

## ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МЕНИНГИТАМИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Доц. П. В. НАРТОВ

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

**Представлены результаты сравнительного анализа уровней провоспалительных (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в цереброспинальной жидкости больных гнойным и серозным менингитом. Выявлено повышение концентрации как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов.**

*Ключевые слова: провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, цереброспинальная жидкость, гнойный менингит, серозный менингит.*

Острые менингиты (ОМ) бактериальной и вирусной этиологии — это группа тяжело протекающих инфекционных заболеваний, характеризующихся повсеместной распространенностью, тяжелым течением и частыми остаточными явлениями [1–3].

Ведущая роль в патогенезе ОМ принадлежит взаимодействию нейровоспалительных и нейроиммунных механизмов центральной нервной системы (ЦНС). Начало формирования этих процессов в ЦНС связано с проникновением через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) инфекционного патогена или молекулярных паттернов, выступающих в роли триггера клеток иммунного реагирования, активация которых приводит к запуску сложного цитокинового каскада. Характер воспаления, исход взаимодействия между патогеном и механизмами противомикробной защиты хозяина в значительной мере зависят от спектра и уровня продуцируемых цитокинов [2–6].

Цитокины — это регуляторные белки, которые образуют универсальную сеть медиаторов, характерную как для иммунной системы, так и для клеток других органов и тканей. Под контролем этого класса регуляторных белков протекают все клеточные события: пролиферация, дифференцировка, апоптоз, специализированная функциональная активность клеток. Выделяют две группы цитокинов: провоспалительные и противовоспалительные. К провоспалительным цитокинам относят ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, ФНО- $\alpha$ , ИФ- $\alpha$ . Противовоспалительные цитокины представляют альтернативу провоспалительным, их эффекты носят антагонистический характер, угнетая выработку последних. К таким цитокинам относятся ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13. Цитокины выделяются макрофагами, лимфоцитами, микроглией, астроцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами. Провоспалительные цитокины играют защитную роль, поскольку обеспечивают доставку в очаг инфекции эффекторных клеток и индуцируют запуск антигенспецифичного иммунного ответа, а в условиях гиперпродукции

принимают участие в развитии типичного патологического процесса. Для избежания избыточных проявлений локального и системного воспаления в организме включаются механизмы негативного контроля, опосредованные продукцией противовоспалительных цитокинов [7–11].

Целью нашей работы было исследование цитокинового профиля цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ ) у больных ОМ различной этиологии.

Исследование проводилось в условиях отделений воздушно-капельных инфекций и интенсивной терапии областной клинической инфекционной больницы г. Харькова. В обследование было включено 54 больных с ОМ, поступивших в экстренном порядке в среднетяжелом и тяжелом состоянии. Диагноз был верифицирован на основании клинико-ликворологических, бактериологических, серологических, молекулярно-генетических и биологических исследований.

Больные были разделены на 2 группы: 28 человек с гнойным менингитом (ГМ) — первая группа — и 26 человек с серозным менингитом (СМ) — вторая группа. У больных ГМ в 10 случаях установлена менингококковая, в 3 — стафилококковая, в 8 — пневмококковая этиология заболевания, а в 7 случаях возбудитель заболевания не был выявлен. Бактериальная этиология недифференцированного ГМ была подтверждена с помощью SLP-теста (Silkworm Larvae Plasma), основанного на каскаде реакций в гемолимфе личинок тутового шелкопряда [12]. При СМ у 12 больных был диагностирован герпесвирусный менингит (HSV-1,2,7, CMV-3, EBV-1, HHV-6-1), в остальных случаях этиологический фактор не установлен, а бактериальная природа заболевания была исключена с помощью SLP-теста. Возраст больных колебался в пределах от 17 до 65 лет, причем преобладали лица моложе 40 лет (средний возраст женщин 37 лет, а мужчин — 25).

Контрольную группу составили 11 лиц с интактной ЦСЖ.

Концентрацию интерлейкинов определяли в ЦСЖ твердофазным иммуноферментным мето-

дом с использованием коммерческих тест-систем «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия).

Образцы ЦСЖ отбирали в объеме 1,0 мл в острый период болезни (при поступлении) и период выздоровления (10–14-й день болезни). При проведении спинномозговой пункции использовали одноразовые пункционные иглы и пробирки типа «Эппендорф».

Концентрация провоспалительных (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в ЦСЖ больных ГМ и СМ превышала контрольные величины ( $p < 0,05$ ) как в остром периоде, так и в периоде выздоровления (табл. 1, 2).

