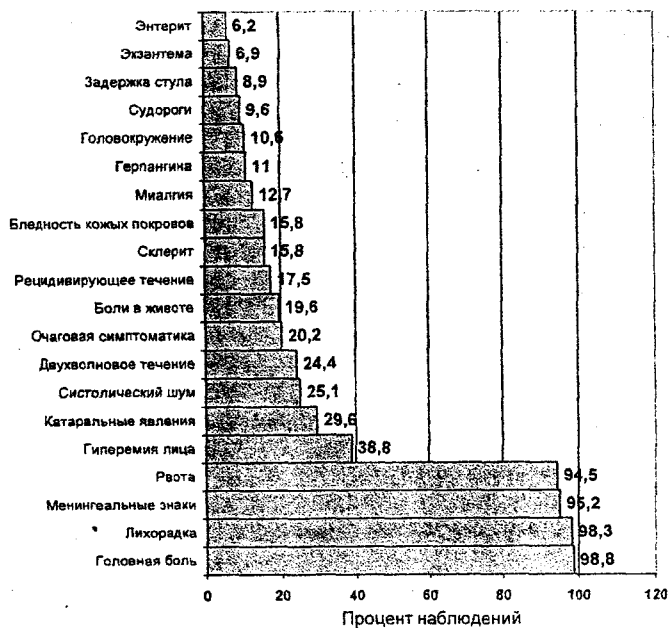


Рис.1. Клинические симптомы начального периода энтеровирусных менингитов

У 83% пациентов энтеровирусный менингит начинался остро, с повышения температуры до фебрильных цифр, головной боли, рвоты (часто повторной). Субфебрилитет отмечался у четверти заболевших детей. Характерным было двухволновое течение, которое отмечалось в 24,4 % случаев.

В клинической картине ведущим оставался гипертензионно-гидроцефальный синдром. Менингеальные знаки отсутствовали или были сомнительными у 15%, а у четверти больных появлялись на 2-3 день болезни. Почти у половины заболевших (45,7%) детей отмечалась диссоциация менингеальных знаков, причем у детей первого года жизни в 88%. Длительность менингеального синдрома была от 3-х до 7-ми дней, редко превышая 8-10 дней.

У 9,6% пациентов регистрировались судороги, у детей до года судорожный синдром развивался значительно чаще (42%). Легкая преходящая очаговая симптоматика развивалась в 20%: асимметрия носогубных складок, анизокория, полуптоз, одностороннее косоглазие, нистагм, легкая девиация языка. Быстрая положительная динамика при этом говорила в пользу ликворо- и гемодинамических нарушений без истинного поражения мозгового вещества. У 28 детей (9,6%) очаговость сохранялась более 3 дней, что позволило поставить диагноз менингоэнцефалита.

У 60% больных наряду с серозным менингитом были другие проявления энтеровирусной инфекции. Процент их выявления изменялся в разные годы. Так в 1992 году чаще регистрировались мезадениты, склерит. В 1997 году – миалгии, герпангины. В 2000 году преобладали мезадениты и эпидмиалгии.

Диагноз серозного менингита подтверждался исследованием спинно-мозговой жидкости, отмечался умеренный цитоз, редко превышавший $800 \times 10^6/\text{л}$, в 68% нейтрофильный в первые дни с последующим преобладанием лимфоцитов. При этом содержание белка в 86,1% было нормальным или сниженным. Содержание глюкозы и хлоридов не изменялось. Нормали-

зация клеточного состава ликвора наступала в зависимости от тяжести заболевания на 10-19 день.

Исследование показателей гемограммы, иммунограммы и биохимических показателей крови у детей больных вирусными менингитами (рис. 2) выявило, что в острый период заболевания отмечается лейкоцитоз за счет палочкоядерных и сегментоядерных форм, супрессия Т-зависимых иммунных реакций с угнетением Т-лимфоцитов (CD3) и их активности, Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), а также селективная недостаточность В-клеток (CD20) с дисбалансом метаболической активности фагоцитов, достоверное снижение в сыворотке крови общего белка за счет альбуминов, увеличение β -липопротеидов (табл. 1). Маркерами иммунных нарушений оказались слабые В- и Т-звеньев иммунитета: T_2 - Tc_1 - B_2 .

