

Клещевые нейроинфекции: клиническая характеристика, иммунопатогенез и новые фармакотерапевтические стратегии

А.Б. КОНЬКОВА-РЕЙДМАН

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить семиотику неврологических поражений у больных клещевым энцефалитом, иксодовыми клещевыми боррелиозами (ИКБ) и смешанной (микст) инфекцией (МИ), их иммунопатогенез, возможности современной патогенетической фармакокоррекции.

Материалы и методы. Обследовали 220 больных клещевым энцефалитом, ИКБ и МИ с синдромами поражения центральной нервной системы. Иммунологические методы исследования включали изучение мононуклеаров спинномозговой жидкости (СМЖ), популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов, нитроксидергические процессы в сыворотке крови и СМЖ по суммарному содержанию конечных стабильных метаболитов оксида азота. С целью фармакотерапевтической коррекции использован метаболический препарат цитофлавин по новым показаниям.

Результаты. Цитофлуориметрическое изучение клеточного состава СМЖ показало преобладание среди мононуклеаров лимфоцитов CD3⁺ (58,6%), CD4⁺ (57,2%), CD8⁺ (16,8%) и моноцитов (34,4%), экспрессирующих фенотипический маркер CD14⁺. Это отражает характер локальной иммунной реакции: увеличение иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺ с 3,4 до 5,6 соответственно, в то время как нормальная пропорция этих клеток в крови варьирует в диапазоне 1,5—2,2. Выявлена готовность лимфоцитов СМЖ к опосредованному Fas-апоптозу, зависимому от рецептора (CD95⁺ составили 64,3%). Между суммарной концентрацией метаболитов нитроксид-молекулы и процентным содержанием CD14⁺ установлена корреляция с коэффициентом парной корреляции ($r=0,5$; $p<0,05$). Анализ содержания NO₂, NO₃, NOx в сыворотке крови выявил достоверные изменения для нитритов — 2,70 (1,90; 2,95; $p=0,001$) и суммарных метаболитов NO — 18,00 (18,00; 22,60; $p=0,006$) и статистически значимые изменения для нитратов — 13,29 (15,70; 20,30; $p=0,075$) в парном тесте Вилкоксона у больных, получавших инфузии цитофлавина.

Заключение. Между фагоцитирующими, антигенпрезентирующими и иммунокомпетентными лимфоцитами СМЖ у больных клещевыми нейроинфекциями формируется иммунный ответ Th-1. Использование цитофлавина в качестве средства нейромедиаторной поддержки для коррекции нитроксидергических процессов является патогенетически обоснованным.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, нейроборрелиоз, иммунопатогенез, патогенетическая терапия.

Tick-borne neuroinfections: Clinical characteristics, immunopathogenesis, and new pharmacotherapeutic strategies

A.B. KONKOVA-REIDMAN

South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia

Aim. To study the semiotics of neurological lesions in patients with tick-borne encephalitis, Ixodes tick-borne borreliosis (ITBB) and mixed infection (MI), their immunopathogenesis, and the possibilities of current pathogenetic pharmacological correction.

Subjects and methods. A total of 220 patients with tick-borne encephalitis, ITBB, and MI concurrent with the syndromes of central nervous system lesions were examined. The immunological studies encompassed the examination of mononuclear cells in the cerebrospinal fluid (CSF), the population and subpopulation composition of lymphocytes, and nitroxidergic processes in the serum and CSF from the total level of final stable nitric oxide metabolites. For pharmacotherapeutic correction, the metabolic drug cytoflavin was used as newly indicated.

Results. Cytofluorometric analysis of the CSF cellular composition showed the mononuclear cell predominance of CD3⁺ (58.6%), CD4⁺ (57.2%), CD8⁺ (16.8%) lymphocytes and monocytes (34.4%), which expressed the phenotypic marker CD14⁺. This reflects the nature of a local immune response: an increase in the immunoregulatory index CD4⁺/CD8⁺ from 3.4 to 5.6, respectively, while the normal proportion of these cells in the blood ranges from 1.5 to 2.2. CSF lymphocytes were found to be ready for Fas-mediated apoptosis dependent on the receptor (CD95⁺ was 64.3%). There was a correlation using the pair correlation coefficient between the total concentration of the metabolites of the nitroxide molecule and the percentage of CD14⁺ ($r=0.5$; $p<0.05$). The paired Wilcoxon test was used to analyze serum NO₂, NO₃, and NO_x, which revealed significant differences in nitrites [2.70 (1.90, 2.95; $p=0.001$)] and total NO metabolites [18.00 (18.00, 22.60; $p=0.006$)] and statistically significant changes in nitrates [13.29 (15.70, 20.30; $p=0.075$)] in patients receiving cytoflavin infusions.

