

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

ім. Л.В. Громашевського

МАЙСТРЕНКО ОКСАНА МИКОЛАЇВНА

УДК: 616.831.9-002.155:578.245.2-08

**ВИКОРИСТАННЯ АМІКСИНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА
ЕНТЕРОВІРУСНІ МЕНІНГІТИ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2003

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Одеському державному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Нікітін Євген Васильович**, кафедра інфекційних хвороб та епідеміології Одеського державного медичного університету МОЗ України

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Руденко Антоніна Олексіївна**, Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України, завідувач відділення ускладнених форм грипу, ГРЗ та нейроінфекцій

доктор медичних наук, професор **Шевченко Леонід Юрійович**, Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб

Провідна установа: Івано-Франківська державна медична академія МОЗ України, кафедра інфекційних хвороб з курсом епідеміології

Захист дисертації відбудеться “_____” _____ 2003 року о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при Інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України, (01015, м. Київ, вул. Січневого повстання, 23).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України (03038, м. Київ, узвіз Протасів яр, 4).

Автореферат розісланий “_____” _____ 2003 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук

В.В. Кононенко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми обумовлена повсюдним поширенням парапполіомієлітних вірусів та їх здатністю викликати спорадичні захворювання та епідемічні спалахи [Бондарев Л.С. та ін., 1999, Drebot M.A. та ін., 1994, Obernikowicz B., 1998], у тому числі і на Україні [Бондарев Л.С. та ін., 1999, Суремченко М.С. та ін., 2001, Задорожна В.І. та ін., 2001], а також відсутністю обґрунтованих підходів до противірусного лікування хворих на ентеровірусні менінгіти.

Сприятливий у більшості випадків прогноз під час ентеровірусних менінгітів обумовлює те, що даній патології приділяється незаслужено мало уваги. Однак є дані, що під час катамнестичних спостережень за реконвалесцентами в третини з них виявляються симптоми постінфекційної церебральної астенії, у деяких - формується гіпертензійно-лікворний синдром з нестійкою компенсацією або виявляються ознаки осередкового ураження III, VI і VII пар черепних нервів, анізорефлексія, легкий гемісиндром, локомоторна атаксія, запаморочення, ністагм [Гавура В.В., 1983, Гебеш В.В. та ін., 2001].

Згідно клінічних і експериментальних даних, віруси ЕСНО і Коксакі мають пантропні властивості і здатні викликати ураження не тільки центральної і периферичної нервової системи, але й серцево-судинної системи, органів дихання, травлення та інших [Гебеш В.В., 1992; Бондаренко В.І., Задорожна В.І., 1996, Sawyer M.H.]. Коксакі-вірусна інфекція у вагітних жінок визнана однією з причин ембріопатій [Ледина А.В., 1996]. Доведено роль ентеровірусів у розвитку деяких форм хронічної патології, пов'язаної з феноменом персистенції вірусів у тій чи іншій тканині організму, таких як міокардити, міокардіопатії, нефрити, панкреатити і цукровий діабет [Яровская В.Е., 1990, Бондарев Л.С. та ін., 1999, Rewers M., Atkinson M., 1995, Galama J.M., 1996, Kandolf R., 1998]. Поки не зовсім зрозумілі механізми, що обумовлюють персистенцію вірусів, а також маніфестацію персистентної інфекції. Очевидно, що провідну роль у цих процесах грає стан імунного захисту макроорганізму [Фролов А.Ф., 1995, Bartholdy C. та ін., 2000, Thomsen A.R. та ін., 2000]. Поряд з цим, робіт, присвячених вивченню клітинного і гуморального імунітету під час ентеровірусних інфекцій, надзвичайно мало [Златковская Н.М., 1976, Ворошилова М.К., 1979, Васильева И.Г., 1981, А.О Руденко та ін., 1999, Patrzalek M., 1986]. Вивченню окремих показників інтерферонової системи в хворих на вірусні менінгіти присвячені лише поодинокі роботи, в основному зарубіжних авторів [Ichimura H. та ін., 1985; Abbott R.J. та ін., 1985, 1987; Tang R.B. та ін., 1997]. Результатів комплексного вивчення інтерферонового статусу при ентеровірусних менінгітах у доступній нам літературі не знайдено. Наведені дані літератури показують, що деякі питання патогенезу, зокрема, вплив ентеровірусів на інтерфероногенез в організмі хворої людини, а також підходи до противірусної терапії ентеровірусних менінгітів дотепер розроблені недостатньо.

У якості етіотропних засобів в терапії ентеровірусних захворювань у різні часи

використовували γ -глобулін, рибонуклеази, інтерферони [Григорян С.С. та ін., 1991, Яворовская В.Е. та ін., 1994], проте вони не знайшли широкого застосування через їх малу ефективність та велику кількість побічних реакцій. Таким чином, пошук ефективних лікарських засобів, що могли б прямим чи опосередкованим чином впливати на ентеровіруси, залишається вкрай актуальним. Одним з таких препаратів є аміксин [Носик Н.Н., 1988, Іванова А.М., 1991, Єршов Ф.І., Тазулахова Е.Б., 1999].

У роботах деяких дослідників показано, що аміксин має широкий спектр протівірусної дії, забезпечуючи значне підвищення продукції інтерферонів клітинами організму і тривалу їх циркуляцію в сироватці крові хворого [Григорян С.С. та ін., 1989, 1990, Чижов Н.П. та ін., 1990]. Визначено ефективність аміксину при розсіяному склерозі, грипі, ГРВІ, гострих і хронічних вірусних гепатитах, герпетичних, хламідійних та інших інфекційних захворюваннях [Тазулахова Е.Б. та ін., 1988, Андронати С.А. та ін., 1999, Григорян С.С. та ін., 1990, Никитин Е.В., 2000]. В експерименті встановлена здатність аміксину проникати через гематоенцефалічний бар'єр, що обумовлює доцільність його застосування при нейровірусних інфекціях [Тазулахова Е.Б. та ін., 1991], а пероральний шлях уведення препарату має особливе значення під час ентеровірусних захворювань, при яких вхідними воротами інфекції часто є шлунково-кишковий тракт.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних праць Одеського державного медичного університету, затвердженим Міністерством Охорони Здоров'я України, та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та епідеміології за темою: "Використання інтерферогенів у лікуванні хворих на вірусні гепатити та інші вірусні хвороби", № державної реєстрації 0199U002024.

Мета дослідження - підвищити ефективність лікування хворих на ентеровірусні менінгіти, шляхом включення до комплексної терапії аміксину – препарату з інтерферогенними, імуномодулюючими та протівірусними властивостями.

Задачі дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу серозних менінгітів ентеровірусної етіології за матеріалами спалаху в м. Одесі (1998-2000 роки).
2. Вивчити показники інтерферонового та імунного статусів до початку лікування хворих на ентеровірусні менінгіти в залежності від тяжкості захворювання.
3. Дослідити динаміку показників інтерферонового та імунного статусів в хворих на ентеровірусні менінгіти в залежності від тяжкості хвороби та методу терапії.
4. Оцінити клінічну ефективність аміксину в комплексній терапії хворих на серозні менінгіти ентеровірусної етіології.
5. Вивчити вплив запропонованої терапії на повноту одужання хворих на ентеровірусні менінгіти.

Об'єкт дослідження: хворі на ентеровірусні менінгіти та менінгоенцефаліти, практично здорові особи.

Предмет дослідження: клінічні дані, серологічні та вірусологічні тести, параметри стану імунної та інтерференової систем у хворих на ентеровірусні менінгіти та менінгоенцефаліти.

Методи дослідження: клінічні, імунологічні, серологічні та вірусологічні.

Наукова новизна. Вперше в хворих на ентеровірусні менінгіти проведено комплексне дослідження інтерференової системи. Показано, що до початку терапії значно знижена здатність лейкоцитів периферичної крові виробляти α - і γ -ІФН *in vitro* у відповідь на індукцію, а також недостатньо підвищується спонтанна продукція інтерферону лейкоцитами (СПЛ) та рівень сироваткового інтерферону (сир.ІФН).

Доведено взаємозв'язок між показниками інтерференогенезу та імунного статусу. Встановлено, що у хворих на ентеровірусні менінгіти на тлі порушень у інтерференовій системі мають місце значні зміни імунітету, які виражаються у зниженні кількості Т- і В_м-лімфоцитів, зміні субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, зниженні імунорегуляторного індексу, погіршенні показників фагоцитозу, зниженні продукції імуноглобулінів.

