

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВ В ЛЕЧЕНИИ СЕРОЗНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

Н. П. Куприна, А. М. Земсков, С. П. Кокорева, О. А. Панина

Кафедра детских инфекционных болезней, ВГМА им. Н. Н. Бурденко, ОДКБ № 2, Воронеж

Представлены результаты лечения детей, больных серозными менингитами, с использованием в составе комплексной терапии препаратов: «Виферон» — рекомбинантного альфа-интерферона и «Ронколейкин» — рекомбинантного интерлейкина-2 человека в сравнении с традиционной патогенетической и симптоматической терапией. Использование данных препаратов позволило значительно облегчить течение острого периода болезни и уменьшить количество остаточных явлений после перенесенной инфекции.

Ключевые слова: серозные менингиты, цитокины, виферон, ронколейкин, дети

Применение современных антибактериальных препаратов и активная вакцинопрофилактика привели к значительному снижению заболеваемости многими опасными бактериальными и протозойными инфекциями. Первое место на современном этапе в структуре инфекционной патологии принадлежит вирусным инфекциям. Более того, по данным ВОЗ в настоящее время отмечается заметный рост вирусных инфекций во всем мире. Коррелятивно с этим процессом ежегодно увеличивается число зарегистрированных вирусных менингитов и менингоэнцефалитов, 75 % заболевших составляют дети [1, 2]. Исключая годы эпидемических вспышек менингококковой инфекции, среди госпитализированных больных менингитами наиболее часто встречаются вирусные инфекции. Известно, что на

долю серозных менингитов приходится 20—35 % всех инфекционных заболеваний центральной нервной системы [1, 3, 5]. Более половины из них — энтеровирусной и паротитной этиологии. С началом массовой плановой вакцинопрофилактики эпидемического паротита уровень регистрации типичных манифестных форм значительно снизился. Энтеровирусная инфекция по-прежнему остается неуправляемой и в педиатрической практике занимает одно из ведущих мест среди инфекционных заболеваний, протекающих с поражением ЦНС. В период сезонного повышения заболеваемости частота выявления энтеровирусных менингитов составляет до 80—95 % [1, 5].

Несмотря на благоприятное течение вирусных менингитов при дальнейшем диспансерном наблюдении в

Таблица 1. Продолжительность клинических проявлений при различных видах лечения больных вирусным менингитом

Группа больных	Клинические проявления (в днях)						
	Токсикоз	Головная боль	Менингеальный синдром	Рвота	Температура	Негладкое течение	
Традиционная терапия	M	5,5	3,9	6,5	3,5	3,5	16,6
	m	0,4	0,5	0,9	0,3	0,3	—
Виферон	M	3,3*	2,9*	4,8	1,3*	2,8	9,1
	m	0,3	0,2	0,5	0,2	0,3	—
Ронколейкин	M	3,3*	3,5	4,4	1,9*	3,4	12,5
	m	0,4	0,4	0,7	0,2	0,5	—

* — достоверность от традиционной терапии при $p < 0,05$

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 [4, 5]. Обращает на себя внимание тот факт, что после серозных менингитов церебрастенический синдром сохраняется длительно, возможно, это связано со старшим возрастом детей и, естественно, с увеличением умственных нагрузок [4]. Все это уменьшает возможность социальной адаптации пациентов в современных условиях, приводит к снижению успеваемости и в дальней-

шем качества профессиональной подготовки, так как чаще всего это дети школьного возраста. Важен факт наличия экономических потерь при данной патологии, связанных с лечением больных, затратами на их дальнейшую реабилитацию, а также нетрудоспособностью заболевших и ухаживающих за ними лиц.

Несмотря на значительное усовершенствование методов диагностики и лечения, специфическая терапия серозных менингитов не разработана. Эффективность лечения менингита любой этиологии в значительной мере зависит от уменьшения интенсивности повреждающего воздействия на мозг неблагоприятных факторов, приводящих к необратимым церебральным расстройствам. К ним относятся: воздействие самого возбудителя, гемо- и ликвородинамические, а так же метаболические нарушения, отек и набухание головного мозга. На первом этапе в острый период заболевания ключевым моментом является более ранняя элиминация возбудителя. Данная задача может быть решена путем непосредственного медикаментозного воздействия на возбудителя и активизацией собственных защитных сил организма. В центре внимания многих исследователей как у нас в стране, так и за рубежом, остается проблема использования интерферонов (ИФН) и других цитокинов при вирусных заболеваниях, в том числе и при поражении центральной нервной системы [2, 4—6]. При встрече организма с вирусным агентом наиболее быстрой ответной реакцией является продукция интерферона, который формирует защитный барьер на пути вирусов намного раньше специфических защитных реакций иммунной системы. Интерферон стимулирует клеточную резистентность,

