УДК 616.98

Оруджева А. Д.

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ГНОЙНЫМИ МЕНИНГИТАМИ

Азербайджанский Медицинский Университет

(г. Баку, Азербайджан)

nauchnayastatya@yandex.ru

Данная работа является фрагментом выполняемой диссертации на соискание ученой степени доктора философии по медицине «Повышение эффективности лечения бактериальных гнойных менингитов у детей».

Вступление. Гнойные бактериальные менингиты, отличающиеся высокими показателями заболеваемости, частыми осложнениями и смертностью, являются широко распространенными заболеваниями и представляют собой для современной практической медицины все еще нерешенную и актуальную медико-социальную проблему. Эти заболевания, затрудняющие в определенной степени нормальное развитие и функционирование организма и значительно ухудшающие качество жизни, могут поражать все возрастно-половые группы населения, в том числе детей раннего возраста, что свидетельствует об ухудшении эпидемической обстановки в отношении бактериальных гнойных менингитов во многих странах мира. Большой научный и практический интерес у ученых вызывает проблема серьезных иммунологических сдвигов и нарушений, возникающих при гнойных менингитах [1,2,4,6,7].

Вместе с тем, очень важно рассматривать подобные взаимоотношения с биохимическими параметрами в контексте патогенеза патологии и в плане разработки оптимальных лечебно-профилактических мероприятий, так как течение и результаты лечения заболевания во многом зависят от иммунного статуса и наличия других общесоматических патологий. Очень часто при развитии инфекционных заболеваний центральной нервной системы отмечаются некоторые нарушения и изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунной системы, наблюдается значительное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, дефицит лимфоцитов, нарушения в цитокиновом профиле. Все вышеизложенное указывает на ведущую этиопатогенетическую роль в развитии тяжелых форм гнойного менингита, нарушений иммунного гомеостаза с выраженной депрессией в состоянии иммунитета.

Наличие данной проблемы и высокий уровень распространённости исследуемой патологии свидетельствуют о важности разработки новых и весьма эффективных комплексных мер с внедрением сочетаний противовирусных и иммуномодулирующих препаратов. Последние десятилетия в практической медицине осуществлялось постепенное введение в мировую практику специфической вакцинопрофилактики или специальных вакцин для детей раннего возраста против основных возбудителей, использование которых способствовало глобальному изменению эпидемиологической ситуации с бактериальными менингитами в различных регионах земного шара, а иногда и снижению уровня или показателей заболеваемости почти на 50%, а иногда и на 100% [3,5].

Цель исследования: разработка и внедрение эффективных методов лечения бактериальных гнойных менингитов.

Объект и методы исследования. В работе представлены данные биохимического и клинического анализа 39 детей с гнойными менингитами в возрасте от 1 года до 12 лет. Обследование детей и все последующие наблюдения за состоянием их здоровья, а также оценка эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий проводилось на базе кафедры Инфекционных болезней Азербайджанского Медицинского Университета. В работе использован также архивный материал отделения за период с 2006 по 2016 год.

Лабораторное обследование основывалось на выполнении общего и биохимического анализа сыворотки и плазмы крови, получаемые общепринятыми способами. Осуществлялся контроль за динамикой изменения количественных и качественных показателей электролитов крови, концентрации ФНО-α и ИНФ-γ в сыворотке крови с использованием методики твердофазного ИФА с использованием набора реактивов для иммуноферментного анализа. Для определения концентрации ИЛ-2, ИЛ-4 в сыворотке крови применялся метод твердофазного ИФА, по инструкции производителей иммуноферментных тест систем, для определения концентрации цитокинов человека. Количественное определение миелопероксидазы проводили бензидиновым способом. Уровень различных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови определялся методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (1965 г.).