Вперше, на основі вивчення інтерференового і імунного статусів, розв'язана задача підвищення ефективності лікування хворих на ентеровірусні менінгіти за рахунок включення до комплексної терапії аміксину, що має інтерференогенну, імуномодулюючу та протівірусну дію.

Практичне значення одержаних результатів.

Дані про стан імунної системи та інтерференогенезу можуть застосовуватися в інфекційних стаціонарах для прогнозування перебігу серозних менінгітів ентеровірусної етіології та наслідків хвороби.

Призначення аміксину з моменту госпіталізації за схемою: у перший день 0,250 г (2 таб.), а на 2, 4, 10 і 11 день – по 0,125 г (1 таб.), вранці, натще, сприяє скороченню термінів хвороби, нормалізації показників імунної та інтерференової систем, що дає підставу рекомендувати його використання в комплексній терапії серозних менінгітів ентеровірусної етіології.

Рекомендована схема лікування ентеровірусних менінгітів сприяє збільшенню кількості сприятливих наслідків хвороби і зниженню відсотка ускладнень та залишкових явищ.

Метод комплексного лікування серозних менінгітів ентеровірусної етіології з включенням аміксину впроваджений у відділеннях Одеської міської клінічної інфекційної лікарні. Матеріали роботи висвітлюються в лекціях і на практичних заняттях в Одеському державному медичному університеті (ОДМУ).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб і епідеміології ОДМУ. У процесі роботи автором самостійно проведені патентно-інформаційний пошук і аналіз наукової літератури. Здійснена постановка мети і задач дослідження, обрані

адекватні методи дослідження. Виконано комплексне клінічне обстеження і лікування хворих на серозні менінгіти ентеровірусної етіології. Дисертант опанувала методиками дослідження імунної системи. Самостійно виконала комплексний аналіз, систематизацію, інтерпретацію отриманих результатів та їх статистичну обробку, сформулювала основні положення, висновки дисертації та практичні рекомендації. На підставі цього автором самостійно написані та підготовлені до друку наукові публікації та дисертація.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації повідомлені на конференціях молодих учених ОДМУ (Одеса, 1999-2002), на III Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих учених (Тернопіль, 1999), на науково-практичних конференціях та пленумах Асоціації інфекціоністів України – “Нове в діагностиці і терапії інфекційних хвороб” (Львів, 2000), “Нейроінфекції та інші розповсюджені вірусні хвороби” (Харків, 2001), “Керовані інфекції” (Івано-Франківськ, 2003), на VI з’їзді інфекціоністів України “Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами” (Одеса, 2002), на науково-практичних конференціях обласного товариства інфекціоністів (Одеса, 1999-2002). Отримано диплом III ступеня на конкурсі молодих учених Асоціації інфекціоністів України за кращу роботу з клінічної інфектології (2002).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових робіт, з них 4 статті в наукових фахових журналах, що схвалені ВАК України, інші 5 робіт – у матеріалах конференцій і з’їздів. Отримано деклараційний патент на винахід № 43586 А від 17.12.2001.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 137 сторінках машинописного тексту і складається з вступу, огляду літератури, описи матеріалів та методів досліджень і лікування, 2 розділів результатів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який включає 158 робіт кирилицею, 115 латиницею. Робота ілюстрована 18 рисунками та включає 18 таблиць.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження: Для досягнення мети і виконання поставлених задач було обстежено 135 хворих на серозні менінгіти ентеровірусної етіології переважно молодого та середнього віку, які пройшли стаціонарне лікування в Одеській міській клінічній інфекційній лікарні в період з 1998 по 2000 рік. Серед них було 82 (60,7%) чоловіка і 53 (39,3%) жінки.

Діагноз встановлювали на підставі скарг хворих, клініко-епідеміологічних, лабораторних даних і підтверджували виділенням у частини хворих ентеровірусів з ліквору і калу, а також серологічними методами в реакціях нейтралізації на культурі клітин Нер-2 зі штамами ентеровірусів при більш ніж чотирьохкратному наростанні антитіл.

Визначення ступеня тяжкості хвороби базувалось на клінічних даних: виразності і тривалості лихоманки, інтоксикаційного, гіпертензійно-лікворного, менінгеального синдромів, наявності дифузійної та осередкової симптоматики ураження нервової системи.

Всі обстежені пацієнти були розподілені на дві групи:

Основну групу (69 осіб) склали хворі, які одержували аміксин на тлі загальноприйнятої терапії. Середньотяжкий перебіг хвороби спостерігався в 47 пацієнтів, а тяжкий – у 22.

Контрольну групу (66 осіб) склали хворі, які одержували загальноприйнятую терапію і плацебо. У 45 хворих спостерігався середньотяжкий перебіг ентеровірусного менінгіту, а в 21 – тяжкий. У якості плацебо використовували таблетки, які не містили лікарських речовин і за зовнішніми ознаками не відрізнялися від аміксину.

Стандартна (загальноприйнята) для серозних менінгітів терапія включала ліжковий режим, дієтичне харчування, полівітаміни. Крім того, хворі одержували дегідратаційну терапію (манітол, лазикс, фуросемід), дезінтоксикаційні (гемодез, 5% розчин глюкози, стандартні сольові розчини), а також симптоматичні засоби (анальгін, димедрол). У періоді реконвалесценції призначали ноотропіл, цинаризин, вітаміни групи В, алое.

Аміксин хворим основної групи призначали перорально за схемою: у перший день 0,250 г (2 таб.), а в 2, 4, 10 і 11 день – по 0,125 г (1 таб.), вранці, натще. Схема призначення плацебо в контрольній групі була аналогічною.

Крім того, обстежено 30 практично здорових осіб. З них 18 (60,0%) чоловіків і 12 (40,0%) жінок. Розподіл обстежених осіб у сформованих групах за статтю і віком вірогідно не відрізнявся. Обстежені особи протягом 2-3 місяців до початку хвороби не приймали препаратів інтерферонів, імуномодуляторів, стероїдних гормонів.

Спеціальні і загальні лабораторні дослідження в хворих, які спостерігалися, проводилися триразово: під час надходження до стаціонару (1-3 день хвороби), через 12-14 днів від початку лікування і перед випискою (20-22 день). Люмбальну пункцію виконували під час надходження хворих до стаціонару. Контрольну пункцію (I) робили на 10-12 день лікування. Якщо плеоцитоз зберігався на 18-20 день лікування виконували другу контрольну пункцію (II). В поодиноких випадках люмбальні пункції робили надалі кожні 10-12 днів до повної санації ліквору.

Як контроль ефективності лікування аміксином використовували загальноприйняті показники, що характеризують клініку хвороби: тривалість захворювання, наявність ускладнень, а також враховували дані люмбальної пункції, динаміку основних показників імунологічного та інтерферонового статусів.

Імунологічні дослідження робили за Ванічкіним А.А. та ін. (1990). Набір тестів для імунологічного обстеження включав визначення: 1) абсолютного вмісту лімфоцитів у периферичній крові ($10^9/\text{л}$), 2) відносної кількості Т-лімфоцитів (%) за *тестом спонтанного розеткоутворення з еритроцитами барана (E-РУК)*, 3) відносної кількості B_m -лімфоцитів (%) за *тестом спонтанного розеткоутворення з еритроцитами миші (M-РУК)*, 4) субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, які мають хелперну і супресорну активність (%) за *навантажувальним*

тестом Е-розеткоутворення лімфоцитів після їх інкубації з теофіліном, 5) імунорегуляторного індексу (Тх/Тс). Для визначення абсолютного складу лімфоцитів визначали параметри загального клінічного аналізу крові - загальну кількість лейкоцитів (10^9 /л) і відносну кількість лімфоцитів (%) у периферичній крові. Крім того досліджували фагоцитарну активність нейтрофілів зі стафілококом (штам 209) [Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1996] та вміст імуноглобулінів А, М і G класів у плазмі крові за методом Manchini в модифікації Ванічкіна А.А. та ін., 1990.

