

И.И. Протасеня, В.П. Молочный, Е.С. Новик, Г.Г. Обухова

ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛИКВОРЕ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ЭНТЕРОВИРУСНЫМ МЕНИНГИТОМ

Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Изучение продукции про- и противовоспалительных цитокинов на системном и органном уровне, изменений процессов свободнорадикального окисления при инфекционных заболеваниях у детей является частью научных проблем кафедры детских инфекционных болезней университета.

В работе представлен один из разделов данной проблемы — изучение показателей цитокинового профиля в сопоставлении с показателями хемилюминесценции и свободнорадикального статуса в ликворе больных серозным менингитом энтеровирусной этиологии.

Ключевые слова: серозный менингит, цитокины, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная антирадикальная защита.

I.I. Protasenya, V.P. Molochnyy,
E.S. Novik, G.G. Obukhova

IMMUNE INFLAMMATORY CHANGES IN LIQUOR IN CHILDREN WITH ENTEROVIRAL MENINGITIS

Far Eastern state medical university, Khabarovsk

Summary

The authors have studied pro and anti-inflammatory cytokines production at systemic and organ level, free radicals oxidation changes in infection diseases. This is a part of departmental research of the children infection chair of the FESMU.

The article presents one of the aspects of this problem — study of indexes of cytokines profile in comparison with indexes of chemiluminescence's and free radical status in liquor of patients with serous meningitis of enteroviral etiology.

Key words: serous meningitis, cytokines, free radical oxidation, antioxidant antiradical protection.

В настоящее время установлено, что особенностью cerebrospinalной жидкости (ЦСЖ) является практическое отсутствие в ней элементов противоинфекционной защиты, иммуноглобулинов, комплемента и антител [4, 9]. В этих условиях возбудители эффективно размножаются, индуцируют эндотелий мозговых капилляров для выработки ИЛ-8 — сильного хемоаттрактанта лейкоцитов. Адгезия лейкоцитов к рецепторам эндотелия опосредуется молекулами — селектинами и интегринами. Этот процесс контролируется и основными противовоспалительными цитокинами — ФНО- α и ИЛ-1, определяющими остроту и степень выраженности воспалительных реакций в центральной нервной системе (ЦНС). Данные цитокины продуцируются эндотелием мозговых сосудов, клетками астроглии, микроглии, эпендимы, что способствует повышению проницаемости гематоэнцефалитического барьера (ГЭБ). ФНО- α и ИЛ-1 стимулируют продукцию других вторичных цитокинов типа ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10. В последующем и параллельно их продукция обеспечивается иммунокомпетентными клетками — макрофагами, лейкоцитами, лимфоцитами. Известен ряд цитокинов, например, ИЛ-10, которые подавляют продукцию ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и воспаление в целом [6-8, 10]. Изучение продукции про- и противовоспалительных цитокинов представляется важным для понимания механизмов развития инфекционной патологии как на системном, так и на органном уровне.

В составе любой воспалительной реакции особое место занимают процессы свободнорадикального окисления (СРО). С окислительным стрессом связывают развитие многих патологических состояний [2, 3, 5]. Вместе с тем, при ряде инфекционных заболеваний у детей эти вопросы нуждаются в уточнении.

Материалы и методы

Количественное определение концентрации интерлейкинов 1-бета, 4, 6, 8, 10 (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в ЦСЖ проводилось с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа, для которого использовали набор реагентов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Для интегральной оценки процессов СРО в ЦСЖ был использован метод хемилюминесценции (ХМЛ) (Ю.В. Владимиров и др., 1999). Интенсивность процессов перекисидации липидов на промежуточном этапе в ЦСЖ оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА). Общая антиоксидантная активность (АОА) оценивалась методом Е.Б. Спектор (1984). Для оценки ферментативного звена общей антиоксидантной антирадикальной защиты (АОРЗ) использовалось определение уровня су-

пероксиддисмутазы (СОД) по методу Э.П. Черемисиной и др. (1994). При исследовании неферментативного звена АОРЗ проводили флюориметрическое определение основного жирорастворимого антиоксиданта — альфа-токоферола (α -ТФ) по методу L.D. Hansen (1966).