У больных ГМ содержание ФНО- $\alpha$  было достоверно ( $p < 0,05$ ) выше показателей в группе СМ на протяжении всего периода заболевания со снижением ( $p < 0,05$ ) в остром периоде. Установлены достоверные различия с исходными данными у больных ГМ и СМ (табл. 1). При исследовании ЦСЖ у больных ГМ уровень ИЛ-1 был статистически выше, чем в группе СМ, как в остром периоде заболевания, так и в периоде выздоровления. В динамике заболевания отмечалось достоверное снижение исследуемого цитокина в обеих группах по сравнению с исходными данными в группе ГМ и СМ (табл. 1).

При сопоставлении уровней ИЛ-6 у больных ГМ и СМ были установлены значимые различия на протяжении всего периода заболевания, однако при сравнении с исходными данными отмечалась

тенденция ( $p < 0,05$ ) к снижению его содержания в обеих группах.

В динамике заболевания достоверных различий концентрации ИЛ-4 у больных первой и второй группы не было установлено. А также не было выявлено достоверной разницы ( $p > 0,05$ ) исследуемой величины в остром периоде заболевания и в периоде реконвалесценции в группах больных ГМ и СМ (табл. 2).

Уровень ИЛ-10 в ЦСЖ больных ГМ достоверно превышал показатели больных СМ, а в динамике заболевания отмечалось статистически значимое снижение противовоспалительного цитокина в обеих группах. При изучении изменения уровня ИЛ-10 было обнаружено достоверное его снижение по сравнению с исходными данными у больных ГМ и имела место тенденция к уменьшению активности ИЛ-10 у больных СМ.

Полученные результаты указывают на то, что наряду с повышением содержания провоспалительных (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6) цитокинов выявлено повышение уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) в ЦСЖ больных ГМ и СМ. Эти изменения являются необходимым условием для защиты организма от инфекционного патогена и одновременно от локального повреждающего действия высоких концентраций провоспалительных цитокинов. Таким образом, для ОМ бактериальной и вирусной этиологии характерен смешанный профиль иммунного ответа с одновременной активацией Th1 и Th2.

Таблица 1

**Содержание провоспалительных цитокинов в ЦСЖ больных ОМ в динамике заболевания**

| Уровень цитокинов в ЦСЖ, пг/мл | Период болезни | Группы больных                    |                                   |                    |
|--------------------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
|                                |                | ГМ, $n = 28$                      | СМ, $n = 26$                      | Контроль, $n = 11$ |
| ФНО- $\alpha$                  | острый         | 545,4 $\pm$ 45,9 <sup>1,2,3</sup> | 356,4 $\pm$ 50,3 <sup>1,2,3</sup> | 40,6 $\pm$ 6,5     |
|                                | выздоровления  | 353,1 $\pm$ 61,4 <sup>1,2</sup>   | 210,59 $\pm$ 41,8 <sup>1,2</sup>  |                    |
| ИЛ-1                           | острый         | 964,6 $\pm$ 63,6 <sup>1,2,3</sup> | 266,6 $\pm$ 34,5 <sup>1,2,3</sup> | 39,9 $\pm$ 3,8     |
|                                | выздоровления  | 284,5 $\pm$ 34,6 <sup>1,2,3</sup> | 146,6 $\pm$ 23,7 <sup>1,2,3</sup> |                    |
| ИЛ-6                           | острый         | 547,7 $\pm$ 39,3 <sup>1,2</sup>   | 154,3 $\pm$ 27,5 <sup>1,2</sup>   | 66,8 $\pm$ 3,98    |
|                                | выздоровления  | 539,1 $\pm$ 27,5 <sup>1,2</sup>   | 147,04 $\pm$ 27,7 <sup>1,2</sup>  |                    |

Примечание. Здесь и далее  $p < 0,05$  — достоверность различий: <sup>1</sup> — с контролем; <sup>2</sup> — в сравниваемых группах; <sup>3</sup> — с исходными данными в группе.

