

ров местного иммунитета и большая цитотоксичность вагинальной жидкости, чем в 3 группе с ВК. НСТ-тест и уровень IgA при ВК в 2 раза превышали контрольные значения.

При БВ наблюдалась наиболее значительная (чем при НВ и ВК) деструкция эпителиоцитов; в 4 группе этот показатель был достоверно выше, чем в 3 группе. Число лейкоцитов, СЖЛ, активность миелопероксидазы, НСТ-тест, уровень IgA и лизоцима в вагинальной жидкости имеет наиболее низкие значения при этой патологии, чем при НВ и ВК. Активность миелопероксидазы при БВ достоверно ниже в 4 группе, чем в 3 группе.

Выводы

1. При сравнении показателей в контрольных группах выявлено, что у работниц Сибирского химического комбината в 20% случаев встречалось бессимптомное кандидоносительство и снижение активности миелопероксидазы.

2. При неспецифическом вагините и вагинальном кандидозе выявляется в высоком титре аэробная условно-патогенная микрофлора, подавляющая лактобактерии. Для этих состояний характерна выраженная деструкция эпителиоцитов, увеличение IgA, рост числа лейкоцитов и степени их жизни, активация фагоцитарной способности нейтрофилов, в то время как уровень лизоцима снижается.

3. При бактериальном вагинозе деструкция вагинального эпителия выше, чем при неспецифическом вагините и вагинальном кандидозе; при этом отмечаются наиболее

выраженные отклонения в микробиоценозе и местной противомикробной защите влагалища.

4. При сравнении 3 и 4 групп пациенток с оппортунистическими вагинальными инфекциями у работниц Сибирского химического комбината отмечаются более выраженные нарушения микробиоценоза влагалища и дисбаланс факторов местной противомикробной защиты.

Л и т е р а т у р а

1. Анкирская А.С. // Акушерство и гинекология. 2005. №3. С. 10-13.

2. Ахременко Я.А., Красноженов Е.П. Механизмы нарушений колонизационной резистентности в аспекте формирования преморбидных состояний у детей // Дальневосточный медицинский журнал. 2007. №1. С. 53-56.

3. Иммунологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Под ред. Г.Г.Онищенко. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. 608 с.

4. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1995. 47 с.

5. Коломейцева Т.Н. // Новые технологии в охране репродуктивного здоровья: Мат-лы регион. науч.-практ. конф. Пермь, 2003. С. 61-64.

6. Лойда З., Госсрау Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы. М.: Мир, 1982. 270 с.

7. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В. Успехи клинической иммунологии и аллергологии / Под ред. А.В. Караулова Т.И. М.: Медицина, 2000. С. 308-328.



УДК 616.831.9 - 002.1 - 07

Т.Е. Макарова

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ α_1 -АНТИТРИПСИНА И α_2 -МАКРОГЛОБУЛИНА В КРОВИ И В СПИННО-МОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ФОРМАМИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

ГОУ Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, г. Хабаровск

Менингококковая инфекция (МИ) до настоящего времени представляет серьезную проблему для инфекционистов и педиатров в связи с высокой заболеваемостью и смертностью. Многие звенья патогенеза этого грозного заболевания до сих пор остаются до конца не изученными.

Основным путем проникновения возбудителей менингококковой инфекции в центральную нервную систему (ЦНС) является гематогенный — через гематоэнцефали-

ческий барьер (ГЭБ), который является физиологическим механизмом, избирательно регулирующим обмен веществ между кровью и ЦНС. ГЭБ — это транспортная система высокой избирательности, наибольшее значение имеет состояние активности ферментов, их молекулярная масса [4]. Изучение белков ликвора позволяет не только уточнить характер патологического процесса, но и оценить состояние ГЭБ.

В отечественной и зарубежной литературе данные о диагностической ценности белков — маркеров проницаемости ГЭБ при острых нейроинфекциях, противоречивы [2, 3]. Общеизвестно, что основной функцией ГЭБ является его проницаемость. Поскольку селективная проницаемость обеспечивает поступление через ГЭБ необходимых для головного мозга веществ, то, по нашему мнению, изучение проницаемости ГЭБ для белков с различной молекулярной массой позволяет характеризовать регуляторную функцию ГЭБ.

