

Клинико-патогенетическое обоснование и эффективность применения внутривенного иммуноглобулина у детей с бактериальными гнойными менингитами

Т. Е. МАКАРОВА, В. П. МОЛОЧНЫЙ

Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения,
Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

В статье представлены данные об изучении эффективности использования внутривенного иммуноглобулина (ВИГ) у детей, больных бактериальными гнойными менингитами (БГМ) различной этиологии, протекающими с выраженным отеком головного мозга. Основанием для замещения иммунодефицита иммуноглобулинов у больных БГМ, по нашим данным, являлись клинические синдромы, выраженные в баллах и лабораторные показатели уровня IgG в крови, ликворе детей. Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения ВИГа при БГМ, протекающих в тяжелой степени тяжести, которые сопровождаются выраженной иммунологической недостаточностью, проявляющейся недостаточным синтезом IgG.

Ключевые слова: бактериальный гнойный менингит, дети, общетоксический, общемозговой, менингеальный, энцефалитический синдром и синдром двигательных нарушений, отек головного мозга, иммунологическая недостаточность, иммуноглобулин G

Clinical and Pathogenetic Substantiation and Efficacy of Intravenous Application of Immunoglobulin in Children with Bacterial Purulent Meningitis

T. E. Makarova, V. P. Molochny

Institute of Advanced Training for Healthcare Professionals, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

The article presents data on a study of the effectiveness of intravenous application of immunoglobulin in children with purulent bacterial meningitis of different etiology progressing with pronounced cephaloedema. According to our data, the reason for substitution of the immunoglobulin deficiency in patients with purulent bacterial meningitis is clinical syndromes, expressed in points and laboratory indicators of the level of IgG in blood and cerebrospinal fluid of children. The findings give evidence of the efficacy of Intravenous Immunoglobulin application at severe purulent bacterial meningitis accompanied by pronounced immune deficiency, manifested in insufficient synthesis of IgG.

Key words: bacterial purulent meningitis, children, general toxicity, cerebral, meningeal, encephalitic syndromes, motor disorder syndrome, cephaloedema, immune deficiency, immunoglobulin G

Контактная информация: Макарова Татьяна Евгеньевна — к.м.н., доц., зав. кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии КГБ ОУДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края; 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская 9; 8 (4212) 72-87-15, e-mail: @ipksz/khv/ru

УДК 615.03:579.845

В структуре общей патологии нервной системы менингиты являются одной из наиболее частых клинических форм. Заболеваемость менингитами среди детей в Российской Федерации составляет в среднем 8,2 на 100 тыс. населения [1, 2].

Сохраняется высокая летальность при бактериальных гнойных менингитах (БГМ), достигающая 4—10%, что обусловлено тяжестью течения и многочисленными осложнениями болезни. К ним относятся: инфекционно-токсический шок (ИТШ), гипертензионно-гидроцефальный синдром (ГГС), синдром нейросенсорной тугоухости, развитие парезов и параличей, апаллический синдром. Стойкие органические поражения центральной нервной системы (ЦНС) в резидуальном периоде отмечаются почти у 1/3 переболевших детей [3, 4].

Неудовлетворительный клинический выход обусловлен как физиологическим несовершенством иммунной системы у детей раннего возраста, так и недостаточной изученностью особенностей патогенеза БГМ, а также отсутствием достоверных критериев определения степени тяжести процесса и оценки адекватности проводимого лечения [5, 6]. Исход заболевания, тяжесть клинических проявлений во многом зависят от ответа метаболических систем макроорганизма на инфекционный стресс, от способности гуморального и фагоцитарного звена иммунной системы адекватно реагировать на внедрившийся возбудитель. В связи с

этим изучение отдельных звеньев патогенеза, в частности состояние гуморального звена иммунитета при БГМ у детей будет способствовать совершенствованию патогенетической терапии и снижению летальности при бактериальных гнойных менингитах у детей.

Цель исследования: на основании изучения клиники и отдельных звеньев патогенеза бактериальных гнойных менингитов у детей обосновать патогенетическую терапию, направленную на коррекцию иммунологических нарушений.