Дослідження інтерферонового статусу проводили на базі відділення імунології МІАП за методом Ершова Ф.И. і співавт. (1996). Цей метод включає визначення : 1) продукції лейкоцитами α -ІФН у відповідь на індукцію вірусом хвороби Ньюкастла *in vitro*, 2) продукції лейкоцитами γ -ІФН у відповідь на індукцію фітогемаглютиніном *in vitro*, 3) рівня спонтанної продукції ІФН лейкоцитами *in vitro*, 4) титрів сироваткового ІФН. Висловлюємо щире подяку завідуючій відділенням, д.м.н., ст.наук.сп. Логіновій Н.С. за допомогу в проведенні досліджень.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили на персональному комп'ютері Pentium-III програмою статистичної обробки даних. Для оцінки вірогідності різниць середніх величин був застосований критерій Ст'юдента.

Результати досліджень та їх обговорення.

Під час аналізу результатів обстеження хворих на ентеровірусні менінгіти встановлено, що клінічна картина захворювання в більшості випадків була досить типовою [Бондарев Л.С. та ін., 1999, Тітов М.Б., 2001, Суремченко М.С. та ін., 2001].

Захворювання починалося гостро з підвищення температури тіла, нудоти, блювоти і виражених явищ інтоксикації. Більшість хворих надходило до стаціонару на 2-3 день хвороби. У більшій частині хворих під час надходження до стаціонару лихоманка носила фебрильний характер. У 9,6% пацієнтів спостерігався повторний підйом температури тіла, так звана «двохвильова лихоманка».

У періоді розпалу хвороби усі хворі скаржилися на сильний головний біль, частіше розлитого характеру, який підсилювався від шуму і яскравого світла і часто супроводжувався болями під час руху очних яблук. Частина пацієнтів крім головного болю відзначала запаморочення, нудоту, блювоту, часто багаторазову, різку слабкість.

Під час об'єктивного обстеження в 72,1% пацієнтів з важким перебігом хвороби відзначені загальмованість, сонливість, деяка дезорієнтація, у 11,6% - сопор. У хворих середньої тяжкості порушення свідомості не було. Під час огляду виявляли ознаки склериту, кон'юнктивіту, помірну гіперемію слизової зіву, зернистість задньої стінки глотки і м'якого піднебіння. У 15,6% обстежених на тлі гіперемії слизової зіву виявляли прояви герпангіни. У 11,9% пацієнтів виявляли екзантему.

Крім головного болю і блювоти в переважній більшості хворих виявляли й інші

менінгеальні симптоми - ригідність м'язів потилиці, симптоми Керніга і Брудзинського. Мала місце нестійкість і дисоціація менінгеального синдрому: наприклад, при вираженій ригідності потиличних м'язів і позитивному верхньому симптомі Брудзинського, симптом Керніга або нижній симптом Брудзинського часто були відсутні. У 12 хворих менінгеальні знаки стали позитивними тільки на 3-4 день госпіталізації, а в двох – були відсутні протягом усієї хвороби. Мало місце зниження черевних рефлексів. У 8,1% хворих виявлена осередкова симптоматика ураження нервової системи (птоз, парез погляду, периферичний неврит лицьового нерва).

За даними спинномозкової пункції ліквор у більшості хворих був прозорим, безбарвним, витікав частими краплями, а в деякої частини пацієнтів - струменем, що свідчило про підвищення внутрічерепного тиску. Плеоцитоз у середньому склав – $(232,4 \pm 18,36)$ клітин у 1 мкл. У мазках ліквору переважали лімфоцити. Вміст білка був нормальним або трохи підвищеним і склав в середньому $(0,37 \pm 0,03)$ г/л. Показники цукру і хлоридів у спинномозковій рідині істотно не відрізнялися від прийнятих фізіологічних норм.

Під час дослідження імунного статусу до початку терапії встановлено, що в обох групах хворих на ентеровірусні менінгіти мали місце значні зміни клітинної ланки імунітету. Зокрема, на тлі яскравих клінічних проявів виявляли відносний і абсолютний лімфоцитоз. Статистично вірогідної залежності виразності лімфоцитозу від тяжкості захворювання не встановлено. Однак, поряд з підвищенням загальної кількості лімфоцитів, встановлене зниження відносної кількості Т- і V_M -лімфоцитів, більш виражене під час важкого перебігу захворювання, що, ймовірно, було зв'язано з підвищенням кількості, так званих, О-лімфоцитів (табл. 1).

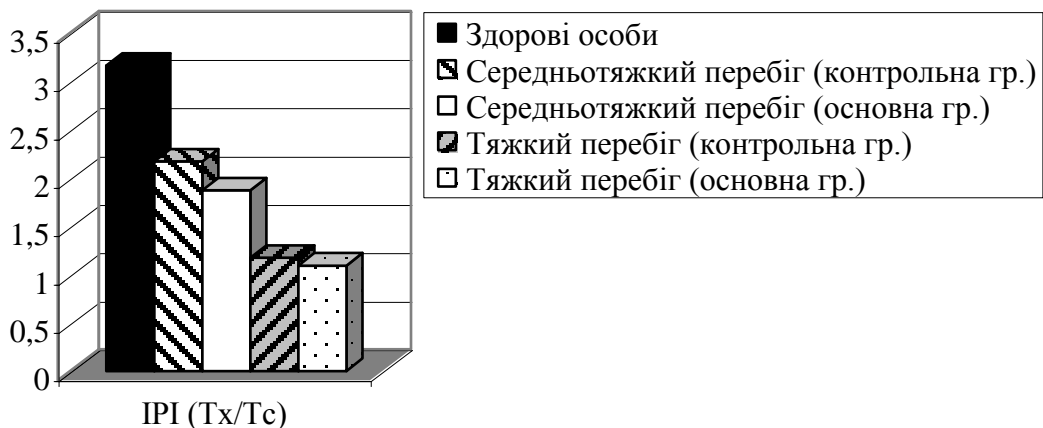


Рис. 1 Показники імунорегуляторного індексу в хворих на ентеровірусні менінгіти до початку лікування у залежності від тяжкості хвороби.

Під час дослідження субпопуляційного складу Т-лімфоцитів у периферичній крові до початку лікування визначене зниження кількості Т-хелперів і деяке підвищення кількості Т-супресорів, більш виражене під час важкого перебігу захворювання, $p < 0,05$ (табл. 1). Дисбаланс зазначених субпопуляцій призвів до вірогідного зниження імунорегуляторного індексу (IPI), що свідчить про наявність імносупресії в таких хворих (рис. 1).

Таблиця 1.

Динаміка показників клітинного імунітету в хворих на ентеровірусні менінгіти
в залежності від методу лікування (M±m)

	Середньотяжкий перебіг			Тяжкий перебіг			Здорові особи n=30		
	До лікування, n=92	На 12-14-у добу терапії	На 20-22-у добу терапії	До лікування, n=43	На 12-14-у добу терапії	На 20-22-у добу терапії			
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	7,14±0,22	a	6,41±0,28	7,03±0,31	7,41±0,30	a	6,45±0,51	6,58±0,46	6,82±0,23
		б	6,44±0,29	6,88±0,30		б	6,46±0,38	6,74±0,47	
Лімфоцити, (%)	37,65±1,05*	a	35,38±1,25*	33,76±1,21* ⁺	40,51±1,11*	a	38,09±1,28*	36,29±1,20* ⁺	28,80±1,07
		б	34,40±1,20*	28,17±1,19 ⁺		б	36,77±1,21* ⁺	31,18±1,20 ⁺	
Лімфоцити, (10 ⁹ /л)	2,71±0,12*	a	2,26±0,13 ⁺	2,30±0,13 ⁺	2,99±0,14*	a	2,40±0,18* ⁺	2,41±0,27* ⁺	1,98±0,11
		б	2,21±0,12 ⁺	1,92±0,11 ⁺		б	2,36±0,15* ⁺	2,16±0,18 ⁺	
Т-лімфоцити, (%)	32,24±0,72*	a	39,53±0,96* ⁺	45,24±0,01* ⁺	24,09±0,91*	a	36,19±1,35* ⁺	43,81±1,36* ⁺	68,53±1,10
		б	59,59±1,02* ⁺	69,51±1,01 ⁺		б	53,73±1,36* ⁺	67,27±1,33 ⁺	
Тх, %	34,51±0,71*	a	42,04±0,88* ⁺	43,80±0,86* ⁺	26,63±0,83*	a	35,81±1,10* ⁺	43,09±1,09* ⁺	49,57±0,10
		б	46,64±0,85* ⁺	49,06±0,86 ⁺		б	42,09±1,10* ⁺	47,59±1,09 ⁺	
Тс, %	18,47±0,65*	a	18,11±0,71*	17,42±0,79 ⁺	23,37±1,07*	a	21,48±1,11*	19,48±1,07* ⁺	16,30±0,64
		б	17,34±0,68 ⁺	15,91±0,69 ⁺		б	19,68±1,10* ⁺	17,27±1,05 ⁺	
ІРІ (Тх/Тс)	2,17±0,12*	a	2,49±0,12* ⁺	2,77±0,15* ⁺	1,29±0,10*	a	1,78±0,13* ⁺	2,26±0,12* ⁺	3,16±0,12
		б	2,87±0,11 ⁺	3,37±0,16 ⁺		б	2,36±0,16* ⁺	2,45±0,15 ⁺	

