

Клинико-иммунологическое обоснование применения Лаферона и Протеклазида при лечении серозных менингитов у детей

И.Б. Ершова, Т.А. Гончарова, Н.П.Скородумова

Луганский государственный медицинский университет, Донецкий государственный медицинский университет

Инфекционные болезни нервной системы – одна из важных проблем клинической медицины. Удельный вес нейроинфекций в общей патологии нервной системы составляет 34-38% и, как свидетельствуют данные ряда исследователей, не имеет тенденции к снижению [1,3,4]. Частота вирусного менингита среди всех нейроинфекций колеблется от 6 до 18% [2,4]. ВОЗ отметила ежегодное увеличение числа зарегистрированных случаев менингитов и менигоэнцефалитов, коррелирующих с ростом общего количества вирусных заболеваний в мире. Чаще заболевают дети (75%).

Уточнение этиологии затруднено и обычно основывается на сочетании клинических признаков, свойственной той или иной вирусной инфекции, с данными эпидемиологического анализа и серологических исследований [5]. Трудности этиологической расшифровки вирусных менингитов связаны со сложностью специальных лабораторных исследований. Они характеризуются острым развитием гипертензионно-гидроцефального и менее выраженного менингеального синдрома, имеют обычно благоприятное течение, но довольно в большом проценте являются причиной формирования различных последствий: астенического синдрома, вегетососудистых нарушений, сопровождающихся упорными головными болями, изменениями АД, формированием эпилепсии и т.д. поэтому углубленное изучение клинико-иммунологических аспектов серозных менингитов с последующей коррекцией терапии крайне актуально.

Целью настоящей работы явилось изучение клинико-иммунологических особенностей вирусных менигоэнцефалитов у детей и обоснование рациональной иммуномодулирующей терапии.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 86 детей с серозным менингитом – менигоэнцефалитом. Возраст наблюдаемых детей был от 5 до 14 лет. Количество мальчиков и девочек достоверно не отличалось. Этиология болезни уточнена у 36 (41,86%) детей, из них у 11 (30,5%) заболевание вызвано вирусами герпеса, у 9 (25%) - цитомегаловирусом, у 8 (22,2%) - вирусами гриппа, парагриппа, 2 (5,5%) - аденовирусами, 3 (8,3%) энтеровирусами, 3 (8,3%) – вирусом кори.

В наблюдаемой группе детей с серозным менингитом заболевание реализовывалось 32 (88,89%) в среднетяжелой форме, у 3 (8,3%) – в тяжелой, у 1 (2,78%) детей отмечалась легкая форма болезни. Тяжесть клинического течения определялась выраженностью интоксикации и проявлением гипертензионного синдрома.

Состояние иммунной системы оценивали исследованием количества Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров в цитотоксическом тесте с моноклональными антителами (МА) CD-3⁺, CD-4⁺, CD-8⁺, CD-2⁺ [6]. Использовались коммерческие МА фирмы Ortho Diagnostic Systems Inc., (США). Изучался уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации в растворе полиэтилен гликоля [7]. Уровень иммуноглобулинов А, М, G определялся методом радиальной иммунодиффузии [8]. Оценка фагоцитарной активности нейтрофилов основывалась на изучении фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа.

Инструментальное исследование включало: эхо-энцефалографию, электроэнцефалографию, реоэнцефалографию.

Результаты и их обсуждение

Начало заболевания у всех больных было острым. На фоне общего благополучия появлялись головная боль у 49 (56,98%) больных, слабость тошнота рвота у 47 (54,7%), которая носила упорный характер. Температура повышалась до 38,9° – 40,0°С у 16 (18,6%) в начале это было единственным проявлением болезни), исчезал аппетит, иногда отмечались жалобы на ноющие боли в животе у 9,8% детей, в мышцах нижних конечностей у 7,4%, жидкий стул без патологических примесей 2-4 раза в сутки в течение 3-4 дней у 3 (3,45%) детей. Из-за сильных головных болей, высокой температуры, неукротимой

рвоты больные обращались за медицинской помощью в 33% на 1-й день болезни, на 2-3 день в 55% и в 12% позже 3-го дня с момента заболевания.