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей у больных вирусным менингитом при различных видах терапии

Показатели	Норма	До лечения, n = 81	После проведенной терапии		
			традиционной, n = 24	с вифероном, n = 33	с ронколейкином, n = 25
<i>Гематологические</i>					
Лейкоциты	5,2 ± 0,13	8,58 ± 0,47*	7,56 ± 0,30*	5,82 ± 0,26*	6,12 ± 0,39*
Палочкоядерные	0,15 ± 0,03	0,53 ± 0,11*	0,17 ± 0,02	0,15 ± 0,02	0,13 ± 0,02*
Сегментоядерные	3,26 ± 0,14	5,45 ± 0,34*	4,94 ± 0,37*	3,26 ± 0,3*	3,5 ± 0,29*
Эозинофилы	0,12 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,26 ± 0,06*	0,17 ± 0,03*	0,13 ± 0,03
Лимфоциты	2,24 ± 0,09	2,1 ± 0,12	1,87 ± 0,20	1,86 ± 0,14	2,12 ± 0,16
Моноциты	0,34 ± 0,02	0,31 ± 0,03	0,32 ± 0,03	0,22 ± 0,02*#	0,24 ± 0,06
<i>Иммунологические</i>					
T-лимфоциты (CD3)	2,13 ± 0,1	1,2 ± 0,06*	1,11 ± 0,07*	1,73 ± 0,09*	1,97 ± 0,09*
T-хелперы (CD4)	1,41 ± 0,08	0,94 ± 0,05*	0,83 ± 0,05*	1,53 ± 0,05*	1,49 ± 0,07*
T-супрессоры (CD8)	0,58 ± 0,05	0,27 ± 0,02*	0,34 ± 0,04*	0,31 ± 0,02*	0,46 ± 0,06
B-лимфоциты (CD20)	0,43 ± 0,04	0,24 ± 0,02*	0,19 ± 0,01*	0,43 ± 0,03*	0,46 ± 0,05*
IgA	1,28 ± 0,11	1,18 ± 0,12	0,96 ± 0,10	0,95 ± 0,10	1,49 ± 0,29
IgM	1,04 ± 0,13	1,52 ± 0,13	0,84 ± 0,11	1,14 ± 0,04*	2,43 ± 0,33*#
IgG	9,83 ± 0,23	10,39 ± 0,5	8,92 ± 0,27	9,72 ± 0,59	12,21 ± 1,0
ФП	43,2 ± 3,16	57,33 ± 2,97*	65,41 ± 1,94*	66,46 ± 2,8*	51,42 ± 4,31*
ФЧ	6,03 ± 0,24	5,26 ± 0,18	6,34 ± 0,21	5,34 ± 0,29	6,33 ± 0,43
НСТ-спонтанный	8,2 ± 0,34	11,15 ± 0,71*	11,0 ± 0,67*	11,33 ± 0,71*	13,01 ± 1,41*
НСТ-активный	24,3 ± 1,25	11,78 ± 1,03*	13,0 ± 0,82*	11,58 ± 1,19*	13,72 ± 1,12*

* — достоверность от уровня нормы при $p < 0,05$

— достоверность отличий от показателей на традиционной терапии при $p < 0,05$

делая клетки непригодными для размножения вирусов. ИФН активирует макрофаги, естественные киллеры (ЕК) — клетки, которые затем синтезируют гамма-интерферон, интерлейкины, это приводит к тому, что макрофаги и ЕК приобретают способность лизировать вирусинфицированные клетки. В последние годы все чаще в практической деятельности врачей начинают использоваться и другие цитокины — биологически активные соединения, способные вызывать Т- и В-пролиферацию, созревание цитотоксических и антителопродуцирующих плазматических клеток, активацию макрофагов и других клеток, участвующих в воспалительных реакциях. Так, интерлейкин-2 (ИЛ-2) — продукт Т-клеток, способный поддерживать рост и дифференцировку всех Т-клеток. Однако, его роль на этом не исчерпывается, связываясь со своим рецептором на Т- и В-лимфоцитах, он вызывает синтез других цитокинов (ИФН, ИЛ-4 и др.), т.е. ИЛ-2 опосредованно действует на В-клетки и стимулирует их дифференцировку в антителопродуцирующие плазматические клетки [2, 6]. Таким образом, с иммунологической точки зрения, цитокины представляют собой не только препараты, оказывающие непосредственное специфическое действие на вирусы, но и, прежде всего, они являются иммуномодуляторами, влияющими на процессы дифференцировки и функциональную активность эффекторных клеток иммунной системы.

