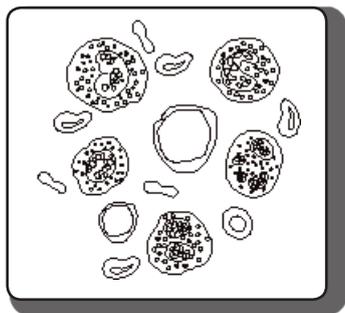


И.И. Протасеня, В.П. Молочный, Е.С. Новик

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ И ЛИКВОРЕ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ СЕРОЗНЫМ МЕНИНГИТОМ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Дальневосточный государственный медицинский университет,
г. Хабаровск



Инфекционные заболевания нервной системы — одна из важных проблем клинической медицины. Серозные менингиты у детей занимают первое место в структуре острых нейроинфекций, составляя в среднем 62%. Среди верифицированных вирусных менингитов до 58% случаев заболеваний вызывается энтеровирусами [2].

Широкое распространение неполиомиелитных энтеровирусов среди детского населения и на объектах внешней среды, а также полиморфизм клинических проявлений вызываемых ими заболеваний, наряду с широкой циркуляцией, высокой восприимчивостью к заражению и двойным механизмом заражения (воздушно-капельный и фекально-оральный), делает энтеровирусы эпидемически значимыми [3].

На территории Хабаровского края и Хабаровска, в частности, в последние годы наблюдается повышение количества регистрируемых случаев энтеровирусного менингита (ЭМ) среди детского населения. В г. Хабаровске в 2007 г. было зарегистрировано 276 случаев ЭМ. Показатель заболеваемости ЭМ составил 47,8 на 100 тыс. населения, при этом 96,7% заболевших составили дети до 14 лет. ЭМ характеризовался наличием общеинфекционного, общемозгового и менингеального синдромов и подтверждался наличием воспалительных изменений в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

Среди медицинских аспектов исследования ЭМ определяющая роль отводится дальнейшему изучению патогенеза заболевания и совершенствованию лечебных мероприятий. В научной инфектологии широкое распространение получило учение о цитокинах — важных регуляторах иммунного ответа клеточного типа [1, 4].

Целью работы явилось определение содержания цитокинов в крови и ликворе детей, больных ЭМ, в различные периоды заболевания.

Материалы и методы

Материалом для исследований явились кровь и ликвор больных ЭМ, находившихся на лечении в МУЗ «Детская инфекционная больница им. А.К. Пиотровича» г. Хабаровска. Исследования проведены у 33 больных в остром периоде заболевания и в периоде реконвалесценции. Диагноз ЭМ у всех детей был подтвержден с помощью вирусологических и серологических методов обследования.

В группу сравнения при исследовании крови вошли 19 относительно здоровых детей, госпитализированных в детский хирургический стационар и обследованных перед плановым хирургическим вмешательством по по-

Резюме

В работе приведены результаты исследования цитокинового статуса крови и цереброспинальной жидкости у детей, больных серозным менингитом энтеровирусной этиологии. Определена динамика некоторых медиаторов Th1 (ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) и Th2 (ИЛ-4). Выявлен дисбаланс цитокиновой системы, проявляющийся увеличением содержания ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и снижением концентраций ИФН- γ и ИЛ-4.

I.I. Protasnyu, V.P. Molochniy, Y.S. Novik

CYTOKINES CONTENT CHANGES IN BLOOD AND LIQUOR IN CHILDREN WITH SEROUS ENTEROVIRAL MENINGITIS

Far Eastern state medical university, Khabarovsk

Summary

The article presents the findings on inflammatory reaction course in newborns with cerebral ischemia. 203 newborns were examined. Cytokines level determination helped to reveal the course of inflammatory reactions depending on severity and type of the cerebral nervous system damage.

воду грыжи, водянки яичка. Показатели «нормального» ликвора были получены у 23 детей, которым люмбальная пункция проводилась по клиническим показаниям, при явлениях менингизма, возникающих иногда на фоне ОРВИ.

Количественное определение концентрации фактора некроза опухоли -альфа (ФНО- α), интерферона гамма (ИФН- γ), интерлейкинов: 1 бета (ИЛ-1 β), 4 (ИЛ-4), 6 (ИЛ-6), проводили с помощью иммуноферментного метода с использованием набора реагентов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Результаты и обсуждение

Изучение показателей цитокинов в крови больных ЭМ (табл. 1) в острый период заболевания (2-3 дн.) позволило выявить достоверное увеличение содержания ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, что свидетельствует о включении цитокиновой системы в воспалительный процесс. В частности, ФНО- α в острый период заболевания в 1,6 раза превысил условную норму, уровень ИЛ-1 β был в 4,2 раза выше, а содержание ИЛ-6 — в 2,1 раза выше, чем у детей группы сравнения ($p < 0,001$).

