

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ВЕДУЩЕЕ ВЫСШЕЕ УЧЕБНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

УДК 616.831.9-002.3-092-085.357

Данилов Дмитрий Евгеньевич

**ЗНАЧЕНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ КРОВИ
И ЛИКВОРА В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ И ОБОСНОВАНИИ
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
ГНОЙНЫМИ МЕНИНГИТАМИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

14.00.10. – инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Минск 2004

Работа выполнена в Белорусском государственном медицинском университете

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **И.А.Карпов**,
Белорусский государственный медицинский университет,
заведующий кафедрой инфекционных
болезней

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **В.М.Цыркунов**,
Гродненский государственный медицинский университет,
заведующий кафедрой инфекционных
болезней

кандидат медицинских наук, доцент **А.А.Астапов**,
Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра детских инфекционных болезней

Оппонирующая организация:

Российский медицинский университет

Защита состоится 22 сентября 2004 года в 15.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.05 при Белорусском государственном медицинском университете по адресу: 220116, г. Минск, проспект Дзержинского 83, тел. 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Белорусского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан « » июля 2004 года.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент

А.М. Близнюк

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Гнойные менингиты по-прежнему остаются одной из актуальных проблем мирового здравоохранения. Это обусловлено высокой заболеваемостью и значительной летальностью, достигающей до 25%, а у больных старше 60 лет до 60% (E.J.Phillips et al., 1998). В Республике Беларусь заболеваемость генерализованными формами менингококковой инфекции составляет 2,3-2,7 случая на 100000 населения. Следует отметить, что гнойные менингиты во многом определяют общую летальность от инфекционных заболеваний в Республике Беларусь, составляя в некоторые годы до 40% от числа умерших. Основной причиной смерти при гнойных менингитах является отек-набухание головного мозга. Данное осложнение развивается в той или иной степени у всех пациентов, переносящих гнойное воспаление мозговых оболочек. Патогенез этого состояния весьма сложен и складывается из ряда факторов, одним из которых является интоксикация. Токсический компонент играет значительную роль в развитии отека мозга при менингитах, вызванных как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлорой. От этого в значительной мере зависит комплекс патогенетических, в частности, дезинтоксикационных мероприятий, проводимых больным гнойными менингитами. Развитию интоксикации у больных бактериальными гнойными менингитами посвящено большое число работ как отечественных авторов (В.И.Покровский (1995), В.Б.Белобородов (1995), П.Л.Новиков (1997), А.А.Астапов (1999), М.М.Сачек (1999), Ю.В.Лобзин (2000) и др.), так и зарубежных (V.J.Quagliarello (1997), J.S.Bradley (1997), W.M.Scheld (1997), A.R.Tunkel (1997), J.D.Wenger (1997), E.J.Phillips (1998) и др.). Однако, по-прежнему, остается дискуссионной проблемой целесообразность и способы проведения дезинтоксикационных и противовоспалительных мероприятий при этих состояниях.

В формировании патологических изменений при гнойных менингитах значительное место занимают провоспалительные цитокины. Современные научные данные свидетельствуют об их несомненном влиянии на тяжесть и прогноз заболевания. В работах многих авторов отмечается зависимость концентраций провоспалительных цитокинов в цереброспинальной жидкости от тяжести течения заболевания (Tang R.W, 2001; Кера L., 1998; Lopez-Cortes LF, 1993), а португальские авторы (S.Marum, JP.Ribeiro, 2000) считают повышение уровня IL-6 более 300

пг/мл предиктором гибели больного. Соответственно, важный вклад в проблему оптимизации патогенетических мероприятий при данных заболеваниях может внести изучение содержания провоспалительных цитокинов в динамике заболевания при гнойных менингитах различной этиологии.

Современные методологические возможности позволяют дифференцированно подойти к исследованию основных этапов функциональной реализации воспалительной реакции при гнойном воспалении мозговых оболочек. В частности, изучить основные иммунологические механизмы, характерные для менингитов, вызванных грамположительной и грамотрицательной бактериальной флорой (Цинзерлинг В.А., 1993; X. Saez-Llorens, 1990; S Marum, JP Ribeiro, 2000; Dinarello С.А., 1996 и др.).

Настоящая работа посвящена исследованию роли важнейших цитокинов и обоснованию глюкокортикоидной терапии у больных гнойными менингитами различной этиологии.

Связь работы с крупными научными программами, темами

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета. В нее включены клинические данные, полученные при выполнении исследований в рамках программы «Диагностика, патогенетическая и этиотропная терапия вирусных гепатитов и генерализованных бактериальных инфекций» (№ ГР 19988876).

Цель исследования

Целью настоящей работы является изучение роли провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов крови и цереброспинальной жидкости в оценке тяжести заболевания и обосновании глюкокортикоидной терапии у больных гнойными менингитами различной этиологии.

Задачи исследования

1. Провести комплексную клиническую оценку особенностей течения и тяжести заболевания при гнойных менингитах различной этиологии.
2. Изучить динамику содержания провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, TNF- α) в крови и цереброспинальной жидкости, имму-

ноглобулинов (IgM, IgG, IgA) в крови в динамике болезни у больных гнойными менингитами.

3. Оценить клиническое значение содержания провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, TNF- α) в крови и цереброспинальной жидкости у пациентов с менингитами, вызванными грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами.
4. Обосновать использование глюкокортикостероидных препаратов в комплексной терапии менингитов, вызванных грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования явились больные гнойными менингитами различной этиологии.

Предметом исследования были результаты общеклинических, бактериологических исследований, концентрации провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов у больных гнойными менингитами, вызванными грамположительными и грамотрицательными возбудителями.

