

© Коллектив авторов, 2011

ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова, Г.П. Иванова, А.А. Вильниц, Л.А. Алексеева, В.В. Карасев

ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия

Представлены особенности течения бактериальных гнойных менингитов у детей в зависимости от этиологии, возраста и тяжести течения. Определены возможности улучшения исходов путем цитокиноотерапии. Отработаны показания и схемы применения рекомбинантного цитокина в комплексной терапии и проведена оценка клинической эффективности.

Ключевые слова: *бактериальный гнойный менингит, дети, лечение, цитокиноотерапия, ронколейкин.*

The authors have described the specifics of children's bacterial purulent meningitis depending on the etiology, age and gravity of the disease. They have identified the ways of improving the disease outcomes with a help of recombinant interleukin-2 of roncoleukin, they also provided indications and schemes of using the recombinant cytokine in the comprehensive therapy and gave estimations of the clinical efficiency.

Key words: *bacterial purulent meningitis, children, treatment, cytokine-therapy, roncoleukin.*

Самым распространенным нейроинфекционным заболеванием у детей являются бактериальные гнойные менингиты (БГМ), составляющие до 30 %, а у детей до 3 лет — до 63 % [3]. Этиологический полиморфизм и тяжесть интратекального воспаления, развитие в 65 % случаев различных интракраниальных осложнений определяют частоту инвалидизации реконвалесцентов [1, 2]. Частота БГМ в Санкт-Петербурге составляет в среднем 5,9 на 100 тыс. детского населения в год. Общая летальность от БГМ колеблется от 3,7 до 10 %, при тяжелом течении у детей раннего возраста возрастает до 45 %. На основании многолетнего собственного опыта по уточнению механизмов развития БГМ, выявлено, что в результате бактериальной инвазии через слизистые оболочки назофарингеального тракта и последующей бактериемии и токсемии, обусловленных гибелью микроорганизмов, развивается гиперпродукция провоспалительных цитокинов стимулированными клетками эндотелия мозговых сосудов, микроглии, астроцитов. Цитокины, с одной стороны, активируют фосфолипазу А₂ и рецепторы адгезии на эндотелии, что приводит к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и проникновению лейкоцитов, белков в в спинномозго-

вую жидкость (СМЖ), с другой — повреждая церебральный микроваскулярный эндотелий, запуская цикл арахидоновой кислоты с ее метаболитами (лейкотриен В₄, простагландины), индуцируя хемотаксис, способствуют воспалению в СМЖ, повышению внутричерепного давления (ВЧГ), развитию вазогенного отека головного мозга (ОГМ), церебрального васкулита. Следствием этих патологических процессов является снижение церебрального кровотока и перфузии головного мозга, что приводит к острой ишемии и метаболическим нарушениям с накоплением кальция внутри клеток, свободных радикалов, оксида азота, продуктов протеолиза и катаболизма, которые способствуют развитию цитотоксического ОГМ, что еще больше нарушает цереброваскулярную ауторегуляцию, усугубляет ишемию и вызывает повреждение ткани головного мозга, гибель нейронов и апоптоз. Следствием этих патофизиологических и патохимических процессов является усиленное поступление в СМЖ высоко- и низкомолекулярных пептидов, действие которых, с одной стороны, положительно и направлено на устранение токсинов микроорганизмов, патологических продуктов метаболизма, регуляцию кровотока и трофику нервной ткани, с другой — избы-

точное их поступление оказывает не компенсаторное, а повреждающее действие, способствуя чрезмерному, неконтролируемому воспалению, отеку головного мозга, повреждению мозговой паренхимы. Тяжесть течения и высокий процент неврологических нарушений при данной нейроинфекции являются следствием эндотоксинемии и интратекального воспаления, ишемии и гипоксии вещества мозга в результате гемо- и ликвородинамических нарушений, эндотелиальной дисфункции, обуславливающих дегенеративно-дистрофические изменения нейронов [2]. При этом, усугубление инвалидизации и формирование стойких неврологических нарушений связаны с гибелью олигодендроцитов и утратой аксонов вследствие иммунопатологических и метаболических нарушений, возникших, в первую очередь, вследствие цитокиновой агрессии и дисфункции иммунной системы, повышения содержания ненасыщенных общих липидов в СМЖ и крови, активации перекисного окисления липидов. Характер и степень цитокинового дисбаланса в различные периоды болезни являются факторами, определяющими тяжесть и особенности течения патологического процесса. В последние годы благодаря изучению роли различных цитокинов в развитии патологических процессов было выявлено, что при септических состояниях снижается содержание в крови одного из ключевых цитокинов – интерлейкина-2 (ИЛ-2) [5]. Известно, что ИЛ-2 является фактором роста и дифференцировки для всех субпопуляций Т-лимфоцитов, воздействуя преимущественно на Тх (Т-хелперы) типа 1, контролирует баланс Тх1/Тх2, усиливает цитотоксическую активность НК-клеток (натуральные киллеры), воздействуя на моноциты и макрофаги, стимулирует их способность уничтожать бактерии, способствует регенерации нейронов после их повреждения, стимулирует пролиферацию и дифференцировку олигодендроцитов, восстанавливает нормальное взаимодействие между иммунной, нервной и эндокринной системами. Многолетний опыт лечения больных с БГМ в Научно-исследовательском институте детских инфекций (НИИДИ) свидетельствует о том,

