

DOI 10.33920/MED-12-2201-04
УДК 616.831.9

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ МЕНИНГИТ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА

О.А. Гизингер

Российский университет дружбы народов; Медицинский институт, Москва Россия. 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8

Резюме. В статье проанализированы патогенетические особенности бактериального менингита и обоснована схема комплексной терапии заболевания с использованием рекомбинантного цитокина интерлейкина-2. Выявлена клиническая, иммунологическая и микробиологическая эффективность комплексной схемы терапии. Показано, что плейотропные эффекты рекомбинантного ИЛ-2, его влияние на активность метаболических процессов на клеточном и субклеточном уровнях, способность стабилизировать систему перекисного окисления липидов клеточных мембран, способность влиять на процессы клональной пролиферации и дифференциации Т- и В-лимфоцитов делают обоснованным его применение в комплексной терапии менингита.

Ключевые слова: бактериальный менингит, интерлейкин-2, рецепторы к интерлейкину 2.

BACTERIAL MENINGITIS IN THE PRACTICE OF A THERAPIST. CLINICAL, IMMUNOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL EFFECTIVENESS OF THE USE OF RECOMBINANT INTERLEUKIN-2 IN THE COM- PLEX THERAPY OF BACTERIAL MENINGITIS

Gizinger O.A.

Peoples' Friendship University of Russia; Medical Institute, Moscow Russia. 117198, Moscow, ul. Miklouho-Maclay, 8

Abstract. The article analyzes the pathogenetic features of bacterial meningitis and substantiates the scheme of complex therapy of the disease using the recombinant cytokine interleukin-2 (IL-2). The clinical, immunological and microbiological efficacy of the complex therapy scheme has been revealed. It has been shown that the pleiotropic effects of recombinant IL-2, its effect on

the activity of metabolic processes at the cellular and subcellular levels, the ability to stabilize the system of lipid peroxidation of cell membranes, the ability to influence the processes of clonal proliferation and differentiation of T- and B-lymphocytes, make its use justified in complex therapy of meningitis

Key words: *bacterial meningitis, interleukin-2, receptors for interleukin 2*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Последние десятилетия характеризуются эпидемиологическим подъемом заболеваний, вызванных менингококком серотипа C, с крайне тяжелым течением и высокой летальностью. Бактериальные гнойные менингиты снижают адаптационный потенциал и резервные возможности организма человека [1]. Российский и зарубежный опыт лечения пациентов с бактериальными гнойными менингитами позволил определить тактику оказания медицинской помощи на госпитальном этапе, включающую немедленное (до назначения антибактериальной терапии) при поступлении больного (параллельно с лечебными процедурами) проведение забора проб крови для выявления изменений и динамики показателей общего анализа крови (в ОАК), данных С-реактивного белка (СРБ), выявление патогенов в мазках из носоглотки и ликворе при специфической окраске метиленовым синим и по методу Грама [2], рис 1

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лечение проведено на основании добровольного информированного согласия пациентов. Комплексная терапия включала применение рекомбинантного интерлейкина-2, полного структурного аналога интерлейкина-2. Содержание цитокинов в периферической крови и ликворе выполнено с использованием метода ИФА в соответствии с инструкциями к тест-системам производства «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск). Субпопуляционный состав периферической крови изучен с использованием метода проточной цитометрии в ООО «Лаборатория Гемотест» (Россия, Москва). Статистический анализ выборок включал расчет средних арифметических величин и ошибок средних [3] в группах, где пациенты получали стандартную антибактериальную терапию с учетом антибиотикочувствительности патогена, и в группах, где в комплекс лечебных мероприятий вместе с антибактериальными препаратами включен рекомбинантный интерлейкин-2 [4].