Количество циркулирующих лимфоцитов определялось методом окрашивания клеток в иммунофлуоресцентном тесте с применением моноклональных антител к рецепторам Т-клеток, Т-хелперов, Т-супрессоров. Взятие биологического материала для дальнейших иммунологических исследований от больных гнойным менингитом проводилось непосредственно при поступлении больного в стационар, а также после завершения курса базовой терапии, то есть непосредственно перед выпиской из стационара. Собранные кровяные образцы, срок хранения которых может колебаться в пределах

Таблица 1.

Динамика биохимических показателей при различных способах лечения

Показатели	Контрольная группа n=19		Основная группа n=20		P
	До лечения	После терапии	До лечения	После терапии	
Т-лимфоциты	1,23±0,034	1,36±0,022 *	1,19±0,031	1,89±0,018 *	< 0,001
Т-хелперы	0,96±0,040	0,85±0,022 *	0,95±0,025	1,52±0,017 *	< 0,001
Т-супрессоры	0,31±0,018	0,36±0,013	0,30±0,015	0,41±0,010	< 0,01
Т-активные РОК	0,49±0,019	0,34±0,011 *	0,51±0,014	0,82±0,012 *	< 0,001
В-лимфоциты	0,25±0,012	0,21±0,006 *	0,27±0,014	0,43±0,012 *	< 0,001
IgA	1,21±0,033	0,94±0,016 *	1,19±0,027	1,34±0,018 *	< 0,001
IgM	1,52±0,026	0,86±0,012 *	1,50±0,032	1,94±0,027 *	< 0,001
IgG	10,8±0,16	9,1±0,11 *	10,7±0,12	11,9±0,12 *	< 0,001

Примечание: * — различие показателя «относительно до лечения» статистически значимо (p<0,05); P — достоверность различия показателя по сравнению «с после лечения традиционной терапией».

14-20 дней, замораживались и хранились при температуре минус 20˚ С.

Контрольная группа включала 19 детей с гнойным менингитом, получавших традиционную антибактериальную и иммуномодулирующую терапию. В основной группе больных детей (20 пациентов) комплексное лечение включало дополнительное к традиционному применение препаратов «Ронколейкин» и «Sefadim».

Результаты исследования обработаны методом вариационной статистики. Для характеристики группы однородных единиц были определены их средние арифметические величины (M), ее стандартная ошибка (m) и диапазон изменений (min-max). Для статистической обработки данных был применен непараметрический – критерий U (Уилкоксона-Манна-Уитни) и параметрический – t критерий Стьюдента, как метод оценки различий показателей.

Статистическое различие между группами считалось достоверным при значении p<0,05. Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием современного программного обеспечения и пакета прикладных программ Statistica 7.0.

Результаты исследований и их обсуждение. Исследование показателей биохимических показателей крови, в частности, иммунограммы у обследуемых детей, отягощённых гнойным менингитом, выявило, что при утяжелении течения патологии, особенно в острый его период отмечается усиленный лейкоцитоз, супрессия определенных иммунных реакций с угнетением и снижением активности Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, с выраженным дисбалансом метаболической активности фагоцитов и снижением в сыворотке крови общего белка. Некоторые изменения в иммунологических расстройствах после применения ронколейкина в комплексе с необходимой базовой терапией и препаратом «Sefadim» показывали значимую активацию раннего гуморального ответа и нейтрофилов на фоне ингибирования супрессии иммунных реакций, а также сравнительно раннюю активизацию клеточного, гуморального звена и неспецифической иммунной защиты.

Выявленный высокий терапевтический эффект используемой в данных исследованиях комплексной противовоспалительной и иммуностимулирующей терапии с предложенной комбинацией лекарственных препаратов, особенно в острый период заболевания, свидетельствует о необходимости их включения в протокол лечения гнойного менингита у детей раннего возраста. Динамика иммунологических показателей у детей с гнойным менингитом при разных методах лечения представлена в виде цифровых табличных данных **(табл. 1).**

Как видно из полученных данных, после применения традиционной терапии все еще не выявлялись какие-либо значимые и позитивные сдвиги в лабораторных показателях, где не было обнаружено усиления активности иммунной системы и все еще наблюдалось уменьшение количественных показателей Т-лимфоцитов, чаще всего Т-хелперов и В-лимфоцитов, что несомненно свидетельствует о некотором иммуносупрессивном воздействии обычной базисной терапии гнойного менингита у детей раннего возраста.

