

■ А. Г. Боковой и др. Применение олигопептидов в комплексной терапии вирусных инфекций у детей — предварительные результаты

8. А.Л. Заплатников, Н.А. Коровина. Принципы лечения острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей в амбулаторных условиях // Педиатрия. — 2010. — № 3. — С. 40—46.
9. А.Г. Боковой. Герпесвирусные инфекции у детей. — Москва: МАКС Пресс, 2008. — 141 с.
10. А.А. Михайленко, Г.А. Базанова, В.И. Покровский, В.И. Коненков. Профилактическая иммунология. — Москва, 2004. — 272 с.
11. Хэннен У.Д. Трансфер фактор — плюс. — Новосибирск, 2001. — 72 с.
12. Kirkpatrick C.H. Activities and characteristics of Transfer Factors // Biotherapy. — 1996. — 9 (1—3): 13—6.
13. Roberts P.R., Bumey J.D., Black K.W., Zaloga C.P. Effect of chain length on absorption of biologically active peptides from the gastrointestinal tract // Digestion. — 1999. — 60 : 332—7.

Оптимизация тактики лечения бактериальных гнойных менингитов

Л. Н. МАЗАНКОВА¹, Г. Д. ГУСЕВА¹, Г. В. КРЮЧКОВА², НАСР МОХСЕН АБДУЛЬХАМИД¹

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования¹
Инфекционная клиническая больница № 2 г. Москвы²

Проведено клинко-лабораторное наблюдение за 59 детьми с бактериальными гнойными менингитами (БГМ) различной этиологии, из них 29 детей на фоне базисной терапии антибиотиком получали Виферон® в возрастных дозировках. Установлено, что включение препарата Виферон® в тактику лечения больных с БГМ Hib- и пневмококковой этиологии приводит к достоверному снижению длительности основных клинических симптомов, сроков санации ликвора и способствует коррекции иммунных нарушений в виде достоверного снижения уровня ИФН-γ и провоспалительных цитокинов в ликворе.

Ключевые слова: менингиты, дети, цитокины, интерферонотерапия, Виферон®

Bacterial Purulent Meningitis Treatment Tactics Optimization

L. N. Mazankova¹, G. D. Guseva¹, G. V. Kryuchkova², Nasr Mohsen Abdulhamid¹

Russian Medical Academy of Postgraduate Studies¹
Infectious Clinical Hospital № 2 Moscow²

A clinical and laboratory surveillance of 59 children with purulent bacterial meningitis (PBM) of various etiologies was carried out. Of them 29 children received Viferon® at dosages according to the age. Viferon was prescribed in addition to basic antibiotic therapy. It was detected that introduction of Viferon® in the treatment strategy for patients with PBM of Hib-and pneumococcal etiology leads to a significant reduction in the duration of the major clinical symptoms, shortened time of sanitation of liquor and it promotes correction of immune disorders displayed by significant reduction in the level of IFN-γ and proinflammatory cytokines in cerebrospinal fluid.

Key words: meningitis, children, cytokines, interferon, Viferon®

Контактная информация: Мазанкова Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней РМАПО; 123995, Москва, ул. Баррикадная 2А; (495) 949-17-22; mazankova@list.ru

УДК 616.9 :579.845

Бактериальные гнойные менингиты (БГМ) занимают 36—40% в структуре нейроинфекций у детей [1, 2], отличаются тяжестью течения, высокой летальностью (10—25%) и инвалидизацией больных (до 50%), что определяет высокую социальную значимость этой патологии [3, 4].

По данным зарубежной литературы, показатели заболеваемости БГМ составляют от 5 до 10 на 100 тыс. детского населения, при этом 70—80% всех случаев приходится на возраст до 5 лет [5]. В России уровень заболеваемости БГМ не известен, так как официально регистрируется только менингококковая инфекция (МИ), составляющая в 2008 г. 6,3, в 2009 г. — 5,8 на 100 тыс. детского населения, по данным Федерального центра Госсанэпиднадзора РФ. По результатам работы Российского центра по МИ и БГМ [4], в Российской Федерации отмечается низкий уровень этиологической расшифровки БГМ — 37%, лабораторное подтверждение генерализованных форм менингококковой инфекции (ГФМИ) в среднем составляет 41%, а БГМ не менингококковой этиологии — 30%, что свидетельствует о несовершенстве лабораторной диагностики и затрудняет разработку алгоритма дифференциальной диагностики

менингитов, изучение особенностей их современного течения, определение тактики лечения и профилактики.

