

В.А.Исаков, Г.Г.Брыжахин, Г.С.Архипов, В.Д.Евграфов

ПАТОГЕНЕЗ И ТЕРАПИЯ СЕРОЗНЫХ МЕНИНГИТОВ

Институт медицинского образования НовГУ

The ideas of serous meningitides immunopathogenesis have been contributed to. The disturbances of immunobiological resistance, the decrease of antioxidation body potential have been established. The high clinical efficacy of integrated use of new antioxidation preparation Reamberinum and inductor of interferons cycloferonum in the therapy of serous meningitides has been demonstrated: the content of metalloproteins in blood serum and cerebrospinal fluid as well as immunological body indices come to the norm.

Введение

Известно, что грипп и другие вирусные инфекции нередко протекают с поражением нервной системы и развитием серозного менингита (СМ). По частоте неврологические осложнения, например, при гриппе занимают второе место после респираторных осложнений [1]. Механизмы поражения нервной системы при вирусных инфекциях изучаются, однако во многом остаются нераскрытыми [2]. Репродукция вирусов в чувствительных клетках способствует нарушению метаболизма, в частности белкового.

Неврологические осложнения в значительной степени утяжеляют течение гриппа и других инфекций и нередко являются причиной гибели больных [3]. Неврологические симптомы могут наблюдаться в виде скоропроходящих признаков поражения центральной и периферической нервной системы, а также в виде оформленных неврологических синдромов — менингеального и менингоэнцефалитического, обусловленных циркуляторными церебральными расстройствами, серозного или геморрагического менингита и менингоэнцефалита, энцефаломиелита, радикулита, неврита и т.д. [3-5].

Нередко вирусы и их антигены, а также антигена к ним выделяются из cerebro-спинальной жидкости (ЦСЖ), головного мозга и других органов больных и погибших от вирусных инфекций лиц [3,4]. При этом ЦСЖ может оставаться интактной (в случае быстро проходящих менингоэнцефалитических симптомов) либо иметь все признаки воспалительного процесса, характерного для СМ. Считают, что выраженная интоксикация (и действие продуктов клеточного метаболизма), угнетение иммунитета и изменение чувствительности гематоэнцефалического барьера могут быть причинами тяжелого течения вирусной инфекции с поражением нервной системы [3,5,6]. Этиологический диагноз серозных менингитов (и менингоэнцефалитов) удается установить в 40-60% случаев [3,7].

Среди факторов неспецифической защиты при вирусных инфекциях большое значение придается системе интерферонов (ИФН). Отмечают прямую корреляцию изменений иммунных и интерфероновых показателей у больных вирусными заболеваниями: снижение количества лейкоцитов и их функциональной активности приводит к угнетению их бластной

трансформации и подавлению синтеза этими клетками ИФН- α и ИФН- γ , т.е. нередко отмечается синдром ИФН-дефицита [2,8]. В то же время от скорости включения системы ИФН зависят течение и исход заболевания. Отсроченная или сниженная продукция эндогенного ИФН может привести к хронизации заболевания или к злокачественному прогрессированию вирусной инфекции вплоть до летального исхода [8].

Анализ работ за последние 20 лет свидетельствует об автономности иммунных процессов или их отдельных звеньев в головном мозгу, что сопровождалось изменением взглядов на проблему взаимоотношения нервной, иммунной и эндокринной систем, а также и вопросы аутоиммунитета [9-11]. Появились новые представления о роли мозга в иммунитете. Так, мозг, помимо уже известных психических функций, обладает высокоэффективным набором лимфоидных и нелимфоидных клеточных элементов и их продуктов, осуществляет иммунные функции, а также участвует в генерации и регуляции иммунных ответов ЦНС и общей иммунной системы организма. Иными словами, существует иммунный барьер мозга [9-11].

Целью настоящей работы являлось уточнение некоторых механизмов развития иммунопатологических реакций при серозных менингитах и менингоэнцефалитах, нередко осложняющих респираторные вирусные инфекции, а также оценка эффективности сочетанного применения реамберина и циклоферона с учетом периода болезни.