Исследования проводили у больных серозным менингитом (СВМ) в разгар заболевания (2-3 дн. болезни) и в период ранней реконвалесценции (17-19 дн. болезни). В сопоставимую группу включены больные, которым диагностическая пункция проводилась при ОРВИ, сопровождающихся нейротоксикозом (n=19), при наличии отрицательных результатов на энтеровирусы.

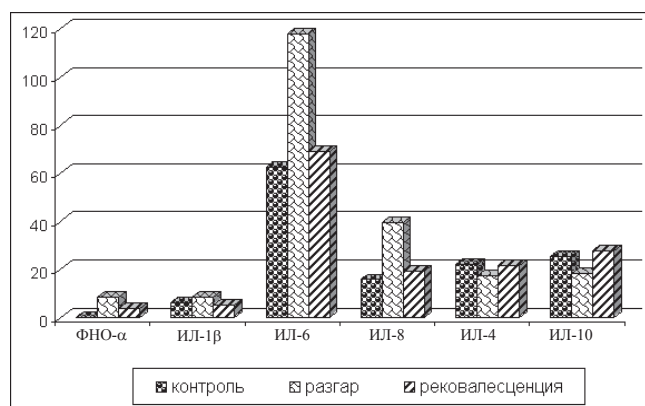


Рис. 1. Содержание цитокинов в ликворе больных менингитом (пг/мл)

Исследования проводились в ЦНИЛ ДВГМУ (зав. — проф. С.С. Тимошин).

Результаты и обсуждение

Результаты изучения продукции цитокинов в ЦСЖ, представленные на рис. 1, свидетельствуют об изменениях их концентрации в зависимости от периода болезни.

Содержание ФНО-α у больных СВМ в разгаре заболевания превышало условную норму в 8,6 раза. К периоду реконвалесценции содержание ФНО-α имело тенденцию к снижению, однако данный показатель превысил показатель условной нормы в 3 раза ($p < 0,001$).

При исследовании содержания ФНО-α в ЦСЖ в зависимости от выраженности плеоцитоза нами было выявлено, что экспрессия ФНО-α в ЦСЖ повышается пропорционально с возрастанием уровня клеток и соответственно с тяжестью СВМ. Так, при среднетяжелом течении болезни содержание ФНО-α в ЦСЖ было в 2,2 раза ниже, чем при тяжелом течении процесса. Не исключено, что повышенное содержание ФНО-α обуславливает длительность и выраженность инфекционного процесса, что ведет к усугублению тяжести течения СВМ. С другой стороны, вследствие стимуляции противовирусного иммунитета, возможно, проявляется и его опосредованная защитная роль.

Изучение концентрации ИЛ-1β в ЦСЖ больных ЭВИ показало, что у 83,3% больных СВМ в остром периоде заболевания уровень ИЛ-1β в ЦСЖ превышал аналогичный показатель, выявленный в группе контроля. К периоду реконвалесценции концентрация ИЛ-10 в ЦСЖ снизилась в 1,7 раза по сравнению с аналогичным показателем, выявленным у этих же больных в острый период болезни, и достигла величины, обнаруженной у детей группы сравнения. Вместе с тем, у 29,4% больных к периоду санации ЦСЖ концентрация этого цитокина оставалась выше контрольных значений.

Изучение концентрации ИЛ-6 в ЦСЖ показало, что наибольший уровень ИЛ-6 в ЦСЖ был отмечен в период максимальных клинических проявлений заболевания, снижаясь на 58,2% к периоду клинико-лабораторного выздоровления и приближаясь к условной норме.

Оценивая изменения показателей ИЛ-8 в ЦСЖ у больных ЭВИ, следует отметить его отчетливое увеличение (в 2,5 раза) в остром периоде СВМ по сравнению с аналогичными показателями, выявленными у детей группы контроля. В динамике заболевания концентрация ИЛ-8

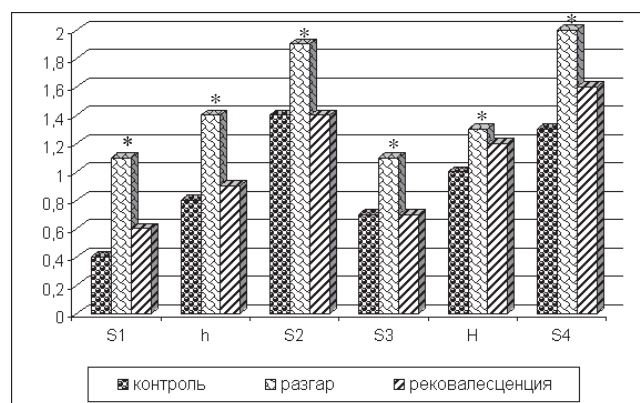


Рис. 2. Параметры хемилюминесценции ликвора у больных серозным менингитом (отн. ед.)