что применение только этиотропной терапии, как правило, не позволяет добиться наилучших результатов в связи с выраженными иммунопатологическими нарушениями, являющимися следствием генерализованной бактериемии. Многофакторность повреждений при БГМ требует комплексного этиотропного и патогенетического лечения, направленного на разные иммунологические, патофизиологические и метаболические механизмы патогенеза [2, 3]. В связи с этим актуально применение корректоров иммунологических нарушений в лечении БГМ. Одним из таких препаратов является «Ронколейкин», представляющий собой рекомбинантный интерлейкин-2 человека, идентичный по аминокислотной последовательности кодирующему фрагменту эндогенного человеческого интерлейкина-2, выделенного из клеток непатогенных пекарских дрожжей, в генетический аппарат которых встроены ген ИЛ-2 человека. Включение ронколейкина в алгоритм терапевтической тактики при сепсисе, пневмониях, серозных менингитах показало его эффективность [4–8].

Целью данного исследования явилась оценка терапевтической эффективности препарата «Ронколейкин» при БГМ у детей.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 20 детей с БГМ в возрасте от 7 мес до 18 лет. Основную группу (1-я группа) составили 10 больных, получавших в комплексе лечения препарат «Ронколейкин». Основанием для включения в исследование служило наличие подтвержденного бактериального гнойного интратекального воспаления. Группу сравнения (2-я группа) составили 10 больных с БГМ, получивших только комплексную терапию, включающую этиотропную (антибиотики) и патогенетическую (дегидратационную, сосудистую, ноотропную) терапию. Обе группы были сопоставимы по возрасту, этиологии и тяжести течения заболевания. Клиническое обследование заключалось в подробном сборе анамнестических и эпидемиологических данных, клинико-неврологическом обследовании с оценкой выраженности и длительности основных симпто-

Таблица 1

Этиологическая и возрастная структура бактериальных гнойных менингитов						
Этиология БГМ	Количество детей	Возраст (лет)				
		До 1 года	1–3 года	4–7 лет	8–12 лет	13–18 лет
ММ	10	1	4	3	1	1
ГМ	8	—	5	3	—	—
ПМ	2	—	1	—	1	—
Всего	20	1	10	6	2	1

мов. Лабораторное обследование включало в себя клинический анализ крови и СМЖ, бактериологическую диагностику (посев крови и СМЖ, обнаружение антигена в СМЖ в реакции латекс-агглютинации (РЛА), биохимическое обследование (общий белок крови, альбумин, протромбин, фибриноген).

Всем пациентам независимо от возраста препарат «Ронколейкин» вводили внутривенно капельно в дозе 0,5 мг (500 000 МЕ) в 100–400 мл 0,9 % раствора натрия хлорида со скоростью 1–2 мл/мин 1 раз в день ежедневно, № 3–5 в зависимости от тяжести состояния. Объем 0,9 % раствора натрия хлорида (100 или 400 мл) определялся возрастом пациентов.

Критериями оценки терапевтической эффективности служили сокращение продолжительности инфекционного, общемозгового и менингеального синдромов, укорочение сроков санации СМЖ, предупреждение развития неврологических осложнений.

Результаты и их обсуждение

В соответствии с поставленными задачами проведено клиничко-лабораторное обследование 20 детей в возрасте от 7 мес до 18 лет, больных БГМ различной этиологии, находившихся на лечении в клинике нейроинфекций и отделения реанимации и интенсивной терапии НИИ детских инфекций Санкт-Петербурга. В возрастной структуре преобладали дети в возрасте до 7 лет (85 %), из них дети до 3 лет составили 55 % (табл. 1). Из 20 детей менингококковый менингит (ММ) наблюдался у половины больных (50 %), гемофильный менингит (ГМ) — у 8 (40 %), пневмококковый (ПМ) — у 2 (10 %).

