

**УДК 616.831.9-002:616-053.2**

## **ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФУНДАМЕНТ ОБОСНОВАНИЯ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С МЕНИНГИТОМ**

**И.Б. Ершова, А.А. Мочалова, А.В. Кузнецов., С.Н. Черкасова,  
Т.Ф. Осипова, Л.М. Осичнюк**

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»,  
г. Луганск, Украина

**Peculiarities of the immune response as a foundation pathogenetic substantiation of immune rehabilitation children suffering from meningitis**

**Yershova I.B., Mochalova A.A., Kuznetsov A.V., Cherkasova S.N., Osipova T.F., Osich-nyuk L.M.**

**Summary.** The purpose of this study was to investigate the diagnostic and prognostic information content of interleukin-6 (IL-6) and neuron-specific enolase (NSE), possible links with the reactivity of immunocompetent cells (ICC) in children in the first year of life suffering from meningitis, and on the basis of the data to develop indications for prescribing Gropirinozin as a powerful initiator of cytokine responses. We observed 80 children of the first year of life based on clinical and laboratory findings in 38 (47.5%) of them identified meningitis caused by Gram negative microflora and 19 (23.75%) - Gram positive. The etiologic factor in 23 (28.75%) children has not been identified. We observed in infants four types of immune response that was characterized by different functional activity of lymphocytes and the level of cytokines. Differentiate prescribing of Gropirinozin in cases initially relatively low levels of cytokines contributed to accelerating the recovery of clinical and immunological parameters, prevention of complications and mortality.

**KEYWORDS:** meningitis, children of the first year of life, immune rehabilitation.

**Особенности иммунного ответа как патогенетический фундамент обоснования иммунореабилитации детей с менингитом**

**Ершова И.Б., Мочалова Г.А., Кузнецов А.В., Черкасова С.Н., Осипова Т.Ф., Осичнюк Л.Н.**

**ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Луганск, Украина**

**Резюме.** Целью исследования было изучение диагностической и прогностической информативности содержания интерлейкина-6 (ИЛ-6) и нейроспецифической энлазы (НПЭ), возможных взаимосвязей с реактивностью иммунокомпетентных клеток (ИКК) у детей первого года жизни, больных менингитом, и на основании полученных данных разработка показаний для назначения гропринозина, как мощного инициатора цитокиновых реакций. Под наблюдением находилось 80 детей первого года жизни. На основании клинических и лабораторных исследований у 38 (47,5%) из них выявлено менингит, обусловленный грамотрицательной флорой, у 19 (23,75%) - грамположительной. У 23 (28,75%) детей этиологический фактор не идентифицирован. При менингите у детей первого года жизни наблюдались 4 типа иммунного ответа, которые характеризовались разной функциональной активностью лимфоцитов и уровнем цитокинов. Дифференцированное использование гропринозина в случаях низкого содержания цитокинов способствовало ускорению восстановления клинико-иммунологических показателей, профилактике осложнений и летальности.

**Ключевые слова:** менингит, дети первого года жизни, иммунореабилитация.

**Адрес для корреспонденции:**

**Ершова Ирина Борисовна** – проф., д.м.н., зав.кафедрой педиатрии с детскими инфекциями Луганского государственного медицинского университета; 91000, г. Луганск, к В. Якира, 8-Б; тел./факс. (0642) 41-81-71; e-mail: irina-ershova@mail.ru

Ранее высказывались мнения на основании отдельных клинических наблюдений о существовании типов иммунной реактивности у человека, которые определяют многообразие клинических проявлений одной и той же инфекционной нозологии. Актуальность такого подхода несомненно необходима при изучении иммунопатогенеза различных инфекционных заболеваний у детей, в частности при менингите [1,2,3,4].

В клинической иммунологии давно и с успехом применяется реакция бласт-трансформации лимфоцитов (РБТЛ) на фитогемагглютинин (ФГА) для интегративной оценки реактивности иммунокомпетентных клеток (ИКК). Угнетение реактивности ИКК в ФГА-РБТЛ у инфицированных вирусами людей и животных считают проявлением неспецифической иммуносупрессии (НИС), как основы для суперинфекции и развития вторичных иммунодефицитов. Такие вопросы, как: является ли гипореактивность Т-лимфоцитов обязательным звеном патогенеза менингита и имеется ли зависимость с уровнем важнейших гуморальных факторов иммунной защиты, требуют дальнейшего изучения.

Одним из перспективных направлений современной клинической иммунологии является использование цитокинов и нейроспецифических ферментов в качестве маркеров воспалительных процессов в ЦНС.

Увеличение уровней интерлейкина-6 (ИЛ-6) и нейроспецифической энолазы (НСЕ) обусловлено особенностями их участия в воспалительных иммунологических реакциях организма. При выбросе биологически активных цитокинов происходит быстрое и, в отдельных случаях, неконтролируемое развитие воспалительных реакций ЦНС, что определяет нарушение ликвородинамики, затруднение резорбции спинномозговой жидкости.