Примітки: * - різниця статистично вірогідна в порівнянні зі здоровими особами, p<0,05
+ - різниця статистично вірогідна в порівнянні з даними до лікування, p<0,05
a – показники в хворих, які одержували загальноприйнятту терапію
б – показники в хворих, які одержували загальноприйнятту терапію + аміксин

Установлено, що до початку терапії в хворих на ентеровірусні менінгіти спостерігалось зниження рівня IgA, більш виражене при тяжкому перебігу захворювання ($p < 0,05$). Крім того, у даний період мало місце зниження фагоцитарної активності нейтрофілів без порушення завершеності фагоцитозу. Виявлено зворотну залежність між фагоцитарною активністю нейтрофілів та тяжкістю хвороби.

Таким чином, під час аналізу отриманих даних встановлено, що в хворих на ентеровірусні менінгіти до початку лікування на висоті клінічних проявів хвороби мали місце значні порушення в системі імунітету, які стосувалися як кількісних показників імунокомпетентних клітин, так і їх функціональної активності. Це свідчить про наявність у хворих на ентеровірусні менінгіти ознак імунодефіциту, що розвився в результаті хвороби. Установлено тенденцію до більшої виразності визначених змін під час важкого перебігу хвороби. Аналогічні дані отримані й іншими авторами [Златковская Н.М., 1976, Ворошилова М.К., 1979, Васильева И.Г., 1981].

Під час дослідження системи інтерферогенезу до початку терапії встановлено, що на тлі високої лихоманки, вираженого інтоксикаційного і менінгеального синдромів, спостерігалось підвищення рівня сироваткового ІФН (титри склали в середньому від 2 од/мл до 16 од/мл). Однак можна припустити, що зареєстроване підвищення цього показника недостатньо для розвитку клітинами організму стану несприйнятливості до вірусних інфекцій, який, як відомо з даних літератури, прямо пропорційний рівню сироваткового ІФН [Ершов Ф.И., 1996].

Під час оцінки індивідуальних титрів сироваткового ІФН до початку терапії виявлено, що у більшості хворих спостерігався низький рівень інтерферону: в 73,9% пацієнтів середньої тяжкості і в 88,4% тяжких хворих (титри сир.ІФН < 12 од/мл). Визначено, що в хворих з низькими титрами сироваткового ІФН клінічна картина захворювання була найбільш вираженою: мали місце порушення свідомості аж до коми, виражений інтоксикаційний синдром, спостерігалася осередкова симптоматика, у частини хворих виявляли патологічні рефлекси, що свідчило про глибокі ушкодження нервової системи. Таким чином, у хворих на ентеровірусні менінгіти виявлена залежність клінічного перебігу захворювання від рівня сироваткового інтерферону.

Рівень СПЛ до початку лікування в обох групах був помірно підвищений (рис. 2). Крім того, установлене вірогідне зниження інтерферогенної активності лейкоцитів *in vitro* у відповідь на індуктори α - і γ -ІФН. Причому, виявлена зворотна залежність інтерферогенної активності лейкоцитів від ступеня тяжкості захворювання.

Під час аналізу отриманих нами даних виявлений взаємозв'язок між станом імунної та інтерференової систем хворих на ентеровірусні менінгіти. З даних літератури відомо, що основними продуцентами α -ІФН вважаються макрофаги і В-лімфоцити, а γ -ІФН - Т-хелпери, до того ж для синтезу α -ІФН необхідна присутність Т-клітин [Орлова Т.Г. та ін., 1990]. Отже, з великою імовірністю можна зробити висновок, що зміни в інтерференовій системі хворих на

ентеровірусні менінгіти супроводжуються пригніченням диференцировки і дисбалансом функціональної активності лімфоцитів, наслідком чого є різке зниження продукції α - і γ -ІФН залежне від тяжкості інфекційного процесу.

Таким чином, аналіз показників імунної та інтерференової систем показав, що до початку терапії в хворих на ентеровірусні менінгіти мали місце ознаки вторинного імунодефіциту, більш виражені під час тяжкого перебігу хвороби. Вищезазначене обґрунтовує застосування препаратів, що мають імуномодулюючу та інтерференогенну дію, в комплексній терапії хворих на ентеровірусні менінгіти. Одним з таких препаратів є аміксин.

Нашими дослідженнями встановлено, що на 12-14 день терапії в обох групах хворих на ентеровірусні менінгіти спостерігалось поліпшення самопочуття, зникли скарги на запаморочення, біль під час руху очей, нудоту, блювоту. Однак, у 13,3% хворих середньої тяжкості та у 66,7% тяжкохворих, які не одержували аміксин, зберігалися скарги на головний біль (в основній групі - в 4,3% і 18,2% хворих відповідно). У цей же час загальна слабкість турбувала 84,4% хворих середньої тяжкості та у 100% тяжких хворих, які лікувалися за загальноприйнятою схемою і лише 17,0% пацієнтів середньої тяжкості та 59,1% тяжких хворих, які приймали аміксин. Таким чином, прийом аміксину значно поліпшує самопочуття хворих на ентеровірусні менінгіти.

Установлено, що тривалість гарячкової реакції залежала від тяжкості хвороби і методу терапії і була вірогідно меншою в осіб, які одержували аміксин ($p < 0,05$). Поряд з цим, на 12-14 день захворювання в 13 пацієнтів (28,9%), що не одержували аміксин, спостерігався повторний підйом температури тіла, який супроводжувався погіршенням самопочуття хворих, посиленням, або поверненням менінгеального синдрому. На нашу думку, це може свідчити про активацію вірусів у тканинах хворого організму. У групі хворих, що приймали аміксин, повторного підвищення температури тіла в процесі лікування визначено не було. Таким чином, установлений позитивний вплив аміксину на тривалість інтоксикаційного синдрому і повноту елімінації вірусу в хворих на ентеровірусні менінгіти.

Звертає на себе увагу, що в осіб, які приймали аміксин, тривалість менінгеального синдрому була значно коротша ніж у контрольній групі. Встановлено, що на 12-14 день терапії в більшості пацієнтів (87,0%), які пройшли курс лікування аміксином, менінгеальні симптоми були негативними, а у решти (13,0%) – помірними, у той час як у групі хворих, які не одержували аміксин, негативні менінгеальні симптоми були в 56,1%, помірні – в 15,3%, а у решти (18,6%) - виразні. Вищесказане свідчить про зменшення виразності і тривалості менінгеального синдрому в хворих на ентеровірусні менінгіти на тлі лікування аміксином.

Установлено, що тривалість санації ліквору також залежала від тяжкості хвороби та методу лікування і була вірогідно менша в хворих, які одержували на тлі загальноприйнятої терапії аміксин. Так, на 10-12 день лікування в 57,4% пацієнтів середньої тяжкості та у 22,7%

тяжкохворих, котрі одержували аміксин, спостерігалася повна санація спинномозкової рідини. В осіб, які одержували тільки загальноприйнятту терапію, при середньотяжкому перебігу ентеровірусного менінгіту санація ліквору спостерігалася тільки в 17,7% пацієнтів, а при тяжкому - у всіх хворих цитоз залишався підвищеним. На 18-20 день лікування цитоз нормалізувався у всіх осіб, які приймали аміксин, у той час як у 11,2% хворих, які одержували тільки загальноприйнятту терапію, за даними другої контрольної пункції цитоз залишався підвищеним. При тяжкому перебігу хвороби помірний лімфоцитарний плеоцитоз у спинномозковій рідині визначався в 28,6% осіб, які одержували загальноприйнятту терапію і тільки в 9,1% хворих, які одержували на тлі загальноприйнятої терапії аміксин. Таким чином, установлений позитивний вплив аміксину на терміни санації спинномозкової рідини.