У 10 наблюдаемых нами больных МИ проявлялась в генерализованной форме с различной выраженностью менингококкемии и менингита. Этиология подтверждена выделением возбудителя или его антигена из биологических жидкостей у 7 пациентов, в 3 случаях диагноз ставился клинически на основании характерной для данного заболевания геморрагической сыпи. У половины больных в анамнезе имелась перинатальная гипоксически-травматическая энцефалопатия. Клинические проявления у всех детей характеризовались остро развившейся интоксикацией или токсикозом, который углублялся по мере нарастания септического шока (СШ). Среди детей с ММ проявления СШ I степени наблюдались у 2 больных (20 %), СШ II–III степени — у 3 больных (30 %). В 80 % случаев заболевание начиналось с внезапного подъема температуры тела до 39...40 °С, нарастающей вялости. Первые признаки инфекции возникали преимущественно во вторую половину дня, в течение первых 2 сут у 7 пациентов появлялась сыпь, которая имела типичный звездчатый геморрагический характер, у остальных 3 детей наблюдался изолированный менингит без менингококкемии. Геморрагическая сыпь локализовалась чаще на голених, бедрах, ягодицах, туловище (71,4 %), реже — на лице (28,6 %). Менингеальные симптомы при ММ определялись у всех больных и были более выражены у детей старше 2 лет. У 7-месячного ребенка основными признаками менингита были нарастающее беспокойство, повторные рвоты, стойкая гипертермия резистентная к антипиретикам, напряжение большого родничка, об-

Таблица 2

Длительность клинических симптомов при среднетяжелом, тяжелом и очень тяжелом течении менингококкового менингита (M ± m)									
Течение БГМ	n	Длительность клинических симптомов, сут							
		Интоксикация	Лихорадка	Общезлобные	Менингеальные	Очаговые	Нормализация крови	Нормализация СМЖ	Койко-дни
Среднетяжелое	2	6,3 ± 0,6	2,0 ± 0,8	2,6 ± 0,2*	6,3 ± 0,8	0	10,7 ± 0,6	8,3 ± 0,5	15 ± 0,5
Тяжелое	4	9,5 ± 1,2*	5,3 ± 0,7*	4,2 ± 0,5*	8,1 ± 1,2*	6,8 ± 0,7*	13,3 ± 1,8	10,2 ± 1,7*	18,4 ± 1,1*
Очень тяжелое	4	12,1 ± 0,8*	6,3 ± 0,7*	6,9 ± 0,5*	11,3 ± 0,9*	11,2 ± 3,0*	16,1 ± 2,3*	13,1 ± 1,9	22,3 ± 3,2*

* $p \leq 0,05$ при сравнении с относительно среднетяжелым течением.

щая гиперестезия. Типичный менингеальный симптомокомплекс в виде характерной позы, симптомов Кернига, Брудзинского отмечался у детей старшего возраста. Очаговая неврологическая симптоматика в 5 наблюдениях (50 %) отличалась «мерцанием» очаговых симптомов в виде анизорефлексии и гиперрефлексии, отражающих нарушение ликворо- и гемодинамики. Течение заболевания у 4 больных осложнилось отеком головного мозга (ОГМ), который проявился нарушением сознания различной степени, судорожной готовностью.

В зависимости от выраженности клинических симптомов и изменений в СМЖ, тяжести течения, осложнений были выделены ММ со среднетяжелым, тяжелым, очень тяжелым течением. Длительность клинических симптомов представлена в табл. 2.

Среднетяжелое течение ММ наблюдалось в 20 % случаев и характеризовалось компенсированным характером внутричерепной гипертензии, преобладанием симптомов интоксикации над воспалительными изменениями в оболочках мозга и отсутствием очаговой неврологической симптоматики как в острый период заболевания, так и в исходе ММ. Плеоцитоз колебался от 287 до $1232 \times 10^6/\text{л}$, составив в среднем $(759 \pm 508) \times 10^6/\text{л}$. Общее содержание белка было повышено незначительно ($0,479 \pm 0,05$ г/л). Во всех наблюдениях нейтрофилы в СМЖ составляли более 90 % кле-

ток, что свидетельствовало о нейтрофильном типе клеточной реакции (табл. 3).

