

Суммарная флогогенная активность сыворотки крови и ликвора при микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза у детей

Попонникова Т.В., Бедарева Т.Ю., Вахрамеева Т.Н., Галиева Г.Ю.

The total phlogogenic activity of blood serum and liquor in mixt-infection of tick-borne encephalitis and tick-borne borreliosis in children

Poponnikova T.V., Bedareva T.Yu., Vakhrameyeva T.N., Galiyeva G.Yu.

Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово

© Попонникова Т.В., Бедарева Т.Ю., Вахрамеева Т.Н., Галиева Г.Ю.

Введение

Клещевой энцефалит (КЭ) и иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) — природно-очаговые инфекции с общими эпидемиологическими характеристиками, протекающие с поражением нервной системы [1, 4]. Одновременная зараженность возбудителями КЭ и ИКБ клещей *I. persulcatus* определяет возможность сочетанного заражения ими людей и развития микст-инфекции (МИ) [5]. Клиника, патогенез и патоморфология КЭ всесторонне освещены в современной литературе [4, 8]. ИКБ — относительно новая нозологическая форма, характеризующаяся полиморфизмом проявлений, многие патогенетические аспекты которой в настоящее время не исследованы [1]. Попытки анализа клинических признаков ИКБ без учета возрастных особенностей привели к противоречивым результатам [6, 9, 10]. Различия в соотношении отдельных форм ИКБ и своеобразии клинических проявлений в разном возрасте диктуют необходимость их изучения в рамках определенных возрастных периодов с учетом собственных им особенностей реактивности, от которой во многом зависят течение и исход инфекции [3, 11]. До настоящего времени при МИ не исследовалась динамика показателей активности воспаления как многокомпонентного, динамичного процесса кооперации основных движущих сил — клеток-эффекторов, плазменных медиаторов и клеток органов-мишеней [7]. Конечный флогогенный эффект сыворотки зависит от баланса ее про- и противовоспалительного потенциала. Разработанный Д.Н. Маянским [2] метод определения лейкоцитмодулирующей активности (ЛМА) сыворотки крови

заключается в оценке общей флогогенности сыворотки больных при добавлении последней к лейкозвеси здоровых доноров. В условиях недостаточной изученности патогенетических аспектов МИ, отсутствия диагностических и прогностических критериев в отношении отдельных клинических форм данной патологии очевидна необходимость ее изучения с применением комплексного клинического исследования и методов, характеризующих состояние отдельных звеньев патогенеза, с учетом возрастных особенностей.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили сыворотка крови и ликвор 48 больных МИ в возрасте от 1 года до 15 лет. В 11 случаях МИ протекала в лихорадочной форме, в 26 — в менингеальной, в 11 — в менингоэнцефалитической. Для сравнительного анализа исследована ЛМА у детей при моноинфекциях КЭ (36 больных) и ИКБ (33 больных). ИКБ в рассматриваемой группе протекал в виде безэритемных вариантов — общеинфекционного синдрома и серозного менингита.

Исследование ЛМА проводилось по методике Д.Н. Маянского и соавт. (1998). Забор крови и ликвора (при менингите и менингоэнцефалите) осуществляли в первые 3 дня болезни и через 16—18 дней. Кровь центрифугировали при 1 000 об/мин. Надосадочную жидкость аспирировали и хранили при –30 °С. Последующий анализ всех проб проводили одномоментно на единицу лейкозвеси, которую получали из венозной крови 5 здоровых доноров. Полученные отмы-

тые лейкоконцентраты пулировали, подсчитывали общее количество клеток в камере Горяева и доводили раствором Хенкса до концентрации 2 млн кл./мл. Для определения спонтанной хемилюминесценции (ХМЛ) к 0,1 мл лейкозвеси (2 10⁵ лейкоцитов) добавляли 0,1 мл люминола (4—10 моль) и 0,7 мл раствора Хенкса. Для определения ЛМА в кювету прибора добавляли 0,1 мл сыворотки или ликвора. ХМЛ измеряли с интервалом 2 мин в течение 30 мин на 36-канальном хемилюминометре «Флюорат 02 АБЛФ» («Люм-экс», г. Санкт-Петербург) при 37 °С. Анализ всех проб проводили одновременно на единицу лейкозвеси здоровых доноров. Расчет индекса модуляции (ИМ) предполагал отношение суммарной ХМЛ стандартной лейкозвеси за 30 мин регистрации к тому же показателю фоновой люминесценции. При ИМ = 1,0 ХМЛ лейкоцитов, обработанных исследуемой сывороткой, в каждой отдельно взятой пробе считалась неизменной. При ИМ < 1,0 результат оценивался как подавление лейкоцитарной активности, ИМ > 1,0 свидетельствовал о стимулирующем воздействии сыворотки больных на лейкоциты доноров.

