

# Состояние цитокиновой системы при гнойных менингитах у детей первого года жизни

*И.Б. Ершова, А.А. Мочалова, Т.Ф. Осипова, Л.М. Осычнюк*  
Луганский государственный медицинский университет, г. Луганськ, Украина

**Цель** — изучить клинико-диагностическое значение содержания цитокинов в сыворотке крови и ликворе при гнойном менингите у новорожденных и детей первого года жизни.

**Пациенты и методы.** Под наблюдением находилось 80 детей первого года жизни с менингитами.

**Результаты.** Установлено, что у большинства детей первого года жизни гнойный менингит развился на фоне отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза у матерей. Также выявлено, что уровни цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-4, ФНО-α) в крови и особенно в ликворе являются более точными индикаторами активности воспалительного процесса, чем лабораторные показатели (цитоз, белок).

**Выводы.** ИЛ-1β, ИЛ-4, ФНО-α позволяют не только выявить выраженность воспалительного ответа, но и служат хорошим критерием полного выздоровления больного, что в конечном итоге отражает исход заболевания.

**Ключевые слова:** гнойные менингиты, дети первого года жизни, цитокины крови.

## Введение

Ежегодно в стране гнойным менингитом болеет 800–1200 детей. Летальность при этом заболевании достигает 4–15% [2, 4, 5].

Традиционно основное внимание исследователи уделяют клинической характеристике острого периода заболевания, но и здесь проблема ранней диагностики заболевания еще далека от своего разрешения [7]. По данным разных авторов, у 1–3% детей в начале гнойного менингита не выявляется изменения цитоза и уровня белка в ликворе [6].

Неспецифичность клинических проявлений, повышение температуры, наличие менингеальных симптомов, плеоцитоза осложняет оценку патологического процесса в центральной нервной системе (ЦНС).

В настоящее время бурное развитие иммунологии создало предпосылки для разработки методов диагностики и контроля за течением ряда заболеваний. Как показывают экспериментальные исследования, перспективным направлением в нейроиммунологии является определение концентрации в сыворотке крови и ликворе про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-4, ФНО-α).

ИЛ-1β и ФНО-α являются секреторными продуктами моноцитов и лимфоцитов, инициирующими развитие иммунного ответа. Помимо функций медиаторов иммунитета, они обладают мощным многоплановым действием на ЦНС, гипоталамус, гипофиз, надпочечники, печень, органы гемопоэза, индуцируют секрецию ряда гормонов, белков острой фазы воспаления, влияют на клеточный состав крови и содержание в ней некоторых ферментов и микроэлементов, оказывают антимикробное действие [1, 3, 8].

Дополнительную информацию о патологических процессах в головном мозге несет определение концентрации противовоспалительных цитокинов в крови и ликворе, в частности ИЛ-4, который относится к подклассу иммуноиндуцированных цитокинов. Кроме того, ИЛ-4 ингибирует продукцию ИЛ-1β, ФНО-α, будучи антагонистом воспаления.

В отечественной и зарубежной литературе имеются немногочисленные работы, посвященные исследованию цитокинового статуса у детей.

Практически отсутствуют данные об особенностях продукции иммуноцитокинов у новорожденных детей и детей первого года жизни в сыворотке крови и ликворе в динамике развития патологического процесса при менингите.

**Цель** работы — изучить клинико-диагностическое значение содержания цитокинов в сыворотке крови и ликворе при гнойном менингите у новорожденных и детей первого года жизни.

## Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 80 детей первого года жизни. На основании клинических и лабораторных исследований у 38 (47,5%) из них выявлен менингит, обусловленный грамотрицательной флорой, у 19 (23,75%) — грамположительной. У 23 (28,75%) детей этиологический фактор не идентифицирован.

У всех больных, кроме общеклинического, инструментального, лабораторного и бактериологического обследований, определяли концентрацию цитокинов в сыворотке крови и ликворе.

Исследование ликвора и крови производили при поступлении, а также в периоды 11–20, 21–30 и 31–90 дни наблюдения.

Определение уровней ИЛ-1β, ИЛ-4, ФНО-α в сыворотке крови и ликворе проводили на базе иммунологической лаборатории кафедры педиатрии Луганского государственного медицинского университета с использованием иммуноферментных тест-систем НПО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург).

Контрольную группу составили (условно здоровые) 30 детей первого года жизни, у которых на том или ином этапе их развития лечащие врачи высказывали предположение о наличии соматической или неврологической пато-

Таблица 1

Характеристика материнского анамнеза у детей с гнойным менингитом

Гинекологический анамнез			Акушерский анамнез		
	N	%		N	%
<i>А Отягощенный</i>	61	76,3	<i>А Отягощенный</i>	80	100,0
1 Аднексит	31	38,8	1 Самопроизвольные выкидыши	7	8,75
2 Кольпит	16	20,0	2 Повторные аборты	23	28,75
3 Эрозия шейки матки	7	8,75	3 Гестоз (поздний и ранний)	48	60
4 Эндометрит	7	8,75	4 Внематочная беременность	2	2,5
<i>Б Неотягощенный</i>	19	23	<i>Б Неотягощенный</i>	—	—