Иницируя процессы, приводящие к повышению проницаемости клеточных мембран, гибели нейронов и глиальных клеток вследствие некроза и/или апоптоза, НСЕ и ИЛ-6 способствуют попаданию в системный кровоток мозговых антигенов, стимулирующих иммунную систему на выработку аутомозговых антител. В свою очередь, антигенная стимуляция приводит к повышению выброса цитокинов. Это обуславливает длительное сохранение их высокого уровня в сыворотке крови и ликворе.

Нам не удалось обнаружить результатов изучения уровней и взаимосвязи содержания ИЛ-6 и НСЕ при менингите у детей. Кроме того, исследование уровня противовоспалительных цитокинов расширяет возможности комплекса лабораторных тестов для изучения тяжести поражения ЦНС, объективного контроля за эффективностью проводимой терапии и целенаправленного назначения иммунотропных препаратов.

У детей первого года жизни несовершенство и быстрая истощаемость адаптационно-приспособительных меха-

низмов обуславливают наиболее тяжелое течение инфекционного процесса [4,5,6,7]. По этой причине нас заинтересовала именно эта возрастная группа детей.

Целью настоящего исследования явилось изучение диагностической и прогностической информативности содержания НСЕ и ИЛ-6, возможных взаимосвязей с реактивностью ИКК у детей первого года жизни больных менингитом и на основе полученных данных разработка показаний для назначения гропринозина, как мощного инициатора цитокиновых реакций.

Для достижения поставленной цели нами решались следующие задачи: 1. Определение содержания НСЕ и ИЛ-6 в ликворе детей с менингитом. 2. Изучение реактивности ИКК в РБТЛ с ФГА при менингите у детей. 3. Выявление взаимосвязи между уровнем цитокинов в ликворе, реактивностью ИКК и клиническими проявлениями болезни. 4. Разработка дополнительных критериев отмены антибактериальных средств. 5. Разработка рациональной иммуномодулирующей терапии.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находилось 80 детей первого года жизни. На основании клинических и лабораторных исследований у 38 (47,5%) из них выявлен менингит, обусловленный грамотрицательной флорой, у 19 (23,75%) - грамположительной. У 23 (28,75%) детей этиологический фактор не идентифицирован. Всем больным проведено инструментальное, клинко-иммунологическое и бактериологическое обследование.

Исследование ликвора и крови проводили дважды – при поступлении (острая фаза) и накануне выписки (реконвалесценция).

Определение уровней НСЕ и ИЛ-6 проводили на базе иммунологической лаборатории кафедры педиатрии Луганского государственного медицинского университета. Уровень НСЕ в ликворе выявляли ИФА методом "DELPIA" с помощью реактивов Хоффман Ла Рош (Швейцария). Определение концентрации ИЛ-6 в ликворе проводили с использованием иммуноферментных тест-систем НПО "Протеиновый контур" (г.Санкт-Петербург). РБТЛ ставили в культурах цельной крови с использованием морфологического метода учета результатов. Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием  $\chi^2$  и U-критерия Мантла-Уитни методом компьютерной обработки.

**Результаты и их обсуждение.** При анализе данных ФГА-РБТЛ была выявлена вариабельность динамики реакции, заключающейся в неодинаковой выраженности и временных различиях развития супрессии пролиферативного ответа Т-лимфоцитов на ФГА. Дети были поделены на группы в зависимости от типа иммунного ответа (табл.1).

Таблица 1  
Показатели бласттрансформации лимфоцитов с ФГА у детей первого года жизни

Типы иммунной реактивности	Количество детей	При поступлении	При выписке
		% бластных форм	
I	33	73,7±1,4	75,2±1,9
II	18	34,9±2,8	72,0±1,9
III	19	70,4±1,7	37,5±3,4
IV	10	41,7±3,2	41,8±1,8
Здоровые дети	32	75,8±2,8	

Иммунный ответ (ИО) у 33 (41,25%) детей характеризовался достаточно высокими значениями ФГА-РБТЛ в оба срока обследования (I вариант ИО). У 18 (22,5%) – супрессией реакции только в острый период заболевания – «ранняя» НИС (II), у 19 (23,75%) – супрессией ФГА-РБТЛ только в период выздоровления – «поздняя» НИС (III), у 10 (12,5%) – угнетением ответа Т- лимфоцитов в оба срока обследования – «продолжительная» НИС (IV).

При изучении уровней НСЕ и ИЛ-6 в ликворе детей больных менингитом была замечена существенная разница полученных результатов в зависимости от этиологического фактора болезни. Нами были получены следующие результаты (табл.2).