Методология и методы проведения исследования

1. Клиническое обследование больного с оценкой тяжести течения заболевания.
2. Комплекс клинико-лабораторных исследований, включенных в базовую схему обследования больных менингитами. Исследования производились на базе Минской городской инфекционной клинической больницы и клинической лаборатории Брестской областной больницы.
3. Определение концентраций IL-1b, IL-6, TNF- α в крови и ликворе, IgM, IgG, IgA в крови больных гнойными менингитами: метод иммунодиффузии в геле по Манчини (с использованием диагностических моноспецифических сывороток против IgG (H+L), IgM (H), IgA (H) человека (Российская Академия медицинских наук, предприятие по производству бакпрепаратов НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи)) и метод твердофазного иммуноферментного определения исследуемых цитокинов наборами Medgenix ELISA™ kit, Belgium. Для объективизации оценки полученного материала тенденции в динамике содержания провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, TNF-a) в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости 10 больных одной и той же исследуемой группы были дополнительно исследованы тест-системами для иммуноферментно-

го анализа, произведенными ООО «Цитокин» на базе ГНЦ НИИ Особо Чистых Биопрепаратов, г. Санкт-Петербург, Россия. Сравнительная оценка полученных показателей с помощью двух тест-систем (Medgenix ELISA™ kit и ООО «Цитокин»), используемых для определения параметров провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости больных гнойными менингитами (IL-1b, IL-6, TNF-a), свидетельствует о том, что результаты исследования и их тенденции не зависят от вида применяемой тест-системы ($p > 0,05$).

4. Статистическая обработка данных методом вариационной статистики Фишера-Стьюдента с использованием статистического пакета Microsoft Excel 2000 и расчетом средних величин, допустимой ошибки, показателей вероятности различий и коэффициента корреляции. Оценку статистической значимости показателей считали достоверной при уровне $p \leq 0,05$.

Научная новизна и значимость полученных результатов

Впервые проведено комплексное клинико-иммунологическое исследование особенностей течения и тяжести заболевания при гнойных менингитах, вызванных грамположительной и грамотрицательной микрофлорой.

Установлено, что при гнойных менингитах происходят существенные изменения содержания провоспалительных цитокинов, коррелирующие с тяжестью заболевания и выраженностью общемозговых нарушений. Доказана идентичность развития иммунных механизмов интоксикации при бактериальных менингитах различной этиологии.

Выявлено, что в разгар гнойных менингитов, вызванных грамположительными возбудителями, происходит более выраженное нарастание провоспалительных цитокинов, чем при менингитах, вызванных грамотрицательными возбудителями, сохраняющееся в ликворе в период ранней реконвалесценции.

Доказано, что внутривенное введение дексазона в разгар гнойного менингита приводит к снижению содержания провоспалительных цитокинов в цереброспинальной жидкости и крови в период ранней реконвалесценции и более быстрому купированию интоксикационного и менингеального синдромов, повышению экономического эффекта от лечения гнойных менингитов.

Практическая значимость полученных результатов

Выявлены клинико-иммунологические особенности гнойных менингитов, вызванных грамположительной и грамотрицательной бактериальной микрофлорой.

Найдена взаимосвязь между основными клиническими проявлениями гнойного менингита, тяжестью состояния больных и уровнем провоспалительных цитокинов у пациентов с гнойными менингитами.

Обоснована схема ГКС-терапии в разгар бактериальных менингитов различной этиологии с целью более быстрого купирования основных клинических проявлений заболевания.

Доказан экономический эффект от применения глюкокортикостероидной терапии составивший 98,8 у.е. из расчета на одного пролеченного больного.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. При гнойных менингитах существует прямая зависимость между тяжестью состояния больных и выраженностью клинических признаков отека головного мозга.
2. В разгар гнойных менингитов происходит достоверное возрастание провоспалительных цитокинов в ликворе и крови. Уровни IL-1b, IL-6, TNF- α в крови и цереброспинальной жидкости коррелировали с тяжестью заболевания ($r=0,95$).
3. При гнойных менингитах существуют различия в выраженности продуцирования провоспалительных цитокинов, заключающиеся в более интенсивном нарастании провоспалительных цитокинов у больных гнойными менингитами, вызванными грамположительными микроорганизмами.
4. Применение глюкокортикостероидов при гнойных менингитах в дозе 3 мг/кг преднизолона или 0,5 мг/кг дексазона, приводит к снижению содержания провоспалительных цитокинов в ликворе и крови больных в период ранней реконвалесценции и ускорению регресса клинических симптомов заболевания.

Личный вклад соискателя

Курация пациентов, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, написание всех разделов работы.

Апробация результатов диссертации

Материалы работы докладывались и обсуждались на заседании общества врачей-инфекционистов г. Минска (1999г.); I и II Республиканской конференции молодых ученых, посвященных памяти профессора П.Л.Новикова (Минск, 1999г., 2001г.); международной конференции молодых ученых и студентов «Сахаровские чтения 2001 года: экологические проблемы XXI века» (Минск, 2001г.); на Республиканской научно-практической конференции инфекционистов и эпидемиологов (Гомель, 2001г.); на Республиканской конференции «Медико-социальные проблемы ВИЧ-инфекции, парентеральных вирусных гепатитов» (Минск, 2002г.); научных сессиях Белорусского государственного медицинского университета (2002г. и 2003г.).

Опубликованность результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 13 статей (все в рецензируемых журналах и сборниках), в том числе 6 без соавторов, 7 тезисов (из них 3 в материалах международных конференций). Всего 61 страница.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 100 страницах, имеет 4 рисунка и 51 таблицу. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав с результатами собственных исследований, заключения, указателя использованной литературы, включающего 99 отечественных и 201 иностранный источник.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В настоящей работе проанализированы результаты клинических наблюдений 119 пациентов, находившихся на лечении по поводу гнойного менингита в Минской городской инфекционной клинической больнице, а также инфекционном отделении Брестской областной больницы за период с 1998 по 2002г.