В клиническом анализе крови в остром периоде заболевания определялся лейкоцитоз $(11...16) \times 10^9/\text{л}$ — $(13,1 \pm 1,6) \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом в лейкоцитарной формуле до палочкоядерных ($16,6 \pm 4,9$ %), снижением содержания моноцитов до 1 %, увеличением СОЭ ($25,3 \pm 4,1$ мм/ч).

Тяжелое течение ММ у всех больных (4 детей) характеризовалось острым развитием и быстрым нарастанием токсикоза, выраженностью общезлобной и менингеальной симптоматики, а также наличием в половине случаев очаговых неврологических симптомов в виде гипер- или анизорефлексии, патологических стопных рефлексов (Бабинского, Пуссепе), снижения или повышения мышечного тонуса по пирамидному типу, тремора. У половины больных течение заболевания было осложнено компенсированным СШ. В клиническом анализе СМЖ у больных с тяжелым течением в острый период плеоцитоз колебался от $2910 \times 10^6/\text{л}$ до $8285 \times 10^6/\text{л}$, составляя в среднем $(4655 \pm 625) \times 10^6/\text{л}$. Общее количество белка в СМЖ в острый период ММ было повышено ($1,291 \pm 0,05$ г/л с колебаниями 0,837–1,65 г/л). В клиническом анализе крови отмечался выраженный лейкоцитоз — $(15,6 \pm 1,4) \times 10^9/\text{л}$ — с резким сдвигом в лейкоцитарной формуле до палочкоядерных

Таблица 3

Характеристика СМЖ при различном течении ММ (М ± m)			
Течение ММ	n	Острый период ММ	
		Цитоз, 10 ⁶ /л	Белок, г/л
Среднетяжелое	2	759 ± 508	0,479 ± 0,05
Тяжелое	4	4655 ± 625*	1,291 ± 0,05*
Очень тяжелое	4	9757 ± 2270*	2,25 ± 0,3*

* $p \leq 0,05$ относительно среднетяжелого течения.

(29 ± 2 %) и юных форм ($1,7 \pm 0,4$ %), снижение количества лимфоцитов и моноцитов, увеличение СОЭ ($31,5 \pm 2,9$ мм/ч).

Все дети с очень тяжелым течением ММ (40 %) поступали в первые 2 сут от начала заболевания и сразу госпитализировались по тяжести состояния в реанимационное отделение. Тяжесть состояния у всех детей была обусловлена ОГМ, сопровождающимся нарушением сознания различной степени, у 3 детей — в сочетании с субкомпенсированным СШ. При исследовании СМЖ в острый период заболевания определялся значительный плеоцитоз (9757 ± 2270) $\times 10^6$ /л с колебаниями от 4800×10^6 /л до 27136×10^6 /л. Содержание общего белка было повышено ($2,25 \pm 0,3$ г/л) и колебалось от 0,8 до 4,0 г/л. В клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз ($12,9 \pm 1,5$) $\times 10^9$ /л, со сдвигом в лейкоцитарной формуле до палочкоядерных ($19,1 \pm 2,1$ %) или до юных ($0,6 \pm 0,1$ %) форм. СОЭ была увеличена до $35,5 \pm 4,1$ мм/ч.

ГМ был диагностирован у 8 детей, из них 62,5 % детей были первых 3 лет жизни, 3 детей (37,5 %) — от 4 до 7 лет. Во всех случаях заболевание было подтверждено выделением гемофильной палочки типа В (Hib) из СМЖ, в том числе у 4 больных одновременно и из крови. Начало заболевания в отличие от классического постепенного развития у большинства больных (87,5 %) было острым. У 1 ребенка 3 лет развитию менингита предшествовали явления ОРВИ, что в совокупности с нарастающим беспокойством, субфебрильной лихорадкой и общемозговыми симптомами свидетельствовало о подостром развитии заболевания.

Менингеальные симптомы имели различную выраженность: у 3 детей (37,5 %) отмечалось доскообразное напряжение затылочных мышц и характерная менингеальная поза, у остальных — диссоциация симптомов с преобладанием ригидности затылочных мышц. Больные поступали в состоянии оглушения (37,5 %), сопора (25 %). В 2 случаях на догоспитальном этапе у детей отмечались тонико-клонические судороги. Остро развившаяся очаговая неврологическая симптоматика у 37,5 % больных (косоглазие, птоз, нистагм, пирамидные расстройства) свидетельствовала об осложненном течении ГМ с развитием ОГМ. В одном случае (ребенок 3 лет) сочетание глазодвигательных расстройств, центрального гемипареза с углублением нарушения сознания до сопора указывало на ОГМ с дислокацией ствола мозга, причиной которой послужил субдуральный выпот. В целом, при ГМ преобладало тяжелое и очень тяжелое течение, тогда как при ММ — среднетяжелое и тяжелое.