Таблица 2  
Содержание НСЕ и ИЛ-6 в ликворе детей с менингитом (острый период)

Этиологический фактор, %	ИЛ-6, пкг/мл	НСЕ, нг/мл
Грамположительный, 19 (23,75%)	15000±2800	29,8±3,46
Грамотрицательный, 38 (47,5%)	21000±2100	37,7±4,1
Неуточнённый, 23 (28,75%)	18600±3070	32,9±2,8
Нормативные показатели	120±20	8,4±2,1

При менингитах, вызванных грамотрицательной флорой, уровни НСЕ и ИЛ-6 были достоверно выше, чем при грамположительной.

Установлена коррелятивная связь между уровнем ИЛ-6, НСЕ и реактивностью ИКК в ФГА-РБТЛ: сравнительно высокие концентрации цитокинов при I и III типах, сопряженных с высоким ответом на ФГА и низкие – у детей с манифестацией «ранней» супрессии реактивности лимфоцитов (II и IV типы ИО).

Исследование ИЛ-6 показало снижение его уровня у детей с IV типом ИО как в острый период, так и при выписке по сравнению со всеми остальными типами.

У 20 (71,4%) детей со II и IV типом ИО менингит сопровождался различными осложнениями и остаточными явлениями. Из них у 4-х (44,4%) со II типом ИО, получающих традиционную терапию менингит осложнялся венитрикулитом, который был диагностирован на основании нейросонографического исследования при минимальных клинических проявлениях. При этом в первые 5 суток болезни уровни ИЛ-6 и НСЕ были незначительно повышены (506±19,6 пкг/мл и 14,1±2,5 нг/мл соответственно),

тогда как на 14-е сутки болезни превышали значения других детей и составляли соответственно: 24727±2921 пкг/мл и 41,9±4,8 нг/мл. Аналогичная динамика цитокинов наблюдалась и у других детей с остаточными явлениями. Это может свидетельствовать о позднем включении иммунореактивных процессов и более медленном восстановлении целостности поврежденных клеточных мембран, а также интегративной деятельности ЦНС. Назначение специфической антибиотикотерапии в дозах, превышающих традиционные в 1,5-2 раза, позволило добиться разрешения воспалительного процесса и снижения уровня цитокинов почти в два раза. Видимо, сохранение к 10-м суткам заболевания высокого уровня цитокинов и НСЕ при минимальных клинических проявлений, можно считать неблагоприятным прогностическим признаком, требующим продолжения курса антибиотикотерапии.

У всех детей с IV типом ИО при назначении традиционной терапии менингит сопровождался осложнениями, у 2-х из них заболевание закончилось летальным исходом.

В связи с изложенным, актуальным является поиск эффективных схем дифференцированного применения препаратов, обладающих иммуностимулирующим действием. Наш взгляд, наиболее оптимальным у детей со II и IV типом ИО является использование гропринозина (таблетки, 500 мг), который, с одной стороны, оказывает иммуностимулирующее действие, с другой, подавляет репродукцию вирусов и бактерий.

Механизм действия препарата заключается в модуляции клеточного и стимуляции гуморального звена иммунного ответа путём: увеличения продукции лимфокинов; стимуляции процессов фагоцитоза и иных клеточных и гуморальных факторов защиты организма; стимуляции дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, что ведёт к усилению активности иммуноцитов, а также увеличению синтеза иммуноглобулинов различных классов; активации синтеза эндогенного интерферона и ингибирования синтеза вирусной РНК и ДНК.

У 14 (50,0%) из наблюдаемых детей II и IV группы мы использовали иммуномодулятор гропринозин (по 50 мг/кг/сут в течение 10 дней). Применение препарата в комплексе с антибактериальной и иной общепринятой терапией положительно сказывалось на динамике обратного развития клинических и лабораторных показателей: на 1,5- 2 дня раньше, чем в контрольной группе, нормализовывалась температура, исчезали признаки интоксикации, менингеальный симптомокомплекс и воспалительные изменения спинномозговой жидкости, что отражено в табл. 3.

Таблица 3  
**Влияние гропринозина на клинические показатели у больных менингитом детей с низким содержанием цитокинов**

Признаки	Группы детей	Не получающие гропринозин	Получающие гропринозин
Длительность лихорадки, (дн.)		9 - 14	7 - 10
Общемозговой синдром, (дн.)		7 - 10	6 - 8
Менингеальные знаки, (дн.)		10 - 12	8 - 10
Санация ликвора, (дн.)		15 - 20	13 - 17
Осложнения, %		100,0	21,4
Летальность, %		14,3	Нет

Таким образом, при менингите у детей первого года жизни наблюдались 4 типа иммунного ответа, характеризующиеся разной функциональной активностью лимфоцитов и уровнем цитокинов. Сохранение в ликворе к 10-му дню лечения высокого уровня этих противовоспалительных цитокинов может служить маркером воспалительного процесса и основанием для продолжения антибиотикотерапии.