Результаты и обсуждение

Исследование ЛМА сыворотки крови больных МИ выявило отличия состояния суммарного флогогенного потенциала при основных клинических формах, а также в сравнении с моноинфекциями. При лихорадочной форме МИ в разгар клинических проявлений наблюдалось возрастание суммарной активности ХМЛ лейкоцитов доноров при добавлении сывороток больных. При этом ХМЛ в 1,6 раза превышала норму, а ИМ составлял $1,9 \pm 0,4$. При лихорадочных формах моноинфекций отмечено менее выраженное активирующее влияние флогогенных факторов сывороток больных на донорские лейкоциты. Так, при КЭ ИМ составлял $1,3 \pm 0,1$, при ИКБ в стадии ранней диссеминации — $1,7 \pm 0,3$. По мере регресса общеинфекционных проявлений наблюдалась тенденция к снижению стимулирующей активности сыворотки крови у большинства больных лихорадочными формами как МИ, так и моноинфекций, что выражалось нормализацией ИМ. Диапазон изменений ИМ в динамике заболевания при МИ был более значительным, чем при моноинфекциях, что характеризовалось величиной индекса динамики (ИД). Так, при лихорадочной форме МИ в период регресса клинических проявлений ИМ составлял $0,9 \pm 0,3$, а ИД — 2,1. У больных лихорадочной формой КЭ ИМ при повторном исследовании составлял $0,8 \pm 0,3$, а при ИКБ — $1,2 \pm 0,2$. ИД

при моноинфекциях был ниже: при КЭ — 1,6 ($p < 0,05$), при ИКБ — 1,4 ($p < 0,01$).

При менингеальной форме МИ наблюдалась более выраженная стимулирующая активность сывороток по отношению к лейкоцитам доноров. Суммарная ХМЛ повышалась в 1,6—2,5 раза в сравнении с нормой, а ИМ составлял $4,4 \pm 0,8$, вдвое превышая данный показатель при лихорадочной форме МИ ($1,9 \pm 0,4$; $p < 0,01$), при менингеальной форме КЭ ($2,4 \pm 0,3$; $p < 0,01$), а также в 4 раза — при менингите боррелиозной этиологии ($1,1 \pm 0,1$; $p < 0,001$). ИМ в период разгара клинических проявлений коррелировал с воспалительными изменениями ликвора ($r = 0,5$; $p < 0,05$). В период регресса клинических проявлений стимулирующая активность сывороток по отношению к донорским лейкоцитам снижалась. При этом отмечалось преимущественно подавляющее влияние сывороточных факторов на активность донорских лейкоцитов, что выражалось снижением ИМ до $0,7 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). ИМ в период регресса клинических проявлений коррелировал с общим содержанием лейкоцитов в периферической крови ($r = 0,6$; $p < 0,05$).

При менингитах наиболее яркими были различия ЛМА в периоды разгара и регресса клинических проявлений. ИД при МИ составлял 6,2, превышая данный показатель при лихорадочной форме МИ ($p < 0,01$), а также при менингеальных формах моноинфекций. Несмотря на однотипный характер изменений, прослеживалась максимально выраженная стимулирующая активность сывороток при МИ в сравнении с моноинфекциями, которая сочеталась с критическим снижением ИМ в динамике. Сравнение данных показателей при соответствующих формах моноинфекций обнаруживает сходство динамики ЛМА при МИ и КЭ и позволяет предполагать доминирующую роль КЭ при суммации флогогенного потенциала в условиях сочетания его с ИКБ.

Увеличение суммарной ХМЛ-активности при менингеальной форме МИ в сравнении с лихорадочной, отмеченное также при менингеальной форме КЭ, не наблюдалось при менингоэнцефалите. У большинства больных менингоэнцефалитической формой МИ активирующее воздействие флогогенных факторов сывороток больных на донорские лейкоциты проявлялось увеличением суммарной ХМЛ-активности — в 3,5—5,2 раза в сравнении с фоновой ХМЛ. Однако за счет больных, в сыворотке которых преобладали подавляющие активность лейкоцитов факторы, ИМ равнялся $1,4 \pm 0,3$, что было в 3 раза меньше, чем при менингеальной форме. При менингоэнцефалитической форме КЭ ИМ был выше, чем при МИ,

и составлял $1,8 \pm 0,5$. В отличие от менингеальной и лихорадочной форм при менингоэнцефалите наблюдалась отрицательная динамика ИМ, который возрастал до $1,6 \pm 0,4$. У большинства больных данной группы течение болезни было неблагоприятным. Динамика ИМ при менингоэнцефалитической форме КЭ была аналогичной таковой при менингите, однако ИД был в 2 раза меньше — 2,25. Таким образом, менингоэнцефалитические формы развивались на фоне менее выраженной флогогенной сывороточной активности, чем менингеальные. При менингеальной форме ИМ в ликворе составлял $0,5 \pm 0,1$, при менингоэнцефалитической — $1,2 \pm 0,3$.