Анализ СМЖ при ГМ в первые сутки болезни характеризовался широкими колебаниями плеоцитоза от 1232×10^6 /л до 11093×10^6 /л, в среднем (4714 ± 1368) $\times 10^6$ /л, высоким содержанием белка в среднем до $2,7 \pm 0,3$ г/л. Нейтрофилы на протяжении первой недели заболевания составляли подавляющую часть клеточного состава СМЖ (80–95 %). При повторном исследовании СМЖ на 2–4-е сутки у 75 % больных отмечалось достоверное снижение плеоцитоза в 4–6 раз, в среднем до (1400 ± 364) $\times 10^6$ /л. У 2 больных имело место нарастание плеоцитоза, что коррелировало с ухудшением состояния и требовало пере-

Таблица 4

Длительность основных клинических симптомов при БГМ различной этиологии (М ± m)									
Этиология менингита	n	Длительность клинических симптомов, сут							Койко-дни
		Интоксикация	Лихорадка	Общемозговые	Менингеальные	Очаговые	Нормализация крови	Нормализация СМЖ	
ГМ	8	11,5 ± 1,8*	6,9 ± 1,2	6,4 ± 0,8	10,5 ± 0,8*	10,5 ± 2,4*	16,4 ± 1,5	10,75 ± 1,7*	19 ± 1,1
ПМ	2	11,7 ± 1,6*	8,7 ± 2,2*	8,9 ± 2,0*	10,6 ± 1,0*	13,8 ± 2,2*	15,6 ± 1,4	13,6 ± 1,0*	21 ± 1,8
ММ	10	9,2 ± 0,5	5,3 ± 0,8	5,4 ± 0,4	8,1 ± 0,5	7,5 ± 1,0	14,1 ± 0,7	8,2 ± 0,7	16,1 ± 2,6

* Изменения достоверны при сравнении с ММ.

смотра антибактериальной терапии. Исследование СМЖ в период реконвалесценции выявило в половине наблюдений повышенное содержание клеток до $(40...130) \times 10^6/\text{л}$, в среднем $(67 \pm 15) \times 10^6/\text{л}$, что отражало сохраняющуюся повышенную проницаемость ГЭБ, высокую пролиферативную активность и сопровождалось умеренной неврологической симптоматикой. В клинической картине крови в острый период, как правило, определялся типичный для БГМ лейкоцитоз в среднем до $(13,2 \pm 1,1) \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом в лейкоцитарной формуле до $(32,5 \pm 2,8 \%)$ палочкоядерных или юных $(0,8 \pm 0,3 \%)$ форм, лимфопения, увеличенная СОЭ до $34,2 \pm 3,5$ мм/ч. В половине наблюдений выявлялась гипохромная анемия, что свидетельствовало о прямом воздействии гемофильной палочки на эритроциты. В динамике заболевания отмечалось постепенное уменьшение воспалительных изменений крови, появление эозинофилов, увеличение содержания лимфоцитов. Длительность основных клинических симптомов при ГМ представлена в табл. 4.

Обращает на себя внимание большая продолжительность интоксикации, общемозговых, менингеальных и очаговых симптомов, сроков госпитализации, по сравнению с менингококковым менингитом, что подтверждает значимость этиологии заболевания в определении тяжести БГМ.

ПМ, так же как и ГМ, отличался остротой развития с быстрым нарастанием интоксикации и ОГМ. Ухудшение состояния наблюдалось, как правило, в течение 1–2 дней с расстройством

сознания, вплоть до оглушения (50 %) и сопора (50 %). Характерны были резко выраженные менингеальные симптомы, в половине случаев определялась доскообразная ригидность мышц затылка, больные принимали характерную менингеальную позу. Во всех случаях отмечалась очаговая неврологическая симптоматика, которая у 1 больного имела выраженные проявления, а у второго — носила рефлекторный характер. Течение ПМ было тяжелым и очень тяжелым. СМЖ при ПМ вытекала под умеренным или повышенным давлением, была мутной, желто-зеленого цвета. Цитоз колебался от $1896 \times 10^6/\text{л}$ до $10680 \times 10^6/\text{л}$, содержание белка в СМЖ составило $1,26 \pm 0,3$ г/л. При ПМ достоверно дольше, по сравнению с ММ, сохранялись интоксикация, общемозговые и очаговые симптомы, более отсрочено наступала санация СМЖ ($15,6 \pm 1,0$ сут). Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила $21 \pm 1,8$ сут.

