

Ефективність застосування ліпосомальної форми рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферон) у комплексній терапії серозних менінгітів вірусної етіології в дітей

Автори: С.О. КРАМАРЕВ, Л.О. ПАЛАТНА, О.В. ВИГОВСЬКА, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Н.В. ЧЕМЬОРКІНА, О.В. ГОЛОВАЧ, Міська дитяча клінічна інфекційна лікарня, м. Київ

Рубрики: Інфекційні захворювання, Педіатрія/Неонатологія

Розділи: Довідник фахівця

Серозні менінгіти (СМ) є поширеним ураженням центральної нервової системи. Діти та підлітки складають 65–78 % серед хворих на СМ [1]. На СМ припадає близько 60 % усіх інфекційних захворювань нервової системи [1, 3, 11]. Понад половину з них — ентеровірусної та паротитної етіології [4]. У період сезонного підвищення захворюваності частота виявлення ентеровірусних менінгітів складає 80–95 % [3, 6, 11]. Відомо, що СМ у 75 % випадків зустрічаються у дітей віком понад 5 років, але сьогодні спостерігається збільшення частоти СМ у дітей віком до 3 років [1, 5, 11].

У зв'язку з покращенням діагностичних методів верифікації збудників доведено, що в етіологічній структурі СМ, крім ентеровірусів, вірусу паротиту, мають значення віруси краснухи, кору, сімейства герпесу, гарячки Західного Нілу, арбовіруси [1, 10].

У більшості випадків СМ мають сприятливий перебіг, але надалі, упродовж 2 і більше років, практично здоровими можна вважати тільки 38–40 % дітей. В інших дітей формуються залишкові явища з боку нервової системи: церебрастенічний, гіпертензивний синдроми, невротичні стани, гіпоталамічні дисфункції, вогнищева мікросимптоматика, епілепсія [2, 3, 5].

Захворюваність на СМ залежить від багатьох факторів: стану імунітету, генетичних факторів, преморбідного фону, індексу контагіозності інфекційного захворювання [1, 5].

У розвитку серозного запалення м'яких мозкових оболонок мають значення біологічні властивості мікроорганізмів і характер імунних реакцій макроорганізму. Так, нейрамінідаза збудника має важливе значення для розвитку серозного менінгіту, оскільки вона розщеплює сахаридні групи білкових молекул γ - та β -інтерферонів й останні перестають мати специфічні властивості, стають «дефектними» і не прикріплюються до інтерферонових рецепторів. Вірус паротиту також може викликати інтратекальне запалення, що підтверджується виявленням високого титру антигенів у лікворі, відсутністю імунних комплексів у слині, крові й зниженням γ - та β -інтерферону в лікворі та крові [7, 8].

На сьогодні в літературі існує думка про гетерогенність імунної відповіді при серозних вірусних менінгітах стосовно двох її форм — клітинної та гуморальної. При зустрічі організму з вірусним антигеном найбільш швидкою реакцією є продукція інтерферону (ІФН), що формує захисний бар'єр на шляху вірусів набагато раніше, ніж специфічні захисні реакції імунної системи. Інтерферон стимулює клітинну резистентність, роблячи клітини непридатними для розмноження вірусів. ІФН активує макрофаги, природні кілери (NK) — клітини, що надалі синтезують γ -інтерферон, інтерлейкіни; це приводить до того, що макрофаги та NK-клітини набувають здатність викликати лізис вірусінфікованих клітин [3, 8].

В.П. Молочний та співавт. (2007) встановили, що розвиток менінгіту в дітей пов'язаний з порушенням цитокинового балансу. При цьому у хворих спостерігається посилення продукції прозапальних (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8) і зменшення продукції протизапальних цитокинів (ІЛ-4) [3]. Під час розвитку адекватної клітинної відповіді при СМ необхідна достатня стимуляція синтезу ІФН- γ та протизапальних монокінів фактора некрозу пухлини α та ІЛ-1 [8].