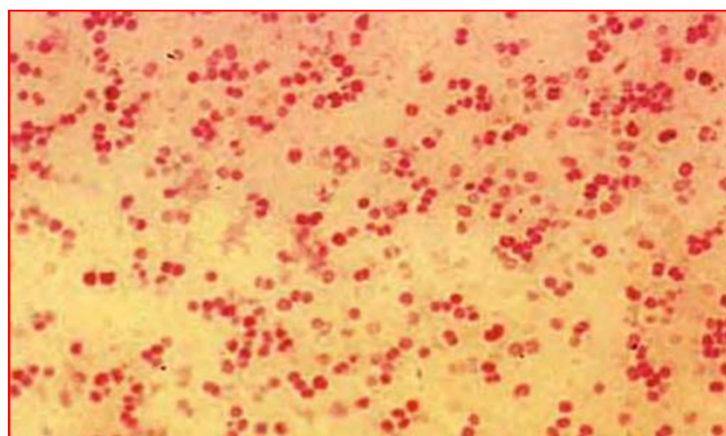


Рис. 1. *N. meningitidis* (менингококк) (окраска по Граму) (фото из свободного доступа из сети Интернет)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В остром периоде гнойного менингита до начала лечения показатели провоспалительных цитокинов интерлейкин (ИЛ) — 1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α , абсолютное и относительное содержание нейтрофильных гранулоцитов достоверно увеличивалось и превышало норму: ИЛ-1 α на 21,12 \pm 0,11 %, ИЛ-1 β — на 18,45 \pm 0,56 %, ИЛ-8 — на 19,67 \pm 0,89 %, ФНО- α — на 13,29 \pm 0,78 %, тогда как уровень ИЛ-2, цитокина, активирующего дифференцировку лимфоцитов, стимулирующего синтез иммуноглобулинов классов М и G, снижался на 12,89 \pm 0,09 %, интерферона (ИНФ) — γ — на 16,67 \pm 0,33 %, функционально-метаболическая активность фагоцитов периферической крови и ликвора по показаниям теста редуцирующей активности нитросинего тетразолия (НСТ-теста), теста фагоцитарной активности достоверно уменьшались на 23,22 % и 12,23 % соответственно. ($p \leq 0,001$) [5].

Анализ субпопуляционного состава лейкоцитов периферической крови, проведенный с использованием метода проточной цитометрии, выявил снижение количества Т-лимфоцитов (CD3+) на 18,21 %, Т-цитотоксических лимфоцитов (фенотип CD3+CD8+) — на 12,98 %, клеток с фенотипом (CD3+CD4+) на 14,09 %, клеток с фенотипом (CD16+CD56+) на 11,56 %, снижение количества клеток, имеющих рецепторы поздней активации лимфоцитов (HLA-DR+), на 8,78 %, повышение экспрессии рецепторов В-лимфоцитов (CD19+) на 7,98 %, CD20+ на 17,01 %, что, на наш взгляд, является закономерным патогенетическим явлением на фоне повышения активности *N. meningitidis* [6]. Выраженной нормализации исследуемых иммунологических показателей на фоне базовой антибактериальной терапии *N. meningitidis* даже после завершения лечебно-профилактиче-

ских мероприятий не наблюдалось [7].

Анализ результатов динамического наблюдения за пациентами, показателей иммунного статуса обследуемых, осуществленного до и после лечения, в комплексной терапии пациентов с гнойными менингитами и иммунными дисфункциями обоснованно показал, что дополнительное к базовой схеме лечения применение иммуностропных препаратов, нормализующих иммунный баланс, такого как рекомбинантный ИЛ-2, является патогенетически оправданным подходом к лечению бактериального менингита [8, 9].

Биологические эффекты и положительный опыт использования рекомбинантного ИЛ-2 делают обоснованным его применение в комплексной терапии бактериального менингита за счет его влияния на активность метаболических процессов на клеточном и субклеточном уровнях, способность стабилизировать систему перекисного окисления липидов клеточных мембран, возможность влиять на процессы клональной пролиферации и дифференциации Т- и В-лимфоцитов. В группе пациентов, получавших в дополнение к общепринятым лекарственным антибактериальным препаратам рекомбинантный интерлейкин-2 [10], отмечена достоверно более выраженная, по сравнению с контрольной группой пролеченных без использования рекомбинантного интерлейкина-2, нормализация содержания цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4, соотношения ИЛ 4/ (ФНО) — α , снижения фактора некроза опухоли (ФНО) — α , что является показателем эффективности комплексной терапии [11]. На фоне лечебных с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 выявлена нормализация активности всех звеньев врожденного и адаптивного иммунитета, увеличение процента

клеток с явлением завершеного фагоцитоза, что подтверждается результатами ранее проведенных исследований [7].