Диагноз гнойного менингита устанавливался при наличии у пациентов синдромов интоксикации, общемозговой симптоматики, раздражения мозговых оболочек, воспалительных изменений в ликворе с преобладанием нейтрофилов, а также бактериологических данных.

Бактериологическое подтверждение диагноза получено у 95 больных (71,4%). Наиболее частой этиологической причиной были: *N.meningitidis* и *Str.pneumoniae* (по 38 больных), *S.aureus* (10 больных), *S.epidermidis* (2 больных), *H.influenzae* (2 больных). У 24 больных этиология заболевания не установлена, что составило 28,6% от общего числа пациентов.

В соответствии с задачами исследования были выделены следующие группы:

I группа – больные гнойным менингитом, вызванным грамотрицательными микроорганизмами. В эту группу вошло 42 пациента, среди которых 25 мужчин и 17 женщин. Отмечено 3 летальных исхода, что составляет 7,1% от численности группы и 2,5% от общего числа больных.

II группа – больные гнойным менингитом, вызванным грамположительными микроорганизмами. В эту группу вошло 53 пациента, среди которых было 38 мужчин и 15 женщин. У 11 отмечены летальные исходы заболевания, что составило 20,8% в группе и 9,2% от общего числа больных.

III группа – больные гнойным менингитом неустановленной этиологии. В эту группу вошли 24 пациента, среди которых 17 мужчин и 7 женщин. В группе отмечены 2 летальных исхода, что составило 8,3% от численности группы и 1,7% от общего числа больных.

При клиническом исследовании изучались: преморбидный фон заболевания, синдром интоксикации, общемозговой синдром, синдром раздражения мозговых оболочек, синдром воспалительных изменений ликвора. Контрольную группу составили 35 практически здоровых лиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характеристика анамнестических данных.

В группе пациентов с менингитами, вызванными грамотрицательными микроорганизмами, заболевание, как правило, начиналось остро на фоне полного здоровья. Только у 3 пациентов (7,1%) за несколько дней до развития клиники менингита были симптомы назофарингита (боли и першение в горле, заложенность носа, кашель). Больные госпитализировались в ранние сроки от начала заболевания – средние сроки поступления составили $3,0 \pm 0,13$ суток. Только 1 больной (2,4%) указывал на перенесенный ранее менингит.

Среди больных с менингитами, вызванными грамположительными микроорганизмами (во II группе), чаще имело место постепенное начало. В течение 4-6 дней пациенты отмечали умеренно выраженные явления интоксикации (вялость, ломота в суставах, боли в мышцах). В этой группе до поступления в стационар 24,5% больных применяли антибактериальные средства. 34% больных госпитализированы на шестые сутки и позже, средние сроки поступления составили $5,0 \pm 0,3$ суток. 13,2% пациентов, были переведены из других стационаров. У 13,2% больных отмечались синуситы и отиты, у 5 больных (9,4%) выявлена назальная ликворея. 8 пациентов указывали на перенесенный в прошлом менингит.

В группе пациентов с гнойными менингитами неустановленной этиологии (III группе) 37,5% больных поступили на четвертые-пятые сутки болезни – средние сроки поступления составили $5,3 \pm 0,3$ суток. У 7,2% пациентов отмечались синуситы и отиты, 12,5% указывали на перенесенный в прошлом менингит. В III группе около 40% применяли антибактериальные средства до поступления в стационар, что, очевидно, явилось одной из причин отрицательного результата при бактериологическом исследовании.

Характеристика клинических проявлений.

Течение заболевания считалось **среднетяжелым** при поступлении пациентов с сохраненным сознанием или с явлениями заторможенности, оглушенности. Синдром раздражения мозговых оболочек был умеренным или сомнительным. Патологические рефлексы либо отсутствовали, либо были нестойкими – до трех суток. Выраженность интоксикационных проявлений сохранялась до 7 дня лечения в стационаре.

Течение заболевания расценивалось как **тяжелое** при поступлении больных в стационар в состоянии сопора или комы. Синдром раздражения мозговых оболочек ярко выражен. Патологические рефлексы сохранялись более трех суток.

Тяжелые формы заболевания преобладали у пациентов с менингитами, вызванными грамположительными микроорганизмами. В группе с менингитами, вызванными грамотрицательными возбудителями, тяжелые и среднетяжелые формы распределились равномерно. У пациентов с гнойными менингитами неустановленной этиологии наблюдалось некоторое преобладание среднетяжелых форм заболевания (табл.1).

Таблица 1

Распределение наблюдаемых больных по степени тяжести (абс./%)

Тяжесть болезни	Группы					
	I (n=42)		II (n=53)		III (n=24)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тяжелая	21	50,0	33	62,3	10	41,7
Среднетяжелая	21	50,0	20	37,7	14	58,3
Всего	42	100	53	100	24	100

Клинические проявления синдрома интоксикации. Сроки нормализации температуры тела у больных менингитами, вызванными грамотрицательными и грамположительными возбудителями, не имели достоверных различий и составили соответственно $6,8 \pm 2,0$ суток и $6,9 \pm 1,7$ суток. Среди пациентов с неустановленной этиологией инфекции температура тела в среднем нормализовалась через $8,1 \pm 2,3$ суток от момента поступления в стационар. Таким образом, статистически достоверной разницы между сроками нормализации температуры у больных различных групп выявлено не было ($p > 0,05$).

Во всех 3 группах в разгар болезни (поступление в стационар) в гемограмме прослеживалась тенденция к снижению концентрации гемоглобина по сравнению с контрольной группой. У пациентов I группы имело место снижение количества тромбоцитов ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой). У больных всех 3 групп выявлен нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево за счет увеличения числа палочкоядерных нейтрофилов, появления миелоцитов и юных форм. Ускоренное СОЭ отмечено у больных всех 3 групп. По мере выздоровления показатели нормализовывались и не отличались от контрольных значений.