Отмечался подъем температуры тела. У 26 детей (30,2%) температура повышалась до 38,0°C, у 36 (41,86%) – 39,0°C, у 24 (27,9%) – 40,0°C. Длительность лихорадки широко варьировала. Так у 13 (15,12%) больных лихорадка сохранялась всего лишь в течение 2 дней, у 33 (38,37%) – в течение 3-5 суток, у 32 (37,2%) – 6-10 суток и у 10% - в течение 11-15 дней. У 43 (50%) – температура носила двухволновый характер. В общей сложности длительность лихорадочного периода была пропорциональна тяжести заболевания.

У всех больных были умеренно выраженные воспалительные изменения слизистой оболочки мягкого неба, дужек, миндалин, задней стенки глотки, У 46 (53,5%) количества имелись герпетические высыпания, которые сохранялись 5,7±0,1 дня. Пальпировались подчелюстные, подмышечные лимфатические узлы у 38 (44,19%) человек, исчезали на 2-ой неделе болезни.

Рвота наблюдалась у 85 (98,84%) больных, в том числе у 41 (47,67%) детей она была раза в сутки, у 34 (39,53%) - 4-6 раз, у 9 (10,4%) - более 6 раз в сутки. Одновременно с рвотой отмечались вялость, заторможенность. У 3 (3,49%) больных нарушалось сознание до сопора, у 1 (1,16%) - до комы, у 2 (2,32%) – оглушенности, у 16 (18,6%) — сомнодентности. У остальных 64 (74,4%) - сознание оставалось ясным. Продолжительность расстройства сознания колебалась от нескольких часов до 1 суток. Менингеальные симптомы появлялись с первых дней болезни и были выражены у большинства. В том числе ригидность мышц затылка наблюдалась у 79 (91,86%), симптом Кернига - у 40 (46,51%). Брудзинского верхний - у 53 (61,63%), нижний – у 15 (17,44%). Полный симптомокомплекс отмечен у 7 (8,14%) больных, гиперестезия - у 51 (59,3%), выбухание большого родничка и его напряжение - у 3 (3,49%) детей до года. У детей первого года жизни с большим постоянством обнаруживалась общая гипотония.

На фоне менингеальных симптомов у 5 больных (5,81%) выявлялись симптомы, указывающие на поражение вещества головного мозга: симптомы Зинского, Оппенгейма, Гордона, Россолимо. Определялся парез лицевого нерва (VII пара), у 3 (3,49%) сходящееся и расходящееся косоглазие (парез VI и III) черепномозговых нервов), оживление сухожильных рефлексов, птоз.

Большинство этих симптомов сохранялось кратковременно в течение -3 дней и полностью исчезали, не оставляя резидуальных явлений, что позволяло связать их с явлениями отека мозга, в связи с нейротоксикозом. Из них у 3 (3,49%) детей наблюдались судороги тонико-клонического характера. И вышеуказанная неврологическая симптоматика сохранялась до 25±1,2 дня.

У всех больных с тяжелой формой серозного менингита выявлялись вегетативные расстройства в виде красного дермографизма, лабильности пульса, потливости. У 9 (10,5%) детей имели место изменения на ЭКГ, выслушивался систолический шум в сердце.

Спинально-мозговая пункция проводилась в первые дни пребывания больных в стационаре, ликвор у всех детей был прозрачным и вытекал частыми каплями. При его исследовании цитоз от 0,4 до 2,0*10⁶/л. В мазках у 54 (62,8%) преобладали 2-е суток нейтрофилы, а далее у всех больных определялись лимфоциты. Не всегда наблюдался параллелизм между степенью выраженности менингеального синдрома и выраженностью воспалительных изменений в СМЖ. Содержание белка у 12 (13,95%) не менялось или было несколько повышенным. У 62 (72,1%) больных – снижалась. Концентрация сахара была в норме или слегка понижена у 47 (54,7%) детей.