В отечественной и зарубежной литературе широко представлены работы об особенностях иммунопатогенеза БГМ [6, 9]. Установлено значительное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, дефицит комплемента и sIgA, клеток CD3+, CD4+, CD8+, ЦИК, что указывает на ведущую роль в патогенезе нарушения иммунного гомеостаза с депрессией местного и системного иммунитета при нейроинфекциях у детей [2, 3, 10]. Однако, роль цитокинов в иммунопатогенезе БГМ изучена недостаточно. За рубежом опубликованы результаты исследований, доказывающих патогенетическую роль ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНО-α при менингококковой инфекции [11, 12]. Большинство работ касалось изучения цитокинов в крови при развитии инфекционно-токсического шока (ИТШ) у больных с МИ, менингококкемией. В отечественной литературе в ряде работ освещены особенности иммунного ответа при ГФМИ с определением продукции цитокинов в крови и в ликворе у детей [5, 6,] и взрослых [13], доказана роль так называемого «цитокинового взрыва» в реализации тяжелых гипертонических

сических форм МИ, ИТШ. Однако, при нейроинфекциях другой этиологии роль цитокинов в иммунопатогенезе не изучена. Не определены особенности изменения цитокинового статуса при Нib-менингите в сравнительном аспекте с менингитами другой этиологии.

Предлагаемые методы иммунотерапии при нейроинфекциях у детей ограничены рекомендациями использования индукторов интерферона, внутривенных иммуноглобулинов [7], эффективность которых при БГМ доказана в единичных работах, в частности исследованиями Н.С. Карнаева с соавт (2008 г.) показана клинико-иммунологическая эффективность препарата Виферон® при гнойных менингитах у детей. Наибольший эффект был достигнут в тех случаях, когда Виферон® применялся с первого дня заболевания. При этом в 65% случаев отмечалось сокращение сроков применения антибактериальных препаратов против 35% у детей, не получавших Виферон® ($p < 0,05$). Отмечены также положительные сдвиги в иммунном статусе детей, получавших комбинированную терапию.

К настоящему времени накоплена достаточно обширная информация о применении Виферона® при различных инфекционных заболеваниях у взрослых и детей, в том числе в неонатологии, а также у беременных женщин [8].

Его действующим началом является человеческий рекомбинантный ИФН- α_2 , противовирусная активность которого усиливается в 10–14 раз благодаря сочетанию с мембраностабилизирующими веществами-антиоксидантами — α -токоферола ацетатом (витамин Е) и аскорбиновой кислотой. Выбранная лекарственная форма — суппозитории — обеспечивает, с одной стороны, простой, безопасный и безболезненный способ введения пациентам любого возраста, с другой, — позволяет достичь более высокой концентрации ИФН и более длительного нахождения его в крови, чем при парентеральных методах введения.

Виферон® положительно зарекомендовал себя при лечении вирусных и бактериальных инфекций у новорожденных, включая недоношенных: ОРВИ, пневмония, сепсис, специфические внутриутробные инфекции (хламидиоз, герпес, цитомегалия, уреоплазмоз), инфекционные поражения ЦНС. Клиническая эффективность включения препарата Виферон® 150 000 МЕ в общепринятую терапию заключалась в более быстром разрешении патологического очага, уменьшении длительности инфекционного токсикоза. Применение препарата Виферон® также способствовало сокращению длительности антибактериальной терапии (на 10 дней) и ее массивности (в 2–3 раза), снижению частоты случаев хронизации патологического процесса и развития дисбактериоза, значительному уменьшению (в 2,5 раза) необходимости переливания крови и плазмы. Наряду с этим выявлена связь между различными факторами специфической, неспецифической и антиоксидантной защиты организма, корректируемой Вифероном (ИФН, IgG, интенсивность фагоцитоза, R-белки) [8].

Ни в одном из опубликованных наблюдений не отмечено побочных эффектов при применении препарата Виферон® и образования антител, нейтрализующих антивирус-



Рисунок 1. Длительность основных клинических симптомов БГМ при монотерапии антибиотиком и при комбинированной терапии с Вифероном

ную активность, даже при длительном (до 2 лет) применении.