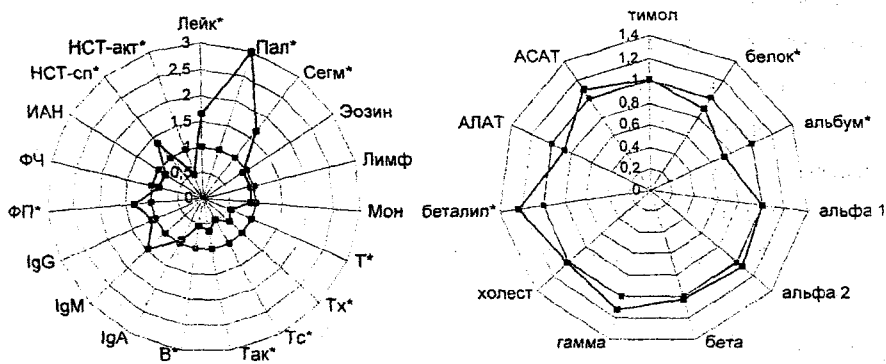


Рис. 2. Лабораторные показатели в острый период серозного менингита а) иммуногематологический статус, б) биохимический статус

* - достоверность отличий от уровня нормы при $p \leq 0,05$.

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей у больных вирусным менингитом при различных видах терапии

Показатели	До лечения	После проведенной терапии		
		традицион- ной	с виферо- ном	с ронко- лейкином
<i>Гематологические</i>				
Лейкоциты	8,58±0,47*	7,56±0,30*	5,82±0,26 [#]	6,12±0,39 [#]
Палочкоядерные	0,53±0,11*	0,17±0,02	0,15±0,02	0,13±0,02 [#]
Сегментоядерные	5,45±0,34*	4,94±0,37*	3,26±0,3 [#]	3,5±0,29 [#]
Эозинофилы	0,11±0,01	0,26±0,06*	0,17±0,03 [#]	0,13±0,03
Лимфоциты	2,1±0,12	1,87±0,20	1,86±0,14	2,12±0,16
Моноциты	0,31±0,03	0,32±0,03	0,22±0,02* [#]	0,24±0,06
<i>Биохимические</i>				
Тимоловая проба	4,12±1,1	3,15±0,31	3,19±0,43	3,61±0,39
Белок общий	64,45±1,36*	71,73±0,89	68,59±1,49	69,95±1,45
Альбумины	31,39±1,01*	33,71±0,70*	36,46±1,11*	36,56±1,15*
Глобулины альфа 1	4,14±0,17	4,86±0,23*	4,02±0,23	4,70±0,23*
альфа 2	6,71±0,26	8,18±0,28*	7,15±0,28*	7,29±0,35*
бета	7,95±0,25	9,28±0,19*	8,73±0,16	8,32±0,31
гамма	13,50±0,46	16,13±0,54*	13,34±0,41 [#]	13,61±0,59
Холестерин	3,69±0,09	4,74±0,18*	4,81±0,33*	4,26±0,24
Бета-липопротеиды	4,95±0,13*	4,68±0,39	5,01±0,26	5,59±0,55* [#]
АЛАТ	103,04±8,56	93,20±10,37	89,3±12,9	148±15,85
АСАТ	85,19±4,25	93,60±11,95	79,3±12,0	122,9±12,2*
<i>Иммунологические</i>				
Т-лимфоциты	1,2±0,06*	1,11±0,07*	1,73±0,09 [#]	1,97±0,09 [#]
Т-хелперы	0,94±0,05*	0,83±0,05*	1,53±0,05 [#]	1,49±0,07 [#]
Т-супрессоры	0,27±0,02*	0,34±0,04*	0,31±0,02*	0,46±0,06
Т-активные РОК	0,51±0,03*	0,34±0,02*	0,77±0,04 [#]	0,87±0,08 [#]
В-лимфоциты	0,24±0,02*	0,19±0,01*	0,43±0,03 [#]	0,46±0,05 [#]
IgA	1,18±0,12	0,96±0,10	0,95±0,10	1,49±0,29
IgM	1,52±0,13	0,84±0,11	1,14±0,04 [#]	2,43±0,33* [#]
IgG	10,39±0,5	8,92±0,27	9,72±0,59	12,21±1,0
ФП	57,33±2,97*	65,41±1,94*	66,46±2,8*	51,42±4,31 [#]
ФЧ	5,26±0,18	6,34±0,21	5,34±0,29	6,33±0,43
ИАН	0,89±0,06	1,03±0,11	0,96±0,09	1,01±0,01
НСТ-спонтанный	11,15±0,71*	11,0±0,67*	11,33±0,71*	13,01±1,41*
НСТ-активный	11,78±1,03*	13,0±0,82*	11,58±1,19*	13,72±1,12*