Низкий уровень цитокинов и функциональной активности лимфоцитов, как и сверхвысокий их уровень на фоне функциональной гиперреактивности (в течение всего заболевания), свидетельствуют о несостоянии адекватного иммунного ответа на инфекционный процесс и являются неблагоприятными прогностическими признаками развития осложнений и летальных исходов.

Дифференцированное использование гропринозина в случаях исходно относительно низкого содержания цитокинов способствовало ускорению восстановления клинико-иммунологических показателей, профилактике осложнений и летальности.

## Литература

1. Джафарова К.А. Этиологическая структура гнойных менингитов детей // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010; 6 (4); 780-782.
2. Кожемяка А.И., Сиренко Т.В. Клініко - параклінічна характеристика менингіту у новонароджених // Педіатрія, акушерство та гінекологія. 1999;4; С.54-55.
3. Дашо М.Б. Особливості гнійного менингіту у дітей першого року життя" // Педіатрія, акушерство та гінекологія. 1999;4; 53-54.
4. Крамарев С.А. Подходы к антибиотикотерапии гнойных менингитов у детей //Сучасні інфекції. 2000; 84-89.
5. Коржинський Ю.С., Омельченко О.В., Голік Р.Г.Сучасна стратегія діагностики та лікування бактеріального менингіту у новонароджених дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія . 1999; 4; 55-56.
6. Руденко А.О., Муравська Л.В., Громашевська Л.Л. Клініко-біохімічні, генетичні та імунологічні особливості вірусних і вірусно-бактеріальних менинго-енцефалітів // Інфекційні хвороби. 1999; 2; 32-35.

7. Etiological diagnosis of acute bacterial meningitis in children / I. Narkeviciute, J. Bernatoniene, A. Mikelionyte et al // Scand. J. Infect. Dis. 2006; 9 (38); 782-787.

## References

1. Dzhafarova K.A. Etiologicheskaya struktura gnoynykh meningitov detey // Saratovskiy nauchno- meditsinskiy zhurnal. 2010; 6 (4); 780-782.
2. Kozhemyaka A.I., Sirenko T.V. Kliniko - paraklinichna charakteristika menin-gitu u novonarodzenikh // Pediatriya, akusherstvo ta ginekologiya. 1999;4; S.54-55.
3. Dasho M.B. Osoblivosti gniynogo meningitu u ditey pershogo roku zhit'tya" // Pediatriya, akusherstvo ta ginekologiya. 1999;4; 53-54.
4. Kramarev S.A. Podkhody k antibiotikoterapii gnoynykh meningitov u de-tey //Suchasni infektsii. 2000; 84-89.
5. Korzhinskiy Yu.S., Omelchenko O.V., Golik R.G.Suchasna strategiya diag-nostiki ta likuvannya bakterialnogo meningitu u novonarodzenikh ditey // Pediatriya, akusherstvo ta ginekologiya . 1999; 4; 55-56.
6. Rudenko A.O., Muravska L.V., Gromashevsk L.L. Kliniko-biokhimichni, ge-nitchni ta imunologichni osoblivosti virusnikh i virusno-baktervalnikh meningo-entsefalitiv // Infektsiyni khvorobi. 1999.;2; 32-35.
7. Etiological diagnosis of acute bacterial meningitis in children / I. Narkeviciute, J. Bernatoniene, A. Mikelionyte et al // Scand. J. Infect. Dis. 2006; 9 (38); 782-787.

## Сведения об авторах:

**Ершова Ирина Борисовна** – проф., д.м.н., зав.кафедрой педиатрии с детскими инфекциями Луганского государственного медицинского университета; 91000, г. Луганск, кв. Якира, 8-Б; тел./факс. (0642) 41-81-71; e-mail: irina-ershova@mail.ru

**Мочалова Анна Александровна** - к.м.н., ассистент каф. педиатрии с детскими инфекциями Луганского государственного медицинского университета; 91000, г. Луганск, кв. Якира, 8-Б; тел./факс. (0642) 41-81-71;

**Осипова Татьяна Фёдоровна** – к.м.н., доцент каф.педиатрии с детскими инфекциями Луганского государственного медицинского университета; 91000, г. Луганск, кв.Якира, 8-Б ; тел./факс. (0642) 41-81-71; e-mail: osypovatatyana@mail.ru

**Осичнюк Лилия Михайловна** - к.м.н., доцент каф.педиатрии с детскими инфекциями Луганского государственного медицинского университета; 91000, г.Луганск, кв. Якира, 8-Б ; тел./факс. (0642) 41-81-71;

© И.Б. Ершова, А.А. Мочалова, А.В. Кузнецов, С.Н. Черкасова, Т.Ф. Осипова, Л.М. Осичнюк, 2014