

Новый препарат рекомбинантного интерферона для перорального использования (Липоферон) в лечении поражений центральной нервной системы герпесвирусной этиологии

**А.А. РУДЕНКО, Л.В. МУРАВСКАЯ, П.А. ДЬЯЧЕНКО,
Б.А. ПАРХОМЕЦ, Е.Г. АНДРЕЕВА, П.В. КРУГЛИКОВ, Ж.П. СИДОРОВА**

Проведено обследование 25 пациентов с герпесвирусным поражением центральной нервной системы, получавших совместно со специфической противовирусной терапией препараты рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$. Выявлено, что назначение препаратов интерферона снижает длительность явлений неврологического дефицита, способствует стимуляции клеточного звена иммунного ответа и снижению явлений аутоиммунной агрессии. Таким образом, Липоферон может быть включен в комплексное этиопатогенетическое лечение больных с поражениями нервной системы герпесвирусной этиологии.

Ключевые слова: герпесвирусные поражения, нервная система, интерферон, липосомы, противовирусная терапия

New recombinant interferon for oral using (Lipoferon) in the treatment of defeat of central nervous system herpesviral aetiology

**A.A. RUDENKO, L.V. MURAVSKA, P.A. DYACHENKO,
B.A. PARKHOMETS, O.G. ANDREEVA, P.V. KRUGLIKOV, Z.P. SIDOROVA**

A survey undertaken 25 patients with herpesviral injures of the central nervous system treated in conjunction with specific antiviral therapy preparations of recombinant interferon- $\alpha 2b$. Revealed that the appointment of drugs interferon reduces the duration of the phenomena of neurological deficit, helps stimulate the cellular level of immune response and reduce the effects of autoimmune aggression. Thus, Lipoferon can be incorporated into the complex etiopathogenetic treatment of patients with injures of the nervous system herpetic etiology.

Key words: herpesviral injures, nervous system, interferon, liposomes, antiviral therapy

УДК: 616.831.9-002 : 612.017.1 : 616.153.96-053.2

Уровень ЭТ, С-реактивного белка и антиэндотоксиновый иммунитет при тяжелых формах гнойных менингитов у детей

Н.В. РЫМАРЕНКО, А.И. ГОРДИЕНКО, А.А. БАКОВА

г. Симферополь, АР Крым

Проведены исследования у 22 детей, больных тяжелыми формами гнойных менингитов, протекающих на фоне эндотоксинемии кишечного происхождения. Выявлены нарушения в системе ЭТ/антиэндотоксиновый иммунитет в остром периоде заболевания. Показано, что использование иммуноглобулина для внутривенного введения с первых часов заболевания, способствует устранению депрессии анти-ЭТ-IgM и более быстрому снижению концентрации ЭТ в сыворотке крови.

Ключевые слова: гнойный менингит, эндотоксин, антиэндотоксиновый иммунитет, С-реактивный белок, дети

В формировании системной эндотоксинемии при тяжелом течении инфекционных заболеваний у детей важное значение имеет не только

уровень ЭТ, но и гуморальные факторы его нейтрализации, к которым прежде всего относят антиэндотоксиновые антитела, а также один из острофазовых реактантов С-реактивный белок. Установлено, что при грамположительных инфекциях у детей, в частности, пневмонии, бактериемии, сепсисе, развитии послеоперационных осложнений, эндотоксин (ЭТ) грамотрицательной микрофлоры кишечника в повышенных количествах проникает в системный кровоток, обуславливая развитие эндотоксинемии [1, 2]. Присутствие ЭТ в крови не может не сказаться на усилении инфекционного токсикоза и тяжести болезни, так как он является мощным индуктором воспалительного ответа и запуска цитокинового каскада [3]. В условиях возникшей эндотоксинемии одним из основных защитных компонентов гуморального иммунного ответа являются антиэндотоксиновые антитела, которые выявляются у детей уже в периоде новорожденности и считаются важнейшей составной частью естественного иммунитета [4].