Однако, в доступной литературе отсутствуют данные о взаимосвязи системы интерферона в ЦНС и крови, а также не разработана тактика применения ИФНов при бактериальных менингитах у детей. До настоящего времени нет единого мнения о необходимости назначения иммунных препаратов, в том числе интерферонов, при менингитах разной этиологии. Не определена тактика иммунокоррекции нарушений интерфероногенеза в остром периоде заболевания.

Целью настоящего исследования явилось определение клинической эффективности комбинированной терапии с применением препарата Виферон® в лечении БГМ.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе детского боксированного отделения ИКБ № 2 г. Москвы за период с 2008 по 2009 гг.).

Проведено исследование эффективности препарата Виферон® у детей с бактериальными гнойными менингитами на основании изучения длительности основных клинических симптомов и определения уровня интерферона- γ и ИЛ-8 в ликворе до и после лечения. Этиология БГМ была следующей: менингококковой (15 детей), гемофильной (7 детей), пневмококковой (1 ребенок) и неуточненной (6 детей). Основную группу составили 29 детей от 11 месяцев до 12 лет с БГМ, получавшие на фоне базисной терапии антибиотиком препарат Виферон® в возрастных дозировках (от 1 года до 7 лет по 150 000 МЕ 2 раза в сутки; от 7 до 14 лет по 500 000 МЕ 2 раза в сутки). Группу сравнения составили 30 детей с бактериальными гнойными менингитами, получавшие только антибактериальную терапию.

Результаты и их обсуждение

При сравнительной оценке клинического течения бактериальных гнойных менингитов у детей двух групп было установлено, что в основной группе детей, получивших Виферон®, длительность пребывания в ОРИТ составила $1,3 \pm 0,2$ дня, тогда как в группе сравнения — $3,8 \pm 0,9$ дней ($p = 0,020$).

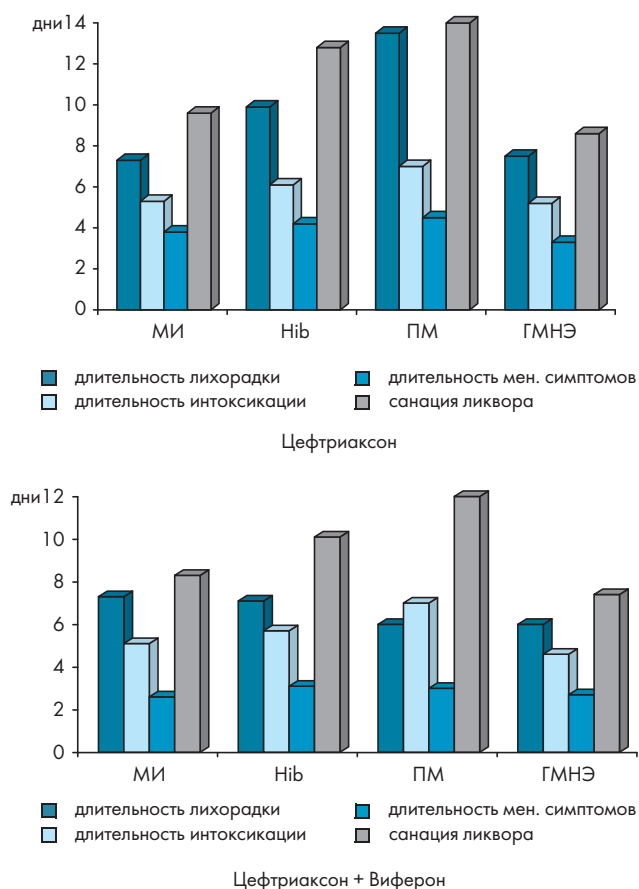


Рисунок 2. Длительность основных клинических симптомов БГМ различной этиологии при монотерапии Цефтриаксоном и в сочетании Цефтриаксон с Вифероном

Длительность температурной реакции у детей, получивших Виферон®, так же была короче и сохранялась в течение $6,2 \pm 0,4$ дней, а у пациентов без интерферонотерапии — $9,7 \pm 1,07$ дня ($p = 0,026$) (рис. 1).

Продолжительность головной боли отмечалась у пациентов основной и контрольной групп в течение $2,5 \pm 0,3$ и $2,1 \pm 0,3$ дня соответственно, $p = 0,34$; а длительность сохранения такого симптома, как рвота, была меньше у детей с БГМ, получавших только базисную терапию ($1,2 \pm 0,1$ против $1,8 \pm 0,2$ дней у детей основной группы).

