

THE NEW ALGORITHM OF CHOICE TACTICS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH EPILEPSY BASED ON GENETIC RESEARCH

M. M. Oros, V. I. Smolanka (Uzhgorod)

National University of Uzhgorod, Transcarpathian region

We have developed and proposed a new algorithm for treating patients with epilepsy, which takes into account the genetic criteria for the effectiveness of AEDs and provides an opportunity to significantly reduce the time drug-resistance definition, which in turn reduces the time progression epileptogenesis. Therefore, the use of alternative treatments for epilepsy, it is possible before the occurrence of irreversible changes in the patient's central nervous system. Therefore, treatment for this algorithm accelerates the choice of adequate treatment tactics in a particular patient, which promotes safety in society as active and healthy citizens.

Key words: epilepsy, genetics, polymorphism, drug-resistance.

УДК 616.322-002:578.31+577.175.14:616.153.96:616.94:615-053.2

Надійшла 15.11.2011

Н. В. РИМАРЕНКО (Сімферополь)

ВПЛИВ АТОКСИЛУ І ТРИГЛОБУЛІНУ НА ЦИТОКІНОВИЙ БАЛАНС ТА РІВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА У ДІТЕЙ З ТЯЖКОЮ ФОРМОЮ БАКТЕРІАЛЬНОЇ АНГІНИ

Кафедра педіатрії з курсом дитячих інфекційних хвороб (зав. – проф. І. В. Богадельніков)
ДУ «Кримський державний медичний університет ім. С. І. Георгієвського» <nataodoc@yandex.ru>

Обстежено 81 дитину з тяжкими формами бактеріальної ангіни, що перебігала на фоні ендотоксинемії кишкового походження. Поєднане застосування атоксилу і триглобуліну в комплексній терапії сприяло нормалізації показників цитокинової активності та рівня С-реактивного білка на фоні зниження концентрації ендотоксину в сироватці крові.

Ключові слова: бактеріальна ангіна, цитокіни, С-реактивний білок, ендотоксин, атоксил, триглобулін, діти.

Бактеріальними збудниками ангіни у дітей найчастіше є стрептококи (*Str. pyogenes*), стафілококи і *H. influenza*, структурні складові яких (тейхоєві, ліпотьєхоєві кислоти, пептидоглікан тощо) беруть активну участь у синтезі цитокінів [3, 6, 10]. Прозапальні цитокіни, зокрема ІЛ-1 і більшою мірою ІЛ-6, стимулюють продукування гепатоцитами білків гострої фази запалення, таких як С-реактивний білок (СРБ), амліоїдний білок А сироватки крові, фібриноген, гаптоглобін тощо [3, 14].

За участі цитокінів у запальний процес у ротовій частині глотки втягуються нові клітини, які, в свою чергу, вивільняють прозапальні речовини, що спричинює у подальшому запалення, яке може захоплювати кілька анатомічних ділянок (наприклад, глотка з розвитком фарингіту, паратонзиллярна клітковина з розвитком паратонзиллярного абсцесу тощо) [5]. Дослідження, проведені у дітей, хворих на тяжкі й ускладнені форми ангіни, показали надлишковий вміст прозапальних цитокінів при одночасній нестачі протизапальних у гострому періоді захворювання внаслідок порушення процесів елімінації збудника і розвитку вторинної імунної недостатності [7]. Фактором, що впливає на продукування і баланс цитокінів, а також динаміку рівня СРБ, в умовах перебігу тяжких форм бактеріальної ангіни у дітей є також ендотоксин (ЕТ), який вивільняється при руйнуванні грамнегативної флори кишок і проникає в системний кровоток [8, 9, 11]. Враховуючи здатність СРБ зв'язуватися з антигенами мікроорганізмів, активізуючи тим самим систему комплементу і фагоцитоз, брати участь в опсонізації антигенів і бактерій, СРБ розглядають не тільки як компонент функції з обмеження запального процесу, а й як фактор резервного шляху зв'язування ЕТ [13, 14].