Материалы и методы

Клинико-лабораторно обследовано 160 больных (120 мужчин и 40 женщин в возрасте от 16 до 70 лет), направленных в городскую инфекционную больницу с диагнозом «грипп», «ОРЗ», «лихорадка неясной этиологии», которые сопровождалась неврологическими осложнениями. Всем больным проводили общеклинические исследования крови, мочи, рентгенограммы легких, черепа, придаточных пазух лба и носа. Больных консультировали невропатолог, окулист и ЛОР-врач, а также другие специалисты. Клинически диагноз гриппа подтвержден у 125 больных (83%), а серологически в РСК и РТГА — у 68 больных (54,4%). Остальные 35 пациентов имели неврологическую патологию, не связанную с гриппом.

С помощью метода лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС) для изучения патогенеза ви-

русных инфекций (гепатиты, корь, ВИЧ-инфекция) [4] были получены данные о характере перераспределения в процессе болезни макромолекулярных структур, которое оценивалось по гистограммам с учетом среднего размера компонент. Исследования сывороток крови и ликвора методом ЛКС проводили на экспериментальной установке в Санкт-Петербургском институте ядерной физики им. Б.П.Константинова РАН с использованием программ математической регуляризации в стандартном исполнении [4].

Уровень цитокинов в сыворотке крови и ЦСЖ (ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-8, пг/мл) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-системы «Цитокин» (Санкт-Петербург). Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) исследовали методом радиальной иммунодиффузии. Интерфероновый статус больных оценивали по содержанию общей фракции сывороточных ИФН (сИФН) и индукции ИФН- α/β (в присутствии стандартного индуктора — вируса болезни Ньюкастла) и ИФН- γ (в присутствии митогенов ФГА и КонА) лейкоцитами крови *in vitro*. Продукция ИФН- α/β показывает активность противовирусной и неспецифической защиты (ранние ИФН), а синтез ИФН- γ — активность иммунной системы человека (иммунный или поздний ИФН).

Содержание основных металлопротеидов (МП) в сыворотке крови и ЦСЖ — трансферрина (ТФ), лактоферрина (ЛФ), церулоплазмينا (ЦП) и супероксиддисмутазы (СОД) плазмы определяли (совместно с В.В.Туркиным) с помощью тест-систем для твердофазного ИФА [12]. Уровень цитокинов, интерфероновый статус и содержание металлопротеидов исследовали у больных на второй, 12-й и 24-й дни болезни (первое, второе, третье обследования).

Результаты исследований и их обсуждение

Анализ неврологических осложнений проводился как по срокам их возникновения, так и по клиническим синдромам. Нейротоксический синдром выявлен у 86 больных, менингоэнцефалитический — у семи, нарушение мозгового кровообращения — у четырех, полирадикулоневрит типа Ландри — у одного больного гриппом. Особенно тяжело протекал менингоэнцефалит, который развивался на 6-8-й день гриппозной инфекции (семь больных в возрасте до 65 лет). Один больной скончался на седьмой день болезни через час после поступления в стационар.

Ранее было показано, что при тяжелом (токсическом) гриппе и поражениях ЦНС гриппозной этиологии противомозговые аутоантитела определяются в сыворотках значительного числа больных (43,9% и 58,3% соответственно), а при неосложненном гриппе в 6,5% случаев [5]. Это подтверждает повреждающее действие вирусов гриппа на нервную ткань. При гриппозном менингоэнцефалите повышается проницаемость гемато-энцефалического барьера, происходит нарушение микроциркуляции в головном мозгу, что приводит к развитию отека и гипоксии головного мозга, резким нарушениям в гипоталамической области [5,13]. Становится возможным проникновение вируса гриппа (и других вирусов) в ЦНС и размножение воз-

будителя в эпендиме, хориоидальном эпителии и арахноэпителии с развитием одной из клинических форм поражения нервной системы, в частности острого первичного вирусного гриппозного хориоэпендимита [13], либо возможно опосредованное вирусом гриппа поражение ЦНС, обусловленное гипоксией, суперинфекцией или смешанной инфекцией, аллергическими реакциями и демиелинизирующими повреждениями нервной системы [1,4,7].