Примечание. * — достоверность различий с контролем $p < 0,05$.

уменьшилась в 2 раза по сравнению с острым периодом болезни ($p < 0,001$) и приблизилась к показателям условной нормы.

Содержание противовоспалительного ИЛ-4 в ЦСЖ в острый период СВМ было достоверно ниже по сравнению с его показателями, обнаруженными в контроле ($p_1 < 0,05$). Уровень ИЛ-4 у больных СВМ в период реконвалесценции повысился и статистически не отличался от нормы.

В периоде разгара СВМ содержание ИЛ-10 в ЦСЖ детей было в 1,4 раза ниже аналогичного показателя условной нормы. Содержание ИЛ-10 в период реконвалесценции у больных СВМ повысилось в 1,5 раза по сравнению с аналогичными показателями, полученными у этих же больных в остром периоде заболевания, и приблизилось к средним значениям, установленным нами у детей группы сравнения.

Таким образом, патологический процесс в остром периоде СВМ повлиял на цитокиновые параметры местного иммунитета. Достоверное снижение концентрации всех изучаемых провоспалительных цитокинов в ЦСЖ детей, больных СВМ, в период реконвалесценции совпадало с положительной клинико-лабораторной динамикой менингита. Однако то, что данные показатели не достигли уровня установленной нами нормы, свидетельствовало о сохраняющемся дисбалансе цитокиновой системы в ЦСЖ у детей, больных СВМ, даже в период клинической реконвалесценции.

Высокое содержание провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6) в ЦСЖ у больных СВМ отражает процесс активации иммунной системы в ответ на инфекцию. Снижение уровня противовоспалительных цитокинов в разгаре болезни можно интерпретировать как фактор, усугубляющий действие провоспалительных цитокинов, способствующих стимуляции общих воспалительных реакций в организме больных детей.

Свободнорадикальные процессы являются частью общей воспалительной реакции, иллюстрирующей ее уровень и динамику [2].

Показатели свободнорадикального статуса ликвора у детей, больных СВМ, в острый период заболевания представлены на рис. 2 и в таблице.

Как видно из рис. 2, в ЦСЖ детей, больных СВМ, имеет место повышение продукции свободных радикалов

**Показатели свободнорадикального статуса
цереброспинальной жидкости
у больных серозным менингитом**

Показатель	Группы обследованных детей		
	разгар	реконвалесценция	контроль
МДА (мкмоль/л)	1,4±0,13*** (n=36)	0,7±0,07 (n=31)	0,7±0,06 (n=23)
АОА (%)	109,1±4,44*** (n=39)	129,6±5,29 (n=39)	126,6±4,57 (n=25)
СОД (%)	36,1±3,64** (n=29)	47,8±3,6 (n=29)	43,9±3,81 (n=22)
а-ТФ (мкмоль/л)	10,4±1,79* (n=39)	14,2±1,75 (n=33)	16,0±1,55 (n=23)

Примечания. * — достоверность различий между показателями, полученными у больных СВМ в период разгара, и у детей группы контроля; $p < 0,05$; ** — достоверность различий между показателями, полученными у больных СВМ в острый период заболевания и период реконвалесценции; $p < 0,05$.

(СР): величина S_1 превышает аналогичный показатель, полученный у детей сопоставимой группы, в 2,8 раза ($p_1 < 0,001$). При этом отмечается активизация первичного и промежуточного этапов перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует увеличение содержания гидроперекисей липидов (h) в 1,8 раза ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями, выявленными у детей группы сравнения.

Одним из механизмов гиперпродукции свободных радикалов, зарегистрированной у детей с СВМ, является увеличение скорости образования перекисных радикалов липидной природы (S_2 превышает в 1,4 раза данный показатель, выявленный у детей группы сравнения).