Изменения в периферической крови у больных были однотипны:

В периферической крови в разгаре болезни выявлен лейкоцитоз – у 27 (31,4%), лейкопения у 26 (30,23%), у остальных – нормоцитоз. У 62 (72,09%) больных ускорена СОЭ до 18 – 22 мм/ч.

Исследование иммунного статуса показало, что у пациентов в остром периоде серозного менингита определяется достоверное увеличение уровня лейкоцитов, ЦИК и снижение содержания Т-супрессоров, IgA, выраженности активированного НСТ-теста и концентрации комплемента. Налицо дисбаланс иммунной системы с высоким риском формирования. У детей аутоиммунного процесса, свидетельством чего является дефицит Т-супрессорных клеток, избыток ЦИК и уменьшение содержания комплемента, возможно потребляемого в аутоиммунных реакциях (табл.1).

Противовирусную терапию начинали сразу после постановки диагноза. Лаферон получали 43 ребенка в дозе 50-100 тыс. МЕ/кг массы тела внутримышечно на протяжении 10-14 дней. Клиническая эффективность его представлена в таблице.

Параллельно с этиотропной терапией больным проводили патогенетическое и симптоматическое лечение.

Учитывая предыдущий опыт лечения вирусных менингоэнцефалитов, было установлено, что ранняя отмена противовирусного препарата может способствовать рецидиву заболевания. Поэтому после внутримышечного введения лаферона перорально назначался Протефлазид – препарат растительного происхождения, обладающий противовирусным, иммуномодулирующим эффектом, проявляющим адаптогенные свойства. Такая тактика дала возможность предупредить летальные исходы и тяжелые последствия заболевания.

Таблица 1

Иммунный статус детей, больных серозным менингоэнцефалитом в остром периоде заболевания

Показатели	Контроль	Серозный менингит
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	4,05±0,23	6,37±0,25
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	1,24±0,03	1,19±0,026
НСТ спонтанный, %	8,2±1,12	7,6±0,98
НСТ активированный, %	24,32±2,45	21,42±2,08
Комплемент, усл. ед.	45,0±5,0	34,0±4,4
Фагоцитоз, %	43,2±5,99	42,9±4,66
Т-лимфоциты (абс), *10 ⁹ /л	2,13±0,42	2,00±0,39
В-лимфоциты (абс), *10 ⁹ /л	0,43±0,08	0,40±0,066
Т-хелперы (абс), *10 ⁹ /л	1,41±0,06	1,22±0,04
Т-супрессоры (абс), *10 ⁹ /л	0,58±0,06	0,38±0,03
ЦИК, усл. ед.	186,25±14,32	226,1±12,94
IgA, г/л	1,28±0,10	1,04±0,15
IgM, г/л	1,04±0,06	0,98±0,036
IgJ, г/л	9,83±1,00	10,77±1,13

Не установлено ни одного случая апалического синдрома после перенесенного заболевания. Остаточные явления, которые сохранялись более 60 дней, имели место у 21 ребенка (24,41%), у 7 детей (10,46%) - мнестико-интеллектуальные расстройства, у них отмечалась утрата приобретенных навыков и знаний, обеднение речи, регресс поведения. У 6 детей (6,98%) оставались явления пареза конечностей и у 2 детей (2,33%) - гиперкинезы.

Таблица 2

Критерии эффективности лечения

Группы больных	С лафероном	Группа контроля
Токсоплазмоз	4,0±0,8*	6,0±1,1
Нарушение сознания	1,0±0,7	1,0±0,18
Головная боль	4,0±1,1	4,2±1,15
Менингеальный синдром	6,0±1,7	6,0±1,15
Локальная симптоматика	4,0±1,22	4,0±1,2
Судороги	1,0±0,1*	5,0±0,96
Рвота	2,0±0,7*	4,2±0,8
Температура	4,2±1,21	5,0±1,2
Нормализация крови	12,8±1,34	14,0±1,8
Санация ликвора	11,8±1,24	12,6±1,12
Наличие осложнений	13,2±1,7*	16,8±2,1

Исследование иммунного статуса показало восстановление большинства показателей, что отражено на рис. 1.