Совсем другая картина была обнаружена в основной группе больных, где комплексное лечение включало дополнительное применение препаратов «Ронколейкин» и «Sefadim» и где диагностировалось значительное и достоверное увеличение количественных показателей всех звеньев иммунной системы – Т-хелперов, Т-супрессоров и В-лимфоцитов. Причем рост цифровых значений составлял в среднем 1,3-1,5 раза и все исследуемые показатели иммунного статуса оставались интактными (p<0,05). В ходе применения у детей с гнойным менингитом эффективной поддерживающей и противовоспалительной терапии было установлено статистически достоверное сокращение сроков интоксикации, клинических проявлений менингеального синдрома, а также сокращение реабилитационного периода и длительность пребывания в стационаре.

Выявленные в процессе лабораторных исследований иммунологические нарушения и воспалительные изменения у детей с тяжелой общесоматической патологией явились причиной, а также этиопатогенетическим обоснованием оптимального выбора и внедрения комплексной базисной терапии с использованием высокоэффективных препаратов, сочетающих в себе противовоспалительные, антибактериальные и в то же время иммуностимулирующие свойства.

По динамике изменений количественных показателей некоторых цитокинов, нами была проведена оценка эффективности применения в комплексном лечении гнойного менингита у детей раннего возраста с применением препаратов «Ронколейкин» и «Sefadim». Контрольную же группу составили пациенты, получавшие традиционную терапию. В группе детей с гнойным менингитом, получавших дополнительно ронколейкин, отмечено увеличение концентрации исследуемого фактора почти в 3 раза и в среднем 1,8 раза, что значительно ниже по сравнению с показателями, полученными у детей того же возраста, получавших традиционную базисную терапию (P<0,05). Таким образом, предложенная в работе схема комплексной терапии оказывала весьма благотворное влияние на динамику количественных и качественных показателей ИНФ-γ.

В группе пациентов, леченных с использованием как традиционной, так и новой методики, отмечалось дальнейшее снижение уровня ФНО-α. Но при сравнительном статистическом анализе полученных результатов было выявлено, что после курса традиционной базовой терапии содержание ФНО-α в крови снизилось, но по-прежнему значительно превышало показатели, которые регистрировались в ходе научных исследований у практически здоровых детей.

По сравнению с первоначальными данными количественные показатели ФНО-α у детей, больных гнойным менингитом, снизились почти в 2,2 раза после применения базисной традиционной терапии (P<0,001). Подобная положительная, но в тоже время более выраженная динамика отмечалась в основной группе обследуемых детей, где предложенные дополнительно лекарственные средства оказывали нормализующее влияние на содержание ФНО-α, а также на нормализацию количественных показателей катионовых белков и уровня миелопероксидазы у всех больных вышеуказанной группы пациентов **(табл. 2).** Оптимальный выбор, четкая выверенная направленность и высокая эффективность применяемых в данных исследованиях препаратов у детей раннего возраста, страдающих гнойным менингитом, оказывает весьма благоприятное влияние на общее состояние больных и на качество их жизни.

Использование «Ронколейкина» и препарата «Sefadim» у больных детей с гнойными менингитами приводит к более быстрому снижению провоспалительных цитокинов в крови уже на ранних этапах комплексной терапии, а также к сравнительно быстрому в короткие сроки купированию клинических симптомов изучаемой патологии.