Показатели лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) у больных различных групп представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели ЛИИ в наблюдаемых группах больных

ЛИИ, динамика	Группа			
	I (n=42)	II (n=53)	III (n=24)	контрольная (n=35)
Поступление	$15,4 \pm 1,9^*$	$14,1 \pm 1,6^*$	$12,3 \pm 1,7^*$	$7,2 \pm 0,7$
Выписка	$7,0 \pm 0,8$	$8,7 \pm 1,0$	$8,9 \pm 1,1$	

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля.

Проявления синдрома раздражения мозговых оболочек. При поступлении в стационар ригидность затылочных мышц выявлялась у всех больных. Наиболее выраженной она была в группе пациентов с грамотрицательной этиологией менингита. В III группе было наименьшее число больных с резко выраженной ригидностью затылочных мышц. Симптом Кернига чаще выявлялся у пациентов с менингитами, вызванными грамотрицательными возбудителями. Так, количество больных с резко выраженным симптомом Кернига составило 42,9% в I группе, в то время как во II и III – 34,0% и 33,3% соответственно.

Проявления общемозгового синдрома. У большинства больных на момент поступления основной жалобой была сильная головная боль. Рвота отмечалась у 76,2% больных менингитами, вызванными грамотрицательными микроорганизмами, у 58,5% больных с менингитами, вызванными грамположительной микрофлорой и 45,8% больных с неустановленной этиологией болезни. Гиперестезия, гиперакузия и фотофобия выявлялись несколько реже у пациентов III группы, по сравнению с больными I и II групп. Значительная часть больных во всех трех группах поступала в стационар без нарушения сознания. Так, среди пациентов с заболеваниями, вызванными грамотрицательными возбудителями, таких больных было 45,2%, с менингитами, вызванными грамположительной микрофлорой – 50,9%, среди пациентов с воспалительными заболеваниями мозговых оболочек неустановленной этиологии – 70,8%. В состоянии комы чаще поступали больные с менингитом, вызванным грамположительной бактериальной флорой – 17,0%, в то время как в группе с менингитами, вызванными грамотрицательными микроорганизмами – 9,5%.

Сравнительная характеристика синдрома воспалительных изменений ликвора. У всех больных при поступлении в стационар ликвор носил гнойный характер. Величина цитоза была наиболее выражена среди пациентов, заболевание которых было вызвано грамотрицательными возбудителями ($p < 0,05$) ($6371,9 \pm 1887,0 * 10^6 / \text{л}$). Содержание белка в цереброспинальной жидкости было больше у пациентов с менингитами, вызванными грамположительными микроорганизмами ($p < 0,05$).

Уровень цитоза и содержание белка в период реконвалесценции нормализовались во всех исследуемых группах. Так, количество клеточных элементов в группе I составило $47,6 \pm 11,4 * 10^6 / \text{л}$, белок – $0,6 \pm 0,1$ г/л. У больных менингитами, вызванными грамположительными возбу-

дителями, количество клеточных элементов составило $60,1 \pm 15,2 \cdot 10^6/\text{л}$, белок – $0,6 \pm 0,1$ г/л.

Исследование цитокинов и иммуноглобулинов в крови больных гнойными менингитами. Заборы крови проводились в динамике: при поступлении больных в стационар и в период ранней реконвалесценции (на 7-8 день госпитализации).

Анализ концентраций цитокинов в зависимости от сроков поступления и тяжести болезни показал, что более высокие уровни IL-1b ($30,0 \pm 6,4$ пг/мл), TNF- α ($20,6 \pm 3,7$ пг/мл) отмечались у пациентов, поступивших позднее 3 суток от начала заболевания. Повышение уровня IL-2 ($p < 0,05$) наблюдалось у больных, поступивших в первые сутки болезни ($18,0 \pm 2,2$ пг/мл). Уровни IL-1b ($104,0 \pm 9,3$ пг/мл), IL-6 ($41,8 \pm 3,2$ пг/мл) при поступлении были выше ($p < 0,05$) у больных, находившихся в состоянии комы. Концентрации TNF- α ($42,2 \pm 6,9$ пг/мл) и IL-2 ($22,6 \pm 3,3$ пг/мл) были также выше у больных с мозговой комой ($p < 0,05$).

Содержание IL-1b, IL-6, TNF- α в крови коррелировало с тяжестью бактериального гнойного менингита ($r = 0,95$). В процессе лечения концентрации интерлейкинов уменьшались (табл. 3).

Таблица 3

Концентрации исследуемых цитокинов
в крови в зависимости от степени тяжести заболевания

Степень тяжести	IL-1b (pg/ml)		IL-6 (pg/ml)		TNF- α (pg/ml)		IL-2 (pg/ml)		IL-4 (pg/ml)	
	поступление	реконвалесценция	поступление	реконвалесценция	поступление	реконвалесценция	поступление	реконвалесценция	поступление	реконвалесценция
Тяжелая (n=15)	55,3 $\pm 4,8^{* \text{a}}$	29,9 $\pm 2,5$	44,7 $\pm 1,6^{* \text{a}}$	27,3 $\pm 2,8$	47,3 $\pm 3,5^{* \text{a}}$	22,3 $\pm 1,8$	11,5 $\pm 1,4^{* \text{a}}$	7,7 $\pm 1,1$	36,4 $\pm 4,7^{* \text{a}}$	19,3 $\pm 2,3$
Средней тяжести (n=15)	43,4 $\pm 3,1^{*}$	27,0 $\pm 1,6$	39,2 $\pm 1,2^{*}$	25,5 $\pm 2,1$	35,0 $\pm 3,1^{*}$	21,5 $\pm 1,2$	7,6 $\pm 1,0$	7,4 $\pm 1,2$	25,6 $\pm 3,6$	19,2 $\pm 0,7$
Контроль (n=10)	30,3 $\pm 4,7$		26,2 $\pm 6,1$		23,3 $\pm 5,2$		7,1 $\pm 2,0$		19,3 $\pm 2,8$	

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении с контрольными показателями;

^a $p < 0,05$ при сравнении групп со среднетяжелым и тяжелым течением

У больных гнойными менингитами, вызванными грамположительными микроорганизмами, отмечены достоверно большие концентрации IL-1b, IL-6, TNF- α , чем у пациентов с менингитами, вызванными грамотрицательной микрофлорой, как при поступлении, так и в период ранней реконвалесценции ($p < 0,05$).