Материалы и методы исследования

Нами проведено сравнение эффективности применения альфа-рекомбинантного интерферона и рекомбинантного ИЛ-2 человека в составе комплексной терапии серозных менингитов у детей. Мы остано-

вились на выборе этих препаратов в связи с их высокой противовирусной и иммуномодулирующей активностью, т.к. известно, что в остром периоде вирусного менингита у детей отмечаются выраженные иммунологические сдвиги: 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.

Под наблюдением находилось 82 пациента 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 ($\alpha 2b$ рекомбинантный интерферон). В третью группу вошли 25 детей, получавшие в качестве средства этиотропной и иммуномодулирующей терапии в комплексе с традиционными препаратами отечественный рекомбинантный интерлейкин-2 человека — ронколейкин. Данные лабораторного обследования сравнивали с показателями, полученными при обследовании 26 здоровых детей.

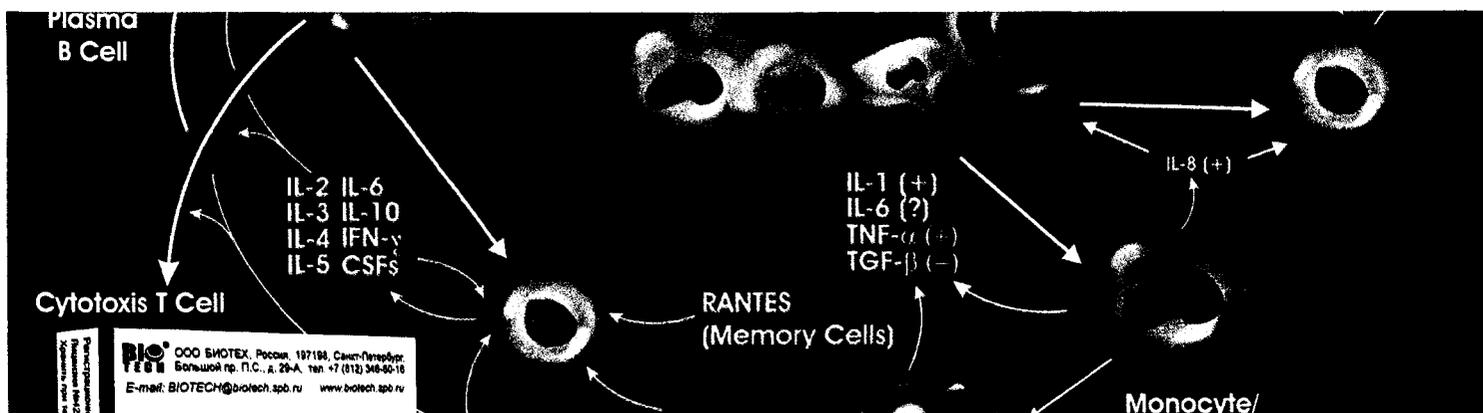
Результаты и их обсуждение

В группе детей, получавших виферон и ронколейкин, средняя продолжительность интоксикации не превышала $3,3 \pm 0,4$ дня ($p < 0,05$), менингеального синдрома $4,8 \pm 0,5$ и $4,4 \pm 0,7$ дня соответственно. При традиционной терапии эти симптомы сохранялись почти в 1,5 раза дольше. В анализируемых группах достоверно раньше отмечалось купирование

ИММУНОТЕРАПИЯ-ПРЫЖОК В БУДУЩЕЕ

РОНКОЛЕЙКИН®

Рекомбинантный интерлейкин-2



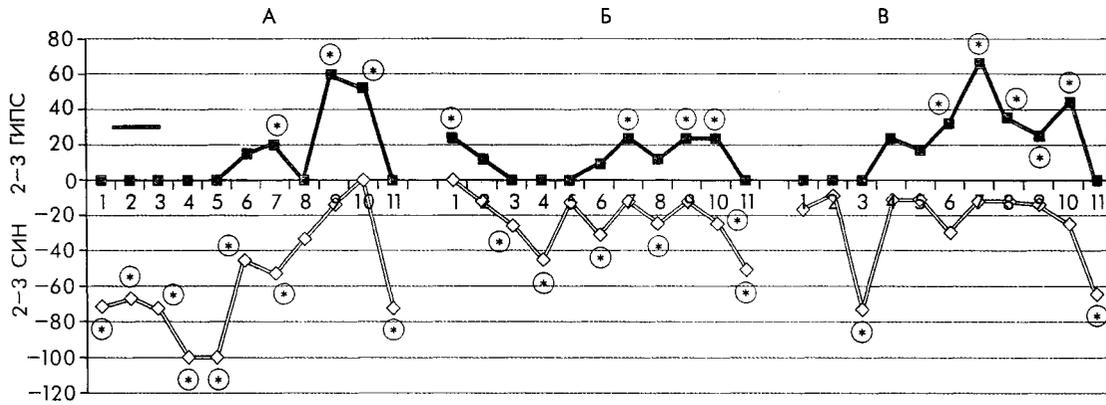
РОНКОЛЕЙКИН®

ИНТЕРЛЕЙКИН-2 ЧЕЛОВЕКА РЕКОМБИНАНТНЫЙ ДРОЖЖЕВОЙ СТЕПЕЛЬНО
5 АМПУЛ ПО 0,5 мг (500 000 МЕ)