При внедрении этих препаратов и полученный при этом благоприятный клинический эффект и иммуномодулирующая эффективность при их применении были более выражены, чем при использовании у пациентов традиционных противовоспалительных средств. В ходе проведенных биохимических исследований отмечалось явно выраженное снижение на фоне иммунодефицита показателя ИЛ-2, особенно в острые периоды гнойных менингитов и при среднетяжелых и тяжелых формах заболевания. Так, до начала терапевтических мер, концентрация указанного интерлейкина в крови у пациентов составляла в среднем 32,8±0,32 - 33,2±0,24 пг/мл.

Регистрировалась некоторая разница в полученных по обеим группам данных, что зависело от применяемых к комплексной терапии лекарственных средств. Так, в основной группе детей раннего возраста, больных гнойными менингитами, после завершения терапии показатели достигли значений 41,0±0,40 пг/мл, а у больных контрольной группы, также отягощенных тяжелой формой исследуемой патологии, величина показателя превысила данные до лечения, но в менее значимой и выраженной степени — 39,6±0,35 пг/мл, соответственно (p<0,05).

Более выраженная динамика в данном случае наблюдалась в основной группе больных детей. Так, после введения в комплексную терапию препаратов «Ронколейкина» и «Sefadim» цифровые данные по изучаемому фактору понизились до 18,2±0,15 пг/мл, а в контрольной группе детей с гнойным менингитом показатели определялись в пределах 22,7±0,17 пг/мл, по сравнению с результатами до лечения (p<0,001). В результате проведенных исследований зависимости цитокинового статуса и типа иммунного ответа от степени тяжести и течения заболевания было выявлено, что нарушения в соотношениях показателей исследуемых в данной работе цитокинов приводит к возникновению и развитию более тяжелых форм гнойных менингитов среди детей раннего возраста, повышению частоты встречаемости тяжелых форм клинических симптомов и проявлений заболевания. С учетом результатов динамического исследования показателей

Таблица 2.

Динамика изменения некоторых элементов в крови при гнойных менингитах у детей в зависимости от проводимой терапии

Показатели	Контрольная группа, n=19		Основная группа, n=20		P
	До лечения	После терапии	До лечения	После терапии	
ИЛ-2	32,8±0,32	39,6±0,35 *	33,2±0,24	41,0±0,40 *	< 0,05
ИНФ-γ	33,5±0,33	61,6±0,44 *	34,2±0,25	94,1±0,38 *	< 0,001
ФНО-α	49,9±0,24	22,7±0,17 *	50,6±0,28	18,2±0,15 *	< 0,001
ИЛ-4	35,6±0,29	28,3±0,26 *	35,2±0,25	19,6±0,16 *	< 0,001
Катионные белки, %	44,7±0,40	46,6±0,34 *	45,4±0,52	58,1±0,31 *	< 0,001
Миелопероксидаза, %	68,2±0,40	70,8±0,28 *	69,1±0,46	91,7±0,40 *	< 0,001

Примечание: * — различие показателя «относительно до лечения» статистически значимо (p<0,05); P — достоверность различия показателя по сравнению «с после лечения традиционной терапией».

иммунного статуса, осуществлённого до и после лечения, в комплексной терапии детей с гнойными менингитами рекомендуется дополнительно к базовой методике применение современных и высокоэффективных противовоспалительных и иммунотропных препаратов.

Выводы. Полученные лабораторные данные дают возможность определить критерии, которые могут быть использованы для выявления степени тяжести, прогнозирования дальнейшего течения гнойных менингитов и выработать оптимальные эффективные методы комплексной терапии.

Перспективы дальнейших исследований. Планируется усовершенствование лечения гнойных менингитов.