* - достоверность отличий от уровня нормы при $p \leq 0,05$

[#] - достоверность отличий от показателей на традиционной терапии при $p \leq 0,05$

Нами изучены ассоциативные связи гематологических, биохимических и иммунологических показателей у пациентов с серозным менингитом и здоровых детей. Ассоциативные процессы в лабораторной сфере у детей, страдающих серозными менингитами, в сумме составили 14 достоверных связей: по 4 в иммуно- и гемограммах, 6 – в биохимической сфере.

Ассоциативные процессы в лабораторной сфере у здоровых детей в количественном и функциональном плане оказались принципиально иными. Документировано наличие 62 достоверных корреляций: 25 из них относились к иммунологическим (внутрисистемная интеграция), 12 – гематологическим и 25 – биохимическим показателям. Обращает на себя внимание, что преобладающими были положительные связи. Лишь альбумины, а в ряде случаев и АСАТ, имели негативные ассоциации. Анализ качественных взаимоотношений лабораторных показателей показал, что отдельные популяции и субпопуляции лимфоцитов имели 5 достоверных связей с циркулирующими моноцитами, что предполагает интегративное функционирование двух различных кровяных ростков. Достаточно важным представляется положительная зависимость поглотительной реакции лейкоцитов с уровнем основных регуляторных субпопуляций лимфоцитов.

Таким образом, патологический процесс повлиял на гематологические, биохимические и в большей мере на иммунологические показатели. Кроме того, выявлен значительный дисбаланс ассоциативных связей между этими показателями в острый период серозного менингита вирусной этиологии.

Сравнение клинической эффективности различных методов лечения больных вирусными менингитами представлено в таблице 2.

Традиционную терапию получали 24 ребенка. В группе детей, получавших виферон (33 ребенка) клиническое улучшение отмечалось уже через 1-2 суток после начала терапии, средняя продолжительность интоксикации не превышала $3,3 \pm 0,3$ дня ($P \leq 0,05$), менингеального синдрома $4,8 \pm 0,5$ дня. На традиционной терапии эти симптомы были соответственно $5,5 \pm 0,4$ и

6,5±0,9 дня ($P \leq 0,05$), что почти в 1,5 раза превышает предыдущие данные. В основной группе достоверно раньше отмечалось купирование головной боли, рвоты, судорог. Негладкое течение менингита у детей, получавших виферон, было в 9,1%, тогда как на традиционном лечении оно составило 16,6%. Нормализация клеточного состава ликвора в основной группе наступила на 10-14 день, а в контрольной на 15-18 день болезни.

Таблица 2

Продолжительность клинических проявлений при различных вариантах лечения больных вирусным менингитом

Группы больных		Клинические проявления (в днях)							Негладкое течение (%)
		Тошнота	Головная боль	Менингеальный синдром	Рвота	Температура	Локальная симптоматика	Судороги	
Традиционная терапия	М	5,5	3,9	6,5	3,5	3,5	4,0	5,0	16,6
	т	0,4	0,5	0,9	0,3	0,3	1,2	0,9	—
Виферон	М	3,3*	2,9*	4,8	1,3*	2,8	2,3	2,5*	9,1
	т	0,3	0,2	0,5	0,2	0,3	0,2	0,1	—
Ронколейкин	М	3,3*	3,5	4,4	1,9*	3,4	3,9	3,1	12,5
	т	0,4	0,4	0,7	0,2	0,5	0,2	0,4	—

* - достоверность отличий от традиционной терапии при $p \leq 0,05$

В лабораторной сфере при применении виферона в сравнении с традиционным лечением отмечено достоверное снижение лейкоцитов за счет сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов, повышение Тл, Тх, Вл (рис.3).