Содержание гидроксильных радикалов в ЦСЖ при СВМ было достоверно выше такого же показателя, обнаруженного у детей без воспаления мозговых оболочек, на что указывает превышение S_3 в 1,6 раза ($p < 0,001$) и МДА в 2 раза ($p < 0,001$). При этом выявлено ослабление АОРЗ (S_4 у детей с СВМ было больше в 1,5 раза) на фоне снижения общей резистентности к перекисному окислению (Н выше в 1,3 раза и МДА — в 1,2 раза).

Содержание основного жирорастворимого антиоксиданта α -ТФ в ЦСЖ детей, больных СВМ (таблица), было снижено в 1,5 раза ($p_1 < 0,05$), а функциональная активность фермента СОД была снижена в 1,2 раза, по сравнению с установленной нами нормой, но статистически не различалась с ней ($p_1 > 0,1$).

Поскольку величина Н обратно пропорциональна показателю каталазной активности биосубстрата [1], полученные нами данные (величина Н была в 1,3 раза выше у детей с СВМ) косвенно свидетельствуют об угнетении активности каталазы в ликворе у детей, больных СВМ.

Следовательно, у детей, больных СВМ, в острый период болезни выявляется активизация процессов свободнорадикального окисления в ЦСЖ на фоне снижения антиоксидантной антирадикальной защиты (АОРЗ), проявляющейся развитием локального оксидативного стресса.

На фоне усиления процессов СРО в организме больных детей выявлено ослабление АОРЗ за счет снижения как ферментативного звена (СОД и каталазы), так и за счет снижения концентрации основного жирорастворимого антиоксиданта α -ТФ. Смещение баланса в системе «генера-

ция свободных радикалов — детоксикация СР» в сторону повышения свидетельствует о накоплении продуктов СРО радикальной (гидроксил-радикал, перекисные радикалы липидной природы) и нерадикальной природы (гидроперекиси липидов, малоновый диальдегид).

Мы проверили наличие корреляции между провоспалительными цитокинами ФНО- α и ИЛ-1 β и показателями ХМЛ (S_1 и S_3) в ЦСЖ больных СВМ.

Коэффициент корреляции между показателями S_1 и S_3 и уровнем ФНО- α в ЦСЖ составил: $r = +0,71$ и $r = +0,79$ ($p < 0,05$). Коэффициент корреляции между показателями ХМЛ и уровнем ИЛ-1 β в ЦСЖ равен $+0,79$ и $+0,64$ соответственно ($p < 0,05$). Данные показатели подтверждают патогенетическую взаимосвязь между показателями ХМЛ и уровнем провоспалительных цитокинов на органном уровне.

Таким образом, на основании полученных нами данных складывается впечатление о взаимосвязи продуктов СРО с содержанием в ЦСЖ провоспалительных цитокинов, запускающих процесс органного воспаления у детей, больных СВМ. Этот комплекс, вероятно, играет существенную роль в развитии типичной клинической картины болезни.

Полученные данные могут стать также теоретическим обоснованием для применения терапии, направленной на коррекцию изменений в организме детей.

Выводы

1. Развитие серозного менингита у детей сопряжено с увеличением концентрации провоспалительных и уменьшением содержания противовоспалительных цитокинов в цереброспинальной жидкости больных серозным менингитом.
2. У детей, больных серозным менингитом, в острый период болезни выявляется активация процессов свободнорадикального окисления в цереброспинальной жидкости на фоне снижения антиоксидантной антирадикальной защиты.
3. Выявлена связь между активацией процессов СРО и продукцией провоспалительных цитокинов, сопряженная с тяжестью клинических проявлений болезни у детей.

Л и т е р а т у р а

1. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П., Азимбаев Т.К. Перекисное окисление липидов // Биофизика. - 1992. - Т. 37, №6. - С. 1041-1047.
2. Говорова Л.В. Механизмы метаболической адаптации и окислительный стресс при вирусных и бактериальных инфекциях у детей: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. - СПб., 2002. - 48 с.
3. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса // Вопросы мед. химии. - 2001. - Т. 47, №6. - С. 561-581.
4. Малашиха Ю.А. Иммунный барьер мозга. - М.: Медицина, 1986.
5. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.В., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. - М.: Фирма «Слово», 2006. - 556 с.
6. Митрейшин В.Ф., Калинина Н.М., Фабричников С.В. и др. Цитокины и их роль в развитии типовых патологических процессов. - СПб.: Изд. СПбГМУ, 2000. - 64 с.