Достоверных статистических различий в концентрациях иммуноглобулинов между группами найдено не было ($p > 0,05$).

Исследование цитокинов в ликворе больных гнойными менингитами. Забор цереброспинальной жидкости производился в стандартных условиях проведения спинномозговой пункции. Ликвор брался в динамике болезни: при поступлении больных в стационар, повторно – в период ранней реконвалесценции. Как показали исследования, содержание исследуемых цитокинов в цереброспинальной жидкости зависело от тяжести бактериальных менингитов (табл. 4).

Таблица 4

Концентрации исследуемых цитокинов в ликворе
в зависимости от степени тяжести заболевания

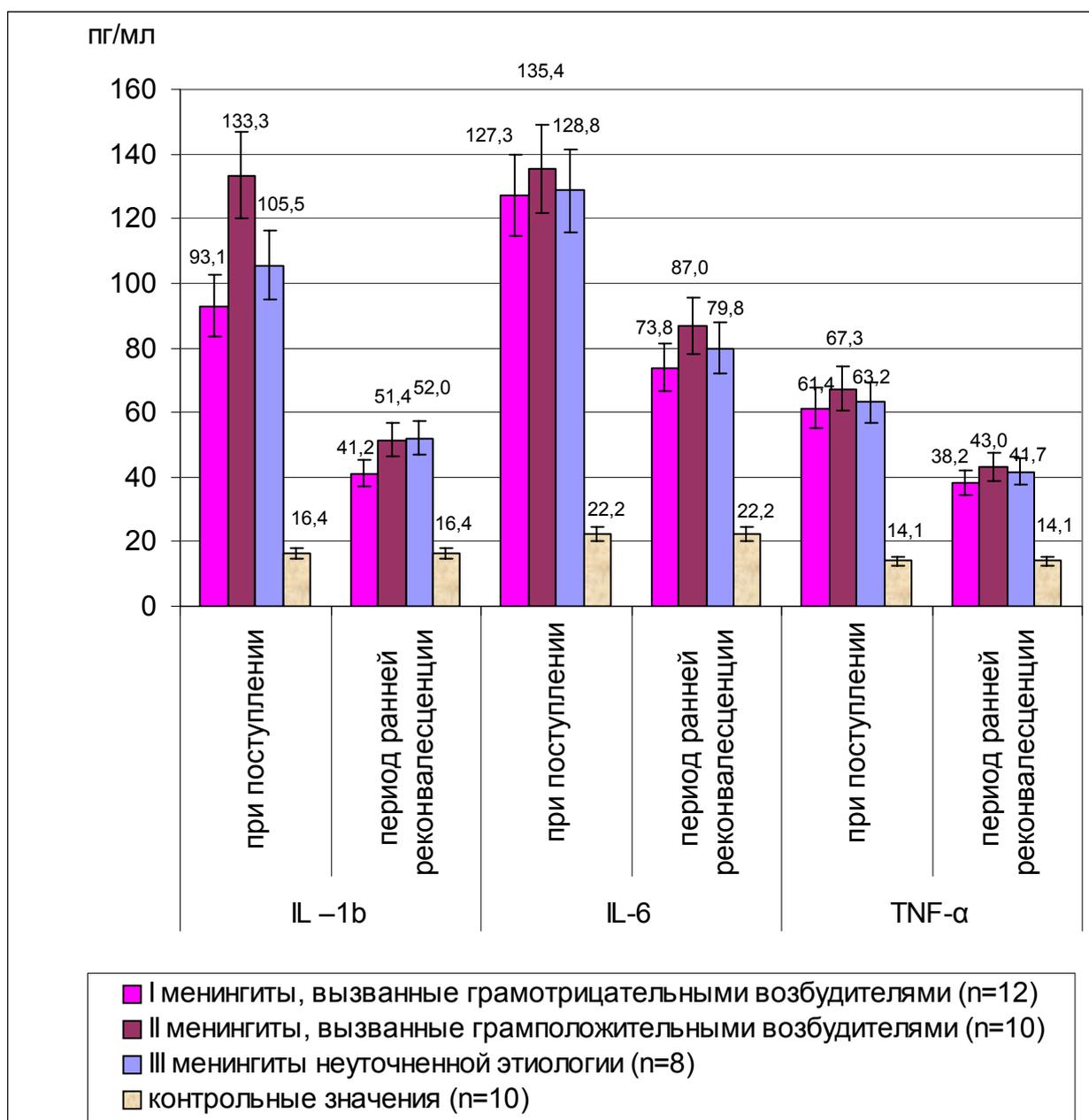
Степень тяжести	IL-1b (pg/ml)		IL-6 (pg/ml)		TNF- α (pg/ml)	
	поступление	реконвалесценция	поступление	реконвалесценция	поступление	реконвалесценция
Тяжелая (n=15)	124,5 $\pm 12,7^{*9}$	48,6 $\pm 8,4^*$	136,2 $\pm 9,3^{*9}$	93,0 $\pm 10,6^{*9}$	97,2 $\pm 6,7^{*9}$	44,3 $\pm 3,8^{*9}$
Средней тяжести (n=15)	94,0 $\pm 13,2^*$	45,7 $\pm 9,2^*$	114,7 $\pm 10,6^*$	66,9 $\pm 11,6^*$	74,2 $\pm 5,1^*$	34,6 $\pm 4,7^*$
Контроль (n=10)	16,4 \pm 3,7		22,2 \pm 3,8		14,1 \pm 2,2*	

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении с контрольными показателями;

⁹ $p < 0,05$ при сравнении групп со среднетяжелым и тяжелым течением

Кроме того, уровень исследуемых цитокинов соответствовал степени мозговых нарушений: в группе с тяжелыми мозговыми нарушениями (сопор/кома) при поступлении отмечались более высокие показатели IL-1b, IL-6, TNF- α ($p < 0,05$).