Известно, что С-реактивный белок (СРБ), в регуляции синтеза которого основную роль играет ИЛ-6, является белком острой фазы воспаления. При развитии бактериальных осложнений, выявлена четкая тенденция к повышению содержания СРБ в крови, а при эффективной антибактериальной терапии и гладком течении различных заболеваний наоборот, происходит снижение его уровня [5, 6]. Доказано, что СРБ, при участии ионов кальция, способен связываться с некоторыми микроорганизмами, приводя к активации системы комплемента по классическому пути и опсонизации бактериальных клеток, в связи с чем некоторые исследователи рассматривают СРБ как один из факторов резервного пути связывания ЭТ [7].

Целью нашего исследования было изучение динамики изменения антиэндотоксиновых антител разных классов и содержания С-реактивного белка в зависимости от уровня ЭТ в сыворотке крови больных тяжелыми формами гнойных менингитов, вызванных грамположительными возбудителями.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 22 ребенка, больных тяжелыми формами гнойных менингитов, вызванных *Str. pyogenes*, *Str. pneumoniae*, *S. Aureus*, возраст которых составлял от 2 до 6 лет. Все больные находились на лечении в КРУ «Детская инфекционная клиническая больница» г. Симферополя в период с 2005 по 2008 гг. С первых дней лечения в комплексе терапии больных использовали препараты иммуноглобулина для внутривенного введения («Биовен моно», «Веноимун»), курсом 3–5 дней. Группу сравнения составили 25 здоровых детей того же возраста.

Материалом для лабораторных исследований служила периферическая кровь, которая забиралась в остром периоде (при поступлении

в стационар, на 3 сутки от момента поступления в клинику) и перед выпиской.

Определение количественного содержания эндотоксина в сыворотке крови больных осуществляли методом хромогенного анализа по конечной точке [8], в котором, после смешивания ЛАЛ-реактива Endosafe^R Endochrome с испытуемым образцом, измеряли развивающееся в реакционной смеси желтое окрашивание с помощью спектрофотометра, при длине волны 405–410 нм. Интенсивность окрашивания была прямо пропорциональна содержанию эндотоксина в образце. Концентрацию эндотоксина в образце определяли по калибровочной кривой. Результат выражали в международных единицах эндотоксина/мл (МЭЕ/мл).

Антиэндотоксиновые антитела (анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM, анти-ЭТ-IgG) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа [9]. В качестве антигена использовали коммерческий препарат ЭТ *Escherichia coli* K235 (Sigma Chem. Co., USA). Уровни анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG выражали в условных единицах оптической плотности (усл. ед. опт. пл.) (E_{492}) конечного продукта ферментативной реакции для разведения тестируемой сыворотки крови 1:50.

Содержание С-реактивного белка в сыворотке крови больных определяли «сэндвич»-вариантом тИФА с использованием биотин-стрептавидиновой системы усиления сигнала [10] и выражали в мкг/мл.

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты исследований, характеризующие концентрацию ЭТ, уровень антиэндотоксиновых антител разных классов и содержание СРБ в сыворотке крови больных тяжелыми формами гнойных менингитов, представлены в таблице.

Как видно из таблицы, содержание ЭТ в сыворотке крови больных при поступлении в стационар увеличивалось в среднем до $12,94 \pm 0,58$ ($p < 0,001$), что превышало норму в 13 раз. Однако уже на 3-и сутки поступления и начала терапии уровень ЭТ снижался в 1,2 раза, а ко времени выписки из стационара оставался повышенным всего в 0,5 раза, по сравнению со здоровыми детьми.

При этом, изменение уровня антиэндотоксиновых антител, было не столь выраженным. Так, уровень анти-ЭТ-IgM при поступлении больных в стационар достоверно не отличался от физиологического, что в условиях развившейся эндотоксинемии свидетельствует о быстром истощении и, как следствие, срыве механизмов защиты от эндотоксина в условиях течения тяжелого инфекционного процесса.

На 3-и сутки поступления показатель анти-ЭТ-IgM увеличивался в среднем в 2,4 раза ($p_1 < 0,001$). Такая динамика нарастания анти-ЭТ-IgM и связанное с этим уменьшение концентрации ЭТ, на наш взгляд, в

большей степени обусловлено применением в комплексном лечении этих больных иммуноглобулина для внутривенного введения, о чем свидетельствует и тот факт, что при выписке больных уровень анти-ЭТ-IgM еще в 2,6 раза превышал физиологический ($p < 0,001$).