Для выявления терапевтической эффективности препарата «Ронколейкин» был проведен анализ течения и исходов заболевания у 10 больных с БГМ (1-я группа). У 4 больных был диагностирован ММ, у 5 — ГМ, у 1 — ПМ. Группу сравнения составили 10 больных (с ММ — 6, с ГМ — 3 и с ПМ — 1) в возрасте от 1 года до 17 лет, получавших стандартную антибактериальную и патогенетическую терапию без препарата «Ронколейкин» (2-я группа). Обе группы были сопоставимы по возрасту, этиологии и тяжести течения заболевания (табл. 5).

Таблица 5

Характеристика исследуемых групп больных с БГМ													
Группы больных	Возраст (лет)					Пол		Этиология			Тяжесть течения БГМ		
	До года	1–3	4–7	8–12	13–17	Мальчики	Девочки	МИ	ГМ	ПМ	Средне-тяжелое	Тяжелое	Очень тяжелое
1-я	1	5	3	1	—	5	5	4	4	1	1	4	5
2-я	—	5	3	1	1	6	4	6	3	1	1	5	4

Таблица 6

Длительность основных клинических симптомов у детей с БГМ в зависимости от проводимого лечения (M ± m)						
Группа	n	Длительность клинических симптомов, сут				
		Интоксикация	Лихорадка	Общемозговые	Менингеальные	Койко-день
1-я (основная)	10	6,5 ± 1,6	5,8 ± 1,8	5,1 ± 0,2	7,3 ± 1,8	16,4 ± 2,2
2-я (сравнения)	10	9,3 ± 1,4*	6,4 ± 1,7	6,9 ± 0,5*	11,1 ± 1,2*	20,5 ± 4,5*

* Достоверные различия показателей в основной группе и группе сравнения, $p \leq 0,05$.

Препарат «Ронколейкин» назначали параллельно с традиционной антибактериальной и патогенетической терапией 8 больным 1-й группы с первого дня госпитализации ежедневно в течение 3 дней по описанной ранее схеме, 2 пациентам ронколейкин был назначен на 4-й и на 5-й день заболевания ввиду тяжести состояния и отсутствия положительной динамики на стандартной терапии. У 9 пациентов введение препарата «Ронколейкин» не вызвало нежелательных явлений, у одного пациента на первое введение ронколейкина отмечалось повышение температуры тела до 38,7 °С, которую удалось купировать введением антипиретиков, последующие введения препарата повышения температуры тела не вызывали.

Оценка клинических симптомов острого периода БГМ в двух группах детей показала, что использование препарата «Ронколейкин» способствовало достоверному сокращению длительности интоксикации в виде вялости, сонливости, отказа от еды и питья, а также уменьшению продолжительности лихорадки (табл. 6). Также достоверно сокращались сроки сохранения у пациентов с БГМ общемозго-

вой симптоматики, проявляющихся головной болью, повторной рвотой, нарушением сознания. Менингеальные симптомы, отражающие степень выраженности интратекального воспалительного процесса и симптомов внутричерепной гипертензии, сокращались с 11,1 ± 1,2 до 7,3 ± 1,8 сут.

8 пациентам основной группы, получавшим ронколейкин с первых суток госпитализации и начала антибактериальной терапии, контрольная люмбальная пункция была проведена на 5-е сутки после первичного обследования СМЖ для оценки динамики ликворологических показателей (табл. 7). Из них у 2 детей отмечалась полная санация СМЖ, что позволило отменить специфическую терапию, у остальных 6 пациентов отмечалось снижение плеоцитоза в 2–4 раза и уменьшение содержания белка (протеинрахии) в среднем на 0,56 ± 0,18 г/л по сравнению с началом лечения. Назначение ронколейкина на 4–5-е сутки заболевания в 2 случаях, приводило также к улучшению состояния пациентов в течение следующих 2–3 дней и санации СМЖ на 10-е сутки от госпитализации, что свидетельствует об эффективно-

Таблица 7

Сроки санации СМЖ у детей с БГМ в зависимости от проводимого лечения							
Сроки санации СМЖ	5-е сутки	9-е сутки	10-е сутки	15-е сутки	16-е сутки	20-е сутки	Средние показатели в группе
1-я группа	2	1	7	0	0	0	8,9 ± 1,5
2-я группа	0	0	6	1	1	2	11,1 ± 1,9*

* Достоверные различия между показателями в основной группе и в группе сравнения, $p \leq 0,05$.