У літературі наводяться дані про ефективність використання інтерферонів у комплексній терапії серозних менінгітів. Н.П. Купріна та співавт. (2002) [2] досліджували клініко-імунологічні особливості серозних менінгітів ентеровірусної етіології й показали, що в гострий період захворювання відмічається супресія Т-залежних імунних реакцій із пригніченням Т-лімфоцитів (CD3) та їх активності, Т-хелперів (CD4), Т-супресорів (CD8), а також селективна недостатність В-

клітин (CD20) із дисбалансом метаболічної активності фагоцитів. Авторами був виявлений значний дисбаланс асоціативних зв'язків між цими показниками в гострий період серозного менінгіту, мали місце міцні загальні взаємопов'язані реакції організму з найбільшими порушеннями з боку імунної системи. Ці зміни зберігалися також при зменшенні клінічної симптоматики. До комплексної терапії таких хворих був включений рекомбінантний інтерферон альфа-2b. При призначенні ІФН вірогідно підвищилась кількість Т-лімфоцитів, Т-хелперів, В-клітин, ІgМ. Призначення інтерферонів для лікування ентеровірусних серозних менінгітів дає виражений позитивний ефект, полегшує перебіг гострого періоду хвороби, зменшує кількість резидуальних явищ і скорочує строки нормалізації лабораторних показників (імунологічних, гематологічних, лікворологічних) [2] . Н.П. Купріна та співавт. (2005) у гострому періоді серозних менінгітів у дітей спостерігали виражені імунологічні порушення: пригнічення клітин CD3, CD4, CD8, CD20. Автори проводили дослідження з вивчення ефективності в дітей із серозними менінгітами вірусної етіології рекомбінантного інтерферону альфа-2b та отримали позитивний ефект, який проявився тим, що скоротилися тривалість інтоксикації, головного болю, блювоти, кількість резидуальних порушень і строки нормалізації лабораторних показників [2] .

Цілі дослідження:

1. Аналіз особливостей сучасного клінічного перебігу серозних менінгітів у дітей.
2. Вивчення клінічної ефективності та безпечності ліпосомальної форми рекомбінантного інтерферону альфа-2b — Ліпоферону.

Методи дослідження:

1. Загальний аналіз крові та сечі.
2. Аналіз спинномозкової рідини.
3. Для ідентифікації збудника СМ проводили вірусологічні та імунологічні (ПЛР, ІФА) дослідження фекалій, носоглоткових змивів та спинномозкової рідини.
4. Для виключення бактеріальної природи менінгітів проводили бактеріологічний посів мазків із носоглотки, крові, ліквору на виявлення найбільш частих збудників бактеріальних менінгітів (*N.meningitis*, *Str.pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*).
5. Інструментальні дослідження (ЕКГ, доплерографія судин головного мозку) — за показаннями.

Нами вивчені клінічні особливості серозних менінгітів у 25 дітей віком від 2 років 3 міс. до 16,5 року, які перебували на стаціонарному лікуванні в Київській міській дитячій клінічній інфекційній лікарні за період із червня 2007 року по квітень 2008 року. Серед дітей переважали хлопчики (72 %), дівчаток було 28 %. Дітей віком понад 10 років було 80 %, від 7 до 10 років — 16 %, від 1 до 3 років — 4 %. Серед захворілих не було дітей до 1 року та віком від 3 до 7 років. Отже, переважали діти шкільного віку (96 %). Дітей дошкільного віку було лише 4 %.

У 18 дітей із серозними менінгітами була встановлена ентеровірусна етіологія захворювання. У 5 дітей встановлено аденовірусну етіологію захворювання. У 2 дітей етіологія серозного менінгіту не була розшифрована.

60 % дітей були госпіталізовані на 1-шу — 3-тю добу від початку захворювання, 40 % хворих були госпіталізовані пізно (на 4–10-ту добу від початку хвороби).

У всіх дітей захворювання розпочиналося гостро, із загальноінфекційного синдрому, що проявлявся підвищенням температури тіла, головним болем, блюванням та порушенням загального стану у вигляді кволості, сонливості, зниження апетиту, у деякого — рухового неспокою.

У 48 % дітей температура тіла була фебрильною з першого дня захворювання, у 32 % хворих — субфебрильною, а у 20 % залишалася в межах норми. Але у 3 дітей, у яких при надходженні до стаціонару гарячки не реєструвалося, відзначено підвищення температури тіла в динаміці захворювання. Тривалість гарячки у хворих становила: 2 дні — у 34,8 %, 3 дні — у 26,1 %, 5 днів — у 4,4 %, 6 днів — у 13 %, 8–10 днів — у 21,7 %. У середньому тривалість гарячки становила $4,20 \pm 0,64$ дня.