ВЫВОД

Нормализация содержания ИЛ-2 в сыворотке крови, достигнутая введением в процессе терапии рекомбинантным ИЛ-2, приво-

дит к восстановлению иммунного гомеостаза, клинического состояния пациентов, повышению оборота койко-дня. У пациентов, получавших антибактериальную терапию без использования рекомбинантного ИЛ-2, дисбаланс иммунологических показателей сохранялся весь период амбулаторного наблюдения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лобзин Ю. В. и др. Ронколейкин®: иммунотерапия инфекционных заболеваний // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2001. — № 1. — С. 33–45.
2. Гизингер О. А., Зиганшин О. Р., Балан В. Е. Комплексная терапия вирусных инфекций, передаваемых половым путем // Медицинский алфавит. — 2017. — Т. 1. — № 3. — С. 26–30.
3. Гизингер О. А., Шеметова М. А., Курносенко И. В. Изменения цитокинового профиля пациентов с хроническим рецидивирующим генитальным герпесом на фоне терапии рекомбинантным ИЛ-2 (Ронколейкин) // Российский иммунологический журнал. — 2016. — Т. 10. — № 3. — С. 230–233.
4. Гизингер О. А., Зиганшин О. Р. Роль ИЛ-2 в иммунопатогенезе вирусных инфекций мочеполовой системы и обоснование его использования в комплексной терапии // Terra Medica. — 2016. — № 1–2. — С. 68–69.
5. Козлов В. К. Современная иммунотерапия при инфекционной патологии. Опыт клинического применения препарата Ронколейкин. — 2001.
6. Володин Н. Н. и др. Ронколейкин в терапии гнойно-септических заболеваний у детей // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. — 2008. — № 1 (29).
7. Скрипченко Н. В., Иванова Г. П. Клинический опыт применения Ронколейкина® в комплексной терапии нейроинфекций у детей // Рецепт. — 2011. — № 6. — С. 116–125.
8. Скрипченко Н. В. и др. Лечение вирусных энцефалитов у детей (по данным ДНКЦИБ) // XXI Давиденковские чтения. — 2019. — С. 297–298.
9. Оруджева А. Д. К. Разработка эффективных методов лечения и профилактики бактериальных гнойных менингитов у детей // European research. — 2017. — № 5 (28).
10. Летяева О. И., Гизингер О. А. Нерешенные вопросы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов в репродуктивном возрасте // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2012. — Т. 11. — № 6. — С. 12–18.
11. Скрипченко Н. В. Нейроинфекции у детей в современных условиях // Практическая медицина. — 2017. — № 10 (111).

REFERENCES

1. Lobzin Yu. V. et al. Roncoleikin®: immunoterapiia infektsionnykh zabolevanii [Roncoleu-kin®: immunotherapy of infectious diseases] // Immunopatologiya, allergologiya, infek-tologiya [Immunopathology, allergology, infectology]. — 2001. — No. 1. — P. 33–45. (In Russ.)
2. Gizinger O. A., Ziganshin O. R., Balan V. E. Kompleksnaia terapiia virusnykh infektsii, pere-davaemykh polovym putem [Complex therapy of viral sexually transmitted infections] // Meditsinskii alfavit [Medical alphabet]. — 2017. — Vol. 1. — No. 3. — P. 26–30. (In Russ.)