Під час аналізу даних імунологічного обстеження, на 12-14-й день терапії в хворих середньої тяжкості на тлі стихання основних клінічних проявів в обох групах спостереження встановлене підвищення відносної кількості Т-лімфоцитів. Однак, в основній групі кількість Т-лімфоцитів підвищилася на 85%, а в осіб, які одержували плацебо, тільки на 23%. При тяжкому перебігу хвороби підвищення відносної кількості Т-лімфоцитів було так само більш виражене в осіб, які приймали аміксин. Так, в основній групі даний показник підвищився на 51%, а в хворих, які одержували плацебо, тільки на 30%. Також слід зазначити, що в періоді стихання клінічних проявів ентеровірусного менінгіту в хворих, які приймали аміксин, спостерігалася більш виражене підвищення відносної кількості Т-хелперів, ніж у хворих контрольної групи, $p < 0,05$ (табл. 1). В обох групах спостереження показники Т-супресорів мали тенденцію до зниження, однак, вірогідна різниця в порівнянні з даними до початку лікування встановлена тільки в пацієнтів, які лікувалися аміксином. Вищезазначене свідчить про більш швидкі темпи відновлення показників клітинного імунітету в хворих, які приймали аміксин.

Під час аналізу показників фагоцитозу встановлено, що вже на 12-14 день лікування в хворих, які приймали аміксин, спостерігалася нормалізація фагоцитарної активності, як при середньотяжкому, так і при тяжкому перебігу менінгіту. У той же час у хворих, які одержували плацебо, визначене деяке зниження показників фагоцитозу, причому при важкому перебігу хвороби різниця в порівнянні з показниками до лікування була статистично вірогідною, $p < 0,05$. Погіршення фагоцитозу у цих хворих супроводжувалося повторним підйомом температури тіла, погіршенням самопочуття, а в деяких – поверненням менінгеального синдрому.

Під час дослідження показників гуморальної ланки імунітету встановлено, що на 12-14 день лікування в пацієнтів, які лікувалися аміксином, спостерігалася вірогідне підвищення відносної кількості V_M -лімфоцитів та рівнів IgA і IgM у порівнянні з даними до початку лікування ($p < 0,05$), тоді як у осіб, які одержували загальноприйнятту терапію і плацебо, дані показники вірогідно не змінилися. Таким чином, встановлена більш рання динаміка показників гуморальної ланки імунітету в пацієнтів, які приймали аміксин.

На 12-14-у добу терапії в пацієнтів, які одержували аміксин, спостерігалася тенденція до нормалізації показників інтерферонового статусу, що супроводжувалося більш швидким стиханням клінічних проявів ентеровірусного менінгіту, ніж у хворих, які одержували тільки загальноприйнятую терапію. Так, при середньотяжкому перебігу хвороби рівень сир.ІФН в основній групі склав $(49,02 \pm 3,65)$ од/мл, тоді як в осіб, які одержували тільки загальноприйнятую терапію, цей показник був на рівні $(17,11 \pm 1,98)$ од/мл ($p < 0,05$). Рівень СПЛ у контрольній групі при середньотяжкому перебігу хвороби практично не змінився в порівнянні з даними до початку терапії, а рівні α - і γ -ІФН, хоча і підвищилися, були значно нижче, ніж у хворих, які приймали аміксин. Крім того, у більшості пацієнтів, які лікувалися за загальноприйнятною схемою, зберігалися скарги на виражену слабкість, періодичне запаморочення, психоемоційну лабільність, у той час як в осіб, які приймали аміксин, загальний стан практично нормалізувався, а дані показники статистично не відрізнялися від показників у здорових осіб, і склали: СПЛ – $(4,66 \pm 0,35)$ од/мл, α -ІФН – $(58,21 \pm 5,41)$ од/мл, γ -ІФН – $(27,74 \pm 2,82)$ од/мл. Під час тяжкого перебігу ентеровірусного менінгіту в періоді стихання клінічних проявів у хворих, які лікувалися аміксином, рівні сироваткового ІФН, α - і γ -ІФН вірогідно підвищилися, а рівень СПЛ – понизився. У той же час, аналогічні показники в пацієнтів, які не приймали аміксин, практично не змінилися в порівнянні з показниками до початку терапії ($p > 0,05$), (рис. 2).

Встановлені індивідуальні коливання інтерферонової відповіді в залежності від методу терапії. Так, на 12-14 день терапії під час індивідуальної оцінки титрів сир.ІФН в хворих із середньотяжким перебігом ентеровірусного менінгіту, які одержували аміксин, виражена продукція ендogenous інтерферону визначена в 21,3% хворих (титри сир.ІФН склали 64 од/мл і більше), помірна - у 78,7% хворих (титри сир.ІФН склали від 16 до 48 од/мл). Низька продукції сироваткового інтерферону в основній групі не спостерігалась. У хворих, які одержували загальноприйнятую терапію, виражена продукція ендogenous інтерферону відзначена в 2,2% хворих, помірна - у 28,9% і низька – у 68,9% (титри сир.ІФН - від 0 до 12 од/мл).

Під час тяжкого перебігу хвороби виражена продукція сироваткового ІФН спостерігалась в 9,1% осіб, що пройшли курс лікування аміксином. У контрольній групі вираженої продукції сироваткового ІФН не було. Помірна продукція визначена в 90,9% осіб, які приймали аміксин, і тільки в 23,8% осіб контрольної групи. У 76,2% пацієнтів на тлі загальноприйнятої терапії виявлена низька продукція сироваткового інтерферону. У хворих, які лікувалися аміксином, низький рівень інтерферонової відповіді не спостерігався. Слід зазначити, що в осіб з низьким рівнем сироваткового інтерферону спостерігався більш повільний зворотний розвиток клінічних симптомів ентеровірусного менінгіту, мала місце двохвильова лихоманка. Таким чином, призначення хворим аміксину на тлі загальноприйнятої терапії сприяє більш ранній і більш вираженій активації системи інтерферону.