7. Tang R.B., Lee B.H., Chung R.L. et al. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor- alpha in cerebrospinal fluid of children with bacterial meningitis // Childs. Nerv. Syst. - 2001. - Vol. 17, №8. - P. 453-456.
8. Yilmaz E., Crurgoze M.K., Ilhan N. et al. Interleukin-8 levels in children with bacterial, tuberculous and aseptic meningitis // Indian J. Pediatr. - 2002. - Vol. 69, №3. - P. 21-221.
9. Leib S.L., Tauber M.G. Infection Disease Clinics of North America. - 1999. - Vol. 13. - P. 527-529.
10. Allan S.M., Conti Ed.A., Maestroni G.J.M. et al. The role of pro- and anti-inflammatory cytokines in

neurodegeneration // Ann. N. Y. Acad. Sci. - 2000. - Vol. 917. - P. 84-93.

Координаты для связи с авторами: Протасеня Ирина Ивановна — канд. мед. наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней ДВГМУ, тел.: 8-(4212)54-56-95; Молочный Владимир Петрович — доктор мед. наук, зав. кафедрой детских инфекционных болезней; Новик Елена Станиславовна — канд. мед. наук, преподаватель мед. колледжа, тел.: 8-(4212)-56-77-69; Обухова Галина Григорьевна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ЦНИЛ.



УДК 378.661 (571.62 - 65).096 : 614.2 - 053.6

М.Ф. Рзянкина, С.А. Кунцевич, Н.В. Чернышева, Д.В. Татанова

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПОДРОСТКОВОЙ МЕДИЦИНЫ

Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-32-63-93, г. Хабаровск

В связи с прогрессирующим снижением доли здоровых детей, проблема формирования, сохранения и укрепления здоровья детского населения в настоящее время рассматривается как фактор национальной безопасности и стратегической цели отечественного здравоохранения (Ю.Е. Вельтищев, 1994; И.М. Воронцов, 1998; Л.А. Щеплягина, 2002; В.А. Таболин, 2003; А.А. Баранов и др., 2006, 2008). Дети и подростки в возрасте 0-17 лет в период политических, социально-экономических преобразований в России, в условиях социального расслоения общества, распада института семьи, влияния факторов социального риска, возникновения многочисленных стрессовых ситуаций различного генеза и целого ряда иных кризисных явлений представляют собой наиболее уязвимый с точки зрения здоровья контингент [1, 2].

Напомним, что, согласно рекомендациям ВОЗ, при обозначении возрастного контингента в диапазоне 10-24 лет в настоящее время рекомендовано применять понятия «подросток», «молодежь», «молодой человек» как равнозначные, с разбивкой на пятилетние периоды — 10-14, 15-19 лет и 20-24 г. [7]. Эта классификация реализуется и в нашей стране.

Характерно, что имеющее место сравнительно с недавних пор выделение в нашей стране контингента «детей подросткового возраста» (10-17 лет) стало относительно новым явлением, придающим особые функции, в первую очередь, первичному звену педиатрической службы, перешедшей со всеми своими основными составляющими ее ЛПУ (поликлиника - стационар - санаторий) на медицинское обеспечение и подростков 15-17 лет, ранее обслуживаемых поликлиниками (амбулаториями) для взрослого населения.

Резюме

По результатам 5-летних многоплановых исследований кафедры поликлинической педиатрии выявлены основные закономерности изменений в состоянии здоровья детей и подростков, получены новые данные об особенностях адаптации современных школьников при переходе их к предметному обучению, научно обоснован структурно-организационный стандарт (модель) оказания медико-социальной помощи подросткам, предложена концепция, направленная на снижение заболеваемости школьников.

Ключевые слова: школьники, подростки, здоровье, медико-социальная помощь.

M.F. Rzyankina, S.A. Kuntsevich,
N.V. Tchernishova, D.V. Tatanova

SIGNIFICANT PROBLEMS OF ADOLESCENT MEDICINE

Far Eastern state medical university, Khabarovsk

Summary

The results of five years multiprofile studies of the department of polyclinic pediatrics demonstrate main tendencies concerning changes in children and adolescents health status. The authors have received new findings on schoolchildren adaptation peculiarities when they begin multidisciplinary studies. There is scientific back grounding of structural organizational standard (model) of medical and social aid to adolescents. A new concept directed at schoolchildren morbidity reduction has been offered.

Key words: schoolchildren, adolescents, health, medical social aid.