У больных гнойными менингитами, вызванными грамположительной микрофлорой, по сравнению с пациентами, у которых заболевание было вызвано грамотрицательными бактериальными возбудителями, выявлены достоверно большие концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, TNF- α) как при поступлении, так и в период ранней реконвалесценции ($p < 0,05$) (Рис.1).



Примечание: $p < 0,05$ при сравнении групп с менингитами, вызванными грамотрицательными и грамположительными возбудителями

Рис.1 Показатели исследуемых цитокинов в цереброспинальной жидкости больных гнойными менингитами в зависимости от этиологии возбудителя.

Восстановление нормальных значений провоспалительных цитокинов в цереброспинальной жидкости происходило медленнее, чем в крови. В период ранней реконвалесценции исследуемые показатели в ликворе больных были повышены ($p < 0,05$).

Влияние глюкокортикостероидов на содержание цитокинов в крови и ликворе больных гнойными менингитами. Для обоснования применения глюкокортикостероидов при гнойных менингитах была оценена динамика IL-1b, IL-6 и TNF- α в процессе назначения преднизолонa и дексазона 30 больным. Для устранения влияния на исследуемые показатели дополнительных сопутствующих факторов (возрастных, лечебных и других) глюкокортикостероиды назначались больным в группе, имеющей одинаковые исходные клинико-лабораторные показатели ($p > 0,05$) с контрольной группой, в которой глюкокортикостероиды не назначались. Глюкокортикостероиды назначались из расчета 3 мг/кг преднизолонa или 0,5 мг/кг дексазона в течение первых двух суток после госпитализации больных. В качестве сравниваемой группы ($n=9$) были взяты больные, получавшие нестероидные противовоспалительные средства.

Как показали исследования, у больных, которым назначались глюкокортикостероиды, процесс реконвалесценции происходил быстрее: наблюдались более быстрый регресс менингеальных симптомов, исчезновение головной боли, нормализация температуры, сокращение на 1-2 дня продолжительности лечения в стационаре ($p < 0,05$).

В период ранней реконвалесценции не выявлено достоверных различий между концентрациями IL-1b, IL-6 и TNF- α у больных, которым назначались преднизолон и дексазон ($p > 0,05$). В то же время, среди больных, получавших глюкокортикостероиды и нестероидные противовоспалительные средства, отмечена достоверная разница в содержании провоспалительных цитокинов в период ранней реконвалесценции: концентрации IL-1b, IL-6 и TNF- α в крови и в цереброспинальной жидкости у пациентов, не получавших глюкокортикостероиды, были достоверно выше ($p < 0,05$). Эта закономерность была характерна для больных, переносящих менингиты, вызванные как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлорой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании изучения клинических особенностей гнойных менингитов различной этиологии, а также концентраций цитокинов в крови и ликворе больных, выявлена взаимосвязь между тяжестью течения заболевания и уровнями провоспалительных цитокинов.

Клинически доказана целесообразность использования глюкокортикостероидов в разгар гнойных менингитов с целью снижения воспалительной реакции и купирования основных клинических проявлений заболевания.

Результаты исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Гнойные менингиты характеризовались выраженным синдромом интоксикации, определяющим, наряду с общемозговой симптоматикой, тяжесть состояния больных. Отмечена прямая зависимость между тяжестью заболевания и выраженностью клинических признаков отека головного мозга. Для больных с менингитами, вызванными грамотрицательной микрофлорой, были характерны большая выраженность синдрома раздражения мозговых оболочек ($p < 0,05$), достоверно более высокие уровни нейтрофильного цитоза ($p < 0,05$), более ранняя санация цереброспинальной жидкости, чем при менингитах, вызванных грамположительными возбудителями [2,3,6,7,13,16,17,19].
2. При гнойных менингитах резко возрастает концентрация провоспалительных цитокинов в ликворе и крови. Содержание IL-1b, IL-6, TNF- α в крови и цереброспинальной жидкости коррелировало с тяжестью состояния пациентов с гнойным воспалением мозговых оболочек ($r=0,95$) [8,10,11,12].
3. У пациентов с менингитами, вызванными грамположительными возбудителями, наблюдалось более значительное увеличение концентраций провоспалительных цитокинов в разгар болезни, чем у больных с заболеваниями, вызванными грамотрицательной микрофлорой. Нормализация уровней провоспалительных (IL-1b, IL-6, TNF- α) цитокинов в цереброспинальной жидкости происходила медленнее, чем в крови: в стадии ранней реконвалесценции в ликворе уровни IL-1b, IL-6, TNF- α были выше контрольных цифр ($p < 0,05$), тогда как в крови отмечалась нормализация указанных

показателей ($p > 0,05$ при сравнении с группой контроля) [1,8,14,15,20].

4. Использование глюкокортикостероидов (преднизолон (3 мг/кг) или дексазона (0,5 мг/кг)) у больных гнойными менингитами приводит к более быстрому снижению провоспалительных цитокинов в крови в период ранней реконвалесценции и скорейшему купированию клинических проявлений заболевания. Клинико-лабораторный эффект при применении глюкокортикостероидов был более выражен, чем у пациентов с использованием нестероидных противовоспалительных средств ($p < 0,05$) [4,5,9,18].