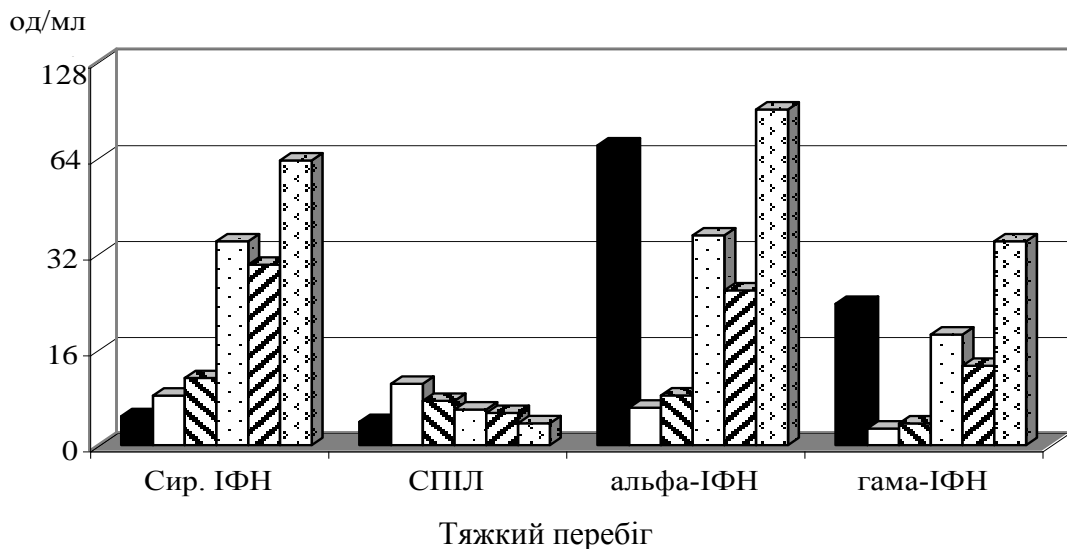
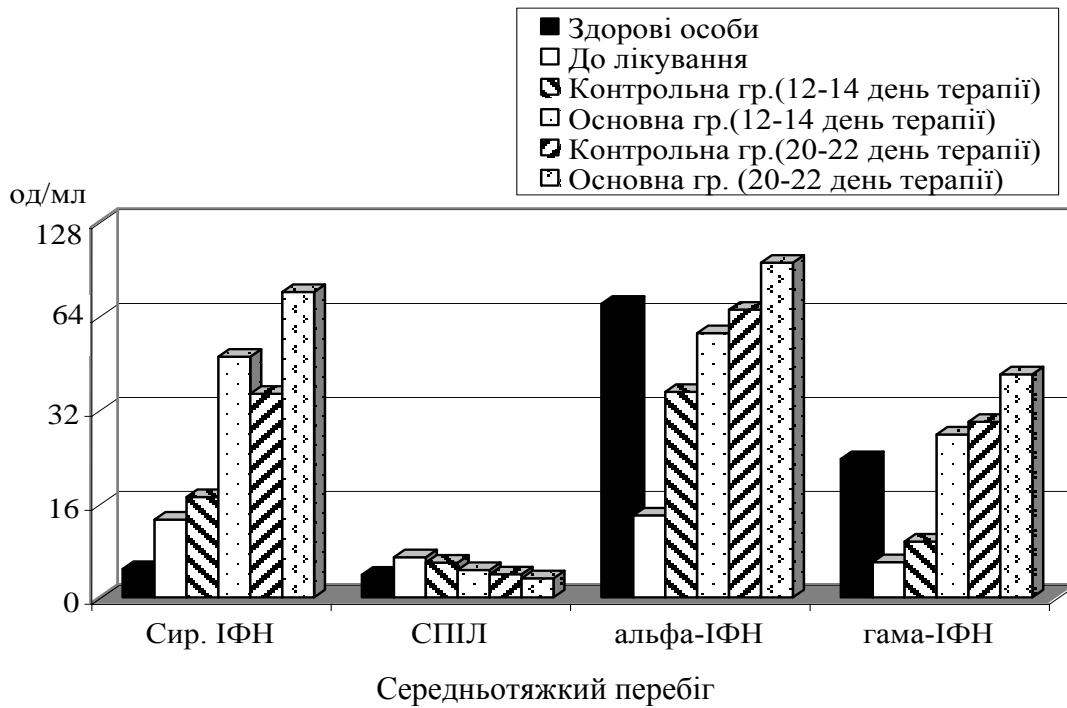


Рис. 2. Динаміка показників інтерферогенезу в хворих на ентеровірусні менінгіти у залежності від тяжкості хвороби і методу терапії

У періоді реконвалесценції (на 20-22 день терапії) в обох групах загальний стан хворих покращився. Однак у 46,9% осіб, які одержували тільки загальноприйнятту терапію, зберігалось відчуття слабості, визначалася швидка стомлюваність, емоційна лабільність, тоді як у всіх хворих, які приймали аміксин на тлі загальноприйнятої терапії, загальний стан цілком відновився. У той же час, у хворих, які лікувалися за загальноприйнятою схемою, санація спинномозкової рідини значно відставала від нормалізації самопочуття пацієнтів.

Позитивна динаміка перебігу захворювання в хворих, які приймали аміксин, супроводжувалася нормалізацією показників імунного статусу. Так, під час дослідження клітинної ланки імунітету на 20-22 день терапії в більшості пацієнтів, які одержали курс лікування

аміксином, спостерігалася нормалізація всіх основних показників - відносного й абсолютного складу лімфоцитів, відносного складу Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів та імунорегуляторного індексу. У той час як у контрольній групі під час перебігу хвороби середньої тяжкості нормалізувався тільки абсолютний склад лімфоцитів і відносний склад Т-супресорів, а під час тяжкого - лише абсолютний склад лімфоцитів (табл.1).

Крім того, у даний період у хворих середньої тяжкості, які приймали аміксин, показники фагоцитарної активності залишалися в межах норми. В осіб, які одержували тільки загальноприйнятту терапію, дані показники досягли показників у здорових осіб, однак, були нижче, ніж в основній групі. При тяжкому перебігу ентеровірусного менінгіту в контрольній групі нормалізувалися тільки показники фагоцитарного індексу, а в хворих, які приймали аміксин, усі показники вірогідно не відрізнялися від норми. Таким чином, отримані дані свідчать про більш швидке та повне відновлення функції нейтрофільних фагоцитів у хворих, які одержували аміксин.

Під час дослідження гуморальної ланки імунітету в періоді реконвалесценції встановлено, що в хворих середньої тяжкості, які приймали аміксин, відносний склад V_M -лімфоцитів нормалізувався, і склав $(7,45 \pm 0,26)\%$. У контрольній групі цей показник підвищився в порівнянні з даними до початку лікування $((6,76 \pm 0,27)\%)$, однак, був вірогідно нижче, ніж у здорових осіб $((7,90 \pm 0,23)\%)$. Після курсу лікування аміксином у пацієнтів із середньотяжким перебігом хвороби до того ж нормалізувався вміст IgA і IgM у сироватці крові і вірогідно підвищився склад IgG. У хворих, які лікувалися за загальноприйнятою схемою, рівень IgM залишався високим, а рівні IgA та IgG хоча і підвищилися, були вірогідно нижче, ніж у основній групі ($p < 0,05$). У тяжких хворих, які приймали аміксин, на 20-22 день терапії відносна кількість V_M -лімфоцитів, рівні IgA і IgM у сироватці крові цілком відновилися. Аналогічні показники в осіб, які одержували загальноприйнятту терапію, також підвищилися, однак вірогідно відрізнялися від показників у практично здорових осіб. Таким чином, аміксин позитивно впливає на показники гуморального імунітету.

У цей же період хвороби в обох групах спостерігалася подальше підвищення рівня сироваткового ІФН. Однак, у групі осіб, які одержували аміксин, підвищення даного показника було більш значним і склало $(81,36 \pm 3,70)$ од/мл у хворих середньої тяжкості і $(63,27 \pm 4,88)$ од/мл – у тяжких хворих. В осіб, які одержували загальноприйнятту терапію і плацебо, рівень сироваткового ІФН був нижче і склав $(34,67 \pm 2,64)$ од/мл і $(30,10 \pm 3,30)$ од/мл відповідно (рис. 2).

Під час оцінки індивідуальних титрів сироваткового ІФН виявлено, що в періоді реконвалесценції (20-22 день терапії) після курсу лікування аміксином у 80,9% пацієнтів середньої тяжкості та у 54,5% тяжких хворих спостерігався високий рівень ІФН в крові (титри сир.ІФН - 64 од/мл і більше), тоді як в осіб, які одержували загальноприйнятту терапію, високий рівень ІФН визначений тільки в 11,1% хворих середньої тяжкості та у 4,7% тяжкохворих. Помірна продукція сироваткового ІФН в основній групі визначена в 19,1% пацієнтів із середньотяжким перебігом

ентеровірусного менінгіту та у 45,5% пацієнтів з тяжким перебігом хвороби (титри сир.ІФН - від 16 до 48 од/мл). А в хворих, які приймали плацебо, в 84,5% і в 81,0% осіб відповідно. У 4,4% пацієнтів середньої тяжкості, які одержували плацебо, і в 14,3% - тяжких, виявлена низька продукція сироваткового ІФН (титри менше 12 од/мл). Хворих, які лікувалися аміксином, з низьким рівнем інтерферогенезу не було.

Наявність низького рівня ІФН в сироватці крові пацієнтів на 20-22 день терапії супроводжувалася скаргами на виражену слабкість, періодичний головний біль і запаморочення, зниження працездатності, психоемоційну лабільність. Ригідність м'язів потилиці, симптоми Керніга і Брудзинського були негативними, однак, у багатьох пацієнтів зберігалось зниження черевних і сухожилкових рефлексів. У трьох хворих з низькою інтерфероновою відповіддю в процесі лікування з'явилися ознаки осередкового ураження ЦНС (птоз, парез погляду, периферичний неврит лицьового нерва), а в одного – рецидив захворювання.