Литература

1. Королева И.С. Эпидемиологический надзор за гнойными бактериальными менингитами: материалы 20-летних наблюдений / И.С. Королева, А.А. Демина, А.Е. Платонов [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2003 — № 5. – С. 10-13.
2. Костюкова Н.Н. Менингококковая инфекция в России: прошлое и ближайшие перспективы / Н.Н. Костюкова, В.А. Бехало, Т.Ф. Чернышова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. — № 2. – С. 73-79.
3. Afifi S. Laboratory-based surveillance of patient with bacterial meningitis in Egypt (1998-2004) / S. Afifi, M.O. Wasfy, M.A. Azab [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2007. — 26 (May (5)). — P. 331-340.
4. Australian Meningococcal Surveillance Programme (AMSP). Australian Meningococcal Surveillance Programme Annual Report, 2010 // Commun. Dis. Intell. Q. Rep. — 2011. — 35 (3). — P. 217-228.
5. Bettinger J. IMPACT Investigators. Estimated coverage of Canadian meningococcal D isolates by a meningococcal B vaccine / J. Bettinger, D. Scheifele, S. Halperin [et al.] // Poster presented at: 5th Vaccine and International Society for Vaccines (ISV) Global Congress; October 2-4. — 2011. — Seattle, WA. Poster P 1.2.4.
6. Boisier P. Meningococcal meningitis: unprecedented incidence of serogroup X-related cases in 2006 in Niger / P. Boisier, P. Nicolas, S. Djibo [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2007. — 44 (March (5)). — P. 657-663.
7. Harrison L.H. Global epidemiology of meningococcal disease / L.H. Harrison, C.L. Trotter, M.E. Ramsay // Vaccine. — 2009. — 27 (June (Suppl. 2)). — P. 51-63.

УДК 616.98

ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ З ГНІЙНИМИ МЕНІНГІТАМИ

Оруджева А. Д.

Резюме. У роботі здійснювався контроль за динамікою зміни кількісних і якісних показників електролітів крові, концентрації ФНП-α і ІНФ-γ в сироватці крові з використанням методики твердофазного ІФА з використанням набору реактивів для імуноферментного аналізу. Кількісне визначення мієлопероксидази проводили бензидиновим способом. Кількість циркулюючих лімфоцитів визначалася методом фарбування клітин в імунофлуоресцентному тесті із застосуванням моноклональних антитіл до рецепторів Т-клітин, Т-хелперів, Т-супресорів. Взяття біологічного матеріалу для подальших імунологічних досліджень від хворих на гнійний менінгіт проводилося безпосередньо під час вступу хворого в стаціонар, а також після завершення курсу базової терапії, тобто безпосередньо перед випискою зі стаціонару. Зібрані зразки крові, термін зберігання яких може коливатися в межах 14-20 днів, заморожувалися і зберігалися при температурі мінус 20° С.

Контрольна група включала 19 дітей з гнійним менінгітом, які отримували традиційну антибактеріальну і імуномодулюючу терапію. В основній групі хворих дітей (20 пацієнтів) комплексне лікування включало додаткове до традиційного застосування препаратів «Ронколейкін» і «Sefadim».

У результаті проведених досліджень залежності цитокінового статусу і типу імунної відповіді від ступеня тяжкості і перебігу захворювання було виявлено, що порушення в співвідношенні показників досліджуваних в даній роботі цитокінів призводить до виникнення і розвитку більш важких форм гнійних менінгітів серед дітей раннього віку, підвищення частоти виникнення важких форм клінічних симптомів і проявів захворювання. У комплексній терапії дітей з гнійними менінгітами рекомендується додатково до базової методики застосування сучасних і високоефективних протизапальних і імунотропних препаратів.

Висновки. Отримані лабораторні дані дають можливість визначити критерії, які можуть бути використані для виявлення ступеня тяжкості, прогнозування подальшого перебігу гнійних менінгітів і виробити оптимальні ефективні методи комплексної терапії.

Ключові слова: гнійний менінгіт, імунологія, лікування.

УДК 616.98

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ГНОЙНЫМИ МЕНИНГИТАМИ

Оруджева А. Д.

