

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОКІНОВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ГНІЙНІ БАКТЕРІАЛЬНІ МЕНІНГІТИ

Д-р мед. наук П. В. Нартов

Харківська медична академія післядипломної освіти

У хворих на гнійні бактеріальні менінгіти в динаміці захворювання визначається збільшення рівня прозапальних (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ФНО- α) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів порівняно з контролем, а також дисбаланс на користь домінування активності прозапальних цитокінів, що викликає активацію і пролонгацію запальних процесів у субарахноїдальному просторі.

Ключові слова: гнійний бактеріальний менінгіт, цереброспінальна рідина, цитокіни.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОКІНОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ГНОЙНЫМИ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ МЕНИНГИТАМИ

Д-р мед. наук П. В. Нартов

У больных гнойными бактериальными менингитами в динамике заболевания отмечается увеличение уровня провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов по сравнению с контролем, а также дисбаланс в пользу доминирования активности провоспалительных цитокинов, что вызывает активацию и пролонгацию воспалительных процессов в субарахноидальном пространстве.

Ключевые слова: гнойный бактериальный менингит, цереброспинальная жидкость, цитокины.

CHARACTERISTIC OF CYTOKINE METABOLISM IN PATIENTS WITH PURULENT BACTERIAL MENINGITIS

P. V. Nartov

In patients with purulent bacterial meningitis in dynamics of a disease the increase in level of pro-inflammatory (IL-1, IL-2, IL-6, FNO- α) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines in comparison with control, and also an imbalance in favor of domination of activity of pro-inflammatory cytokines in relation to anti-inflammatory is noted that causes activation and prolongation of inflammatory processes in subarachnoid space.

Keywords: purulent bacterial meningitis, cerebrospinal fluid, cytokines.

Гнійний бактеріальний менінгіт (ГБМ) — тяжке захворювання, що спричиняє значну кількість залишкових явищ, ускладнень та навіть летальних випадків, незважаючи на використання досить ефективної антибіотикотерапії [3].

Етіологічними бактеріальними агентами ГБМ можуть бути практично будь-які мікроорганізми, що потрапили через оболонки головного мозку в цереброспінальну рідину (ЦСР), але до 85–90% від загальної кількості підтверджених випадків захворювання спричинені трьома збудниками: *N. meningitidis*, *St. pneumoniae* і *Haemophilus influenzae* типу b [3, 4].

За сучасними уявленнями, провідна роль у патогенезі нейроінфекцій належить патологічним процесам, що відбуваються в забар'єрній зоні, тобто за гематоенцефалічним бар'єром і що викликає зміни інтратекального гомеостазу. Розпал запального синдрому та вивільнення протизапальних цитокінів (ЦК), а також альтернативних прозапальних у хворих на ГБМ пов'язують із проникненням у ЦСР бактерії та її патогенасоційованих молекулярних патернів [2, 5, 6, 7].

Мета роботи — оцінка кінетичного вмісту ЦК (інтерлейкінів (ІЛ) 1, 2, 4, 6, 10 та фактор некрозу пухлин альфа (ФНО- α)) у ЦСР хворих на ГБМ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 28 пацієнтів із діагнозом ГБМ, які надійшли в екстреному порядку до обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова. У більшості хворих на ГБМ було встановлено менінгококову та пневмококову етіологію захворювання. Діагноз захворювання був верифікований на підставі клініко-лікворологічних, бактеріологічних і молекулярно-генетичних досліджень. Матеріалом дослідження була ЦСР хворих на ГБМ, яку отримали на початку хвороби й у період реконвалесценції. Концентрацію ЦК (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10 та ФНО- α) у ЦСР визначали твердофазним імуоферментним методом у лабораторії молекулярної діагностики та клітинних біотехнологій «Вірола» при Харківській медичній академії післядипломної освіти. Контрольну групу склали 11 осіб з інтактною ЦСР.

Логіка математично-статистичного аналізу, інтерпретація конкретних кількісних параметрів базувалася на загальноприйнятих положеннях.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час проведення діагностичної люмбальної пункції в період розпалу захворювання було

виявлено вірогідне підвищення всіх досліджених ЦК порівняно з контролем (табл. 1): ФНП- α — у 13,3 разу ($p < 0,001$), ІЛ-1 — у 24 рази ($p < 0,001$), ІЛ-2 — у 30 разів ($p < 0,001$), ІЛ-4 — у 3,1 разу ($p < 0,001$), ІЛ-6 — у 7,7 разу ($p < 0,001$) та ІЛ-10 — у 10 разів ($p < 0,001$).