Одним из методов изучения проницаемости ГЭБ служит расчет концентраций в крови и в спинно-мозговой жидкости (СМЖ) α_1 -антитрипсина (α_1 АТ — молекулярная масса 54 000Д) и α_2 -макроглобулина (α_2 МГ — молекулярная масса 725 000Д) [1, 4].

Целью нашей работы являлось изучение содержания белков — α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в крови и СМЖ у больных генерализованными формами менингококковой инфекции. Известно, что данные белки синтезируются в печени, и появление их в СМЖ свидетельствует о повреждении ГЭБ.

Материалы и методы

Исследованы кровь и СМЖ у 88 детей, больных менингококковой инфекцией. В контрольную группу вошло 15 детей, поступивших с подозрением на менингит. При проведении люмбальной пункции менингит был у этих больных исключен. Исследование крови и СМЖ проводилось дважды: в острый период и в период реконвалесценции.

Концентрацию α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина определяли методом иммуноферментного анализа. Полученные данные обработаны с помощью общепринятых критериев вариационной статистики. Динамика содержания α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в крови больных генерализованными формами менингококковой инфекции представлена в табл. 1.

Таблица 1

Активность α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в крови больных генерализованными формами менингококковой инфекции в острый период

Формы менингококковой инфекции		α_1 -антитрипсин	α_2 -макроглобулин
Менингит в сочетании с менингококкемией	среднетяжелая (n=21)	40,1±1,3 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	5,8±0,19 $p_1 < 0,002$
	тяжелая (n=19)	58,9±3,4 $p_1 < 0,001$	4,2±0,3 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Менингит	среднетяжелая (n=10)	40,3±2,2 $p_1 < 0,002$	5,5±0,25 $p_1 < 0,002$
	тяжелая (n=11)	50,2±4,5 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,02$	3,5±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Менингококкемия	среднетяжелая (n=7)	32,0±1,9 $p_1 > 0,5$	5,8±0,3 $p_1 > 0,02$
	тяжелая (n=8)	53,9±2,5 $p_1 > 0,001$	4,3±0,2 $p_1 > 0,001$ $p_2 < 0,001$
Сопостав. группа (M±m)		30,0±1,5 (n=24)	6,8±0,19 (n=24)

Примечания. p_1 — достоверность различий между показателями у больных менингококковой инфекцией и у больных сопоставимой группы; p_2 — достоверность различий между показателями у больных среднетяжелой и тяжелой формами заболевания.

Резюме

В работе определена активность α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в крови и спинно-мозговой жидкости детей, больных генерализованными формами менингококковой инфекции, с последующим расчетом коэффициентов проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в зависимости от тяжести заболевания. Тяжесть течения генерализованных форм менингококковой инфекции зависит от состояния проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, кровь, ликвор, гематоэнцефалический барьер, α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин, проницаемость.

T.Yw. Makarova

DYNAMICS OF α_1 ANTITRIPsin AND α_2 MACROGLOBULIN IN BLOOD AND SPINAL-CEREBRAL FLUID OF PATIENTS WITH GENERAL MENINGITIS INFECTION

The Ministry of Public health of the Khabarovsk territory
Khabarovsk Postgraduate Medical institute, Khabarovsk

Summary

Activity of α_1 -antitripisin and α_2 -macroglobulin in blood and spinal-cerebral fluid of children with general meningitis with calculation of coefficient of penetration to hemocephalic barrier depending on severity of the was determined. The severity of the disease depends on penetrability of hemocephalic barrier.

Key worst: meningococcal infection, blood, fluid, hemocephalic barrier, α_1 -antitripisin, α_2 -macroglobulin.

При анализе цифровых показателей, полученных при обследовании больных в острый период, было установлено, что в крови больных всеми формами, кроме «чистой» менингококкемии, концентрация α_1 -антитрипсина оказалась достоверно увеличенной как по отношению к показателям, установленным у детей сопоставимой группы ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,002$ и $p < 0,001$), так и по отношению к показателям, установленным у больных среднетяжелой и тяжелой формами менингита, а также у больных смешанной формой заболевания ($p_2 < 0,001$; $p_2 < 0,02$). Только в крови больных легкой формой менингококкемии уровень α_1 -антитрипсина не отличался от его уровня, установленного в крови детей сопоставимой группы.