Можна припустити, що застосування терапевтичних засобів, які перешкоджають розвитку ендотоксинемії кишкового походження, в комплексі лікування хворих з тяжкими формами бактеріальної ангіни може позитивно впливати на інтенсивність цитокінової відповіді і продукування СРБ у цих хворих.

Мета дослідження – вивчення впливу атоксилу і триглобуліну на динаміку вмісту цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, рецепторного антагоніста ІЛ-1) і СРБ у сироватці крові дітей з тяжкими формами бактеріальної ангіни, що перебігали з розвитком ендотоксинемії кишкового походження.

Матеріали і методи. Під спостереженням перебувала 81 дитина з тяжкою формою бактеріальної ангіни у віці від 2 до 6 років; 50 (62 %) хлопчиків, 31 (38 %) дівчинка. Бактеріологічне дослідження мазків із слизової оболонки мигдалин, проведене до лікування, показало, що основним збудником захворювання був *Str. pyogenes* (62 %), а також *Str. pneumoniae*, *Str. viridans*, *S. aureus*. Тяжкість стану хворих була зумовлена інтоксикаційним синдромом, вираженим місцевим запальним процесом, розвитком таких ускладнень, як отит, синусит, регіональний лімфаденіт (інфільтративний, гнійний), метаболічними розладами (кетозидоз).

Хворих розподілено на групи: I – 29 дітей, які отримували стандартну терапію; II – 22 дитини, в комплекс терапії яких включали ентеросорбент атоксил; III – 30 хворих, терапія яких одночасно включала атоксил і комплексний імуноглобуліновий препарат для перорального введення триглобулін.

До стандартної терапії включали один з антибактеріальних препаратів груп цефалоспоринів 3-го покоління, амоксициліну, макролідів; проводили дезінтоксикаційну терапію (інфузійну й оральну); місцеве лікування антисептиками, протизапальними засобами; симптоматичну терапію (жарознижувальні засоби); пробіотики (біфіформ, симбітер); при кетозидозі – зрошення слизової оболонки кишок 1–2 % розчином натрію гідрокарбонату.

При застосуванні ентеросорбенту атоксилу враховували його здатність фіксувати на своїй поверхні мікробні клітини, ендо- і екзотоксини, імунні комплекси, біологічно активні речовини, токсичні метаболіти з подальшим виведенням їх з організму [4]. Препарат призначали орально, згідно з інструкцією з медичного застосування, за 1–2 години до призначення інших лікарських засобів. Крім перорального застосування, дітям, у яких відмічали прояви кетозидозу і/або затримку випорожнення понад одну добу, проводили зрошення кишечника 2–3 % розчином атоксилу одно- або двократно при госпіталізації до стаціонару.

Триглобулін – препарат, що містить імуноглобуліни (Ig) класів А, М і G проти ентеробактерій, виділені з плазми і сироватки крові людини. Вміст флакона (1 доза – 300 мг) перед введенням розчиняли в 5 мл кип'яченої води, струшували 10 хв і призначали 2–4 рази на день, курс 7–10 днів. Триглобулін використовували з метою нейтралізації антигенів грамнегативної кишкової мікрофлори, оскільки важливою перевагою триглобуліну порівняно з іншими імуноглобуліновими препаратами є наявність в його складі активної фракції Ig M. Відомо, що одна молекула Ig M здатна зв'язувати одну бактерію, а для досягнення такого самого результату необхідно 2000 молекул IgG [12].

Випадків алергічних реакцій або інших ускладнень при застосуванні препарату не відмічалось.

Матеріалом для лабораторних досліджень була периферична кров, яку забирали в гострому періоді і перед випискою.