Материалы и методы исследования

Для клинической оценки стадии отека мозга у детей, больных БГМ, мы использовали критерии Ю. В. Лобзина (2003) в нашей модификации [7], применив балльную оценку выраженности отдельных симптомов и синдромов болезни. Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на три группы в зависимости от отека головного мозга. Всего под наблюдением находилось 276 больных БГМ с этиологически расшифрованным диагнозом. У 164 больных БГМ был обусловлен менингококком, у 28 — гемофильной палочкой, у 27 — пневмококком, у 29 — стрептококком, у 17 — стафилококком, у 11 детей был диагностирован БГМ смешанной этиологии. Группу сравнения составили условно здоровые дети (25 человек).

В качестве оценки основных звеньев иммунитета использовали гемограмму с определением содержания лейкоцитов, лимфоцитов. Функцию В-лимфоцитов оценивали по уровню в крови и ЦСЖ иммуноглобулинов трех классов: IgA, IgM, IgG. Иммуноглобулины определяли стандартным методом Манчини (иммунодиффузия в геле).

Для заместительной цели мы использовали иммуноглобулин человеческого 5% (НПО «Микроген», Хабаровское отд.). Основным компонентом данного препарата является иммунологически активная фракция белка сыворотки крови человека. Около 95–96% общего белка представлена иммуноглобулином G. Разовая доза препарата составила 1 мл/кг массы тела в сутки. Курс лечения состоял из 3–5 трансфузий, производимых каждые 24 часа.

Результаты и их обсуждение

Для унификации клинических проявлений БГМ у детей нами использовались следующие ведущие синдромы в клинике БГМ: общетоксический (ОТС), общемозговой (ОМС), менингеальный (МС), энцефалитический (ЭС) и синдром двигательных нарушений (СДН). Все симптомы основных синдромов были выражены в баллах.

В целях облегчения машинной обработки полученного материала, клинические симптомы каждого синдрома были формализованы, а их величина выражена в баллах (0 баллов — отсутствие симптома, 1 балл — незначительная выраженность, 2 балла — выраженный симптом, 3 балла — резко выраженный симптом).

Как оказалось, выраженность ОТС напрямую, зависела от стадии отека головного мозга (ОГМ). Так, при ОГМ I стадии сумма баллов, отражающих ОТС, составила $6,9 \pm 1,7$ б., при II стадии — $8,12 \pm 1,9$ б. ($p_1 < 0,01$) и при III стадии — $12,2 \pm 2,5$ б. ($p_2 < 0,001$ и $p_3 < 0,02$). При оценке выраженности общемозгового синдрома сумма баллов достоверно различалась: при ОГМ I стадии она

равнялась $5,2 \pm 0,3$ б., при ОГМ II — $7,5 \pm 0,5$ б., при ОГМ III сумма баллов составила $10,3 \pm 0,6$ б. ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,001$ и $p_3 < 0,02$ соответственно). Суммируя полученные баллы, отражающие симптомы менингеального синдрома, было выявлено, что наименьшее количество баллов зарегистрировано у больных I группы, наибольшее — у детей III группы ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,001$). Общая сумма баллов, отражающая выраженность энцефалитического синдрома, при I стадии ОГМ составила $7,1 \pm 0,6$ б., при II стадии — $9,0 \pm 0,7$ б. и при III стадии — $17,8 \pm 1,6$ б. ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,02$, $p_3 < 0,001$). Синдром двигательных нарушений проявлялся у больных I группы суммой баллов — $5,0 \pm 0,3$ б., у больных II группы — $7,0 \pm 0,4$ б. и у больных III группы — $8,5 \pm 1,3$ б. ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$).

Сложив сумму баллов всех синдромов, мы получили у больных с наличием отека головного мозга I стадии среднее число $31,1 \pm 3,9$ б., при II стадии — $43,7 \pm 5,6$ б. и при III — $62,7 \pm 6,2$ б., существенно различающихся между собой ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,001$).

Используя метод реоэнцефалографии, мы подтвердили наличие стадий отека головного мозга у детей, больных БГМ, с помощью измерения базового импеданса (БИ), отражающего общее количество жидкости в полости черепа.

Базовый импеданс (БИ) существенно не изменялся у больных I группы по сравнению с показателями сопоставимой группы ($p > 0,5$). Во II группе этот показатель достоверно снизился (на 55%) по сравнению с показателями условной нормы ($p < 0,002$). Наиболее выраженные изменения БИ были выявлены у больных III группы — он был ниже показателей сопоставимой группы на 82,4% ($p < 0,001$), свидетельствуя о значительном накоплении жидкости (включая и кровь, и ликвор) в полости черепа больных БГМ.