Таблица

Показатели уровня ЭТ, антиэндотоксиновых антител и содержания СРБ в сыворотке крови больных тяжелыми формами гнойных менингитов

Группы	Этап исследования	Стат. показатель	ЭТ, МЭЕ/мл	Антиэндотоксиновые антитела, усл. ед. опт. пл.			СРБ, мкг/мл
				Анти-ЭТ-IgM	Анти-ЭТ-IgG	Анти-ЭТ-IgA	
Больные n=22	При поступлении	M±m P	12,94±0,58 <0,001	0,169±0,025 <0,1	0,222±0,024 <0,001	0,128±0,014 <0,001	105±13,3 <0,001
	3-и сутки заболевания	M±m p p ₁	10,57±0,62 <0,001 <0,02	0,342±0,054 <0,001 <0,002	0,379±0,068 <0,001 <0,05	0,204±0,032 <0,001 <0,1	35,7±6,44 <0,001 <0,001
	При выписке	M±m p p ₁	0,54±0,03 <0,001 <0,001	0,364±0,042 <0,001 <0,001	0,652±0,098 <0,001 <0,001	0,303±0,046 <0,001 <0,001	24,0±3,00 <0,001 <0,001
Здоровые дети n=25		M±m	0	0,138±0,011	0,140±0,014	0,069±0,007	8,47±1,1

Примечание:

p – достоверность различий в сравнении с группой здоровых детей;

*p*₁ – достоверность различий в сравнении с показателем при поступлении больных в стационар.

Уровень анти-ЭТ-IgG в сыворотке крови больных на момент поступления в стационар был в 1,6 раза ($p < 0,001$) выше, чем у здоровых детей, повышаясь в 1,7 раза к 3-му дню пребывания в клинике ($p_1 < 0,05$) достигая наибольшего значения к моменту выписки ($0,652 \pm 0,098$, $p_1 < 0,001$). Эти данные показывают, что динамика прироста анти-ЭТ-IgG была адекватна динамике эндотоксинемии и иммунные механизмы защиты, в данном случае, были реализованы в полной мере.

Несколько иной характер носили изменения уровня анти-ЭТ-IgA, который на момент поступления больных в стационар в 1,8 раза был выше этого показателя у здоровых детей ($p < 0,001$). В последующем, к 3-му дню от момента поступления, показатель увеличивался, но не достигал достоверной разницы с уровнем при поступлении, оставаясь в 1,5 раза выше на этапе выписки ($p_1 < 0,001$).

Следовательно, нарушение специфического антительного ответа на высокую концентрацию ЭТ в сыворотке крови у больных тяжелыми

формами гнойных менингитов, выражалось в депрессии анти-ЭТ-IgM, наиболее выраженной в остром периоде болезни. Это обусловлено, с одной стороны, активным потреблением анти-ЭТ-IgM, с другой стороны, демонстрирует недостаток продукции анти-ЭТ-IgM, что опасно снижением ЭТ-нейтрализующей активности (2).

При исследовании содержания одного из центральных участников острой фазы воспалительного процесса – СРБ, нами установлено, что его наивысшая концентрация в сыворотке крови больных гнойными менингитами ($105 \pm 13,3$, $p < 0,001$) отмечалась в момент поступления в стационар, что отражает высокую степень активности воспалительного процесса, обусловленного основным заболеванием. Кроме того, содержание СРБ сочеталось и с максимальной (на этот период болезни) концентрацией ЭТ в сыворотке крови, что возможно, способствует реализации компенсаторной функции этого белка, как резервного пути связывания ЭТ. В дальнейшем уровень СРБ снижался, причем к 3-му дню от момента поступления в стационар данный показатель уменьшился в 2,9 раза ($p_1 < 0,001$), а к моменту выписки – в 4,3 раза ($p_1 < 0,001$) по сравнению с показателем при поступлении.

Выводы

1. В остром периоде тяжелых форм гнойных менингитов у детей, на фоне значительного повышения концентрации ЭТ в сыворотке крови больных, развивается депрессия анти-ЭТ-IgM, что свидетельствует о глубоком дисбалансе в системе ЭТ/антиэндотоксиновый иммунитет.