Вміст ендотоксину в сироватці крові хворих визначали за методом хромогенного аналізу за кінцевою точкою [2], в якому після змішування ЛАЛ-реактиву Endosafe® Endochrome з досліджуваним зразком вимірювали жовте забарвлення, що з'являлось у реакційній суміші, за допомогою спектрофотометра при довжині хвилі 405–410 нм. Концентрацію ендотоксину в зразку визначали за калібрувальною кривою, а результат виражали в міжнародних ендотоксинових одиницях в 1 мл сироватки крові (МЕО/мл).

Кількісне визначення цитокінів у сироватці крові хворих здійснювали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням набору реагентів «ІЛ-1бета, ІЛ-6, ІЛ-1РА-ІФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Росія). Оптичну щільність розчинів у

лунках вимірювали за допомогою спектрофотометра при довжині хвилі 450 нм і виражали в пікограмах в 1 мл сироватки крові.

Кількісний вміст СРБ в сироватці крові хворих визначали «сендвіч»-варіантом твердофазного ІФА з використанням біотин-стрептавідинової системи підсилення сигналу [1]. Оптичну щільність кінцевого продукту ферментативної реакції оцінювали за допомогою імуноферментного аналізатора StatFax 2100 (Awareness Tech. Inc., USA) при довжині хвилі 492 нм. Вміст СРБ виражали в мікрограмах в 1 мл сироватки крові.

Результати та їх обговорення. Аналіз одержаних результатів (таблиця) свідчить, що на початку терапії, коли вміст ЕТ в сироватці крові значно перевищував фізіологічний рівень ($P < 0,001$), рівень ІЛ-1 β збільшувався в середньому в 4 рази ($P < 0,001$), а ІЛ-6 – в 3 рази ($P < 0,001$).

Динаміка рівнів ендотоксину, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-1РА і С-реактивного білка у сироватці крові дітей з тяжкою формою бактеріальної ангіни під впливом призначеної терапії ($M \pm m$)

| Група | P | ЕТ, МЕО/мл ($M \pm m$) | Інтерлейкіни, пг/мл | | | СРБ, мкг/мл |
|--------------------------|----------------|-------------------------------|---------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | | | ІЛ-1 β | ІЛ-6 | ІЛ-1РА | |
| I (n = 29) | | | | | | |
| до лікування | | 6,23 \pm 0,79 | 1,45 \pm 0,16 | 36,3 \pm 2,57 | 825 \pm 108 | 67,3 \pm 1 0,5 |
| | P | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| на 3-тю добу | | 12,68 \pm 0,63 | 0,65 \pm 0,10 | 14,2 \pm 1,89 | 575 \pm 85,8 | 23,6 \pm 2,4 |
| | P | < 0,001 | < 0,01 | < 0,2 | < 0,001 | < 0,001 |
| | P ₁ | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,1 | < 0,001 |
| після лікування | | 1,49 \pm 0,14 | 0,69 \pm 0,05 | 16,40 \pm 0,73 | 1339,0 \pm 87,6 | 13,80 \pm 0,65 |
| | P | < 0,001 | < 0,001 | < 0,05 | < 0,001 | < 0,001 |
| | P ₁ | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| II (n = 22) | | | | | | |
| до лікування | | 6,59 \pm 0,61 | 1,35 \pm 0,16 | 35,50 \pm 2,64 | 1060 \pm 116 | 78,20 \pm 8,88 |
| | P | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| на 3-тю добу | | 9,90 \pm 0,73 | 1,43 \pm 0,17 | 13,60 \pm 0,76 | 905 \pm 113 | 28,7 \pm 2,0 |
| | P | < 0,001 | < 0,001 | < 0,2 | < 0,001 | < 0,001 |
| | P ₁ | < 0,001 | < 0,1 | < 0,001 | < 0,2 | < 0,001 |
| | P ₂ | < 0,001 | < 0,001 | < 0,1 | < 0,05 | < 0,1 |
| після лікування | | 1,18 \pm 0,13 | 0,68 \pm 0,05 | 15,60 \pm 0,54 | 1231 \pm 137 | 14,20 \pm 0,64 |
| | P | < 0,001 | < 0,001 | < 0,05 | < 0,001 | < 0,001 |
| | P ₁ | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,2 | < 0,001 |
| | P ₂ | < 0,1 | < 0,2 | < 0,1 | < 0,2 | < 0,2 |
| III (n = 30) | | | | | | |
| до лікування | | 6,58 \pm 0,59 | 1,37 \pm 0,13 | 34,80 \pm 2,48 | 990 \pm 108 | 86,00 \pm 9,33 |
| | P | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| на 3-тю добу | | 3,54 \pm 0,51 | 0,38 \pm 0,05 | 14,30 \pm 1,85 | 373,0 \pm 41,3 | 32,80 \pm 2,87 |
| | P | < 0,001 | < 0,1 | < 0,2 | < 0,001 | < 0,001 |
| | P ₁ | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| | P ₃ | < 0,001 | < 0,05 | < 0,2 | < 0,05 | < 0,02 |
| | P ₄ | < 0,001 | < 0,001 | < 0,2 | < 0,001 | < 0,2 |
| після лікування | | 0,50 \pm 0,05 | 0,36 \pm 0,04 | 13,44 \pm 1,73 | 419,0 \pm 38,8 | 11,47 \pm 0,58 |
| | P | < 0,001 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,001 | < 0,02 |
| | P ₁ | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| | P ₃ | < 0,001 | < 0,001 | < 0,1 | < 0,001 | < 0,01 |
| | P ₄ | < 0,001 | < 0,001 | < 0,1 | < 0,001 | < 0,002 |
| Здорові діти (n = 25) | | 0,130 \pm 0,015 (n = 17) | 0,34 \pm 0,05 | 11,80 \pm 1,85 | 199,8 \pm 29,4 | 8,47 \pm 1,10 |