Постійною ознакою, що була відзначена у всіх хворих, був головний біль, який локалізувався в основному в лобно-скроневій ділянці. Помірно вираженої інтенсивності головний біль відмічався у 68 % дітей, значної інтенсивності — у 32 % пацієнтів. Тривалість головного болю у хворих складала: 1 день — у 28 %, 2 дні — у 16 %, 3 дні — у 20 %, 4 дні — у 24 %, 5 днів — у 8 %, 10 днів — у 4 %. У середньому головний біль тривав $2,96 \pm 0,40$ дня. Разом із головним болем у 20 % хворих спостерігалось запаморочення, у 8 % дітей розвинувся набряк головного мозку та

судоми. Блювання спостерігалось у 92 % хворих та у 8 % пацієнтів було відсутнім. Невпинне блювання відмічалось у 8,7 % дітей; 6-разове — у 4,4 % хворих; 4–5-разове — у 30,4 % пацієнтів, 2–3-разове — у 56,5 % дітей. Тривалість блювання становила: 1 день — у 52,2 %, 2 дні — у 26,1 %, 3 дні — у 17,4 %, 4 дні — у 4,3 % дітей. Середня тривалість блювання складала $1,74 \pm 0,19$ дня. У 20 % хворих спостерігалися позитивні симптоми натягу, біль у м'язах, біль по ходу нервових стовбурів.

Менінгеальний синдром при надходженні до стаціонару відмічався не у всіх хворих і не з першого дня від початку захворювання, у зв'язку з чим лише 32 % пацієнтів були направлені до стаціонару із діагнозом: «менінгіт?». 68 % хворих госпіталізувалися до стаціонару із діагнозами: «ГРВІ, синдром менінгізму», «ГРВІ, синдром нейротоксикозу». Двоє дітей (8 %) були направлені із діагнозом: «лакунарна ангіна, ацетонемічний синдром».

У стаціонарі менінгеальний синдром виявлявся у 88 % хворих, із них у 60 % пацієнтів він був помірно вираженим, у 28 % дітей — слабо вираженим. Менінгеальний синдром характеризувався дисоціацією менінгеальних симптомів, тобто виявлялися ригідність м'язів потилиці, верхній симптом Брудзинського, а симптом Керніга, середній та нижній симптом Брудзинського були слабо вираженими або відсутніми.

У 12 % пацієнтів менінгеальні симптоми при надходженні до стаціонару були відсутніми, і діагноз менінгіту не був установлений, але надалі в них наростали загальноомозкові симптоми, з'явилися менінгеальні симптоми, у зв'язку з чим була проведена діагностична спинномозкова пункція й підтверджений діагноз менінгіту. Тривалість менінгеального синдрому була наступною: 2 дні — у 56 %, 3 дні — у 20 %, 4 дні — у 4 %, 5 днів — у 8 %, 7 днів — у 4 %, 10 днів — у 8 % дітей. У середньому тривалість менінгеального синдрому складала $3,36 \pm 0,47$ дня.

Вогнищевої симптоматики в жодної дитини зареєстровано не було.

У 92 % хворих захворювання перебігало в середньотяжкій формі, у 8 % дітей — у тяжкій.

При дослідженні спинномозкової рідини в обстежуваній групі дітей ліквор мав наступні особливості: у 64 % пацієнтів був опалесцюючим, витікав через голку частими краплями, у 36 % дітей — прозорий. При мікроскопічному дослідженні визначались два варіанти запальних змін у лікворі: у 64 % дітей спостерігалось збільшення білка (протеїнорагія) від 0,43 до 1 г/л, плеоцитоз становив від $180 \cdot 10^6$ /л до $640 \cdot 10^6$ /л з переважанням лімфоцитів (80–95 %).

У 24 % хворих спостерігався другий варіант змін у лікворі, що характеризувався плеоцитозом змішаного характеру, кількість лімфоцитів становила 60–70 %. У 12 % пацієнтів у лікворі на початку захворювання переважали нейтрофіли (60–70 %), і ці хворі викликали сумнів, чи не пропускаємо ми гнійний менінгіт. У середньому санація ліквору у хворих наставала на $13,6 \pm 1,0$ дня.

У 12 % хворих спостерігалися диспептичні розлади.

При дослідженні серцево-судинної системи в деяких дітей визначалися такі зміни, як тахікардія, приглушеність серцевих тонів, на ЕКГ — помірні обмінні зміни в міокарді.

Показники загального аналізу крові у хворих на серозні менінгіти не виявляли суттєвих змін. У 36 % хворих на початку захворювання зустрічався помірно виражений лейкоцитоз — до $12,4\text{--}17 \cdot 10^9$ /л, у 48 % дітей відмічався помірний нейтрофіліоз із зсувом вліво, ШОЕ була нормальною у 88 % дітей та помірно прискореною лише у 12 % (до 20 мм/год).