Быстрая ликвидация иммунодефицита при тяжелых, затяжных или рецидивирующих инфекциях

BIOTECH

www.biotech.spb.ru



Обозначения: 1 — Т-клетки; 2 — Т-хелперы; 3 — Т-супрессоры; 4 — Так-РОК; 5 — В-клетки; 6 — IgA; 7 — IgM; 8 — IgG; 9 — ФП; 10 — НСТ спонтанный; 11 — НСТ активный. А — после традиционного лечения. Б — после комбинированного лечения с вифероном. В — после комбинированного лечения с ронколейкином. © — достоверность отличий от уровня нормы $p \leq 0,05$. ГИС — гиперфункция иммунной системы. СИН — степень иммунологической недостаточности

Рисунок 1. Иммунный статус у больных вирусным менингитом по итогам частотного анализа

головной боли, рвоты, судорог. Сократилась частота негладкого течения менингита, сроки нормализации клеточного состава ликвора. Данные представлены в таблице 1.

Включение виферона и ронколейкина в состав комплексной терапии привело и к значительным позитивным сдвигам в иммуногематологическом статусе (таблица 2). При назначении ронколейкина отмечалась активация раннего гуморального ответа и спонтанной 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. При применении виферона в сравнении с традиционным лечением отмечено достоверное снижение лейкоцитов за счет сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов, повышение Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов.

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 (рисунок 1). После традиционного лечения гиперфункция иммунной системы (ГИС) отмечается лишь по уровню IgM, 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 иммуносупрессивное действие базисного лечения заболевания. В случае дополнительного применения 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. Изучение иммунологических показателей по данным частотного анализа при дополнительном использовании ронколейкина 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 — в 64 %. По другим показателям колебания не превышали 40 %.

Данные катамнестического наблюдения за детьми, перенесшими вирусный менингит, приведены в таблице 3.

Таким образом, применение этиотропных препаратов, обладающих иммунокорректирующим действием, дает явный позитивный эффект, облегчая течение острого периода болезни за счет сокращения длительности интоксикации, головной боли, рвоты, уменьшая

Таблица 3. Исходы вирусных менингитов у детей при катамнестическом наблюдении после различных видов терапии

Сроки наблюдения	Церебралиты		Гипертензионный синдром		Очаговая микро-симптоматика		Гипоталамический синдром		Всего %
	число	%	число	%	число	%	число	%	
Традиционная терапия (n = 21)									
1 мес.	10	47,6	3	14,3	1	4,8	—	—	66,7
6 мес.	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
Комплексная терапия с вифероном (n = 26)									
1 мес.	7	27,0	1	3,8	1	3,8	—	—	34,6
6 мес.	4	15,3	2	7,7	—	—	—	—	23,0
Более 6 мес.	4	15,3	1	3,8	—	—	—	—	19,1
Комплексная терапия с ронколейкином (n = 19)									
1 мес.	7	36,8	3	15,8	1	5,3	—	—	57,9
6 мес.	5	26,3	2	10,5	1	5,3	—	—	42,1
Более 6 мес.	4	21,0	1	5,3	1	5,3	—	—	31,6

количество резидуальных нарушений и сокращая сроки нормализации лабораторных показателей (иммунологических, гематологических, ликворологических).

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

Литература:

1. Куприна Н. П. Клинико-иммунологические основы лечения гнойных и серозных менингитов у детей: Автореф. дисс. ... д.м.н. — Воронеж., 1999.
2. Намазова Л. С. Роль цитокинов в формировании аллергических реакций у детей / Л. С. Намазова, И. И. Ревякина, И. И. Балаболкин // Педиатрия. — 2000. — № 1. — С. 57—62.
3. Онищенко Г. Г. Эпидемиологическая обстановка и основные направления борьбы с инфекционными болезнями в РФ за период 1991—1996 гг. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1997. — № 3. — С. 4—13.
4. Острые нейроинфекции у детей: Руководство для врачей / Под ред. А. П. Зинченко. — Л.: Медицина, 1986. — 320 с.
5. Серозные менингиты энтеровирусной этиологии / Н. В. Скрипченко и др. // Методические рекомендации. — С.-Пб., 2000. — 32 с.
6. Jiang C. L. Interleucin-2 and its effects in the central nervous system / C. L. Jiang, L. Ch. Lu // Biol. Signals and Receptors. — 1998. — V. 7. — № 3. — P. 148—156.