Примітки: P – достовірність різниці порівняно з відповідним показником у групі здорових дітей. P₁ – достовірність різниці порівняно з відповідним показником до лікування в тій самій групі хворих. P₂ – достовірність різниці порівняно з відповідним етапом дослідження у хворих I і II груп. P₃ – достовірність різниці порівняно з відповідним етапом дослідження у хворих I і II груп. P₄ – достовірність різниці порівняно з відповідним етапом дослідження у хворих II і III груп.

До 3-го дня терапії на фоні збільшення рівня ЕТ в сироватці крові ($P_1 < 0,001$) у I (контрольної) і II групах вміст ІЛ-1 β перевищував норму відповідно в 2 і 4,2 рази ($P < 0,01$; $P < 0,001$). Разом з тим у хворих III групи на фоні зниження концентрації ЕТ в сироватці крові в 2 рази ($P_1 < 0,001$) вміст ІЛ-1 β знижувався до норми ($P_1 < 0,001$). Рівень ІЛ-6 на цьому етапі дослідження у хворих всіх трьох груп досягав межі норми.

Після лікування рівень ІЛ-1 β відповідав рівню у здорових дітей тільки в III ($P < 0,2$) групі, тоді як у хворих I і II груп він перевищував норму в 2 рази ($P < 0,001$). Вміст ІЛ-6 відповідав показнику здорових дітей у хворих II і III груп, тоді як у хворих I групи його рівень перевищував норму в 1,4 рази ($P < 0,05$).

Отже, поєднане використання атоксилу і триглобуліну у хворих з тяжкою формою бактеріальної ангіни сприяло більш ранній нормалізації рівня важкого з основних прозапальних цитокінів ІЛ-1 β за рахунок зменшення концентрації ЕТ в сироватці крові. Разом з тим вплив цієї комбінації препаратів на динаміку ІЛ-6 був незначним.