Резюме. В работе осуществлялся контроль за динамикой изменения количественных и качественных показателей электролитов крови, концентрации ФНО-α и ИНФ-γ в сыворотке крови с использованием методики твердофазного ИФА с использованием набора реактивов для иммуноферментного анализа. Количественное определение миелопероксидазы проводили бензидиновым способом. Количество циркулирующих лимфоцитов определялись методом окрашивания клеток в иммунофлуоресцентном тесте с

применением моноклональных антител к рецепторам Т-клеток, Т-хелперов, Т-супрессоров. Взятие биологического материала для дальнейших иммунологических исследований от больных гнойным менингитом проводилось непосредственно при поступлении больного в стационар, а также после завершения курса базовой терапии, то есть непосредственно перед выпиской из стационара. Собранные кровяные образцы, срок хранения которых может колебаться в пределах 14-20 дней, замораживались и хранились при температуре минус 20˚ С.

Контрольная группа включала 19 детей с гнойным менингитом, получавших традиционную антибактериальную и иммуномодулирующую терапию. В основной группе больных детей (20 пациентов) комплексное лечение включало дополнительное к традиционному применение препаратов «Ронколейкин» и «Sefadim».

В результате проведенных исследований зависимости цитокинового статуса и типа иммунного ответа от степени тяжести и течения заболевания было выявлено, что нарушения в соотношении показателей исследуемых в данной работе цитокинов приводит к возникновению и развитию более тяжелых форм гнойных менингитов среди детей раннего возраста, повышению частоты встречаемости тяжелых форм клинических симптомов и проявлений заболевания. В комплексной терапии детей с гнойными менингитами рекомендуется дополнительно к базовой методике применение современных и высокоэффективных противовоспалительных и иммунотропных препаратов.

Выводы. Полученные лабораторные данные дают возможность определить критерии, которые могут быть использованы для выявления степени тяжести, прогнозирования дальнейшего течения гнойных менингитов и выработать оптимальные эффективные методы комплексной терапии.

Ключевые слова: гнойный менингит, иммунология, лечение.

UDC 616.98

INCREASING THE EFFECTIVENESS OF COMPLEX THERAPY IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH PURULENT MENINGITIS

Orudjeva A. J.

Abstract. The problem of a high level of prevalence of bacterial purulent meningitis testifies to the importance of developing new and effective comprehensive measures with the use of antiviral and immunomodulating medications.

The purpose of the research. Development and introduction of effective methods of treatment of bacterial purulent meningitis.

Object and methods of research. In the work, we studied the dynamics of changes in the quantitative and qualitative indices of blood electrolytes, the concentration of TNF-α and INF-γ in the blood using the IFA technique. To determine the concentration of IL-2, IL-4 in serum, the solid-state IFA method was used. The quantification of myeloperoxidase was performed by the benzidine method. The level of different classes of immunoglobulins in the blood was determined by the method of radial immunodiffusion according to Mancini (1965). The number of circulating lymphocytes was determined by staining cells in an immuno-fluorescent test using monoclonal antibodies to T-cell receptors, T-helpers, T-suppressors. We took biological material for further immunological studies from patients with purulent meningitis upon admission to the hospital and after completion of the course of basic therapy. Shelf life of materials can fluctuate within 14-20 days, stored at -20˚ C. The control group included 19 children with purulent meningitis who received traditional antibacterial and immunomodulating therapy. In the main group of children (20 patients), complex treatment included the additional use of drugs «Roncoleukin» and «Sefadim».

Results of the research. As a result of the studies, it was found that violations in the ratio of cytokines lead to the emergence and development of more severe forms of purulent meningitis among young children, an increase in the incidence of severe forms of clinical symptoms of the disease. In view of the results of a dynamic study of the immune status before and after treatment, we recommend to include in the complex therapy of purulent meningitis the use of modern and highly effective anti-inflammatory and immunotropic drugs.

Conclusions. Laboratory data obtained enable us to determine the criteria which may be used to identify the severity prediction of further flow purulent meningitis and develop optimal effective methods of combination therapy.

Keywords: purulent meningitis, immunology, treatment.

Рецензент — проф. Дубинська Г. М.

Стаття надійшла 19.03.2017 року