Слід зазначити, що в осіб, у яких до початку терапії були високі титри сироваткового інтерферону, на тлі проведення курсу лікування аміксином рівень сироваткового інтерферону підвищувався незначно або залишався без змін. Іншими авторами отримані такі ж дані під час інших вірусних хвороб [Григорян С.С. та ін., 1990].

Рівень СПЛ на 20-22 день терапії в хворих на ентеровірусні менінгіти середньої тяжкості нормалізувався як в основній, так і в контрольній групах і склав $(3,26 \pm 0,21)$ од/мл і $(3,93 \pm 0,33)$ од/мл відповідно. При тяжкому перебігу хвороби СПЛ нормалізувалась тільки в осіб, які приймали аміксин $(3,64 \pm 0,36)$ од/мл. Продукція лейкоцитами α - і γ -ІФН *in vitro* у відповідь на відповідні індуктори мала тенденцію до подальшого підвищення. Так, рівень α -ІФН у пацієнтів середньої тяжкості, які одержували загальноприйнятту терапію, досяг показників норми $(69,33 \pm 3,97)$ од/мл, тоді як в основній групі він був вірогідно вище показників у здорових осіб і склав $(101,79 \pm 7,64)$ од/мл ($p < 0,05$). Така ж тенденція спостерігалася і стосовно продукції γ -ІФН. У хворих з тяжким перебігом ентеровірусного менінгіту підвищення індукованої продукції α - і γ -ІФН лейкоцитами *in vitro* було менш вираженим і склало в осіб, які одержували плацебо $(25,81 \pm 3,27)$ од/мл і $(13,24 \pm 1,61)$ од/мл відповідно, що вірогідно нижче, ніж у здорових осіб, у той час як у хворих, які одержували аміксин, спостерігалось вірогідне підвищення зазначених показників (α -ІФН до $(95,27 \pm 8,52)$ од/мл і γ -ІФН до $(36,36 \pm 4,13)$ од/мл) у порівнянні з такими ж здорових осіб $p < 0,05$, (рис. 2). Вище сказане свідчить про значне посилення інтерферогенезу в хворих на ентеровірусні менінгіти, які одержували аміксин.

Крім того, наші спостереження свідчать, що в хворих, які приймали аміксин, значно скорочувався час перебування в клініці: у середньому на 5 днів при середньотяжкому і на 9,5 днів – при тяжкому перебігу захворювання, у порівнянні з хворими контрольної групи. Це свідчить про ефективність аміксину в комплексній терапії хворих на ентеровірусні менінгіти.

Вищезазначене свідчить про те, що включення аміксіну до комплексної терапії ентеровірусних менінгітів сприяє зменшенню тривалості лихоманки, суб'єктивних та об'єктивних симптомів захворювання та скороченню термінів перебування хворих у стаціонарі. Позитивна динаміка клінічного перебігу ентеровірусного менінгіту на тлі призначення хворим аміксіну супроводжується нормалізацією всіх основних показників клітинної ланки системи імунітету (відносного й абсолютного складу лімфоцитів, відносного складу Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів та імунорегуляторного індексу), показників гуморального імунітету (В_м-лімфоцитів, рівнів IgA і IgM), відновленням фагоцитарної активності нейтрофілів, а також поліпшенням показників інтерферогенезу: підвищенням рівня сироваткового інтерферону і збільшенням продукції лейкоцитами α - і γ -ІФН *in vitro*.

Таким чином, аміксин, на наш погляд, варто рекомендувати до використання в комплексній терапії серозних менінгітів ентеровірусної етіології в якості інтерфероніндукуючого, імуномодуючого та протівірусного засобу.

ВИСНОВКИ

У роботі на основі вивчення інтерферонового і імунного статусів та їх корекції аміксіном розв'язана задача підвищення ефективності терапії хворих на ентеровірусні менінгіти.

1. Під час спалаху серозних менінгітів ентеровірусної етіології в м.Одесі (1998-2000р.р.) клінічна картина захворювання в більшості випадків була типовою. Характерним був гострий початок з фебрильною гарячкою у 79,3%, головним болем у 100%, нудотою у 77,0%, блюванням у 66,7%, ригідністю м'язів потилиці у 94,8%, позитивними симптомами Керніга у 85,9% та Брудзинського у 57,0% хворих.
2. До початку терапії в хворих на ентеровірусні менінгіти встановлені значні зміни інтерферогенезу: зменшується здатність лейкоцитів продукувати α - і γ -ІФН *in vitro* у відповідь на адекватну індукцію, недостатньо підвищуються рівні сироваткового інтерферону та спонтанної продукції інтерферону лейкоцитами. Виявлено дисбаланс показників імунної системи, що виражається в зниженні рівня IgA і кількості Т- і В-лімфоцитів, зменшенні імунорегуляторного індексу та погіршенні показників фагоцитозу.
3. Встановлено пряму залежність між виразністю порушень в інтерфероновім та імуннім статусі та тяжкістю захворювання.
4. В динаміці хвороби у осіб, які не приймали аміксин, повільно відновляється кількість Т- і В-лімфоцитів, субпопуляційний склад Т-лімфоцитів, показники фагоцитозу, відсутня нормалізація рівня IgA. У 4,4% пацієнтів із середньотяжким перебігом ентеровірусного менінгіту і у 14,3% тяжких хворих, виявлена низька продукція сироваткового інтерферону (титри сироваткового інтерферону <12 од/мл).
5. Призначення аміксіну хворим на ентеровірусні менінгіти сприяє зменшенню виразності і

тривалості інтоксикаційного, гіпертензійно-лікворного і менінгеального синдромів, скороченню термінів санації ліквору і тривалості перебування хворих у стаціонарі, що супроводжується ранньою нормалізацією показників імунного і інтерферонового статусів.

6. У всіх хворих, які приймали аміксин, спостерігалось повне клінічне одужання, в той час як у 34,9% хворих, що отримували тільки загальноприйнятту терапію, мали місце залишкові явища у вигляді астено-невротичного синдрому, ураження III, IV або VII пар черепних нервів та рецидиви ентеровірусних менінгітів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Рекомендувати використання даних про стан імунної системи та інтерферогенезу в інфекційних стаціонарах для прогнозування перебігу серозних менінгітів ентеровірусної етіології та наслідків хвороби.

У комплексній терапії хворих на ентеровірусні менінгіти, враховуючи зміни у імунному та інтерфероновому статусах, доцільно застосовувати аміксин за схемою: у перший день 0,250 г (2 таб.), а в 2, 4, 10 і 11 день – по 0,125 г (1 таб.), вранці, натще, що дозволяє зменшити виразність і тривалість основних суб'єктивних і об'єктивних симптомів захворювання та скоротити терміни перебування хворих у стаціонарі.

Рекомендована схема лікування ентеровірусних менінгітів збільшує кількість сприятливих наслідків хвороби, знижує відсоток ускладнень, залишкових явищ і рецидивів та прискорює терміни одужання через оптимально фізіологічну регуляцію інтерферогенезу та імунітету.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Никитин Е.В., Кульчицкая (Майстренко) О.Н., Гедзул О.В. Использование амиксина в комплексной терапии энтеровирусных менингитов // Сучасні інфекції. - №3. – 1999. – С. 44-49.
2. Никитин Е.В., Кульчицкая (Майстренко) О.Н., Федоренко Т.В. Карпинчик В. Противовирусная терапия в клинике инфекционных заболеваний // Ліки України. - № 11. – 2000. – С. 40-41.
3. Никитин Е.В., Кульчицкая (Майстренко) О.Н., Федоренко Т.В. Карпинчик В. Противовирусная терапия в клинике инфекционных заболеваний (продолжение) // Ліки України. - № 1. – 2001. – С. 27-28.
4. Никитин Е.В., Майстренко О.Н. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных энтеровирусным менингитом и его коррекция // Сучасні інфекції. - №3. – 2002. – С. 69-73.
5. Майстренко О.М. Вплив аміксину на інтерфероновий статус, показники клітинного та гуморального імунітету у хворих на ентеровірусний менінгіт // Інфекційні хвороби. - №2. – 2003. – С. 71-75.
6. Нікітін Є.В., Кульчицька (Майстренко) О.М. Спосіб лікування серозних менінгітів ентеровірусної етіології. Деклараційний патент на винахід № 43586 А от 17.12.2001.
7. Кульчицкая (Майстренко) О.Н. Особенности течения энтеровирусного менингита по данным