Содержание цитокинов (пг/мл) в крови больных энтеровирусным менингитом (M±m)

Наименование цитокинов	Периоды болезни		Сопоставимая группа
	острый	ранней реконвалесценции	
ФНО-α	8,6±0,83 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05	6,7±0,65 p ₂ >0,1	5,5±0,53
ИЛ-1β	6,7±0,66 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	2,6±0,32 p ₂ <0,02	1,6±0,16
ИЛ-6	80,7±7,46 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	34,6±3,53 p ₂ >0,25	39,0±3,79
ИФН-γ	4,7±1,9 p ₁ <0,001 p ₃ <0,05	10,1±1,25 p ₂ >0,05	14,3±1,70
ИЛ-4	13,7±1,1 p ₁ <0,002 p ₃ >0,5	17,4±1,34 p ₂ >0,1	21,3±1,9

Примечания. p₁ — достоверность различий, полученных у детей в острый период заболевания, и у детей сопоставимой группы; p₂ — достоверность различий, полученных у детей в период ранней реконвалесценции, и у детей сопоставимой группы; p₃ — достоверность различий, полученных у детей в острый период болезни и период ранней реконвалесценции.

Таблица 2

Содержание цитокинов (пг/мл) в цереброспинальной жидкости больных энтеровирусным менингитом (M±m)

Наименование цитокинов	Периоды болезни		Сопоставимая группа
	острый	ранней реконвалесценции	
ФНО-α	8,8±0,72 p ₁ >0,25 p ₃ >0,5	8,2±0,59 p ₂ >0,1	10,0±1,02
ИЛ-1β	8,2±0,69 p ₁ <0,02 p ₃ <0,001	4,2±0,49 p ₂ <0,05	5,9±0,56
ИЛ-6	103,5±7,3 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	62,1±6,97 p ₂ >0,25	67,7±6,36
ИФН-γ	4,9±0,5 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	11,8±2,3 p ₂ >0,1	19,7±4,9
ИЛ-4	20,8±1,62 p ₁ <0,001 p ₃ >0,25	23,8±2,6 p ₂ <0,02	35,5±3,52

Примечания. p₁ — достоверность различий показателей, полученных у детей в острый период заболевания, и у детей сопоставимой группы; p₂ — достоверность различий показателей, полученных у детей в период ранней реконвалесценции, и у детей сопоставимой группы; p₃ — достоверность различий показателей, полученных у детей в острый период болезни и период ранней реконвалесценции.

К периоду ранней реконвалесценции (14-16 дн. болезни) содержание всех изучавшихся провоспалительных цитокинов в крови оказалось достоверно ниже аналогичных показателей, полученных у этих же больных в период разгара заболевания. При этом концентрация ФНО-α в период угасания клинических симптомов заболевания уменьшилась по сравнению с периодом разгара болезни в 1,3 раза и приблизилась к условной

Отношение провоспалительных цитокинов к интерлейкину-4 в крови и ЦСЖ больных энтеровирусным менингитом (M±m)

Период болезни	Показатель			
	ФНО-α/ ИЛ-4	ИЛ-1β/ ИЛ-4	ИЛ-6/ ИЛ-4	ИФН-γ/ ИЛ-4
В крови				
Острый	0,62±0,15 p ₁ <0,05 p ₃ >0,5	0,49±0,12 p ₁ <0,001 p ₃ <0,02	5,89±1,4 p ₁ <0,001 p ₃ <0,02	0,34±0,08 p ₁ <0,02 p ₃ >0,05
Ранней реконвалесценции	0,39±0,09 p ₂ >0,1	0,15±0,03 p ₂ <0,05	1,99±0,49 p ₂ >0,5	0,58±0,10 p ₂ >0,25
Сопоставимая группа	0,26±0,05	0,075±0,01	0,54±0,13	0,67±0,09
В ЦСЖ				
Острый	0,42±0,08 p ₁ >0,1 p ₃ >0,25	0,39±0,09 p ₁ <0,05 p ₃ <0,05	4,98±1,2 p ₁ <0,05 p ₃ >0,25	0,24±0,05 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05
Ранней реконвалесценции	0,35±0,07 p ₂ >0,5	0,18±0,04 p ₂ >0,5	2,6±0,64 p ₂ >0,25	0,50±0,11 p ₂ >0,5
Сопоставимая группа	0,28±0,06	0,17±0,04	1,9±0,45	0,55±0,09

Примечания. p₁ — достоверность различий показателей, полученных у детей в острый период заболевания, и у детей сопоставимой группы; p₂ — достоверность различий показателей, полученных у детей в период ранней реконвалесценции, и у детей сопоставимой группы; p₃ — достоверность различий показателей, полученных у детей в острый период болезни и период ранней реконвалесценции.

норме. Подобная динамика отмечена и при изучении содержания ИЛ-6.

Концентрация ИЛ-1β в крови больных при втором исследовании снизилась в 2,6 раза, однако оставалась в 1,6 раза выше аналогичного показателя, полученного в группе сравнения, то есть к периоду клинического выздоровления не происходило полной нормализации уровня этого цитокина.

Изучение динамики этих же показателей в ЦСЖ (табл. 2) выявило повышение содержания в остром периоде заболевания ИЛ-1β (в 1,4 раза), ИЛ-6 (в 1,5 раза), вместе с тем уровень ФНО-α статистически не различался от условной нормы (p>0,1). К периоду ранней реконвалесценции наблюдалась нормализация концентрации ИЛ-6, а уровень ИЛ-1β стал даже ниже аналогичного показателя в сопоставимой группе.