2. Резкое повышение содержания СРБ в сыворотке крови больных тяжелыми формами гнойного менингита пропорциональное уровню эндотоксинемии отражает как выраженность воспалительного процесса, так и компенсаторную функцию СРБ по связыванию ЭТ.

3. Применение иммуноглобулина для внутривенного введения в комплексном лечении детей, больных тяжелыми формами гнойных менингитов, способствовало повышению уровня анти-ЭТ-IgM и снижению концентрации ЭТ в сыворотке крови.

Литература

1. Мешков М.В. Эндотоксиновая агрессия в развитии нарушений гемостаза у детей с хирургической патологией инфекционного и неинфекционного генеза / М.В. Мешков, И.А. Аниховская, Р.А. Уразаев, М.Ю. Яковлев // Хирургия. – 2006. – № 3. – С. 32–37.

2. Marshall J.C. Measurement of endotoxin activity in critically ill patients using whole blood neutrophil dependent chemiluminescence / J.C. Marshall, P.M. Walker, D.M. Foster [et al.]. // Crit. Care. – 2002. – Vol. 6, N 4. – P. 342–348.

3. Исаков Ю.Ф. Сепсис у детей / Ю.Ф. Исаков, Н.В. Белобородова. – М., 2001. – 369 с.

4. Таболин В.А. Показатели антиэндотоксинового иммунитета у новорожденных детей в норме и при инфекциях / В.А. Таболин, Ю.Ф. Бельчик,

Ж.Л. Чабайдзе, М.Ю. Яковлев // International Journal on Immunorehabilitation. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 133–137.

5. Olaciregui I. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin / I. Olaciregui, U. Hernández, J.A. Muñoz [et al.] // Arch. Dis. Child. – Published online, January 21, 2009.

6. Flood R.G. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children / R.G. Flood, J. Badik, S.C. Aronoff // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2008. – Vol. 27 (2). – P. 95–99.

7. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл [с англ.]. – М.: Мир, 2000. – 592 с.

8. Егорова Е.Н. Применение хромогенного LAL-теста по конечной точке для определения уровня эндотоксинемии / Е.Н. Егорова, М.А. Горшкова, М.А. Кузьмина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 9. – С. 27.

9. Гордиенко А.И. Новый подход к повышению специфичности определения антител к липополисахаридам грамотрицательных бактерий методом твердофазного иммуноферментного анализа / А.И. Гордиенко // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 76, № 6. – С. 130–135.

10. Методы исследований в иммунологии / Под ред. И. Лефковитса, Б. Пернуса. – М.: Мир, 1981. – С. 428–467.

Рівень ET, С-реактивного білка та антиендотоксиновий імунітет при важких формах гнійних менінгітів у дітей

Н.В. РИМАРЕНКО, А.І. ГОРДИЄНКО, А.А. БАКОВА

Проведені дослідження у 22 дітей, хворих на важкі форми гнійних менінгітів, що протікають на тлі ендотоксинемії кишкового походження. Выявлені порушення в системі ET/антиендотоксиновий імунітет у гострому періоді хвороби. Показано, що використання імуноглобуліну для внутрішньовенного введення з перших годин хвороби, сприяє усуненню депресії анти-ET-IgM та більш швидкому зниженню концентрації ET у сироватці крові.

Ключові слова: *гнійний менінгіт, ендотоксин, антиендотоксиновий імунітет, С-реактивний білок, діти*

Level of ET, C-reactive protein and antiendotoxin immunity at severe forms of purulent meningitis in children

N.V. RYMARENKO, A.I. GORDIENKO, A.A. BAKOVA

Researches in 22 children with severe forms of purulent meningitis, proceeding on the background of endotoxemia of intestinal origin were carried out. Disturbance of the system ET/antiendotoxin immunity in the acute period of disease was revealed. Immunoglobulin for intravenous introduction used in complex therapy promote to remove depress level of anti-ET-IgM and decrease concentration ET in the blood.

Key words: *purulent meningitis, endotoxin, antiendotoxin immunity, C-reactive protein, children*