Таблица 8

Динамика показателей клинического анализа крови у детей с БГМ в зависимости от лечения								
	При поступлении		На 5-е сутки		На 10-е сутки		На 15-е сутки	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	1-я группа
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	18,9 ± 3,5	18,1	15,6 ± 2,9	17,7 ± 3,2	10,3 ± 2,2	15,6 ± 2,9*	8,8 ± 2,1	11,9 ± 2,8*
Лимфоциты, %	14,5 ± 3,3	15,2 ± 3,2	20 ± 2,9	15 ± 2,9*	28 ± 3,9	17 ± 4,2*	29 ± 4,9	18 ± 3,2*
Сегментоядерные нейтрофилы, %	70,5 ± 6,1	68,1 ± 5,6	65 ± 7,6	67 ± 6,9	60 ± 7,2	65 ± 6,4	55 ± 5,8	60 ± 7,5
Палочкоядерные нейтрофилы, %	15 ± 4,0	16 ± 3,7	10 ± 2,1	14,5 ± 3,2*	9 ± 1,4	12 ± 1,9*	5 ± 1,1	7 ± 1,2

* Достоверные различия между показателями в основной группе и в группе сравнения, $p \leq 0,05$.

сти применения Ронколейкина на различных сроках инфекции и о влиянии иммунокорригирующей терапии на течение воспалительного процесса.

В отличие от основной группы исследование СМЖ у детей группы сравнения на 5-е сутки лечения выявило также снижение плеоцитоза различной выраженности у всех детей, но в 5 случаях динамика была незначительной. Среди детей группы сравнения ни в одном случае не отмечалась санация СМЖ на 5-е сутки от начала лечения. Среди больных основной группы к 10-м суткам лечения у 8 оставшихся детей наступила санация. В группе сравнения к 10-му дню санация наблюдалась только в 60 % случаев, а в 20 % случаев отмечалась только к 20-му дню лечения.

Оценка динамики показателей клинического анализа крови у детей основной группы и груп-

пы сравнения на 5-, 10-е и 15-е сутки выявила, что у детей основной группы отмечалась более быстрая нормализация содержания лейкоцитов крови, а на 10-е и 15-е сутки по данному параметру отмечены достоверные различия (табл. 8).

Установлено более быстрое восстановление содержания лимфоцитов в крови и снижение содержания палочкоядерных нейтрофилов на 5-е и 10-е сутки лечения, что свидетельствует о противовоспалительном эффекте ронколейкина.

Об эффективности применения ронколейкина в комплексном лечении детей с БГМ свидетельствует и тот факт, что смена антибиотиков у детей основной группы была проведена только в 2 случаях: у 1 ребенка с ГМ и у 1 ребенка с ПМ, что было связано с незначительным, на 20–50 %, снижением плеоцитоза при сохранении симптомов интоксикации, лихорадки и воспалительных изменений крови.

Таблица 9

Частота и характер осложнений острого периода при БГМ в зависимости от лечения (n, %)				
Группа	Субдуральный выпот	Васкулит	Артриты	Присоединение микотической инфекции
1-я	0	0	1 (10 %)	0
2-я	1 (10 %)	1 (10 %)	2 (20 %)	1 (10 %)

Таблица 10

Частота выявления осложнений БГМ в зависимости от лечения			
Группа	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
1-я	40 %	20 %	0 %
2-я	70 %*	50 %*	20 %*

* Достоверные различия между показателями в основной группе и в группе сравнения, $p \leq 0,05$.

Среди пациентов группы сравнения смена антибиотика проводилась в половине случаев, при этом у 3 детей осуществлялась за период лечения дважды.

Частота развития осложнений острого периода заболевания, связанная с продолжительностью бактериемии и длительностью воспалительного интратекального процесса, была различной в исследуемых группах. Так, в группе детей, получавших ронколейкин, мы диагностировали развитие артритов у 1 пациента с ММ, в то время как у детей группы сравнения частота различных осложнений составила 50 % (табл. 9).