Таблица 1. Содержание иммуноглобулинов в крови и цереброспинальной жидкости у детей с бактериальными гнойными менингитами в остром периоде заболевания (г/л)

Группы детей	IgM		IgG		IgA	
	Кровь	ЦСЖ	Кровь	ЦСЖ	Кровь	ЦСЖ
I группа, n = 16	$0,6 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$0,6 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$	$12,7 \pm 0,19$ $p_1 < 0,02$	$25,4 \pm 0,42$ $p_1 < 0,001$	$0,8 \pm 0,03$ $p_1 < 0,01$	$1,52 \pm 0,05$ $p_1 < 0,001$
II группа, n = 12	$0,6 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,5$	$0,3 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$9,0 \pm 0,16$ $p_1 > 0,5$ $p_2 < 0,001$	$20,1 \pm 0,32$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	$0,6 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$0,8 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
III группа, n = 8	$0,2 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	$0,1 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	$5,3 \pm 0,17$ $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	$8,3 \pm 1,05$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	$0,3 \pm 0,09$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	$0,4 \pm 0,06$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Сопоставимая группа, n = 10	$0,9 \pm 0,03$	$0,001 \pm 0,0002$	$8,2 \pm 1,45$	$0,03 \pm 0,005$	$1,2 \pm 0,007$	$0,003 \pm 0,00001$

n — количество обследованных больных; p_1 — достоверность различий между показателями, полученными у детей, больных БГМ и показателями, выявленными у детей сопоставимой группы; p_2 — достоверность различий между показателями, полученными в I группе обследованных и показателями, выявленными у детей II группы; p_3 — достоверность различий между показателями, полученными в I группе обследованных и показателями, выявленными у детей III группы; p_4 — достоверность различий между показателями, полученными в II группе обследованных и показателями, выявленными у детей III группы

Таблица 2. Соотношение содержания IgG и IgM в цереброспинальной жидкости у больных бактериальными гнойными менингитами в остром периоде болезни и в периоде реконвалесценции (г/л)

Группы обследованных	Острый период	Период реконвалесценции
I группа n = 10	42,3 ± 2,28 p ₁ < 0,05	436,7 ± 32,46 p ₁ < 0,001 p ₅ < 0,001
II группа n = 8	67,0 ± 3,17 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	520,7 ± 48,19 p ₁ < 0,001 p ₂ > 0,25 p ₅ < 0,001
III группа n = 6	83,0 ± 4,39 p ₁ < 0,001 p ₃ < 0,001 p ₄ < 0,001	72,0 ± 5,73 p ₁ < 0,001 p ₃ < 0,001 p ₄ < 0,001 p ₅ > 0,1
Сопоставимая группа n = 10	30,0 ± 1,87	30,0 ± 1,87

n — количество обследованных больных; p₁ — достоверность различий между показателями, полученными у детей I, II и III групп и показателями, выявленными у детей сопоставимой группы; p₂ — достоверность различий между показателями, полученными у детей II и I групп; p₃ — достоверность различий между показателями полученными у детей III и I групп; p₄ — достоверность различий между показателями полученными у детей III и II групп; p₅ — достоверность различий между показателями, полученными у детей в остром периоде болезни и в периоде реконвалесценции

Нами было изучено содержание основных иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA) в крови и ЦСЖ больных БГМ (табл. 1).

В остром периоде БГМ у детей (табл. 1) отмечалось достоверное снижение содержания IgM в крови.

При этом у больных I и II групп уменьшение было одинаковым — в 1,5 раза по сравнению с показателями условной нормы (p₁ < 0,001, p₁ < 0,001), у больных III группы еще меньше — в 4,5 раза (p₁ < 0,001). В то же время в

ЦСЖ детей БГМ было выявлено значительное повышение содержания IgM: у детей I группы данный показатель увеличивался в 600 раз, II группы — в 300 раз и у больных III группы — только в 100 раз по сравнению с нормой. То есть, очевиден прогрессирующий иммуноглобулиновый (IgM) дефицит у детей III группы, выявленный в очаге воспаления (ЦНС).

Содержание IgG в крови больных БГМ в остром периоде болезни, достоверно повышалось только у пациентов I группы (p₁ < 0,02), у детей III группы уровень IgG, наоборот, достоверно снижался по сравнению с показателями сопоставимой группы (p₁ < 0,05).