Концентрація антагоніста ІЛ-1 (ІЛ-1РА), що діє як рецепторний антагоніст ІЛ-1 α і β , на початку лікування перевищувала фізіологічний рівень у середньому в 4–5 разів у хворих всіх трьох груп ($P < 0,001$).

До 3-го дня лікування у хворих I і II груп він залишався високим, достовірно не відрізняючись від показника при госпіталізації, і тільки у хворих III групи знижувався в 2,7 рази ($P_1 < 0,001$). Після закінчення курсу терапії рівень ІЛ-1РА у хворих I групи в 1,6 рази перевищував рівень до лікування ($P_1 < 0,001$); у хворих II групи зберігався високим і не відрізнявся від показника при госпіталізації; у хворих III групи зменшувався в 2,4 рази порівняно з показником на початку терапії ($P_1 < 0,001$) і був значно нижчим від рівня хворих I і II груп на цьому етапі дослідження.

Поряд з інтерлейкінами в гострому періоді захворювання також було виявлено і збільшення одного з основних маркерів запального процесу – СРБ. Його рівень у сироватці крові до початку лікування збільшився у 8–10 разів у хворих всіх трьох груп ($P < 0,001$), що відповідало тяжкості запального процесу. Однак уже до 3-го дня терапії на фоні стабілізації загального стану вміст СРБ у хворих всіх груп хоча й зменшувався в середньому в 2,6–3 рази ($P_1 < 0,001$), але перевищував фізіологічну норму ($P < 0,001$). Після закінчення лікування у всіх хворих рівень СРБ не досягав фізіологічного ($P < 0,001$; $P < 0,02$), при цьому у хворих III групи концентрація СРБ була відповідно на 17 – 19% нижчою порівняно з показником у хворих I і II груп ($P_3 < 0,01$; $P_4 < 0,002$). Отже, інтенсивність підвищення рівня СРБ у сироватці крові хворих відповідала тяжкості хвороби і незначно змінювалась залежно від застосовуваної терапії в період видужання хворих.

Таким чином, поєднане використання препаратів атоксилу і триглобуліну в комплексній терапії хворих з тяжкою формою бактеріальної ангіни, що перебігає на фоні ендотоксинемії кишкового походження, більшою мірою сприяло ранній нормалізації рівня ІЛ-1 та його рецепторного антагоніста і незначно впливало на зменшення синтезу СРБ у період клінічного видужання, що було зумовлено зниженням рівня токсемії за рахунок зменшення концентрації ЕТ в сироватці крові.

Висновки. 1. У дітей з тяжкою формою бактеріальної ангіни, що перебігає на фоні ендотоксинемії кишкового походження, спостерігався позитивний ефект від поєднаного застосування препаратів атоксилу і триглобуліну, який проявлявся у зменшенні продукування ІЛ-1 та його рецепторного антагоніста одночасно із зниженням концентрації ЕТ в сироватці крові хворих. 2. Більш виражене зниження рівня СРБ на момент виписки хворих, які одночасно отримували атоксил і триглобулін, підтверджує ефективність призначеної терапії.

Список літератури

1. Гордиенко А. И., Потапов А. Л., Бабанин А. А. и др. Гуморальный антиэндотоксиновый иммунитет при синдроме хронического копростоза // Иммунология та алергология. – 2006. – № 4. – С. 59–63.