Для уточнения механизмов развития осложнений при гриппе обследовали сыворотки крови и ЦСЖ 27 больных гриппом В, осложненным СМ, методом ЛКС, позволяющим констатировать присутствие в биологических жидкостях иммунных комплексов (ИК), иммуноглобулинов и других белков [4]. Гистограммы сывороток крови 26 из 27 обследованных пациентов имели бимодальное распределение со средним размером частиц по системе 18-22 нм и 180-200 нм. Отсутствие крупных структур с гидродинамическим диаметром 300-1000 нм и более, которые в ряде случаев при вирусных инфекциях были идентифицированы нами как вирусосодержащие ИК, соответствует представлениям многих авторов о том, что ИК при ОРВИ могут наблюдаться очень кратковременно или не обнаруживаться вообще в связи с их быстрой элиминацией макрофагальными клетками.

В то же время гистограммы ЦСЖ имели трехмодальное распределение, причем во всех случаях отмечались структуры размером более 500 нм. Остальные две моды функции распределения частиц по размерам очень напоминали гистограмму раствора IgG как по размерам структур, так и по соотношению их вкладов в светорассеивание. Это объясняется тем, что IgG является основным иммуноглобулином, встречающимся в ЦСЖ в норме. Крупные структуры размером свыше 500 нм, вероятнее всего, являются вирусосодержащими ИК, образовавшимися в ЦСЖ, где и отмечается развитие патологического процесса. Аккумуляция ИК в микроскопических сосудах может быть одной из причин циркуляторных расстройств.

У 41 больного с СМ и у 11 — с гнойным менингитом (ГМ) определяли уровень цитокинов в сыворотке крови и ЦСЖ. Так, при СМ уровень сывороточных ИЛ-1 β составлял 360 пг/мл в первое обследование, ФНО- α — 120 пг/мл и ИЛ-8 — 16 пг/мл во второе обследование. Сыворотки пациентов с ГМ содержали ИЛ-1 β (120 пг/мл) и ИЛ-8 (120 — 320 пг/мл). При исследовании ЦСЖ у больных СМ при первом обследовании уровень ИЛ-1 β был нулевым, ФНО- α — 25 пг/мл, ИЛ-8 — 15 пг/мл, а при втором обследовании они составляли 95, 800, 75 пг/мл соответственно. В сыворотках больных с ГМ были достоверно более высокие показатели цитокинов, чем при СМ. Отметим, что средний уровень изученных цитокинов в ЦСЖ был значительно выше, чем в сыворотке крови.

Показано, что фактор роста нервов и цитокины синтезируются и высвобождаются нейронами, астроцитами, кератиноцитами, лимфоцитами, мастоцитами. Во многих структурах мозга в норме и при патологических состояниях ЦНС обнаружены соответствующие рецепторы. Увеличение уровня провоспалительных

тельных цитокинов в ЦНС констатируется при вирусных и бактериальных инфекциях. Цитокины оказывают разнонаправленное влияние на выживание нейронов. Так, чрезмерная продукция ИЛ-1 в мозге способствует нейродегенерации, а его низкие концентрации оказывают нейропротекторный эффект. При ишемическом инсульте у больных с недостаточным восстановлением неврологических функций выявлялись достоверно более высокие уровни сывороточных ИЛ-6, ФНО- α по сравнению с больными с хорошим регрессом дефицита [12].

ИЛ-1 β и вызываемая им локальная воспалительная реакция участвуют в механизмах ишемического повреждения головного мозга. При этом выработка ИЛ-1 β микроглией стимулирует индукцию других провоспалительных цитокинов, а также индуцирует астроциты к продукции потенциальных нейротоксических веществ. Поэтому считают возможным применение иммуномодуляторов с целью уменьшения проявлений воспаления путем снижения циркулирующих в крови и ЦСЖ цитокинов [4,7,14].

Говоря о воспалительном процессе, следует напомнить, что металлопротеиды ЦП, ТФ и ЛФ являются белками острой фазы воспаления, основным признаком которых — быстрое и значительное изменение концентраций в результате нарушения гомеостаза независимо от природы и места приложения вызвавшего его стимула. Исследованные нами МП обладают антиоксидантными свойствами, а также являются важными компонентами системы неспецифической резистентности, обеспечивая устойчивость организма к бактериальным и вирусным инфекциям.