Таблиця 1

Вміст ЦК у ЦСР хворих на ГБМ у гострий період захворювання ($M \pm m$)

Цитокіни (нг/мл)	Контроль (n = 11)	ГБМ (n = 28)
ФНП- α	40,6 \pm 6,5	545,5 \pm 45,9
ІЛ-1	39,9 \pm 3,8	964,6 \pm 63,6
ІЛ-2	13,0 \pm 1,5	388,8 \pm 27,6
ІЛ-4	43,7 \pm 5,3	132,8 \pm 16,7
ІЛ-6	66,8 \pm 3,98	547,7 \pm 39,8
ІЛ-10	51,8 \pm 2,8	529,8 \pm 65,4

Примітка: вірогідність $p < 0,001$.

Що стосується вмісту ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 та ІЛ-10 у ЦСР хворих на ГБМ у період реконвалесценції (табл. 2), то для всіх ЦК він виявився достовірно вищим за контроль: ФНП- α — у 8,6 разу ($p < 0,001$), ІЛ-1 — у 7,1 разу ($p < 0,001$), ІЛ-2 — у 15,5 разу ($p < 0,001$), ІЛ-4 — у 4,6 разу ($p < 0,001$), ІЛ-6 — у 8 разів ($p < 0,001$) і ІЛ-10 — у 5,9 разу ($p < 0,001$).

Вірогідні відхилення від контрольних значень ЦК у динаміці захворювання, що були виявлені під час дослідження (табл. 1, 2), не дають відповіді на питання про характер балансу цих показників.

Таблиця 2

Вміст ЦК у ЦСР хворих на ГБМ у період реконвалесценції ($M \pm m$)

Цитокіни (нг/мл)	Контроль (n = 11)	ГБМ (n = 28)
ФНП- α	40,6 \pm 6,5	353,1 \pm 61,4
ІЛ-1	39,9 \pm 3,8	284,5 \pm 34,6
ІЛ-2	13,0 \pm 1,5	202,1 \pm 36,2
ІЛ-4	43,2 \pm 5,3	197,1 \pm 29,8
ІЛ-6	66,8 \pm 3,98	539,1 \pm 27,5
ІЛ-10	51,8 \pm 2,8	308,8 \pm 43,5

Примітка: вірогідність $p < 0,001$.

Зважаючи на те, що ЦК мають різні ступені відхилення від контролю, їх необхідно нормувати. Для складання ступеня відхилення від контролю рівня ЦК у ЦСР хворих на ГБМ у гострий період захворювання та період реконвалесценції було використано нормований показник — \bar{t} -критерій [1].

Гострий період захворювання (рис. 1) ступінь активності прозапальних ЦК ($\bar{t} = 12,8$; $p < 0,001$) у 2 рази перевищує концентрацію протизапальних ЦК ($\bar{t} = 6,2$; $p < 0,001$).

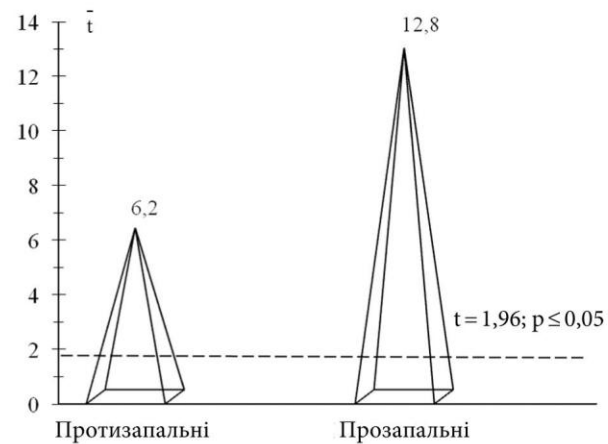


Рис. 1. Комплексна оцінка ступеня відхилення від норми протизапальних та прозапальних ЦК у ЦСР у гострий період у хворих на ГБМ

Для розуміння компенсаторних можливостей цитокінового обміну у період реконвалесценції було також оцінено баланс активності прозапальних і протизапальних ЦК (рис. 2): рівень прозапальних ЦК ($t = 8,6$; $p < 0,001$) в 1,6 разу перевищував показники протизапальних ЦК ($t = 5,5$; $p < 0,001$).