В то же время в ЦСЖ нами выявлено значительное увеличение количества IgG. У больных I группы данный показатель был увеличен в 846 раз, у больных II группы — в 670 раз и у больных III группы — лишь в 276 раз (p₁ < 0,001). И вновь мы наблюдаем относительно меньшее увеличение содержания IgG в ЦСЖ у наиболее тяжелобольных детей, при достоверном уменьшении его уровня в крови, что можно интерпретировать как наличие относительной вторичной иммунной недостаточности у данной категории больных в виде дефицита IgG и IgM, то есть наличие недостаточности гуморального звена иммунитета.

При исследовании содержания IgA в крови нами было выявлено снижение его уровня, наиболее выраженное у больных III группы. В ЦСЖ детей I группы уровень IgA был выше в 500 раз по сравнению показателем сопоставимой группы, во II группе — в 266 раз и в III группе — только в 133 раз выше нормы. То есть, оказалось, что, чем тяжелее ОГМ, тем меньшее увеличение уровня IgA регистрируется в ЦСЖ детей. Учитывая роль секреторных иммуноглобулинов по связыванию микробов на поверхности естественных барьеров, относительное уменьшение их содержания в ЦСЖ у больных III группы, можно предположить, что выявленные изменения являются свидетельством снижения барьерной функции мозговых оболочек у больных БГМ при выраженном ОГМ.

Кроме того, мы изучили соотношение концентраций IgG и IgM в ЦСЖ у больных БГМ в остром периоде болезни и в периоде реконвалесценции, учитывая известное по-

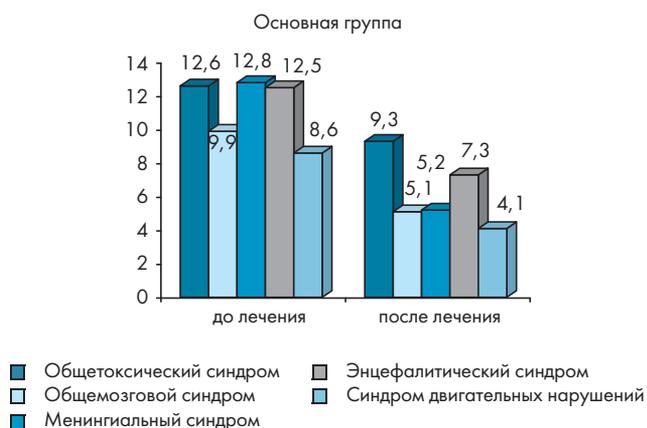


Рисунок 1. Балльная оценка основных клинических синдромов у детей, больных бактериальными гнойными менингитами, на фоне терапии ВИГОм (основная группа)

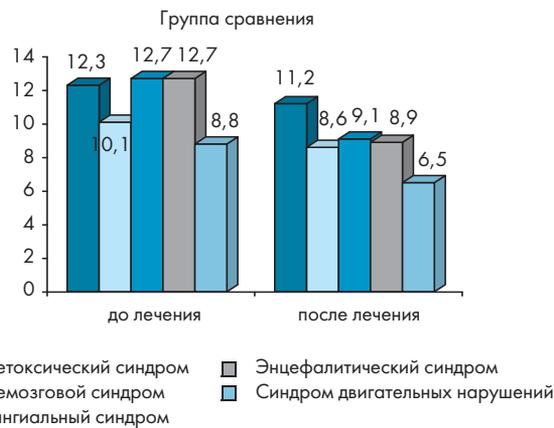


Рисунок 2. Балльная оценка основных клинических синдромов у детей, больных бактериальными гнойными менингитами, (группа сравнения)

ложение о замене синтеза IgM на IgG по ходу формирования гуморального иммунного ответа.

Соотношение содержания IgG и IgM в ЦСЖ у больных БГМ в остром периоде болезни и в периоде реконвалесценции представлено в табл. 2.

Согласно данным табл. 2, показатель, отражающий соотношение содержания IgG и IgM в ЦСЖ в остром периоде заболевания, был умеренно увеличен по сравнению с нормой у детей всех групп. Он достоверно увеличивался пропорционально тяжести болезни. В периоде реконвалесценции этот показатель существенно и многократно повышался у больных I и II групп ($p_5 < 0,001$). В то же время, у больных III группы он статистически не отличался от показателя, выявленного у этих же больных в остром периоде болезни ($p_5 > 0,1$), что свидетельствует о длительном сохранении иммунной недостаточности в гуморальном звене иммунитета у данной категории больных, прежде всего в отношении продукции IgG в необходимом количестве. На основании вышеизложенного, учитывая наличие у больных III группы гнойного воспаления с развитием вторичной иммунной недостаточности, мы посчитали необходимым и обоснованным дополнить патогенетическую терапию назначением внутривенного иммуноглобулина (ВИГ).