Оценивая динамику содержания цитокинов, полученную в крови и ЦСЖ больных ЭМ, следует отметить однонаправленность изменений изучаемых показателей. Уровень провоспалительных цитокинов в остром периоде заболевания достоверно превышает аналогичные показатели, полученные в сопоставимой группе, снижаясь к периоду реконвалесценции. Вместе с тем, в период угасания клинических симптомов уровень ИЛ-1β в крови остается выше условной нормы, тогда как в ЦСЖ он, напротив, ниже, чем у детей группы сравнения.

Изучение динамики показателей ИФН-γ в крови больных ЭМ в различные периоды болезни (табл. 1) позволило установить снижение его уровня в остром периоде болезни в 3,1 раза в сравнении с таким же показателем, обнаруженным в сопоставимой группе (p<0,001). К периоду угасания клинических симптомов отмечается уве-

личение данного показателя в 2,1 раза по сравнению с предыдущим периодом болезни ($p < 0,05$), и его величина статистически не различается с условной нормой ($p > 0,05$). Подобная динамика наблюдается и в ЦСЖ (табл. 2).

Анализ результатов исследования показателей противовоспалительного ИЛ-4, полученных в крови и ЦСЖ больных ЭМ (табл. 1, 2), свидетельствует о достоверном снижении содержания цитокина как в крови, так и в ЦСЖ в остром периоде заболевания. К периоду ранней реконвалесценции отмечается отчетливое нарастание концентрации ИЛ-4 в крови больных практически до нормы ($p > 0,1$), тогда как в ЦСЖ она остается в 1,5 раза выше, чем в сопоставимой группе.

Нами проведен анализ взаимоотношений провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови в различные периоды болезни. Как видно из данных, представленных в табл. 3, в остром периоде болезни коэффициент провоспалительный / противовоспалительный цитокин свидетельствует о явном преобладании в крови содержания провоспалительных цитокинов. Так, показатель ФНО- α / ИЛ-4 увеличен в 2,4 раза ($p < 0,05$), ИЛ-1 β / ИЛ-4 — в 6,5 раза, ИЛ-6 / ИЛ-4 — в 10,9 раза по сравнению с контролем. К периоду угасания клинических симптомов этот коэффициент в большинстве своем приблизился к условной норме, однако соотношение ИЛ- β / ИЛ-4 оставалось выше контрольных величин в 2 раза. Подобное отношение группы изученных нами провоспалительных цитокинов к ИЛ-4 выявлено и в ЦСЖ (табл. 3). Вместе с тем в ЦСЖ отношение ФНО- α к ИЛ-4 хотя и имело тенденцию к повышению в острый

период болезни, но статистически не отличалось от сопоставимой группы.

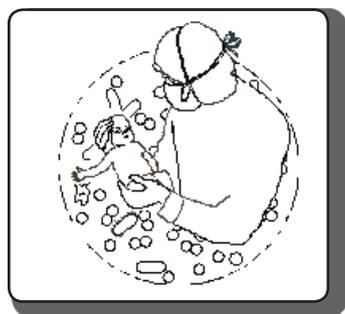
Что касается взаимоотношений между содержанием ИФН- γ и ИЛ-4, выявленных в крови и ЦСЖ, то в острый период болезни полученный коэффициент (табл. 3) был снижен по сравнению с группой контроля в 2 и 2,3 раза соответственно. К периоду ранней реконвалесценции эти показатели нормализовались.

Выводы

1. На высоте ЭМ у детей наблюдается повышение концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в крови и ИЛ-1 β , ИЛ-6 в ЦСЖ.
2. Содержание ИФН- α и ИЛ-4, полученных в крови и ЦСЖ этих же больных, соответственно снижается.
3. Полученное соотношение изученных показателей можно считать диагностически значимой реакцией организма детей на энтеровирусное поражение ЦНС.

Л и т е р а т у р а

1. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова И.Е. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. СПб: ООО «Изд-во Фолиант», 2007. 235 с.
2. Серозные менингиты энтеровирусной этиологии: Мет. рек. / Н.В. Скрипченко и др. СПб., 2000. 32 с.
3. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. М.: Медицина. 2004. С. 337-342.
4. Mosmann T., Sad S. // Immunol. Today. 1996. Vol. 17. №3. P. 138-146.



УДК 618.978 - 053.31

Д.А. Холичев, Ю.А. Боженков

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Дальневосточный государственный медицинский университет,
г. Хабаровск

В последние годы уделяется большое внимание реакции воспаления при неинфекционных заболеваниях [1, 4, 6-8]. У новорожденных этот процесс представляется недостаточно изученным, особенно это касается влияния гипоксии на показатели системного воспаления [4, 5].

Перинатальные поражения ЦНС гипоксического генеза занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности детей в неонатальном периоде [2, 3]. И как следствие, воспалительные реакции, протекающие при церебральной ишемии, не могут не интересовать исследователей.