Были исследованы уровни основных МП (ТФ, ЛФ, ЦП и СОД плазмы) в сыворотках и ЦСЖ 16 больных СМ и 11 пациентов с ГМ. Оказалось, что при первом обследовании больных СМ уровень сывороточных МП был следующим: ТФ — 1,846 г/л, ЛФ — 0,448 мкг/мл, ЦП — 0,470 г/л, СОД плазмы — 52,5 нг/мл. Во втором и третьем обследованиях содержание ТФ повышалось (2,136 и 2,234 г/л соответственно) и приближалось к норме (2,344 \pm 0,048 г/л), а остальных металлосвязывающих белков — наоборот снижалось (0,426 и 0,415 мкг/мл ЛФ; 0,438 и 0,419 г/л ЦП; 52 и 51,3 нг/мл СОД плазмы при норме указанных белков 0,405 \pm 0,032 мкг/мл, 0,398 \pm 0,015 г/л и 49,6 \pm 0,1 нг/мл соответственно).

Обследование сывороток больных ГМ выявило разнонаправленные изменения концентрации МП. При исследовании ЦСЖ у больных ГМ в трех обследованиях уровень ТФ последовательно составлял 1,883-2,156-2,356 г/л; ЛФ — 0,426-0,443-0,425 мкг/мл; ЦП — 0,473-0,446-0,399 г/л; СОД плазмы — 53,3-52,8-52,5 нг/мл. Больные ГМ имели достоверно более высокие показатели металлосвязывающих белков, чем при СМ. Следует отметить, что средний уровень изученных МП в ЦСЖ был значительно выше, чем в сыворотках крови. Предложенный комплекс лабораторных показателей не только характеризует состояние системы антиоксидантной защиты организма, но и позволяет объективно оценить результаты проводимой специфической антиоксидантной терапии.

Таким образом, считали обоснованным назначение больным СМ в остром периоде антиоксидантов (1,5% раствор реамберина), в стадии ранней реконвалесценции — индукторов ИФН (циклоферон). Под наблюдением находилось 58 больных с диагнозом СМ (менингоэнцефалита) — 30 женщин и 28 мужчин в возрасте от 18 до 57 лет. Этиология заболевания установлена вирусологически и серологически у 33 больных (57%): у 25 — энтеровирусная инфекция, у четырех — клещевой энцефалит, у трех — боррелиоз Лайма, у одного — респираторно-синцитиальная инфекция. Диагностику энтеровирусной инфекции осуществляли путем обнаружения вирусных антигенов методом ИФА в ликворе, выделяли вирусы из фекалий и проводили серологическое обследование парных сывороток больных. Причем у 20 больных диагноз подтвержден одновременно серологически и обнаружением антигенов вирусов в ЦСЖ. Чаще типировали энтеровирусы 68, 69 и 71 типов, а также вирусы ЕСНО 1, 6 и 30 серотипов.

Реамберин (РБ) — отечественный препарат (НТФФ «Полисан»), представляющий собой раствор для инфузий на основе 2% раствора соли янтарной кислоты с N-метилглюкамином и сбалансированного набора микроэлементов (калия, натрия и магния). РБ активизирует антиоксидантную систему ферментов и тормозит процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ишемизированных органах, оказывая мембраностабилизирующее действие на клетки головного мозга, миокарда, печени и почек. Препарат обладает выраженным антигипоксическим, детоксицирующим, антиоксидантным, кардио- и гепатопротекторным свойствами.

Инфузии РБ проводили ежедневно в течение трех-пяти дней подряд. На фоне РБ лихорадка длилась 6,4 дня, интоксикация 6,3 дня, цитоз нормализовался на 37 день, койко-день составил 45,5 дня. Аналогичные показатели по группе на базисной терапии (БТ) выглядели следующим образом: 8,9 дня, 7,5 дня, 45 дней и 56 дней соответственно ($p < 0,05$). Введение РБ способствовало ускоренной нормализации цитоза и белка в ЦСЖ по сравнению с группой больных на БТ. Уровень МП в ЦСЖ был выше, чем в сыворотке крови. После антиоксидантной терапии нормализовались показатели МП в сыворотке крови, в ЦСЖ оставалось повышенным содержание ЦП, что указывало на сохранение оксидативного стресса.