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Данилов Д.Е. Гнойные менингиты, вызванные *Streptococcus pneumoniae* // Актуальные вопросы инфекционных болезней: Сб. тр. II науч.-практ. конф., посв. памяти проф. П.Л. Новикова. / Под ред. И.А. Карпова. – Минск: БГМУ, 2001. – С. 19–21.
2. Данилов Д.Е., Самсон А.А. Чувствительность штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от больных гнойными менингитами // Актуальные вопросы инфекционных болезней: Сб. тр. II науч.-практ. конф., посв. памяти проф. П.Л. Новикова. / Под ред. И.А. Карпова. – Минск: БГМУ, 2001. – С. 21–23.
3. Данилов Д.Е. Чувствительность штаммов *N. meningitidis* к основным антибиотикам, применяемым в инфекционном стационаре // Материалы междунар. конф. молодых ученых и студ. «Сахаровские чтения 2001 года: экологические проблемы XXI века». – Минск: Триолета, 2001. – С. 155–157.
4. Данилов Д.Е. Воздействие на систему цитокинового каскада как одна из составляющих патогенетического лечения гнойных менингитов. // Эпидемиология, диагностика, патогенез, лечение и профилактика инфекционных заболеваний: Материалы Республ. науч.-практ. конф. инфекционистов и эпидемиологов (г. Гомель, 13–14 декабря 2001г.). – Мозырь: Изд. Дом «Белый Ветер», 2001. – С. 97–101.
5. Данилов Д.Е. Применение лекарственных средств при бактериальных инфекциях. // Рецепт. – № 6 (26). – 2002. – С. 55–61.
6. Данилов Д.Е., Карпов И.А., Кадис Р.В., Данилов Е.П. Резистентность вирулентных пневмококковых изолятов к антибиотикам // Медицина. – № 2 (37). – 2002. – С. 40–41.
7. Карпов И.А., Данилов Д.Е., Кутейба Х., Юровский Н.Н., Щерба В.В. Острые инфекции центральной нервной системы // Белорус. мед. журн. – № 2. – 2002. – С.70–72.
8. Данилов Д.Е. Концентрация IL-6, IL-1b в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости у больных гнойными менингитами. // Медико-социальные проблемы ВИЧ-инфекции, парентеральных вирусных гепатитов и инфекций, передаваемых половым путем: Материалы респ. конф., Минск, 27–28 нояб. 2002 г. / Редкол.: И.А. Карпов (пред.) и др. – Минск: Тесей, 2002. – С. 94.
9. Данилов Д.Е. Влияние глюкокортикостероидной терапии на концентрации IL-1b, IL-6, TNF- α в сыворотке крови и цереброспинальной

- жидкости у больных бактериальными гнойными менингитами различной этиологии. // Актуальные проблемы медицины. Сборник науч. статей. / Гомельск. гос. мед. ун-т. – Гомель, 2003. – С. 333–337.
10. Данилов Д.Е., Карпов И.А., Титов Л.П. Провоспалительные цитокины и фактор некроза опухолей при гнойных менингитах // Белорус. мед. журн. – № 5. – 2003. – С. 61–65.
 11. Данилов Д.Е., Карпов И.А., Юровский Н.Н. Провоспалительные цитокины в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости у больных бактериальными гнойными менингитами различной этиологии. // Актуальные проблемы медицины. Сборник науч. статей. / Гомельск. гос. мед. ун-т. – Гомель, 2003. – С. 327–333.
 12. Данилов Д.Е., Карпов И.А. Сравнительное определение концентраций цитокинов разными диагностическими системами. // Рецепт. – № 3. – 2004. – С. 120–125.
 13. Данилов Д.Е., Карпов И.А. Патогенетические основы воспалительного поражения ЦНС. // Иммунология, аллергология, инфектология. – № 3. – 2004. – С. 21–24.
 14. Данилов Д.Е., Самсон А.А. Пневмококковые менингиты. Современная терапия. // Актуальные проблемы современной медицины: Тез. докл. респ. науч. конф., Минск, 23–24 апр. 1998г. / Минск. гос. мед. ин-т, студ. науч. об-во. – Минск, 1998. – С. 31–32.
 15. Данилов Д.Е. Пневмококковые менингиты. Современное этиологическое лечение // Актуальные проблемы современной медицины – 99: Материалы междунар. науч. студ. конф. – Минск, 1999. – С. 24.
 16. Данилов Д.Е., Самсон А.А. К вопросу об этиологии острых бактериальных менингитов на территории Республики Беларусь. // Аннотации докл. и материалов дня науки студ., молодых ученых и специалистов Ростовского гос. мед. ун-та, Ростов-на-Дону, 24 апр. 1999г. / Ростов. гос. мед. ун-т. – Ростов н/Д., 1999. – С. 38.
 17. Данилов Д.Е. Тенденции в чувствительности штаммов *Streptococcus pneumoniae* к основным антибиотикам, применяемым в инфекционном стационаре. // Молодые ученые – медицине XXI века: Материалы междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых и студ. Гродненского гос. мед. ун-та, Гродно, 12–13 апр. 2001г. / Гродн. гос. мед. ун-т. – Гродно, 2001. – С. 53–54.
 18. Данилов Д.Е. Содержание интерлейкинов в крови и ликворе больных в зависимости от применения глюкокортикостероидов. // Материалы V съезда инфекционистов Республики Беларусь «Инфекцион-

- ные болезни человека». – Минск: ООО «ДокторДизайн» 2003. – С. 202-203.
19. Samson A., Sharapa O., Danilov D. The treatment of bacterial meningitis. Empirical selection of antibiotics. // 4-th International Medical Students' Congress. Katowice, November 5–8, 1998. / Academic Corporation "Asklepiada" at Silesian University School of Medicine in Katowice. – Katowice, 1998. – P. 22.
 20. Danilov D. The modern aspects of etiotropic treatment of meningitis caused by pneumococci. // Тез. наук.-метод. конф. студ. та молодих вчених, Київ, 20–23 квітня 1999 р. / Студ. наук. тов-во імя О.О. Киселя. – Київ, 1999. – P. 8.

