

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- α , 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- α , ИФ- α . 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- α) 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 клинко-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- α , 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- α 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- α , 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- α	острый	545,4 \pm 45,9 ^{1,2,3}	356,4 \pm 50,3 ^{1,2,3}	40,6 \pm 6,5
	выздоровления	353,1 \pm 61,4 ^{1,2}	210,59 \pm 41,8 ^{1,2}	
ИЛ-1	острый	964,6 \pm 63,6 ^{1,2,3}	266,6 \pm 34,5 ^{1,2,3}	39,9 \pm 3,8
	выздоровления	284,5 \pm 34,6 ^{1,2,3}	146,6 \pm 23,7 ^{1,2,3}	
ИЛ-6	острый	547,7 \pm 39,3 ^{1,2}	154,3 \pm 27,5 ^{1,2}	66,8 \pm 3,98
	выздоровления	539,1 \pm 27,5 ^{1,2}	147,04 \pm 27,7 ^{1,2}	

Примечание. Здесь и далее $p < 0,05$ — достоверность различий: ¹ — с контролем; ² — в сравниваемых группах; ³ — 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 ¹	152,2 \pm 18,9 ¹	43,2 \pm 5,3
	выздоровления	197,1 \pm 49,8 ¹	115,6 \pm 16,4 ¹	
ИЛ-10	острый	529,8 \pm 65,4 ^{1,2,3}	229,4 \pm 34,8 ^{1,2}	51,8 \pm 2,8
	выздоровления	308,8 \pm 43,54 ^{1,2,3}	138,7 \pm 27,9 ^{1,2}	

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- α 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- α , 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- α , 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