В период ранней реконвалесценции (10-12-й дни болезни) применяли циклоферон (ЦФ) в комплексной терапии больных СМ. ЦФ назначали 35 больным СМ по две таблетки (в одной таблетке 0,15 г) один раз в день по схеме: 1, 2, 4, 6, 8, 11 и 14-й дни терапии. Препарат назначали с основными патогенетическими средствами после подтверждения диагноза через 5-7 дней после госпитализации в стационар. Группа клинического контроля получала только БТ. Побочных реакций на введение ЦФ не было. Показано, что интоксикация, лихорадка и менингеальный синдром были более продолжительными в группе лиц, получавших БТ (табл.1). Сроки регистрации головной боли и санации ЦСЖ оказались достоверно короче в группе больных, леченных ЦФ.

Таблица 1
Продолжительность основных клинических симптомов (в днях) у больных серозными менингитами, леченных циклофероном

Симптомы болезни	ЦФ (n = 35)	БТ (n = 16)
Интоксикация	12,6	14,2
Лихорадка	10,0	12,2
Головная боль	8,6	19,4*
Менингеальный синдром	9,8	11,0
Сроки санации ЦСЖ	42,1	48,9*
Постинфекц. осложнения	3(10%)	3 (18,6%)*

Примечание: * — $p < 0,05$.

В группе лиц, получавших ЦФ в период 11-20 дня болезни, число лейкоцитов достоверно превышало аналогичный показатель группы клинического контроля ($8,25 \cdot 10^9/\text{л}$ и $6,46 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно). Возможно, это является следствием курса ЦФ, который не только способствует возрастанию функциональной активности лейкоцитов, но и увеличивает абсолютное содержание лейкоцитов периферической крови, способных к синтезу эндогенного ИФН.

Число клеток ЦСЖ через месяц болезни было в два раза выше у больных, получавших БТ, по сравнению с пациентами, леченными ЦФ (120 и 64 клетки в 1 мкл ЦСЖ соответственно). Полностью санация ЦСЖ завершалась через 49 дней у больных на фоне ЦФ и через 43,5 дня у получавших БТ. Таким образом, убедительно показана высокая терапевтическая эффективность сочетанного применения реамберина (в остром периоде) и ЦФ (в стадии ранней реконвалесценции) в комплексной терапии СМ.

В табл.2 представлена динамика показателей Т-клеточного звена иммунитета, натуральных киллеров (НК) и функциональная активность клеток в реакции РБТЛ с учетом вида терапии. После курса ЦФ достоверно возрастало число основных иммунорегуляторных клеток ($CD3^+$, $CD4^+$), показатели иммунорегуляторного индекса и натуральных киллеров. Возросла функциональная активность лимфоцитов в РБТЛ. Это важно, так как состояние Т-клеточного звена иммунитета является определяющим в выздо-

влении при вирусных инфекциях. Пациенты же, получавшие БТ, имели несущественные позитивные сдвиги после окончания лечения.

Важно отметить, что ЦФ оказывает выраженное дозозависимое ингибирующее действие на спонтанную продукцию ИЛ-1 β и продукцию ФНО- α и ИЛ-8, индуцированную инкубацией мононуклеаров с ФГА, что позволяет предположить, что ЦФ способен индуцировать продукцию мононуклеарами противовоспалительного цитокина (ИЛ-10 или ФНО- β), который ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов.

Выводы

1. Серозные менингиты вирусной природы имеют характерное клиническое течение, изменения в ЦСЖ, диагноз этиологически установлен у 60% больных. Заболевание протекает с выраженными нарушениями иммунного гомеостаза: угнетение Т-клеточного звена иммунитета, снижение функциональной активности натуральных киллеров, а также нейтрофилов и макрофагов, развитием синдрома ИФН-дефицита, повышенным содержанием ЦИК, усиленной продукцией провоспалительных цитокинов. Существенно изменяется антиоксидантный потенциал сыворотки крови и ЦСЖ. Это служит обоснованием использования антиоксидантов и иммуномодуляторов в комплексной терапии СМ.