Мы пролечили 12 больных с III стадией ОГМ, которые получали ВИГ. В качестве группы сравнения было обследовано 8 детей, которым проводилась комплексная терапия, в соответствии с отработанными стандартами.

Согласно полученным данным, балльная оценка каждого синдрома в обеих группах до лечения достоверно была неотличима друг от друга ($p > 0,5$). Контрольные измерения показателей для сравнения проводили на пятые-шестые сутки терапии детей.

Оценка клинических синдромов, представленных на рис. 1, 2, показала, что применение ВИГа в комплексной терапии больных БГМ способствовало быстрой положительной динамике основных клинических синдромов. Так, например, общетоксический синдром в основной группе больных был купирован достоверно раньше, чем в группе сравнения ($p_2 < 0,05$). Основные неврологические синдромы, отражающие отек головного мозга (ОМС, МС, ЭС, СДН), также значительно отличались у больных, получавших ВИГ, по сравнению с группой детей, находившихся на базисной терапии ($p_2 < 0,01$, $p_2 < 0,001$). Суммарная

балльная оценка основных синдромов у больных БГМ показала достоверно меньшую сумму баллов у больных основной группы на фоне терапии ВИГом ($p_2 < 0,02$) по сравнению с динамикой тех же показателей у больных группы сравнения.

Важным объективным критерием применения любого препарата при лечении больных является продолжительность пребывания больного на койке. Как оказалось, в основной группе детей средняя длительность госпитализации составила $22,7 \pm 1,8$ дня, в группе сравнения — $29,8 \pm 2,3$ дня ($p < 0,01$).

Таким образом, проведенное исследование по оценке эффективности применения ВИГа в комплексной терапии БГМ у детей, свидетельствовало о его положительном влиянии на динамику клинических синдромов и иммунологических показателей. У детей основной группы на фоне терапии с применением ВИГа сокращалась продолжительность основных неврологических синдромов. Кроме того, у этих больных лечение с применением ВИГа значительно сокращало среднюю продолжительность пребывания больного на койке. Все вышеизложенное позволяет рекомендовать внутривенный иммуноглобулин в комплексной терапии детей, больных БГМ.

Литература:

1. Иванова В.В. Бактериальные менингиты у детей / В.В. Иванова, М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.
2. Дубова Л.В. Клинико-иммунологическая характеристика гнойных бактериальных менингитов у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36; 14.00.09. — Краснодар, 2004. — 20 с.
3. Скрипченко Н.В. Дисфункция иммунной системы в патогенезе развития осложнений менингококковой инфекции у детей / Н.В. Скрипченко, Э.А. Кашуба, О.А. Рычкова // Инфекц. болезни. — 2009. — № 2. — С. 32–37.
4. Лобзин Ю.В. Менингиты и энцефалиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, Ю.Н. Громыко. — СПб.: Фолиант, 2003. — 128 с. — (Актуальные инфекции).
5. Hasbun R. Treatment of bacterial meningitis / R. Hasbun, S.I. Aronin, V.J. Quagliarello // Comprehensive Therapy. — 1999. — V. 25. — № 2. — P. 73–81.
6. Ройт А.М. Иммунология: учебник / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. — М.: Мир, 2000. — 592 с.
7. Макарова Т.Е. Значение балльной оценки клинических синдромов при бактериальных гнойных менингитах у детей / Т.Е. Макарова, В.П. Молочный // Дальневосточный медицинский журнал. — 2012. — № 3. — С. 17–24.

Диагностическое значение клинико-лабораторных признаков инфекционного мононуклеоза

И. П. БАРАНОВА, Д. Ю. КУРМАЕВА, О. Н. ЛЕСИНА

ГБОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Для оценки значимости клинико-лабораторных признаков инфекционного мононуклеоза проведен статистический анализ данных у 280 пациентов в возрасте от 10 месяцев до 34 лет, с применением непараметрического метода статистического анализа (ранговый дисперсионный анализ и конкордация М. Кендалла). Выделены три опорных клинико-патогенетических синдрома