Определенный интерес представляют также результаты изучения поливалентного ингибитора протеиназ крови — α_2 -макроглобулина. Анализируя полученные нами результаты, можно отметить, что содержание двух ингибиторов — α_2 -макроглобулина и α_1 -антитрипсина изменяется разнонаправленно. В частности, в остром периоде болезни содержание α_2 -макроглобулина достоверно снижалось у больных всеми формами менингококковой инфекции. При этом концентрация α_2 -макроглобулина, определяемая у больных тяжелой формой менингита, была существенно меньше, чем у детей среднетяжелой формой заболевания.

Таблица 2

Содержание α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в спинно-мозговой жидкости детей, больных генерализованными формами менингококковой инфекции, в острый период заболевания

Формы менингококковой инфекции		α_1 -антитрипсин	α_2 -макроглобулин
Менингит в сочет. с менингококцемией	средне-тяжелая	4,1±0,4 $p_1 < 0,01$ (n=16)	0,5±0,09 $p_1 < 0,01$ (n=19)
	тяжелая	6,07±0,3 $p_1 < 0,002$; $p_2 < 0,001$ (n=14)	0,9±0,009 $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,001$ (n=14)
Менингит	средне-тяжелая	5,6±0,3 $p_1 < 0,002$ (n=10)	0,8±0,2 $p_1 < 0,02$ (n=10)
	тяжелая	17,4±1,1 $p_1 < 0,001$ (n=8)	1,05±0,2 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$ (n=10)
Менингококцемия	средне-тяжелая	3,6±0,9 $p_1 > 0,5$ (n=7)	0,4±0,1 $p_1 > 0,25$ (n=7)
	тяжелая	4,04±0,6 $p_1 > 0,05$ (n=6)	0,5±0,04 $p_1 > 0,5$ (n=6)
Сопостав. группа (M±m)		2,8±0,07 (n=15)	0,4±0,02 (n=15)

Примечания. p_1 — достоверность различий между показателями у больных менингококковой инфекцией и у больных сопоставимой группы; p_2 — достоверность различий между показателями у больных среднетяжелой и тяжелой формами заболевания.

Таблица 3

Активность α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в крови детей, больных генерализованными формами менингококковой инфекции, в период реконвалесценции

Формы менингококковой инфекции		α_1 -антитрипсин	α_2 -макроглобулин
Смешанная	среднетяжелая	37,46±1,2 $p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,02$ (n=13)	6,05±0,5 $p_1 > 0,1$; $p_2 > 0,5$ (n=15)
	тяжелая	47,08±0,3 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$ (n=11)	4,7±0,4 $p_1 < 0,001$; $p_2 > 0,5$ (n=11)
Менингит	среднетяжелая	32,31±1,3 $p_1 > 0,25$; $p_2 < 0,002$ (n=11)	6,15±0,2 $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$ (n=11)
	тяжелая	47,08±1,9 $p_1 < 0,001$; $p_2 > 0,5$ (n=10)	5,0±0,2 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,002$ (n=10)
Сопостав. группа (M±m)		30,1±1,5 (n=24)	6,8±0,19 (n=24)

Примечания. p_1 — достоверность различий между показателями, определенными в крови больных, и сопоставимой группой; p_2 — достоверность различий между показателями, полученными в период реконвалесценции и в острый период.

Параллельно мы исследовали содержание α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в спинно-мозговой жидкости больных детей (табл. 2).

Как видно из цифровых показателей, представленных в табл. 2, на высоте развития клинических симптомов менингококковой инфекции выявлено достоверное увеличение содержания α_1 -антитрипсина в спинно-мозговой жидкости детей, больных как менингитом, так и смешанной формой менингококковой инфекции (4,1±0,4; 6,07±0,3; 5,6±0,3 и 17,4±1,1 ИЕ/мл; $p_1 < 0,01$, $p_1 < 0,002$; $p_1 < 0,002$ и $p_1 < 0,001$).