Таблица 2

**Соматический анамнез матерей у детей с гнойным менингитом**

Соматический анамнез	N	%
<i>А Отягощенный</i>	71	88,75
1 Заболевания ЖКТ	3	3,75
2 Заболевания МВП	66	82,5
3 Эндокринные заболевания	2	2,5
<i>Б Неотягощенный</i>	9	11,25

Таблица 3

**Динамика уровней цитокинов в сыворотке крови и ликворе при менингите у детей первого года жизни (M±m)**

Показатели цитокинов (пкг/мл) в сыворотке крови	Условно здоровые дети	1–10-е сутки	11–20-е сутки	21–30-е сутки	31–90-е сутки
ИЛ-1β	13,2±4,7	172,5±35,1***	150,9±29,2***	81,7±15,1***	24,9±5,3
ИЛ-4	14,1±5,9	139,8±28,3***	165,9±25,4***	69,5±11,4**	28,4±6,2
ФНО-α	17,5±6,1	220,1±49,2***	248,3±51,4***	152,1±44,2***	31,7±8,2
в ликворе					
ИЛ-1β	20,0±7,1	165,4±32,1***	157,4±36,3***	78,2±19,7***	21,9±6,0
ИЛ-4	21,3±6,4	128,6±29,1***	159,9±33,7***	42,8±11,1	23,1±7,2
ФНО-α	20,9±9,2	201,0±58,4***	267,3±62,1***	114,7±24,9***	22,0±9,8

Примечания: \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001.

логии, но при комплексном клинико-лабораторном и инструментальном исследовании она не подтверждалась.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием 2 и U-критерия Манна–Уитни методом компьютерной обработки.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Все обследованные дети были рождены от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, 46 (57,5%) детей от срочных родов и 34 (42,5%) ребенка от преждевременных родов (табл. 1). Гестационный возраст колебался в пределах 28–38 недель.

Анализ материнского анамнеза, как видно из таблицы 1, показал наличие разнообразной отягощающей акушерско-гинекологической и соматической патологии. При этом наиболее часто встречались гестозы, в том числе в сочетании с пиелонефритом (табл. 2).

Диагноз гнойного менингита был выставлен клинически у 22 (27,5%) детей на 5–10-е сутки жизни, у остальных несколько позже в виду атипичности симптоматики. Развернутая клиническая картина проявлялась на 10–12-е сутки жизни и характеризовалась признаками интоксикации и угнетения ЦНС у 42 (52,5%) детей, синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости – у 20 (25%), болезненным криком – у 18 (22,5%), ригидностью затылочных мышц – у 14 (17,5%), напряжением большого родничка – у 8 (10%), судорожной готовностью – у 8 (10%), повышением температуры до субфебрильных цифр – у 6 (7,5%) детей.

Определения цитокинов в сыворотке крови и ликворе показали увеличение уровней ИЛ-1β, ИЛ-4, а также значительного повышения ФНО-α в острый период заболевания у всех детей. Динамика перечисленных цитокинов представлена в таблице 3.

Выявлено, что уровень ФНО-α в сыворотке крови у детей с гнойным менингитом имел тенденцию к нарастанию в динамике от 7–10 к 20-м суткам. Параллельно этому увеличивался уровень ИЛ-4. В дальнейшем уровни ИЛ-4 и ФНО-α снижались, приходя к норме только после кли-

нического выздоровления на 40–65-е сутки жизни. Самые высокие уровни ИЛ-1β отмечались в начале патологического процесса, постепенно уменьшаясь в динамике на 30–40-е сутки жизни.

У детей с атипичным развитием клинических проявлений бактериального менингита (позднее начало, отсутствие менингеального симптомокомплекса) повышение уровней цитокинов в сыворотке крови и ликворе наблюдалось до выявления нейтрофильного цитоза и других клинических и инструментальных признаков менингита. Все это свидетельствует о том, что повышение уровней цитокинов происходит на стадии ранней активации патологического процесса и может быть связано как с воспалительными изменениями, так и невоспалительными.

При санации ликвора содержание цитокинов было увеличенным, что свидетельствует о незавершенности патологического процесса по цитокиновому статусу и определяется только иммуноферментным методом. Только к концу срока наблюдения за детьми уровни цитокинов у детей в сыворотке крови существенно не отличались от таковых в условно здоровых детей. Полученные данные свидетельствуют о том, что, «цитоклиновая реконвалесценция» у детей, перенесших гнойный менингит, наступила гораздо позже, чем это принято судить на основании только лабораторных показателей периферической крови. То же самое можно сказать и о динамике уровней цитокинов в ликворе.

**Выводы**

У большинства детей первого года жизни гнойный менингит развивается на фоне отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза у матерей.

Установлено, что уровни цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-4, ФНО-α) в крови и особенно в ликворе являются более точными индикаторами активности воспалительного процесса, чем лабораторные показатели (цитоз, белок).