На традиционной терапии формула иммунологических расстройств приняла вид $B_3^- T_3^- T_{ak2}^-$, т. е. имело место усугубление имеющихся в остром периоде иммунологических нарушений по Т- и В-лимфоцитам. Итогом комплексного лечения с использованием виферона явилась следующая формула иммунных расстройств: $T_3^- \Phi\check{C}_3^+ T_1^-$, что говорит о выключении внутрисистемной супрессии иммунных реакций, активации поглотительной

способности фагоцитов и активации Т-лимфоцитов, все изменения значимой 2-3 степени.

Успехи устранения биохимической патологии оказались значительно скромнее, поскольку в сравнении с традиционной терапией достоверно снизилось лишь содержание гамма-белковой фракции.

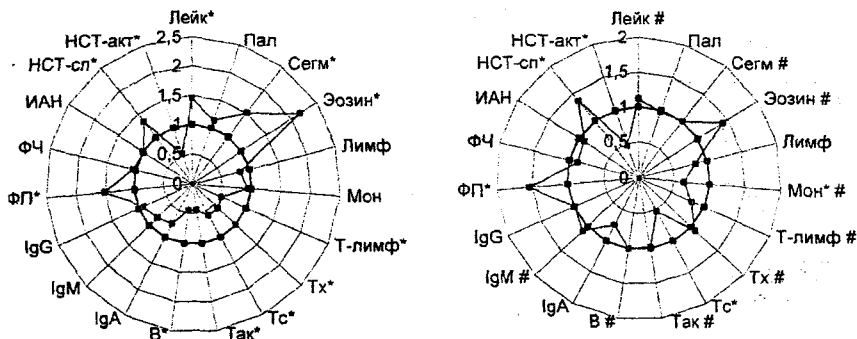


Рис.3. Динамика иммуногематологических показателей больных серозным менингитом после а) традиционного лечения, б) комплексной терапии с вифероном

*- достоверность отличий от уровня нормы при $p \leq 0,05$

- достоверность отличий от уровня на традиционной терапии при $p \leq 0,05$

Анализ вариаций любых параметров по средним показателям достаточно условен. Более информативным в этом плане является частотный анализ, фиксирующий количество пациентов с запредельными (2-3 степень) изменениями показателей. После традиционного лечения гиперфункция иммунной системы отмечается лишь по уровню Ig M, фагоцитарному показателю и спонтанному НСТ-тесту. С другой стороны, по 8 параметрам у пациентов формировался дефицит, в ряде случаев достигающий 100%. Эти данные демонстрируют в общем иммуно-супрессивное действие базисного лечения заболевания.

В случае дополнительного применения больными виферона размахи индукции активности или супрессии отдельных параметров иммунологической реактивности существенно сглаживаются (до 20 максимум 50%), что свидетельствует об общей тенденции к нормализации иммунопатологических реакций. Причем по ряду параметров достигается нормализация. Выявлена мишень иммунокоррекции виферона: $T_1^+ T_{x_2}^+ B_2^+$, она по 2 показателям совпадает с иммунными расстройствами в острый период заболевания.

У 24 детей с вирусным менингитом, которые наряду с традиционной терапией получали ронколейкин, почти в 1,5 раза быстрее купировались явления токсикоза ($3,3 \pm 0,4$ против $5,5 \pm 0,4$ при $p \leq 0,05$), исчезала рвота и менингеальный симптомокомплекс, раньше прекращались судороги, уменьшилось негладкое течение заболевания (12,5% против 16,6% на традиционном лечении). Длительность головной боли, лихорадки, локальной симптоматики в обеих группах сохранялись одинаковое количество дней. Нормализация клеточного состава ликвора при использовании ронколейкина в составе комплексной терапии наступала на 12-14 день.