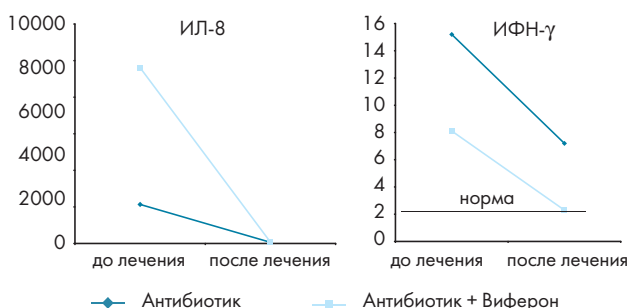


Рисунок 3. Динамика изменения провоспалительных цитокинов в ЦСЖ на фоне применения разных методов лечения БГМ

Менингеальные симптомы регистрировались в течение $5,3 \pm 0,2$ дней у детей, получивших Виферон®, и $6,03 \pm 0,3$ — у детей контрольной группы ($p = 0,11$). Длительность симптомов интоксикации сокращалась у детей основной группы до $2,7 \pm 0,15$ дня, тогда как в группе сравнения их продолжительность составила $4,7 \pm 0,2$ ($p < 0,001$).

При анализе тяжести БГМ у пациентов обеих групп установлено, что в основной группе тяжелое течение менингита наблюдалось достоверно реже, чем у пациентов контрольной группы (48,3 и 74,2% соответственно, $p = 0,039$), так же как частота осложнений (24,1% в основной и 48,4% в контрольной группе, $p = 0,049$).

Сроки санации ЦСЖ в основной и контрольной группах существенно не различались ($9,07 \pm 0,8$ и $11,9 \pm 1,6$ дня соответственно, $p = 0,17$).

Длительность пребывания в стационаре у детей, получивших иммунокоррекцию препаратом Виферон® была достоверно ниже ($19,2 \pm 0,87$ дней), чем у детей контрольной группы ($23,7 \pm 1,6$ дней), $p = 0,020$. Кроме того, в основной группе длительность антибактериальной терапии сократилась до $9,03 \pm 0,4$ дней, тогда как у пациентов, получивших только базисную терапию, она составила $12,4 \pm 1,2$ дня ($p = 0,016$).

Установлено достоверное влияние комбинированной терапии на сокращение длительности лихорадки и сроков санации ликвора при Hib-менингите и длительности лихорадки и интоксикации при пневмококковом менингите, что позволяет рекомендовать включение препарата Виферон® в терапию этих менингитов.

Так, при Hib-менингите у всех детей, которым назначался Цефтриаксон с препаратом Виферон®, сроки санации ЦСЖ и длительность менингеальных явлений составили в среднем $10,1 \pm 1,3$ и $5,7 \pm 0,3$ дней соответственно, что достоверно короче, чем при монотерапии Цефтриаксоном ($p < 0,05$) (рис. 2).

При менингококковой инфекции применение Цефтриаксона совместно с препаратом Виферон® приводило к санации ЦСЖ на $8,3 \pm 0,7$ день лечения, длительность интоксикации $2,6 \pm 0,4$ дня, что ниже, чем при монотерапии Цефтриаксоном (рис. 2).

Влияние виферонотерапии на течение бактериального гнойного менингита оценивалось также на основании изменения уровня интерферонов и провоспалительных цитокинов в крови и в ликворе в процессе лечения.

Уровень ИЛ-8 в ликворе до начала лечения достоверно превышал данный показатель у здоровых детей и претерпевал статистически достоверное снижение в процессе лечения с $9612,75$ до $74,42$ пг/мл, достигая значения показателя здоровых детей (рис. 3).

Исходно превышающий показатели здоровых детей ИФН-γ в ЦСЖ (основная группа $8,11$ пг/мл, группа сравнения $15,20$ пг/мл) к моменту окончания терапии достиг «нормальных» значений только в основной группе ($2,79$ пг/мл) и оставался достоверно повышенным в группе сравнения ($7,18$ пг/мл), что свидетельствует об активации иммуномодулирующих реакций, направленных на локальный воспалительный процесс в менингеальных оболочках, с коррел-

лящей со сроками санации ликвора и сроками выздоровления.