Так, появление субдурального выпота отмечалось у 1 пациента группы сравнения при ГМ в возрасте 1 год 1 мес, что проявлялось развитием на нейросонограмме двустороннего увеличения расстояния диастаз кость — мозг до 8–9 мм в лобно-теменных отделах обоих полушарий. Коррекция терапии в виде смены антибиотика привела к уменьшению данного показателя в течение последующих 2 нед и не потребовала нейрохирургического лечения. У 1 ребенка группы сравнения мы также наблюдали развитие другого неврологического осложнения — церебрального васкулита с нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне средней мозговой

артерии слева на 5-е сутки заболевания, что клинически проявлялось развитием правостороннего гемипареза, больше выраженного в ноге со снижением мышечной силы до 3 баллов. При МРТ головного мозга установлено наличие 2 гиперинтенсивных очагов в левой теменной доле, накапливающих контрастирующее вещество. Развитие такого осложнения БГМ, как присоединение вторичной микотической (кандидозной) инфекции, отмечалось у пациента с ПМ в возрасте 1 год 6 мес. Клинически это проявлялось длительным сохранением плеоцитоза, наличием тромбоцитоза в крови, на фоне сохраняющейся лихорадки и было подтверждено при серологическом исследовании крови и СМЖ.

Катамнестическое наблюдение за детьми с БГМ обеих групп осуществлялось через 1,3 и 6 мес после выписки из стационара. Выявлено, что как к моменту выписки, так и при диспансерном наблюдении в течение 6 мес в основной группе отмечалось достоверно более редкое выявление различных неврологических нарушений, чем в группе сравнения. Кроме того, среди детей, не получивших ронколейкина, даже через 6 мес после перенесенного БГМ выявлялась неврологическая симптоматика (эпилепсия и гидроцефальный синдром). Так, среди пациентов, получивших ронколейкин, через

3 мес церебрастенический синдром отмечался в 20 % случаев, а через 6 мес очаговой неврологической симптоматики и жалоб не выявлялось. У детей группы сравнения мы наблюдали длительное сохранение церебрастенического синдрома до 6 мес в половине случаев, а также неврологических нарушений (гидроцефальный синдром, эпилепсия) через 6 мес у 20 % детей (табл. 10).

Выводы

1. Оценка клинической эффективности препарата «Ронколейкин» при бактериальных гнойных менингитах у детей свидетельствует об его безопасности и положительном влиянии на тяжесть течения инфекционного процесса, в том числе и интратекального.

2. Целенаправленная цитокиноterapia на ранних этапах течения бактериальных гнойных менингитов у детей позволяет уменьшить общеинфекционные, общемозговые и менингеальные симптомы, способствует более быстрой санации СМЖ, ускоряет процесс реконвалесценции и соответственно улучшает исходы заболевания.

3. Ронколейкин следует назначать детям с момента подтверждения бактериального гнойного менингита внутривенно капельно в дозе 0,5 мг (500 000 МЕ) в 100–400 мл 0,9 % раствора натрия хлорида со скоростью 1–2 мл/мин 1 раз в день независимо от возраста. При среднетяжелом течении бактериального гнойного менингита длительность курса ронколейкина составляет 3 дня, при тяжелом и осложненном течении — 5 дней.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Инфекционные болезни у детей: Учебное пособие / Под ред. В.В. Ивановой.* — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2002. — 928 с.
2. *Зинченко А.П. Острые нейроинфекции у детей: Руководство для врачей / Под ред. А.П. Зинченко.* — Л.: Медицина, 1986. — 320 с.
3. *Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей.* — М.: Медицина, 2003. — 320 с.
4. *Бабаченко И.В., Егорова В.Н. Перспективные направления применения рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии инфекционных заболеваний // Terra Medica.* — 2006. — № 4. — С. 35–39.
5. *Клинический опыт применения ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) при инфекционных заболеваниях у детей: Пособие для врачей / Под ред. Ю.В. Лобзина.* — СПб., 2010. — 60 с.
6. *Куприна Н.П., Земсков А.М., Кокорева С.П., Панина О.А. Опыт применения цитокинов в лечении серозных менингитов у детей // Детские инфекции.* — 2005. — № 1. — С. 57–61.
7. *Хайруллина Р.М. Ронколейкин в педиатрической практике — опыт применения и перспективы использования // Иммунология.* — 1998. — № 6. — С. 46–47.
8. *Khairulina R., Khasanov R., Kotsenko T., Mironov P. Roncoleukin therapy of sepsis in children // Abstracts book of 5 Sci. Meeting of Europ. Soc. Of chemotherapy inf. Diseases.* — S.-Petersburg, 1997. — p. 58.