Нами установлено, что применение Протефлазида при долечивании больных с серозными менингоэнцефалитами способствовало предупреждению рецидивов и развитию тяжелых осложнений. Наличие свойств адаптогена дает возможность препарату облегчить и ускорить период реабилитации у детей.

Выводы:

1. Серозные менингиты у детей сопровождаются дисбалансом иммунологических показателей.
2. Использование Лаферона оказывает выраженный клинико-иммунологический эффект.

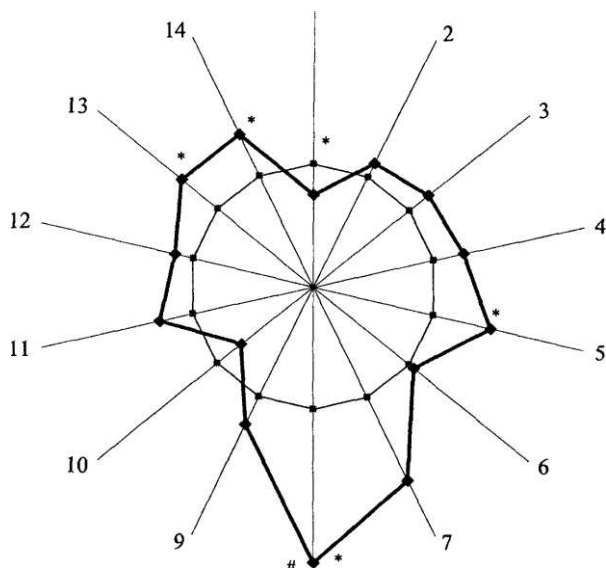


Рис. 1 Динамика иммунологических показателей больных серозным менингитом, подвергнутых комбинации традиционного лечения с лейкинфероном: 1-лейкоциты; 2 - лимфоциты; 3 - Т-клетки; 4 - Т-хелперы; 5 - Т-супрессоры; 6 - В-клетки; 7 - IgA; 8 - IgM; 9 -IgG; 10 - ЦИК; 11 - Фагоцитоз; 12 - НСТ спонтанный; 13 - НСТ активированный; 14 - комплемент; * - достоверность отличий от уровня нормы при $p < 0,05$; # - достоверная динамика показателя в сторону нормы при $p < 0,05$

3. Применение Протефлазида в периоде реабилитации предупреждает развитие рецидивов и ускоряет функциональную активность детей.

Л и т е р а т у р а

1. Абрикосова Н.Ю., Костюкова Н.Н. Этиологическая структура и эпидемиология гнойных менингитов новорожденных //Актуальные вопросы клинической микробиологии в неинфекционной клинике: Тез. II Всесо-юз. конф. - Барнаул, 1988. - С.80-82.
2. Архангельская Э.И., Змейкова Т.Г., Скубенко С.Ф. Этиология серозных менингитов:по материалам г. Омска //Вирусные инфекции: Респ. сб. науч. тр. /Свердловск. НИИ вирусных инфекций. - Свердловск, 1991. - С.45-47.
3. Басова Н.Н. Изучение групповой заболеваемости острым серозным менингитом // Сб. тр. Харьков. НИИ вакцин и сывороток. - Харьков, 1960.- Т. 26.- С.91-99.
4. Богданов И.Л., Гебеш В.В. Вирусные менингиты. - Киев: Здоровья, 1976. - 64 с.
5. Семенюк С.С., Секриеру Е.А. Особенности клинических проявлений энтеровирусной инфекции у детей, вызванной вирусами Коксаки тип В // Мед.курьер. - 1991. - № 5. - С.17-21.
6. Фролов В.М., Гайдаш И.С., Пересадин Н.А. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета //Лаборат. дело.-1989.- № 6.- С.71-72.
7. Фролов В.М., Рычнев В.Е., Бала М.А. Исследование циркулирующих иммунных комплексов: диагностическое и прогностическое значение // Лабораторное дело. - 1986. - № 3. - С. 159-161.
8. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by simple radial diffusion // Immunochemistry. - 1965. - № 1. - P. 235-254.