Лікування дітей, хворих на серозні менінгіти, проводилося згідно з Протоколами діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей (Наказ МОЗ України від 09.07.2004 р. № 354). Враховуючи позитивний досвід застосування препаратів інтерферону, наведений у літературі, частині дітей до комплексної терапії захворювання був уключений препарат рекомбінантного інтерферону альфа-2b (ліпосомальна форма) — Ліпоферон.

Всі діти методом рандомізації були розподілені на дві групи. До 1-ї групи увійшли 15 пацієнтів, які отримували антибактеріальну, патогенетичну та симптоматичну терапію.

2-гу групу склали 10 дітей, які разом зі стандартною терапією отримували препарат Ліпоферон. Серед дітей 1-ї групи хлопчиків було 86,7 %, дівчаток — 13,3 %. Дітей віком понад 10 років — 80 %, від 7 до 10 років — 13,3 %, від 1 до 3 років — 6,7 %. У 2-й групі хворих хлопчиків та дівчаток було по 50 %. 80 % дітей були віком понад 10 років та 20 % — від 7 до 10 років. Суттєвих відмінностей у розподілі хворих за віком, статтю серед 1-ї та 2-ї групи не було.

Схема призначення Ліпоферону

Ліпоферон призначали перорально. Дозу препарату визначали з розрахунку 1 млн МО/м² площі тіла. Ліпоферон призначався:

- діти віком до 1 року — 250 тис. МО;
- діти віком від 1 до 3 років — 500 тис. МО;
- діти віком від 3 до 10 років — 500 тис. — 1 млн МО;
- діти віком від 10 до 15 років — 1–1,5 млн МО;
- діти віком понад 15 років — 1,5 млн МО.

Кратність введення становила 2 рази на добу з інтервалом 12 годин. Тривалість курсу лікування складала 5–7 днів.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою MS Excel 2003. Визначались середні показники (t-тест Student) та стандартні відхилення ($M \pm SD$). Різницю частот визначали за методом оцінки різниці між частотами появи ознаки в окремих серіях спостереження, статистично вірогідною вважали різницю при $p < 0,05$.

Оцінку ефективності лікування проводили на підставі дослідження динаміки основних клінічних симптомів, що відображена у табл. 1.

Таблиця 1. Динаміка основних клінічних симптомів серозного менінгіту в дітей 1-ї ($n = 15$) та 2-ї ($n = 10$) груп (абсолютна кількість хворих дітей, у яких виявлявся клінічний симптом)

Клінічні симптоми	При госпіталізації		2-й день від початку лікування		3-й день від початку лікування		5–7-й день від початку лікування	
	1-ша група	2-га група	1-ша група	2-га група	1-ша група	2-га група	1-ша група	2-га група
Загальна слабкість	7	5	4	2	4	0*	1**	0*
В'ялість	6	4	6	3	5	0*	5	0**
Зниження апетиту	5	3	5	1	4	0*	2	0
Анорексія	2	1	2	0	1	0	1	0
Лихоманка	10	5	8	1**	4**	0**	2**	0*
Головний біль	15	10	14	7	12	4*	4**	0*
Блювання	13	7	10	1**	5**	0**	2**	0*
Менінгеальний синдром	13	9	13	8	12	3**	4**	1**

Примітки: * – P_1 – вірогідність різниці між показниками у дітей першої і другої групи; ** – P_2 – вірогідність різниці між показниками першої групи у динаміці захворювання; * – P_3 – вірогідність різниці між показниками другої групи у динаміці захворювання.