3. *Gizinger O. A., Shemetova M. A., Kurnosenko I. V.* Izmeneniia tsitokinovogo profiliiatsii patsientov s khronicheskim retsidiviruiushchim genitalnym gerpesom na fone terapii rekombinantnym IL-2 (Ronkoleikin) [Changes in the cytokine profile of patients with chronic recurrent genital herpes during therapy with recombinant IL-2 (Roncoleukin)] // Rossiiskii immunologicheskii zhurnal [Russian Journal of Immunology]. — 2016. — Vol. 10. — № 3. — P. 230–233. (In Russ.)
4. *Gizinger O. A., Ziganshin O. R.* Rol IL-2 v immunopatogeneze virusnykh infektsii mochepоловой sistemy i obosnovanie ego ispolzovaniia v kompleksnoi terapii [The role of IL-2 in the immunopathogenesis of viral infections of the genitourinary system and the rationale for its use in complex therapy] // Terra Medica. — 2016. — No. 1–2. — P. 68–69. (In Russ.)
5. *Kozlov V. K.* Sovremennaia immunoterapiia pri infektsionnoi patologii. Opyt klinicheskogo primeneniia preparata Ronkoleikin [Modern immunotherapy for infectious diseases. Experience of clinical use of the drug Roncoleukin]. — 2001. (In Russ.)
6. *Volodin N. N. et al.* Ronkoleikin v terapii gnoino-septicheskikh zabolevanii u detei [Roncoleukin in the treatment of purulent-septic diseases in children] // BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie [BIOpreparations. Prevention, diagnosis, treatment]. — 2008. — No. 1 (29). (In Russ.)
7. *Skripchenko N. V., Ivanova G. P.* Klinicheskii opyt primeneniia Ronkoleikina® v kompleksnoi terapii neiroidnfektsii u detei [Clinical experience of using Roncoleukin® in the complex therapy of neuroinfections in children] // Retsept [Prescription]. — 2011. — No. 6. — P. 116–125. (In Russ.)
8. *Skripchenko N. V. et al.* Lechenie virusnykh entsefalitov u detei (po dannym DNKTsIB) [Treatment of viral encephalitis in children (according to DNACIB)] // XXI Davidenkovskie readings. — 2019. — P. 297–298. (In Russ.)
9. *Orudzheva A. D. K.* Razrabotka effektivnykh metodov lecheniia i profilaktiki bakterialnykh gnoinykh meningitov u detei [Development of effective methods of treatment and prevention of bacterial purulent meningitis in children] // European research. — 2017. — № 5 (28). (In Russ.)
10. *Letiaeva O. I., Gizinger O. A.* Nereshennye voprosy terapii vospalitelnykh zabolevanii zhenskikh polovykh organov v reproduktivnom vozraste [Unsolved issues in the treatment of inflammatory diseases of female genital organs at reproductive age] // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Questions of gynecology, obstetrics and perinatology]. — 2012. — Vol. 11. — No. 6. — P. 12–18. (In Russ.)
11. *Skripchenko N. V.* Neiroinfektsii u detei v sovremennykh usloviakh [Neuroinfection in children in modern conditions] // Prakticheskaiia meditsina [Practical medicine]. — 2017. — № 10 (111). (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гизингер Оксана Анатольевна — доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры микробиологии и вирусологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8, OGizinger@gmail.com. 89193193604 ORCID 0000-0001-9302-0155.

Лепина Ирина Юрьевна — к.м.н., врач-цитолог НИИ КО НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина

Багдасарян Марина Николаевна — сотрудник ООО «Лаборатория Гемотест»

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация для переписки Гизингер Оксана Анатольевна, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры микробиологии и вирусологии Медицинского

института Российского университета дружбы народов, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8,
OGizinger@gmail.com. 89193193604 ORCID 0000-0001-9302-0155

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Gizinger Oksana Anatolievna, PhD in Biology, professor, professor of the Department of Microbiology and Virology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, 8 Miklukho-Maklaya str., Moscow, OGizinger@gmail.com; 89193193604; ORCID 0000-0001-9302-0155.

Lepina Irina Yurievna, PhD Candidate in Medicine, cytologist of the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Bagdasaryan Marina Nikolaevna, employee of the Gemotest Laboratory

Conflict of interest

The authors declares that there is no conflict of interest.

For correspondence: O. A. Гизингер, ORCID 0000-0001-9302-0155

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПОДПИСКЕ:

Тел.: (495) 274-2222 (многоканальный)

E-mail: podpiska@panor.ru