2. Егорова Е. Н., Горшкова М. А., Кузьмина М. А. и др. Применение хромогенного LAL-теста по конечной точке для определения уровня эндотоксинемии // *Клин. лаб. диагностика.* – 2008. – № 9. – С. 27.
3. Исаков Ю. Ф., Белобородова Н. В. Сепсис у детей. – М.: Медицина, 2001. – 369 с.
4. Крамарев С. О., Дмитриева О. А. Изучение эффективности и безопасности энтеросорбента Атоксил при острых кишечных инфекциях у детей // *Соврем. педиатрия.* – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 93–98.
5. Краснова Е. И., Кретъен С. О. Подходы к противовоспалительной терапии при острой стрептококковой инфекции у детей // *Рус. мед. журн.* – 2010. – № 1. – С. 39–43.
6. Крючко Т. А., Ткаченко О. Я., Шпехт Т. В. Проблема тонзиллита в педиатрической практике // *Здоровье ребёнка.* – 2010. – Вып. 22, № 1. – С. 79–83.
7. Нагоев Б. С., Нагоева М. Х. Клинико-патогенетическая динамика цитокинов у больных ангиной // *Инфекционные болезни.* – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 42–46.
8. Рымаренко Н. В. Рівень ендотоксину кишкового походження в сироватці крові при бактеріальних ангінах, скарлатині і гнійних менінгітах у дітей // *Здоровье ребёнка.* – 2011. – Вып. 28, № 1. – С. 90–93.
9. Рябиченко Е. В., Бондаренко В. М., Веткова Л. Г. Цитокиностимулирующая активность липополисахарида грамотрицательных бактерий и его роль в противоопухолевом иммунитете // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* – 2005. – № 6. – С. 76–81.
10. Таточенко В. К., Бакрадзе М. Д., Дарманян А. С. Острые тонзиллиты в детском возрасте: диагностика и лечение // *Соврем. педиатрия.* – 2009. – № 5. – С. 63–67.
11. Тумкина М. Е., Асташкин Е. И., Грачёв С. В. Влияние эндотоксина на функциональные ответы моноцитов // *Патогенез.* – 2004. – № 4. – С. 11.
12. Шуцько Є. Є., Краснова Ю. Ю., Ястремский К. Б. Використання Триглобуліну в комплексному лікуванні новонароджених з неонатальними інфекціями [htth://biofarma.kiev.ua 29.03.2007].
13. Sandra S. H., Tan Patricia M. L., Ng Bow Ho et al. The antimicrobial properties of C-reactive protein (CRP) // *J. of Endotoxin Research.* – 2005. – Vol. 11, N 4. – P. 249–256.
14. Schuhmann M. U., Ostrowski K. R., Draper E. J. et al. The value of C-reactive protein in the management of shunt infections // *J. Neurosurgery.* – 2005. – Vol. 103 (Suppl. 3). – P. 223–230.

ВЛИЯНИЕ АТОКСИЛА И ТРИГЛОБУЛИНА НА ЦИТОКИНОВЫЙ БАЛАНС И УРОВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У ДЕТЕЙ С ТЯЖЁЛОЙ ФОРМОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ АНГИНЫ

Н. В. Рымаренко (Симферополь)

Обследован 81 ребёнок с тяжёлой формой бактериальной ангины, протекающей на фоне эндотоксинемии кишечного происхождения. Сочетанное применение атоксила и триглобулина в комплексной терапии способствовало нормализации показателей цитокиновой активности и уровня С-реактивного белка на фоне снижения концентрации эндотоксина в сыворотке крови.

Ключевые слова: бактериальная ангина, цитокины, С-реактивный белок, эндотоксин, атоксил, триглобулин, дети.

INFLUENCE OF PREPARATIONS ATOXIL AND TRIGLOBULIN» ON CYTOKINE BALANCE AND LEVEL OF C-REACTIVE PROTEIN AT TREATMENT OF CHILDREN WITH SERIOUS FORMS OF BACTERIAL ANGINAS

N. V. Rymarenko (Simferopol)

Department of Pediatrics of the rate of childhood infectious diseases of the Crimean State Medical University S. I. Georgievsky

81 children with severe forms of the bacterial anginas passing on endotoxinemia of intestinal origin were examined. Use of preparations atoxil and triglobulin in a complex therapy was accompanied by normalization of cytokine activity and level of C-reactive protein on the background of reduction of concentration endotoxin in blood serum.

Key words: bacterial anginas, cytokines, C-reactive protein, endotoxin, atoxil, triglobulin, children.