РЭЗІЮМЕ

Данілаў Дзмітрый Яўгенавіч

ЗНАЧЭННЕ ПРАЗАПАЛЕНЧЫХ ЦЫТАКІНАЎ КРЫВІ І ЛІКВАРУ Ў АЦЭНЦЫ ЦЯЖКАСЦІ І АБГРУНТАВАННІ ГЛЮКАКОРТЫКАСТЭРОЎДНАЙ ТЭРАПІІ Ў ХВОРЫХ НА ГНОЙНЫЯ МЕНІНГІТЫ РОЗНАЙ ЭТЫЯЛОГІІ

Ключавыя словы: гнойны менінгіт, сістэмны запаленчы адказ, цытакіны, глюкокортыкастэроідная тэрапія ў хворых на гнойныя менінгіты.

Аб'ект даследавання: хворыя на гнойныя менінгіты.

Мэта даследавання: выясненне ролі празапаленчых цытакінаў і імунаглабулінаў крыві і ліквару ў ацэнцы цяжкасці захворвання і абгрунтаванні глюкокортыкастэроіднай тэрапіі ў хворых на гнойныя менінгіты.

Метады даследавання: клінічныя, бактэрыялагічныя, імуналагічныя, статыстычныя.

Атрыманая вынікі: праведзена комплекснае клініка-імуналагічнае абследаванне пацыентаў і выяўлена роля асноўных цытакінаў у развіцці менінгітаў, выкліканых грамстаноўчай і грамадмоўнай бактэрыяльнай флорай. Паказана ідэнтычнасць у развіцці механізмаў інтаксікацыі пры грамстаноўчых і грамадмоўных менінгітах. Прапанаваны комплекс клінічных і лабараторных паказчыкаў для ацэнкі цяжкасці захворвання пры менінгітах рознай этыялогіі. Выяўлена ўзаемасувязь паміж асноўнымі клінічнымі праяўленнямі ацёку галаўнога мозгу, цяжкасцю стану хворага і ўзроўнем празапаленчых цытакінаў у пацыентаў з гнойнымі менінгітамі. Даказана неабходнасць выкарыстання глюкокортыкастэроідаў у разгар гнойных менінгітаў для паскарэння рэгрэсу клінічных сімптомаў захворвання.

Выкарыстанне вынікаў: выяўлены асноўныя клініка-імуналагічныя асаблівасці гнойных менінгітаў у залежнасці ад этыялогіі. Прапанавана схема глюкокортыкастэроіднай тэрапіі ў хворых на бактэрыяльныя гнойныя менінгіты.

Галіны выкарыстання: інфекцыйныя хваробы, рэаніматалогія.

РЕЗЮМЕ

Данилов Дмитрий Евгеньевич

ЗНАЧЕНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ КРОВИ И ЛИКВОРА В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ И ОБОСНОВАНИИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГНОЙНЫМИ МЕНИНГИТАМИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Ключевые слова: гнойный менингит, системный воспалительный ответ, цитокины, глюкокортикостероидная терапия у больных гнойными менингитами.

Объект исследования: больные гнойными менингитами.

Цель настоящего исследования: выяснение роли провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов крови и ликвора в оценке тяжести заболевания и обосновании глюкокортикостероидной терапии у больных гнойными менингитами.

Методы исследования: клинические, бактериологические, иммунологические, статистические.

Полученные результаты: проведено комплексное клинико-иммунологическое обследование пациентов и выявлена роль основных цитокинов в развитии менингитов, вызванных грамположительной и грамотрицательной бактериальной флорой. Показана идентичность в развитии механизмов интоксикации при менингитах, вызванных грамположительными и грамотрицательными возбудителями. Предложен комплекс клинических и лабораторных показателей для оценки тяжести заболевания при менингитах различной этиологии. Выявлена взаимосвязь между основными клиническими проявлениями отека головного мозга, тяжестью состояния больного и уровнем провоспалительных цитокинов у пациентов с гнойными менингитами. Доказана необходимость использования глюкокортикостероидов в разгар гнойных менингитов для ускорения регресса клинических симптомов заболевания.

Использование результатов: выявлены основные клинико-иммунологические особенности гнойных менингитов в зависимости от этиологии. Предложена схема глюкокортикостероидной терапии у больных бактериальными гнойными менингитами.

Область применения: инфекционные болезни, реаниматология.

SUMMARY

D z m i t r y E . D a n i l a u

THE IMPORTANCE OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN THE SERUM AND CSF IN THE AVALUATION OF SEVERITY AND EVIDENCE OF GLUCOCORTICOSTEROID THERAPY IN THE PATIENTS WITH PURULENT MENINGITIS OF VARIOUS ETIOLOGY

Key words: purulent meningitis, systemic inflammatory response, cytokines, glucocorticosteroid therapy of patients with purulent meningitis.

The object of study: patients with purulent meningitis.

The purpose: the study of the role of proinflammatory cytokines and immunoglobulins in serum and CSF in the estimation of severity of the disease and evidence of glucocorticosteroid therapy in the patients with purulent meningitis.

Methods: clinical, bacteriological, immunological, statistical.

Results: a complex clinical and immunological examination of the patients was carried out and the role of the basic cytokines in the development of meningitis caused by gram-positive and gram-negative bacterial flora was revealed. The identification in the development of intoxication mechanisms in the gram-positive and gram-negative meningitis was shown. A set of clinical and laboratory indices was suggested for the estimation of the severity of purulent meningitis of various etiology. The correlation between the main clinical manifestations of the edema of the brain, severity of the patient's condition and level of proinflammatory cytokines in the patients with purulent meningitis was found. It was proved that glucocorticosteroids were necessary to accelerate the regress of the clinical signs of the disease.

Application of results: the main clinical and immunological features of the purulent meningitis due to its etiology were revealed. The scheme of glucocorticosteroid therapy in patients with bacterial purulent meningitis was suggested.

Field of application: infectious diseases, intensive care.