Они позволяют не только выявить выраженность воспалительного ответа, но и служат хорошим критерием полного выздоровления больного, что в конечном итоге отражает исход заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вядро М.М. Цитокины и их роль в патогенезе и терапии инфекций / М.М. Вядро // Антибиотики и химиотерапия. — 2009. — № 9. — С. 12—14.
2. Дашо М.Б. Особливості гнійного менингіту в дітей першого року життя / М.Б. Дашо // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2009. — № 4. — С. 53—54.
3. Зубарева О.Е. Механизмы реализации центральных эффектов цитокинов, индуцированных системным введением эндотоксина : автореф. дис. ... к.м.н. / О.Е. Зубарева. — СПб., 2007. — С. 19.
4. Кожемяка А.І. Клініко-параклінічна характеристика менингіту в новонароджених / А.І. Кожемяка, Т.В. Сіренко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2010. — № 4. — С. 54—55.
5. Крамарев С.А. Подходы к антибиотикотерапии гнойных менингитов у детей / С.А. Крамарев // Сучасні інфекції. — 2000. — С. 84—89.
6. Коржинський Ю.С. Сучасна стратегія діагностики та лікування бактеріального менингіту у новонароджених дітей / Ю.С. Коржинський, О.В. Омельченко, Р.Г. Голік // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2009. — № 4. — С. 55—56.
7. Руденко А.О. Клініко-біохімічні, гентичні та імунологічні особливості вірусних і вірусно-бактервальних менинго-енцефалітів / А.О. Руденко, Л.В. Муравська // Інфекційні хвороби. — 1999. — № 2. — С. 32—35.
8. Цитокины в профилактике и коррекции постстрессорных состояний / Ю.Т. Калинин, Н.Н. Каркищенко, С.С. Афанасьев, С.Ю. Пчелинцев / Человек и лекарство: тезисы IV Рос. нац. конгресса, г. Москва, 8—12 апреля 2009 г. — М.: ПЦ «Фармединфо», 2009. — С. 264.

**Стан цитокінової системи при гнійних менингітах у дітей першого року життя***І.Б. Ершова, Г.О. Мочалова, Т.Ф. Осипова, Л.М. Осичнюк*

Луганський державний медичний університет, м. Луганськ, Україна

**Мета** — вивчити клініко-діагностичне значення вмісту цитокінів у сироватці крові та лікворі при гнійному менингіті в новонароджених та дітей першого року життя.**Пацієнти та методи.** Під спостереженням перебувало 80 дітей першого року життя з менингітами.**Результати.** Встановлено, що в більшості дітей першого року життя гнійний менингіт виникає на фоні обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу в матерів. Також виявлено, що рівні цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ФНП- $\alpha$ ) у крові і особливо в лікворі є більш точними індикаторами активності запального процесу, ніж лабораторні показники (цитоз, білок).**Висновки.** ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ФНП- $\alpha$  дають змогу не тільки виявити вираженість запальної відповіді, але й служать хорошим критерієм повноти вилікування хворого, що в кінцевому підсумку відображає результат захворювання.**Ключові слова:** гнійні менингіти, діти першого року життя, цитокіни крові.**State of the cytokine system in infants suffering from purulent meningitis***I.B. Yershova, A.A. Mochalova, T.F. Osipova, L.M. Osychnyuk*

SU «Lugansk State Medical University», Lugansk, Ukraine

**The aim** of this study was to investigate the clinical and diagnostic value levels of cytokines in serum and cerebrospinal fluid in purulent meningitis in neonates and infants.**Patients and methods.** We observed 80 children in the first year of life with meningitis.**Results.** It was found that meningitis in the majority infants suffering from purulent meningitis developed on the background of aggravated obstetric and gynecological history in mothers. The levels of cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-4, TNF- $\alpha$ ) in the blood and in the cerebrospinal fluid are more accurate indicators of the inflammatory activity than laboratory data (cytosis, protein).**Conclusions.** IL-1 $\beta$ , IL-4, TNF- $\alpha$  allow to identify the severity of the inflammatory response and also are good criteria of completeness cure the patient and can reflect the outcome of the disease.**Key words:** purulent meningitis, children of the first year of life, blood cytokines.**Сведения об авторах:****Ершова Ирина Борисовна** — д.мед.н, проф., зав. каф. педиатрии с детскими инфекциями ГУ "Луганский государственный медицинский университет", г. Луганск, ул. Градусова, 4а/145; тел./факс.: (0642) 41-81-71; e-mail: irina-ershova@mail.ru.**Мочалова Анна Александровна** — ассистент каф. педиатрии с детскими инфекциями ГУ "Луганский государственный медицинский университет", г. Луганск, ул. Градусова, 4а/145; тел./факс. (0642) 41-81-71.**Осипова Татьяна Фёдоровна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии с детскими инфекциями ГУ "Луганский государственный медицинский университет", г. Луганск, ул. Градусова, 4а/145; тел./факс. (0642) 41-81-71.**Осичнюк Лилия Михайловна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии с детскими инфекциями ГУ "Луганский государственный медицинский университет", г. Луганск, ул. Градусова, 4а/145; тел./факс. (0642) 41-81-71.

Статья поступила в редакцию 8.11.2013 г.