Наряду с этим можно отметить существенную разницу между концентрацией α_1 -антитрипсина, определяемой в СМЖ больных среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания, протекающими с поражением мозговых

Таблица 4

Активность α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в спинно-мозговой жидкости больных генерализованными формами менингококковой инфекции в период реконвалесценции

Формы менингококковой инфекции		α_1 -антитрипсин	α_2 -макроглобулин
Смешанная	среднетяжелая	3,42±0,34 $p_1 < 0,02$; $p_2 > 0,25$ (n=13)	0,23±0,02 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$ (n=11)
	тяжелая	5,08±0,6 $p_1 < 0,001$; $p_2 > 0,5$ (n=11)	0,4±0,02 $p_1 > 0,25$; $p_2 < 0,001$ (n=11)
Менингит	среднетяжелая	3,8±0,3 $p_1 < 0,02$; $p_2 < 0,001$ (n=10)	0,3±0,01 $p_1 < 0,002$; $p_2 < 0,001$ (n=10)
	тяжелая	5,42±0,34 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$ (n=12)	0,7±0,06 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$ (n=9)
Сопостав. группа (M±m)		2,8±1,7 (n=15)	0,4±0,02 (n=15)

Примечания. p_1 — достоверность различий между показателями, полученными в СМЖ больных, и сопоставимой группой; p_2 — достоверность различий между показателями, полученными в период реконвалесценции и в острый период.

Таблица 5

Коэффициенты проницаемости ГЭБ для α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина у больных генерализованными формами менингококковой инфекции в острый период

Формы менингококковой инфекции		α_1 -антитрипсин	α_2 -макроглобулин
Менингит в сочет. с менингококцемией	среднетяжелая	0,09±0,01 $p_1 < 0,01$ (n=13)	0,08±0,05 $p_1 < 0,02$ (n=13)
	тяжелая	0,1±0,03 $p_1 < 0,001$ (n=4)	0,2±0,05 $p_1 < 0,001$ (n=11)
Менингит	среднетяжелая	0,13±0,02 $p_1 < 0,02$ (n=10)	0,16±0,04; $p_1 < 0,001$ (n=10)
	тяжелая	0,34±0,02 $p_1 < 0,001$ (n=12)	0,3±0,02 $p_1 < 0,001$ (n=12)
Менингококцемия	среднетяжелая	0,4±0,02 $p_1 < 0,001$ (n=7)	0,06±0,01 $p_1 > 0,5$ (n=7)
	тяжелая	0,7±0,1 $p_1 > 0,5$ (n=6)	0,4±0,2 $p_1 < 0,01$ (n=6)
Сопостав. группа (M±m)		0,09±0,01 (n=15)	0,05±0,01 (n=15)

Примечание. p — достоверность различий между показателями, полученными в сопоставимой группе.

оболочек ($p_2 < 0,001$). В то же время у детей, больных «чистой» менингококцемией, содержание α_1 -антитрипсина в СМЖ существенно не отличалось от содержания его в СМЖ детей сопоставимой группы.

В период реконвалесценции (табл. 3) активность ферментов значительно уменьшалась. Увеличение содержания α_1 -антитрипсина в крови больных в острый период было непродолжительным, и уже в период реконвалесценции содержание его у больных среднетяжелой формой заболевания существенно не отличалось от показателей сопоставимой группы. Лишь в крови больных тяжелой формой активности фермента еще достоверно превышала нормальные показатели ($p < 0,001$). Что касается концентрации α_2 -макроглобулина, то она по мере выздоровления детей достоверно увеличивалась (4,7±0,4 и 5,0±0,2 ИЕ/мл; $p < 0,001$ и $p < 0,001$).

В периоде реконвалесценции (табл. 4) отмечены изменения активности α_1 -антитрипсина. Она снижалась, но

Таблица 6

Коэффициенты проницаемости ГЭБ для α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина у больных генерализованными формами менингококковой инфекции в период реконвалесценции

Формы менингококковой инфекции		α_1 -антитрипсин	α_2 -макроглобулин
Менингит в сочет. с менингококкемией	среднетяжелая	$0,09 \pm 0,03$ $p_1 > 0,5$ (n=13)	$0,03 \pm 0,01$ $p_1 < 0,02$ (n=11)
	тяжелая	$0,1 \pm 0,02$ $p_1 > 0,5$ (n=11)	$0,08 \pm 0,02$ $p_1 < 0,02$ (n=11)
Менингит	среднетяжелая	$0,13 \pm 0,02$ $p_1 < 0,02$ (n=10)	$0,16 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$ (n=10)
	тяжелая	$0,34 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ (n=12)	$0,3 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ (n=12)
Менингококкемия	среднетяжелая	$0,4 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ (n=7)	$0,06 \pm 0,01$ $p_1 > 0,5$ (n=7)
	тяжелая	$0,7 \pm 0,1$ $p_1 > 0,5$ (n=6)	$0,4 \pm 0,2$ $p_1 < 0,01$ (n=6)
Сопостав. группа (M $\pm$ m)		$0,09 \pm 0,01$ (n=15)	$0,05 \pm 0,01$ (n=15)

Примечание. p — достоверность различий между показателями, полученными у больных, с сопоставимой группой.