- вспышки в г. Одессе, 1998 г.// Материалы III Международного медицинского конгресса студентов и молодых ученых. - Тернополь, 1999. – С. 50-50.
8. Кульчицька (Майстренко) О.М. Клініко-епідеміологічна характеристика спалаху ентеровірусних менінгітів в м. Одеса, 1998 р.// Матеріали ювілейної підсумкової наукової конференції студентів і молодих учених ОДМУ. - Одеса, 2000. – С. 136-137.
 9. Кульчицька (Майстренко) О.М. Клінічна ефективність аміксину в терапії ентеровірусних менінгітів // Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації Інфекціоністів України “Нове в діагностиці і терапії інфекційних хвороб”, Львів, 2000. – Тернопіль, 2000.- С. 177-178.
 10. Нікітін Є.В., Кульчицька (Майстренко) О.М., Ніколаєвська І.В. Вплив аміксину на імунний статус хворих на ентеровірусні менінгіти// Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації Інфекціоністів України “Нейроінфекції та інші розповсюджені вірусні хвороби”, Харків, 2001. – Тернопіль, 2001. - С. 128-129.
 11. Майстренко О.М. Стан інтерферогенезу в хворих на ентеровірусні менінгіти і його корекція аміксином// Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації Інфекціоністів України “Керовані інфекції”, Івано-Франківськ, 2003. – Тернопіль, 2003. - С. 128-129.

АНОТАЦІЯ

Майстренко О.М. Використання аміксину в комплексній терапії хворих на ентеровірусні менінгіти. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.13 - інфекційні хвороби. - Науково-дослідний інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України, Київ, 2003.

Дисертація присвячена вивченню показників імунного та інтерферонового статусів у хворих на ентеровірусні менінгіти та визначенню ефективності їх корекції аміксином. Комплексно обстежено 135 хворих.

Встановлено, що у хворих на ентеровірусні менінгіти до початку терапії виявлені ознаки вторинного імунодефіциту більш виражені під час важкого перебігу хвороби. Зокрема, встановлено зниження кількості Т- і В_м-лімфоцитів, зміну субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, зменшення ІРІ, погіршення показників фагоцитозу, зниження рівня ІgА у сироватці крові пацієнтів, недостатнє підвищення рівня сироваткового ІФН і СПЛ та вірогідне зниження здатності лейкоцитів продукувати α- і γ-ІФН *in vitro* у відповідь на індуктори.

Включення аміксину в комплексну терапію ентеровірусних менінгітів сприяє зменшенню тривалості суб'єктивних та об'єктивних симптомів захворювання, скорочує терміни перебування хворих у стаціонарі, зменшує відсоток ускладнень і рецидивів. Позитивна динаміка клінічного перебігу ентеровірусного менінгіту на тлі призначення хворим аміксину супроводжується нормалізацією всіх основних показників клітинної та гуморальної ланок системи імунітету, відновленням фагоцитарної активності нейтрофілів, а також поліпшенням показників

інтерферогенезу: підвищенням рівня сироваткового інтерферону і збільшенням продукції лейкоцитами α - і γ -ІФН *in vitro*.

Таким чином, на основі вивчення інтерферонового і імунного статусів та їх корекції аміксином розв'язана задача підвищення ефективності терапії хворих на ентеровірусні менингіти.

Ключові слова: ентеровірусні менингіти, імунний статус, інтерфероновий статус, інтерферогени, аміксин.

SUMMARY

Maystrenko O.M. Using amixin in the complex therapy of patients with enteroviral meningitis. - the Manuscript.

The dissertation for the scientific degree of the Candidate of Medical Sciences on a specialty 14.01.13 - infectious diseases. - Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious diseases, AMS of Ukraine, Kiev, 2003.

The dissertation is devoted to analysis of parameters immune and interferon statuses at patients with enteroviral meningitis and to definition of efficiency of their correction by amixin. There were evaluated 135 patients.

It is established, that patients with enteroviral meningitis prior to the beginning of therapy reveal attributes secondary immune deficiency illnesses more expressed at heavy current. In particular, decrease of amount T-and B_m-lymphocytes, Th-lymphocytes, reduction IRI, deterioration of parameters of phagocytoses, decrease of level IgA in the blood of the patients is marked, insufficient increase of a level of the serum IFN and SPIL and authentic decrease of ability of leukocytes to produce α -and γ -ИФН *in vitro* in reply to inductors. There were require immune correction.

Inclusion of amixin in a complex therapy of patients with enteroviral meningitis promotes reduction of duration of subjective and objective symptoms of disease, decrease the terms of stay the patients in a hospital, reduction of complications and relapses. Positive dynamics of clinical current of enteroviral meningitis at patients, received amixin is accompanied by normalization of all basic parameters cellular and gumoral immunity, renovation the phagocytoses, and also improvement of parameters interferon genesis: increase of a level of the serum IFN and increase of production α -and γ -IFN *in vitro* by leukocytes.

Consequently, on the basis of analysis the immune and interferon statuses with their correction by amixin has solved the problem rise efficiency therapy of patients with enteroviral meningitis

Key words: enteroviral meningitis, the immune status, the interferon status, interferon inductors, amixin.

АННОТАЦИЯ

Майстренко О.М. Использование амиксина в комплексной терапии больных энтеровирусными менингитами. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности

14.01.13 - инфекционные болезни. - Научно-исследовательский институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины, Киев, 2003.

Диссертация посвящена изучению показателей иммунного и интерферонового статусов у больных энтеровирусными менингитами и определению эффективности их коррекции амиксином. Комплексно обследовано 135 больных.

До начала терапии у больных энтеровирусными менингитами выявлены признаки вторичного иммунодефицита, более выраженные при тяжелом течении болезни. В частности, отмечено снижение количества Т- и В_м-лимфоцитов, снижение количества Тх и некоторое повышение количества Тс, уменьшение ИРИ, ухудшение показателей фагоцитоза по сравнению с показателями у практически здоровых лиц. Кроме того, установлено снижение уровня IgA и повышение уровня IgM в сыворотке крови пациентов. Изменение интерферогенеза выражалось в недостаточном повышении уровня сывороточного ИФН и СПИЛ и достоверном снижении способности лейкоцитов продуцировать α - и γ -ИФН *in vitro* в ответ на индукторы. Вышесказанное делает необходимым включение в схему лечения энтеровирусных менингитов препарата с иммуномодулирующим и интерферогенным действиями, одним из которых может быть амиксин.

Включение амиксина в комплексную терапию энтеровирусных менингитов способствует уменьшению продолжительности лихорадки, субъективных и объективных симптомов заболевания, сроков пребывания больных в стационаре, числа осложнений и рецидивов. Положительная динамика клинического течения энтеровирусного менингита при назначении больным амиксина сопровождается нормализацией всех основных показателей клеточного звена системы иммунитета (относительного и абсолютного содержания лимфоцитов, относительного содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и ИРИ), показателей гуморального иммунитета (В_м-лимфоцитов, уровней IgA и IgM), восстановлением фагоцитарной активности нейтрофилов, а также улучшением показателей интерферогенеза: повышением уровня сывороточного интерферона и увеличением продукции лейкоцитами α - и γ -ИФН *in vitro*.

Исходя из выше изложенного, амиксин, на наш взгляд следует рекомендовать к использованию в комплексной терапии серозных менингитов энтеровирусной этиологии в качестве интерферониндуцирующего и иммуномодулирующего средства.

Таким образом, решена задача повышения эффективности терапии больных энтеровирусными менингитами на основе изучения интерферонового и иммунного статусов и их коррекции амиксином.

Ключевые слова: энтеровирусные менингиты, иммунный статус, интерфероновый статус, интерферогены, амиксин.

Перелік умовних скорочень

α -, γ -, сир. ІФН – α -, γ -, сироватковий інтерферон

ІРІ – імунорегуляторний індекс

СПЛ – спонтанна продукція інтерферону лейкоцитами

Тх – Т-лімфоцити-хелпери

Тс - Т-лімфоцити-супресори

ЦНС – центральна нервова система

Підписано до друку 03.09.2003. Формат 60x84/16
Папір офсетний. Друк різнографія.
Умовних друк. арк. – 1.16. Тираж 100 пр. Зам. № 74.