У этой группы больных практически нормализовались показатели гемограммы, клеточного и гуморального звеньев иммунитета с достоверной стимуляцией выработки иммуноглобулинов класса М, являющимися антителами первичного ответа, со стимуляцией сиюминутной активности фагоцитов и угнетением активного НСТ-теста (рис. 4).

Таким образом, 16 из 19 показателей значимо не отличались от таковых у здоровых детей. Применение ронколейкина привело к достоверному снижению лейкоцитов, их палочко- и сегментоядерных форм и стимуляции Т-лимфоцитов, Тх, Так, В-клеток, IgM, угнетению ФП. В целом отмечено выраженное противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, проявляющееся в стимуляции клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Достоверных изменений биохимических параметров относительно таковых на традиционной терапии выявлено не было.

Формула иммунологических расстройств после применения в комплексе лечения ронколейкина стала $Tc_2^- IgM_3^+ HCTcp_3^+$, что свидетельствует о значимой активации раннего гуморального ответа и сиюминутной активности нейтрофилов на фоне угнетения внутрисистемной супрессии иммунных реакций, т. е. в данном случае все звенья иммунитета (клеточное, гуморальное и неспецифической защиты) ответили активацией раннего иммунного ответа. Мишенью иммунокоррекции стали: $T_2^+ T_{H2}^+ B_2^+$.

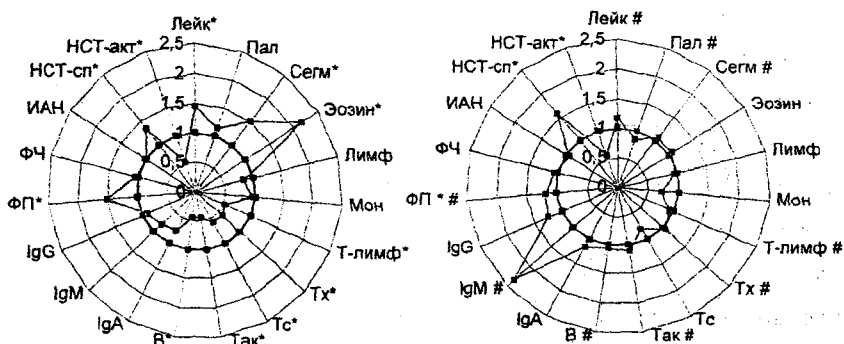


Рис.4. Динамика иммуногематологических показателей больных серозным менингитом после а) традиционного лечения,

б) комплексной терапии с ронколейкином

* - достоверность отличий от уровня нормы при $p \leq 0,05$

- достоверность отличий от уровня на традиционной терапии при $p \leq 0,05$

Изучение иммунологических показателей по данным частотного анализа выявило снижение иммунитета 2-3 степени по Т-супрессорам в 73% случаев и НСТ активному в 64%, гиперфункции иммунной системы значимых степеней по IgM – 80%, НСТ спонтанному 64%. По другим показателям колебания не превышали 40%.

Изменения биохимических параметров на фоне комплексного лечения с использованием ронколейкина зафиксировали достоверное снижение альбумина, избыток глобулинов альфа1, альфа2, β -липопротеидов и АСАТ. Все-

го 5 показателей из 11, что мало отличается от изменений на традиционной терапии.

Несмотря на сравнительно благоприятное течение вирусных менингитов, при катамнестическом наблюдении выявляются резидуальные нарушения различной степени выраженности, чаще всего это расстройства нервной системы по типу церебрастении, астеноневротического синдрома, реже гипоталамической дисфункции, гипертензионного синдрома, очаговых нарушений ЦНС, эпилепсии.

Данные, полученные при катамнестическом наблюдении за детьми перенесшими вирусный менингит, представлены в таблице 3.