Із даних, наведених у табл. 2, видно, що при госпіталізації вірогідної різниці в частоті основних клінічних симптомів у групах зареєстровано не було ($p > 0,05$), що свідчить про репрезентативність наведених груп за діагнозом. При обстеженні на другий день від початку терапії у дітей 1-ї групи тривали менінгеальний синдром, зниження апетиту, відсутність апетиту, відмічена деяка тенденція до зменшення виявлення інтоксикаційного синдрому у вигляді загальної слабкості та в'ялості, гарячки, блювання ($p > 0,05$). У хворих 2-ї групи зареєстровано вірогідне зменшення виявлення гарячки і блювання ($p < 0,05$). З боку інших клінічних симптомів відмічено позитивну динаміку до зменшення виявлення їх у дітей 2-ї групи на 2-гу добу від початку терапії ($p > 0,05$). Між дітьми 1-ї та 2-ї груп у цей термін також відзначено вірогідну різницю таких симптомів, як гарячка та блювання ($p < 0,05$). Всі інші симптоми мали тенденцію до швидшого зникнення у хворих 2-ї групи порівняно з першою ($p > 0,05$). Під час дослідження на 3-й день від початку лікування в пацієнтів 1-ї групи реєстрували вірогідне зменшення виявлення таких клінічних симптомів, як гарячка і блювання ($p < 0,05$). Всі інші клінічні симптоми у хворих цієї групи зберігалися, але спостерігалася тенденція до зменшення частоти їх виявлення ($p > 0,05$). У хворих 2-ї групи у цей термін не виявлявся інтоксикаційний синдром — загальна слабкість, млявість, зниження апетиту, гарячка ($p < 0,05$). Також у цих дітей було відсутнє блювання ($p < 0,05$) та мало місце вірогідне зменшення частоти виявлення менінгеального синдрому й головного болю ($p < 0,05$). На 3-й день від початку терапії зареєстровано вірогідну різницю між частотою виявлення основних клінічних симптомів: загальноомозкового, менінгеального та інтоксикаційного у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп ($p < 0,05$). У динаміці захворювання — на 5–7-й день від початку терапії — у дітей 1-ї групи зареєстровано збереження клінічних симптомів серозного менінгіту ($p > 0,05$), а в дітей 2-ї групи були відсутні всі клінічні симптоми захворювання, за винятком збереження в 1 дитини із тяжкою формою серозного менінгіту менінгеального синдрому. Відмічена вірогідна різниця в частоті виявлення основних клінічних симптомів у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Показники спинномозкової рідини у дітей із серозними менінгітами в динаміці захворювання (M ± m)

Показник	Перше дослідження		Повторне дослідження	
	1-ша група, n = 15	2-га група, n = 10	1-ша група, n = 15	2-га група, n = 10
Білок	0,59 ± 0,09	0,48 ± 0,06	0,27 ± 0,02*	0,25 ± 0,02*
Цитоз	205,8 ± 50,9	315,5 ± 134,0	21,08 ± 4,75*	22,10 ± 5,88*

Примітка: * – різниця між показниками в динаміці захворювання вірогідна (p < 0,05).

Основним критерієм видужання пацієнтів із СМ була нормалізація показників спинномозкової рідини. У табл. 2 наведені середні показники спинномозкової рідини у хворих на серозні менінгіти 1-ї та 2-ї груп при першому та повторному дослідженні.

Із наведених даних видно, що при першому дослідженні у всіх дітей 1-ї та 2-ї груп мали місце протеїнорагія та плеоцитоз. При повторному дослідженні у дітей 1-ї та 2-ї груп виявлено вірогідне зменшення кількості клітин та нормалізацію рівня білка в лікворі після проведеного лікування, але вірогідної різниці при повторному дослідженні в дітей 1-ї та 2-ї груп виявлено не було (p > 0,05).

У табл. 3 наведені дані щодо швидкості нормалізації показників спинномозкової рідини при різних методах лікування.

Таблиця 3. Швидкість нормалізації показників спинномозкової рідини у дітей із серозним менінгітом при різних методах лікування (абсолютна кількість хворих дітей, у яких виявлявся клінічний симптом)

Показник (підвищений рівень порівняно з нормою)	Перше дослідження		Повторне дослідження	
	1-ша група, n = 15	2-га група, n = 10	1-ша група, n = 15	2-га група, n = 10
Білок, г/л	15	10	4	0*
Реакція Панді	15	10	3	0*
Цитоз	15	10	6	3

Примітка: * – вірогідність різниці між показниками у дітей 1-ї і 2-ї груп (p < 0,05).

При порівнянні строків санації спинномозкової рідини при різних методах лікування відзначено, що її санація (зменшення плеоцитозу та нормалізація рівня білка в лікворі) спостерігалася швидше у хворих, які отримували Ліпоферон (p < 0,05). Також мала місце тенденція до більш швидкої нормалізації рівня клітин у спинномозковій рідині в дітей основної групи.

Під час проведення клінічного дослідження небажаних побічних ефектів у групі дітей, які отримували Ліпоферон, виявлено не було.

Висновки

1. Включення препарату Ліпоферон до комплексної терапії серозних менінгітів у дітей підвищує ефективність лікування останніх та прискорює видужання хворих.
2. Препарат Ліпоферон є безпечним і може бути рекомендований для включення до комплексної терапії серозних менінгітів вірусної етіології у дітей.