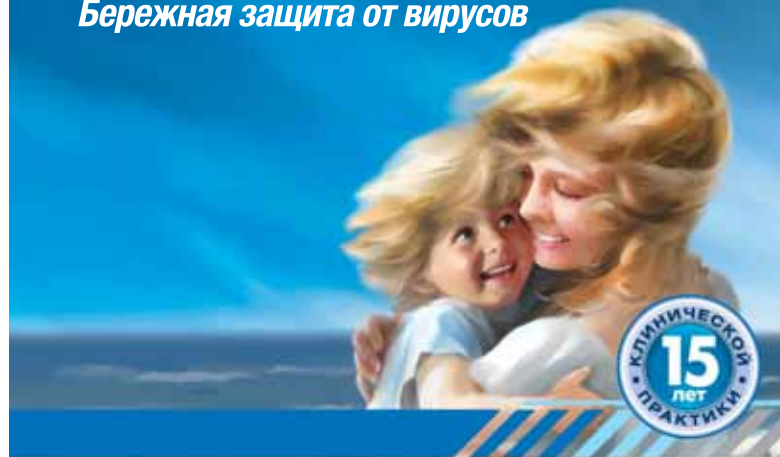
Заключение

Показана клинико-иммунологическая эффективность применения препарата Виферон® на фоне антибактериальной терапии, заключающаяся в достоверном сокращении длительности лихорадки, интоксикации и сроков санации ликвора при Нib- и пневмококковом менингитах. Также назначение препарата Виферон® при БГМ у детей способствует коррекции иммунных нарушений в виде достоверного снижения в ЦСЖ уровня ИФН-γ, провоспалительного ИЛ-8.

Таким образом, данные нашего исследования демонстрируют целесообразность применения препарата Виферон® в комбинации с антибиотиками в составе комплексной терапии больных с бактериальными гнойными менингитами.

Литература:

1. Куприна Н.П. Клинико-эпидемиологические и иммунологические особенности острых нейроинфекций у детей в современных условиях // Жур. теоретической и практической медицины. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 23–26.
2. Шарапова О.В. Проблемы инфекционной заболеваемости в России в новом тысячелетии // Педиатрия. — 2004. — № 4. — С. 4–6.
3. Сорокина М.Н. Бактериальные менингиты у детей / М.Н. Сорокина, В.В. Иванва, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2003.
4. Совершенствование эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами в Российской Федерации / И.С. Королева и др. // Жур. эпидемиология и инфекционные болезни. — 2006. — № 4. — С. 31–35.
5. Актуальные проблемы инфекционных заболеваний нервной системы у детей / Н.В. Скрипченко и др. // Педиатрия, 2007. — Т. 86. — № 1. — С. 101–115.
6. Молочный В.П. Цитокиновый статус ликвора у детей с менингококковым и энтеровирусным менингитами / В.П. Молочный, Е.С. Новик, Г.Г. Обухова // Детские инфекции. — 2007. — № 2. — С. 10–12.
7. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. — М., 1996. — 240 с.
8. Малиновская В.В. Новый отечественный комплексный препарат Виферон и его применение в перинатологии и педиатрии при инфекционной патологии // Росс. вест. перинатол. и педиатр. — 1999. — Т. 44. — № 3. — С. 36–43.
9. Pollar A.J., C. Frach. Development of natural immunity to neisseria meningitides // Vaccine. — 2001. — 19 : 1327–46.
10. A.J. Kvalsvig, D.J. Unsworth, T. Arkava, M. Luszczak, J.T. Kanegaye, and J.S. Bradley Lumbar Punctures and Meningitis // Pediatrics. — November 1. — 2002. — 110(5): 1028–1028.
11. Julia B. Patrone, Samuel E. Bish and Daniel C. Stein TNF-Independent IL-8 Expression: Alterations in Bacterial Challenge Dose Cause Differential Human Monocytic Cytokine Response // The Journal of Immunology. — 2006. — 177: 1314–1322.
12. TNF-alpha and IL-6 in the diagnosis of bacterial and aseptic meningitis in children / A. Mukai et al. // Pediatr. Neurol. — 2006. — Jan. — № 1. — P. 25.
13. Cytokine and Cellular Inflammatory Sequence in Enteroviral Meningitis // Masatoki Sato et al // Pediatrics. — V. 112. — №. 5 November.



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Разрешен детям, начиная с первого дня жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами
- ✓ Высокая терапевтическая эффективность, обусловленная оригинальной формулой препарата, сочетающей интерферон-α2b и антиоксиданты



Блокирует размножение вируса



Защищает здоровые клетки от заражения



Восстанавливает баланс иммунной системы