2. Применение в остром периоде болезни реамберина хорошо переносится больными и сочетается с основными лекарственными средствами. Препарат оказывает отчетливый позитивный клинический эффект (дезинтоксикационный) и повышает антиоксидантный потенциал сыворотки крови и ЦСЖ больных.

3. Назначение в периоде ранней реконвалесценции таблеток циклоферона по схеме в течение двух недель выявило высокую клиническую эффективность препарата: быстрее исчезали интоксикация и менингеальный синдром, быстрее санировалась ЦСЖ, реже отмечались послеинфекционные осложнения по сравнению с группой клинического контроля. Терапия циклофероном способствовала повышению иммунобиологической резистентности организма.

Таблица 2
Динамика иммунологических показателей (до и после лечения) с учетом вида терапии

Показатели (норма, %)	ЦФ (n = 35)		БТ (n = 16)	
	до	после	до	после
$CD3^+$ ($58 \pm 4,2$)	$46,2 \pm 2,6$	$55,0 \pm 3,2^*$	$44,0 \pm 2,0$	$48,9 \pm 2,8$
$CD4^+$ ($30,4 \pm 2$)	$22,3 \pm 1,8$	$33,5 \pm 2,6^*$	$21,0 \pm 1,2$	$25,3 \pm 1,8$
$CD8^+$ (15 ± 2)	$23 \pm 2,0$	$17,1 \pm 1,7$	$20 \pm 1,8$	$16,1 \pm 0,9$
$CD4^+ / CD8^+$ (2)	0,96	1,95	1,05	1,57
НК ($32,5 \pm 2$)	$22 \pm 2,0$	$31,6 \pm 2,4^*$	$23,4 \pm 2,1$	$28,7 \pm 2,4$
РБТЛ спонт. (200-400 имп./мин)	190 ± 38	$3002 \pm 40^*$	182 ± 29	276 ± 42
РБТЛ КонА инд. (4000-12000 имп./мин)	3980 ± 360	$6020 \pm 604^*$	3760 ± 325	4630 ± 418

Примечание: * — $p < 0,05$.

4. Рекомендуется сочетанное использование реамберина и циклоферона в терапии серозных менингитов с учетом периода болезни.

1. Ващенко М.А., Тринус Е.К. Поражение нервной системы при гриппе и других респираторных вирусных инфекциях. Киев, 1977. 143 с.
2. Абрамов В. В. // Иммунология. 1995. № 6. С.11-15.
3. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громыко Ю.Н. Менингиты и энцефалиты. СПб.: Фолиант, 2001. 123 с.
4. Исаков В.А., Яковлев А.А., Омельченко В.С., Носкин В.А. // Иммунопатология и патогенез гриппа и гриппоподобных заболеваний. Л., 1991. С.135-139.
5. Исаков В.А. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. СПб., 1996. 46 с.
6. De Carli C., Menegus M.A., Rudick R.A. // Neurology. 1987. V.37. P.1334-1338.
7. Сорокина М.Н., Безух С.М. Поражения нервной системы при герпетической инфекции. СПб., 1996. 34 с.
8. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и патологии. М.: Медицина, 1996. 239 с.
9. Малашиха Ю.А. Иммунный барьер мозга. М., 1986. 159 с.
10. Сепиашвили Р.И., Малашиха Ю.А., Надареишвили З.Г., Малашиха В.Ю. // Intern. J. on Immunorehabilitation. 1996. №2. С.5-10.
11. Чаплинская Е.В. // Нейроиммунология. 2005. Т.3. №2. С.197.
12. Туркин В.В. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. СПб., 1994. 45 с.
13. Осетров Б.А. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Л., 1981. 54 с.
14. Жданов Г.Н., Герасимова М.М. // Нейроиммунология. 2005. Т.3. № 2. С.183.