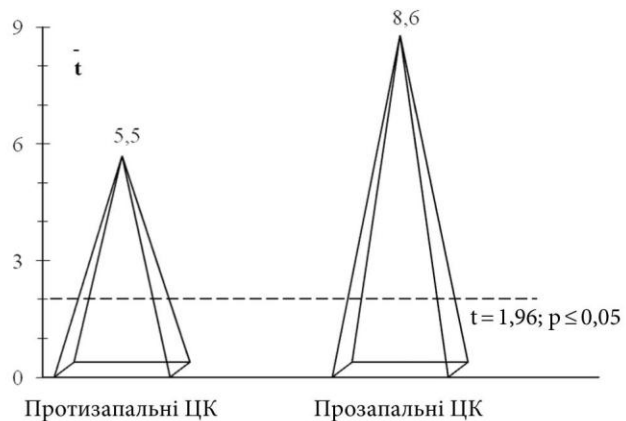


Рис. 2. Комплексна оцінка ступеня відхилення від норми прозапальних і протизапальних ЦК у період реконвалесценції хворих на ГБМ

Отримані результати свідчать про те, що в динаміці захворювання відбувається порушення обміну ЦК: у гострий період із наявністю дефіциту компенсації з боку протизапальних ЦК, що викликає гіперактивізацію запального процесу; в періоді реконвалесценції наявний дефіцит компенсації ЦК, який потенціє пролонгацію запальних процесів у ЦСР, що почалися ще в гострому періоді. Таким чином, співвідношення прозапальних і протизапальних ЦК у хворих на ГБМ залишається незмінним протягом усього перебігу захворювання, але змінюється ступінь активності цитокінового обміну в ЦСР. Таким чином, незважаючи на клінічне одужання хворих

на ГБМ, концентрація ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10 та ФНП- α достовірно перевищувала контрольні значення в період реконвалесценції, відповідно значний цитоз, що зберігається після закінчення антибактеріальної терапії у хворих на ГБМ, є причиною гіперпродукції ЦК лімфоцитами ЦСР.

ВИСНОВКИ

У хворих на ГБМ у динаміці захворювання визначають збільшення рівня прозапальних (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 та ФНП- α) та протизапальних

(ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів порівняно з контролем, а також установлений патогенетичний дисбаланс на користь домінування активності прозапальних відносно протизапальних ЦК, що викликає активацію і пролонгацію запальних процесів у субарахноїдальному просторі. Дослідження ЦК у ЦСР у разі нейроінфекцій дає змогу не лише уточнити патогенез захворювання, а й у перспективі провести диференціальну діагностику між серозним і гнійним характером запалення оболонок мозку, прогнозувати тяжкість перебігу хвороби.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Зосимов А. Н. Системный анализ в медицине / А. Н. Зосимов. — Х. : Торнадо, 2000. — 82 с.
2. Цитокины в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей / Л. А. Алексеева, Е. М. Мазарева, Н. В. Скрипченко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 54–59.
3. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007 / M. C. Thigpen, C. G. Whitney, N. E. Messonnier [et al.] // N. Engl. J. Med. Clin. — 2011. — Vol. 364, № 21. — P. 2016–2025.
4. Brouwer M. C. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis / M. C. Brouwer, D. A. R. Tunkel, D. van de Beek // Clin. Microbiol. Rev. — 2010. — Vol. 23, № 3. — P. 467–492.
5. Cerebrospinal fluid TNF- α , IL-6, and IL-8 in children with bacterial meningitis / R. Prasad, R. Kapoor, R. Srivastava [et al.] // Pediatr. Neurol. — 2014. — Vol. 50, № 1. — P. 60–65.
6. Lymphocytes modulate innate immune responses and neuronal damage in experimental meningitis / O. Hoffmann, O. Rung, J. Held [et al.] // Infect. Immun. — 2015. — Vol. 83, № 1. — P. 259–267.
7. The role of cytokines in bacterial meningitis / M. Bociaga-Jasik, A. Garlicki, A. Kalinowska-Nowak [et al.] // Przegl. Lek. — 2001. — Vol. 58, № 12. — P. 1055–1058.