Таблица 3

Исходы вирусных менингитов у детей при катамнестическом наблюдении после различных вариантов терапии

Сроки наблюдения	Церебрастения		Гипертензионный синдром		Очаговая микросимптоматика		Гипоталамический синдром		Всего %
	число	%	число	%	число	%	число	%	
<i>Традиционная терапия (n=21)</i>									
1 месяц	10	47,6	3	14,3	1	4,8	–	–	66,7
6 месяцев	6	28,6	2	9,5	1	4,8	1	4,8	47,7
Более 6 мес.	5	23,8	2	9,5	1	4,8	1	4,8	42,9
<i>Комплексная терапия с вифероном (n=26)</i>									
1 месяц	7	27,0	1	3,8	1	3,8	–	–	34,6
6 месяцев	4	15,3	2	7,7	–	–	–	–	23,0
Более 6 мес.	4	15,3	1	3,8	–	–	–	–	19,1
<i>Комплексная терапия с ронколейкином (n=19)</i>									
1 месяц	7	36,8	3	15,8	1	5,3	–	–	66,7
6 месяцев	5	26,3	2	10,5	1	5,3	–	–	47,7
Более 6 мес.	4	21,0	1	5,3	1	5,3	–	–	31,6

На этапе диспансеризации через месяц 35% детей, получавших виферон в острый период заболевания, предъявляли жалобы на головные боли, раздражительность, снижение внимания; через 6 месяцев подобные жалобы

встречались лишь у 23%, через 12 месяцев у 19%, изменение на ЭЭГ, РЭГ, ЭХО-энцефалоскопии были умеренными. В контрольной группе клинические проявления с выявленными лабораторными изменениями через месяц были у 67% детей, через 6 месяцев у 48%, через 12 месяцев у 43%. В этой группе отмечались синдромы гипоталамической дисфункции и гипертензионный. При использовании ронколейкина достоверно реже формировались остаточные явления (31,6% при дополнительном назначении ронколейкина и 42,9% на традиционном лечении).

Таким образом, с учетом полученных результатов включение виферона и ронколейкина в состав комплексной терапии вирусных менингитов в качестве этиотропных и иммуномодулирующих средств целесообразно и оправдано, что нашло свое отражение в разработанном протоколе лечения данной патологии в зависимости от тяжести течения заболевания.

ВЫВОДЫ

1. В структуре асептических поражений центральной нервной системы на современном этапе в регионе ведущее место занимает энтеровирусная инфекция (83,4%), которая протекает преимущественно в виде менингита и значительно реже менингоэнцефалита. Преобладают легкие и среднетяжелые формы заболевания. Ведущим в клинике остается гипертензионно-гидроцефальный синдром. У 66-43% переболевших при диспансерном наблюдении выявляются остаточные явления, требующие медикаментозной коррекции.

2. У больных вирусными менингитами в острый период преобладают иммунологические нарушения в виде недостаточности Т- и В-клеточного звена с угнетением поглотительной способности фагоцитов на фоне дисбаланса их метаболической активности и сохраняющимися изменениями иммунной системы к моменту клинического выздоровления.

3. В острый период вирусного менингита происходит резкое снижение интегративных процессов в иммунном, гематологическом и биохимическом статусах.

4. Применение этиотропных препаратов, обладающих иммунокорректирующим действием, дает явный позитивный эффект, облегчая течение острого периода болезни за счет сокращения длительности интоксикации, головной боли, рвоты, уменьшая количество резидуальных нарушений и сокращая сроки нормализации лабораторных показателей (иммунологических, гематологических, ликворологических).

5. Выраженный положительный клинический и иммунологический эффект применения противовирусных препаратов, как в острый период заболевания, так и на этапе реконвалесценции, доказывает необходимость включения их в протокол лечения вирусных менингитов. Выбор препарата и курс лечения зависят от тяжести течения острого периода заболевания.

Практические рекомендации:

Больным с серозным менингитом вирусной этиологии с первых дней заболевания необходимо назначать в составе комплексной терапии этиотропные препараты в зависимости от тяжести патологического процесса. Целесообразно использовать виферон -1 детям до 7 лет, старше 7 лет – виферон-2 ректально по 2 свечи в сутки с 12-часовым перерывом. При легкой форме курс лечения составляет 5 дней, при среднетяжелом и тяжелом течении до 7-10 дней. При тяжелой и среднетяжелой форме заболевания и проведении внутривенной инфузионной терапии показано назначение ронколейкина детям до 7 лет по 100 000 МЕ, старше 7 лет по 250 000 МЕ внутривенно на изотоническом растворе хлорида натрия с добавлением 4-8 мл 10% альбумина 1-3 введения на курс через день в зависимости от клинических и иммунологических изменений. Максимальная эффективность применения

данных препаратов проявляется при начале терапии на 1-5 сутки заболевания.