Таблица 2

**Содержание противовоспалительных цитокинов в ЦСЖ больных ОМ в динамике заболевания**

| Уровень цитокинов в ЦСЖ, пг/мл | Период болезни | Группы больных                     |                                 |                    |
|--------------------------------|----------------|------------------------------------|---------------------------------|--------------------|
|                                |                | ГМ, $n = 28$                       | СМ, $n = 26$                    | Контроль, $n = 11$ |
| ИЛ-4                           | острый         | 132,8 $\pm$ 16,7 <sup>1</sup>      | 152,2 $\pm$ 18,9 <sup>1</sup>   | 43,2 $\pm$ 5,3     |
|                                | выздоровления  | 197,1 $\pm$ 49,8 <sup>1</sup>      | 115,6 $\pm$ 16,4 <sup>1</sup>   |                    |
| ИЛ-10                          | острый         | 529,8 $\pm$ 65,4 <sup>1,2,3</sup>  | 229,4 $\pm$ 34,8 <sup>1,2</sup> | 51,8 $\pm$ 2,8     |
|                                | выздоровления  | 308,8 $\pm$ 43,54 <sup>1,2,3</sup> | 138,7 $\pm$ 27,9 <sup>1,2</sup> |                    |

При изучении динамики показателей цитокинового статуса в процессе лечения больных была установлена тенденция к снижению уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в ЦСЖ, что, возможно, обусловлено проведением этиотропной и патогенетической терапии, а также способностью цитокинов подавлять синтез

самих себя, других цитокинов и их рецепторов. Последующее комплексное изучение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов перспективно в плане диагностики развития патологического процесса, его направленности и прогнозирования последствий ОМ, а, соответственно, коррекции и улучшения проводимой терапии.

#### Литература

1. Лобзин Ю. В., Пилипенко В. В., Громыко Ю. Н. Менингиты и энцефалиты.— СПб.: Фолиант, 2003.— 128 с.
2. Сорокина М. Н., Иванова В. В., Скрипченко Н. В. Бактериальные менингиты у детей.— М.: Медицина, 2003.— 320 с.
3. Сорокина М. Н., Скрипченко Н. В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей.— М.: Медицина, 2004.— 416 с.
4. Патогенез и терапия серозных менингитов / Г. С. Архипов, В. А. Исаков, С. А. Бузунова, Т. Г. Егорова // Нейроиммунология.— 2005.— Т. III, № 2.— С. 44–45.
5. Вальков А. Ю., Ходасевич Л. С. Медиаторы воспаления в патогенезе инфекционно-токсического шока менингококковой этиологии // Арх. патологии.— 2000.— № 2.— С. 52–57.
6. Данилов Д. Е., Карпов И. А. Концентрация IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$  в крови и цереброспинальной жидкости больных гнойными менингитами // Нейроиммунология.— 2005.— Т. III, № 2.— С. 37–38.
7. Демьянов А. В., Котов А. Ю., Симбирцев А. С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление.— 2003.— Т. 2, № 3.— С. 20–35.
8. Морозов С. Г., Магаева С. В., Никитина И. В. Иммунологический надзор в ЦНС // Нейроиммунология.— 2005.— Т. III, № 2.— С. 190–193.
9. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции // Венеролог.— 2005.— № 6.— С. 5–7.
10. Сенников С. В., Силков А. Н. Методы определения цитокинов // Цитокины и воспаление.— 2005.— Т. 4, № 1.— С. 23–27.
11. Нартов П. В. Локальный и системный уровень провоспалительных цитокинов у больных острыми менингитами // Проблемы сучасної медичної науки та освіти.— 2009.— № 1.— С. 56–58.
12. Малий В. П., Нартов П. В., Кульшин В. Є. Визначення бактеріальних ендотоксинів у ЦСР хворих менингококковим менингітом з використанням плазми тутового шовкопряда // Інфекційні хвороби.— 2008.— № 2.— С. 24–28.

### ЦИТОКИНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ МЕНІНГІТИ БАКТЕРІАЛЬНОЇ ТА ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

П. В. НАРТОВ

Представлено результати порівняльного аналізу рівней прозапальних (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6) і протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів у цереброспинальній рідині хворих на гнійний та серозний менингіт. Виявлено підвищення концентрації як прозапальних, так і протизапальних цитокінів.

*Ключові слова:* прозапальні цитокіни, протизапальні цитокіни, цереброспинальна рідина, гнійний бактеріальний менингіт.

### CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH ACUTE MENINGITIS OF BACTERIAL AND VIRAL ORIGIN

P. V. NARTOV

The findings of comparative analysis of the levels of proinflammatory (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) and antiinflammatory (IL-4, IL-10) cytokines in the cerebrospinal fluid of the patients with purulent and serous meningitis are presented. Increased concentration of both proinflammatory and antiinflammatory cytokines was revealed.

*Key words:* antiinflammatory cytokines, proinflammatory cytokines, cerebrospinal fluid, purulent meningitis, serous meningitis.

Поступила 24.11.2010