превышала содержание, выявляемое в СМЖ детей сопоставимой группы ($3,42 \pm 0,3$; $5,08 \pm 0,6$; $3,8 \pm 0,3$ и $5,42 \pm 0,34$ ИЕ/мл; $p_1 < 0,02$; $p_1 < 0,001$; $p_1 < 0,02$ и $p_1 < 0,001$).

В период реконвалесценции отмечены также изменения активности α_2 -макроглобулина, которая также уменьшалась. Более того, у больных среднетяжелой формой менингита и у больных смешанной формой она оказалась менее активной, чем у детей сопоставимой группы ($0,23 \pm 0,02$ и $0,3 \pm 0,1$ ИЕ/мл; $p_1 < 0,001$ и $p_1 < 0,002$). Для оценки степени проницаемости ГЭБ мы рассчитали коэффициенты проницаемости для α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в острый период менингококковой инфекции (табл. 5).

Согласно данным, представленным в табл. 5, коэффициент проницаемости ГЭБ для α_1 -антитрипсина в острый период достоверно повышался при всех формах менингококковой инфекции, протекающих с поражением мозговых оболочек. Коэффициент проницаемости ГЭБ для α_2 -макроглобулина также достоверно повышался при всех формах менингококковой инфекции, включая «чистую» менингококкемию. При этом, у больных с тяжелыми формами заболевания коэффициенты проницаемости были достоверно выше, чем у больных со среднетяжелыми формами болезни.

В периоде реконвалесценции (табл. 6) коэффициенты проницаемости ГЭБ для α_1 -антитрипсина существенно не отличались от сопоставимой группы, за исключением тяжелой формы менингита. Что касается коэффициентов

проницаемости для α_2 -макроглобулина, то у больных генерализованными формами менингококковой инфекции в периоде реконвалесценции они достоверно превышали показатели сопоставимой группы, за исключением среднетяжелой формы менингита ($p > 0,5$).

При сравнении показателей α , Ат в крови и ликвора у больных среднетяжелой и тяжелой формами менингококкового менингита коэффициент корреляции составил $+0,72$ и $+0,86$ соответственно. Для α_2 -макроглобулина в крови и ликворе у этой категории больных коэффициент корреляции составил $0,68$ и $0,81$. Полученные результаты свидетельствуют о более выраженном повреждении гематоэнцефалического барьера у больных тяжелыми формами менингококкового менингита.

По данным литературы, α_2 -макроглобулины (α_2 -МГ), как эндогенный ингибитор протеиназ, инактивируя последние, образует с ними устойчивые комплексы, которые удаляются из организма эндоцитозом фибробластов и макрофагов в сосудистом русле. Неудаленные комплексы оказывают патологическое действие на ткани организма, вызывая их разрушение. Мы полагаем, что данные комплексы накапливаются в СМЖ, повреждают ткань головного мозга и усугубляют тяжесть состояния. Дальнейшие исследования в этом направлении будут продолжены.

Выводы

1. При генерализованных формах менингококковой инфекции выявляется изменение протеолитических процессов в крови и СМЖ, которое определяется концентрацией в ней α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина.
2. В острый период болезни в СМЖ выявляется повышенное содержание α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина, что связано с нарушением проницаемости ГЭБ. Особенно это касается α_2 -МГ, так как его концентрация в крови при этом снижается.
3. Определение активности α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в крови и в СМЖ позволяет определить степень тяжести патологического процесса и косвенно оценить состояние ГЭБ.

Л и т е р а т у р а

1. Алексеева Л.А. // Клиническая диагностика. 2001. №7. С. 215-219.
2. Анин А.Н. Особенности состояния ГЭБ у детей раннего возраста, страдающих фебрильными судорогами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 24 с.
3. Бредбери М. Концепция проницаемости гематоэнцефалического барьера: Пер. с англ. М., 1983. 316 с.
4. Мерзенюк З.А. // Журнал микробиологии, эпидемиологии. 2000. №3. С. 76-78.