Использование виферона или ронколейкина в комплексе лечебных мероприятий при терапии вирусных менингитов не требует дополнительного назначения иммунокорректоров для восстановления исходных иммунологических сдвигов.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Куприна Н.П., Кислицина Е.В., Кокорева С.П. Прогностические критерии течения гнойных и серозных менингитов //Сб. научн. тр.: «Современные технологии в здравоохранении и медицине». - Воронеж, – 2000. – С.120-122.
2. Ультразвуковое исследование ЦНС при гнойных менингитах, менингоэнцефалитах у детей/ Н.П. Куприна, Н.В. Глаголев, В.И. Колтун, С.Г. Щербов, С.П. Кокорева // Юбилейный сб. научн. тр.: «Ученые медики здравоохранению XXI века». – Воронеж, – 2000. – С.102-103.
3. Особенности клинических проявлений серозного менингита у детей в зависимости от возраста/ Н.П. Куприна, С.П. Кокорева, И.В. Дронова и др. //Тезисы докладов I Межрегиональной конференции «Проблемы восстановительной медицины». – Воронеж, – 2001. – С. 106-107.
4. Анализ вспышки серозного менингита в г. Воронеже / Н.П. Куприна, С.П. Кокорева, Т.А. Карпачева и др.//Сб. материалов Второй международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке». – Москва, – 2001. – С.111.
5. Применение виферона в комплексной терапии энтеровирусных менингитов у детей / Н.П. Куприна, С.П. Кокорева, Е.В. Кислицина и др.//Сб. материалов IX съезда педиатров России. – Москва, – 2001. – С.323.

6. Изменения периферической крови при серозных менингитах энтеровирусной этиологии у детей/ Н.П. Куприна, С.П. Кокорева, Г.С. Большева и др. // Сб. «Актуальные проблемы экологии, экспериментальной и клинической медицины». – Орел, – 2001. – С.138-139.

7. Новые подходы в терапии серозных менингитов энтеровирусной этиологии у детей/ С.П. Кокорева, Н.П. Куприна, Т.А. Карпачева и др. //Сб. «Перспективы снижения инфекционной заболеваемости и летальности детей: патогенез, терапия, профилактика». Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, – 2001. – С.35-36.

8. Клинические особенности серозного менингита у детей/ Н.П. Куприна, С.П. Кокорева, Л.М. Конопина и др. // Сб. «Фармакотерапия инфекционных болезней у детей». Материалы научно-практической конференции педиатров России. – Москва, – 2001. – С.40-41.

9. Иммунологические изменения у детей с серозным менингитом энтеровирусной этиологии / С.П. Кокорева, Н.П. Куприна, Е.Ю. Середина и др.// Сб. материалов Третьей международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке». – Москва, – 2002. – С. 227.

10. Кокорева С.П., Земсков А.М., Куприна Н.П. Опыт применения рекомбинантного интерферона в комплексной терапии серозных менингитов // Педиатрия. 2002. – №5. – С.

11. Вирусные инфекционные заболевания и их этиотропная терапия/ Н.П. Куприна, С.П. Кокорева, В.Л. Кокорев и др. //Методические рекомендации для студентов, врачей-интернов, ординаторов, врачей, Воронеж, Изд. ВГМА, 2002, 42 с.

12. Нейротоксикоз у детей / Н.П. Куприна, С.П. Кокорева, Л.М. Конопина и др. // Методические рекомендации для студентов, врачей-интернов, ординаторов, врачей, Воронеж, Изд. ВГМА, 2002, 14 с.

РАЦИОНАЛИЗАТОРСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Способ противовирусной терапии серозных менингитов энтеровирусной этиологии (Удостоверение на рац. предложение №2548 от 22. 02. 2002, выданное Воронежской государственной медицинской академией им. Н.Н. Бурденко).
2. Способ лечения гнойных менингитов (Удостоверение на рац. предложение №2547 от 22.02.2002, выданное Воронежской государственной медицинской академией им. Н.Н. Бурденко (совм. с Куприной Н.П.)