Таким образом, исследование флогогенной активности сыворотки крови и ликвора выявило следующие закономерности. В разгар клинических проявлений при МИ отмечалась наиболее выраженная суммарная ХМЛ-активность в сравнении с соответствующими клиническими формами моноинфекций. Максимальное активирующее влияние сывороточных провоспалительных факторов в отношении донорских лейкоцитов отмечено при менингеальной форме МИ. Индекс модуляции при этом превышал данный показатель при менингеальных формах моноинфекций, что свидетельствует о суммации флогогенного сывороточного потенциала в условиях сочетанного развития КЭ и ИКБ. Несмотря на большую выраженность ХМЛ-активности при МИ, прослеживается сходство этих изменений и их динамики с таковыми при КЭ, что отражает доминирующую роль КЭ в формировании инфекционного процесса при его сочетании с ИКБ. Степень ХМЛ-активности лейкоцитов у больных МИ различалась в зависимости от клинической формы заболевания. При менингеальной форме наблюдалась в 3 раза более выраженная сывороточная активность в сравнении с лихорадочной формой, что соответствовало клиническим различиям данных форм болезни. Однонаправленная положительная динамика ЛМА отражала благоприятное течение лихорадочной и менингеальной форм МИ. При неблагоприятно протекающей менингоэнцефалитической форме МИ наблюдалась отрицательная динамика ЛМА, при этом ее исходное состояние было различным — от крайне высокой стимулирующей активности до выраженного подавляющего эффекта в отношении донорских лейкоцитов. Ликвор

больных МИ также обладал лейкоцитмодулирующей активностью. При менингоэнцефалитической форме МИ его стимулирующая активность была значительно больше, чем при менингеальной и имела отрицательную динамику. Взаимосвязь ХМЛ-активности лейкоцитов сыворотки и ликвора и ее динамики с особенностями клинических проявлений, основными гематологическими и ликворологическими показателями позволяет рассматривать ЛМА как чувствительный маркер, объективно отражающий тяжесть течения болезни. ХМЛ-активность сыворотки крови и ликвора может использоваться в качестве диагностического и прогностического критерия в отношении различных клинических форм поражения нервной системы при микст-инфекциях.

Литература

1. Воробьева Н.Н. Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов. Пермь: Урал-Пресс, 1998. 136 с.
2. *Диагностическая ценность лейкоцитарных тестов* / Под ред. Д.Н. Маянского. Новосибирск, 1995. Т. II. С. 5—24.
3. Егорова Т.В., Дроздов В.Н., Раздьяконова Н.М. Клинико-иммунологическая характеристика и лечение иксодовых клещевых боррелиозов у детей // Клещевые боррелиозы: Материалы науч.-практич. конф. / Под ред. Э.И. Коренберга, Н.А. Забродина. Ижевск: Изд-во ООО «Ижтехносервис», 2002. С. 140—142.
4. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит. Руководство для врачей. Новосибирск: Наука, 2001. 350 с.
5. Коренберг Э.И. Изучение и профилактика микст-инфекций, передающихся иксодовыми клещами // Вестн. РАМН. 2001. № 11. С. 41—45.
6. Лобзин Ю.В., Козлов С.С., Антонов В.С. Трудности клинической диагностики микст-инфекции клещевого энцефалита и болезни Лайма // Клинич. медицина. 1997. № 12. С. 45—46.
7. Маянский Д.Н., Урсов И.Г. Лекции по клинической патологии: Руководство для врачей. Новосибирск, 1997. 249 с.
8. Уманский К.Г. Современные проблемы нейроинфекции // Журн. невропатологии и психиатрии. 1982. Т. 82. В. 2. С. 189—193.
9. Шафикова Э.Р., Жулев Н.М., Осетров Б.А. Клинические особенности клещевого энцефалита в сочетании с иксодовым клещевым боррелиозом в Северо-Западном регионе России // Рос. семейн. врач. 2002. № 1. С. 34—39.
10. Bobrowska E., Grzeszczuk A., Flisiak R. Tick-borne encephalitis and concomitant infection with *Borrelia burgdorferi* // Roczn. Acad. Med. Białymst. 1996. № 41 (1). P. 40—43.
11. Marazal E., Wojaczynska-Stanek K., Szwed-Bialozyt B., Janroz E. Lyme disease in children // Neurol. neurochir. Pol. 1998. V. 32. P. 523—531.