Conclusion. The immune response of Th-1 forms between the CSF phagocytic, antigen-presenting, and immunocompetent lymphocytes in patients with tick-borne neuroinfections. The use of cytoflavin as an agent for neurotransmitter support to correct nitroxidergic processes is pathogenetically justified.

Keywords: tick-borne encephalitis, neuroborreliosis, immunopathogenesis, pathogenetic therapy.

ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ИКБ — иксодовые клещевые боррелиозы
КЭ — клещевой энцефалит
МИ — смешанная (микст) инфекция
НБ — нейроборрелиоз

ПЯЛ — полиморфно-ядерные лейкоциты
СМЖ — спинномозговая жидкость
ЦНС — центральная нервная система
NOS — NO-синтаза

Клещевой энцефалит (КЭ), иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) и их сочетанные формы представляют актуальную проблему для здравоохранения большинства эндемичных территорий Российской Федерации. КЭ на современном этапе характеризуется явлением патоморфоза. На Южном Урале доминирует сибирский генотип вируса КЭ, азиатский кластер, субгенотип Заусаев [1, 2]. Этиология летальных случаев КЭ (менингоэнцефалитические формы) в Челябинской области обусловлена субгенотипами Заусаев и Васильченко [3]. Предполагается, что гетерогенность антигенных свойств субтипов вируса КЭ может определять преобладание того или иного пути попадания в центральную нервную систему (ЦНС). Патоморфологическая картина при КЭ значительно отличается при заражении «западными» и «восточными» штаммами вируса. «Западные» штаммы обладают глиотропностью, вызывая мезенхимально-инфильтративные изменения в ЦНС, а «восточные» штаммы — нейротропностью, вызывая первично-дегенеративные изменения нервных клеток. Особенности патогенеза различных штаммов вируса, несомненно, обуславливают различные клиническую картину, течение и исход болезни на разных эндемичных территориях нозоарела ВКЭ. Частота неврологических расстройств у больных ИКБ в различных регионах России варьирует от 20% на Среднем Урале до 35—43% в Северо-Западной и Центральной частях [4, 5]. При этом наблюдается поражение как периферических, так и центральных отделов нервной системы [6]. Данные, полученные в последние годы, отражают высокую частоту инфицирования боррелиями больных с хроническими прогрессирующими неврологическими заболеваниями и больных с так называемыми последствиями нейроинфекций. Среди них энцефаломиелиты, псевдотумор, рассеянный склероз, амиотрофии, энцефалопатии, депрессивные эпизоды, психические нарушения. Терапия таких форм сложна, использование препаратов этиотропного действия не всегда приводит к клинически значимому результату. Даже при кажущейся полной санации организма возбудитель успевает вызвать аутоиммунные, дегенеративные и воспалительные процессы, способствующие развитию вторичных тяжелых поражений нервной ткани [7, 8]. Основными направлениями патогенетической терапии нейроинфекций являются: нормализация перфузии мозга и уменьшение интоксикации, дегидратационная терапия, уменьшение явлений гипоксии мозга (назначение антигипоксантов, гипербарическая оксигенация), улучшение трофики и микроциркуляции головного мозга (использование сосудистых препаратов, нейропептидов), уменьшение неврологического дефицита (ноотропы, мультивитамины), противосудорожные препараты, лечение осложнений (отека-набухания головного мозга в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии).

Современные терапевтические стратегии, базирующиеся на принципах энергокоррекции, рассматриваются как эффективные методы нейропротекции [9]. Оксид азота (NO) вместе с другими радикалами индуцирует апоптоз, усиливает окислительный стресс мембран нейронов и клеток нейроглии [10]. Специфическая патогенетическая фармакотерапия может быть направлена на одно из звеньев в патогенезе клещевых нейроинфекций, а именно на усиление нитроксидазотативного эффекта, в том числе при применении метаболических средств. При этом необходи-

мо учитывать то важное обстоятельство, что NO вовлекается как в нормальную регуляцию, так и во многие патологические процессы [11]. Оптимальный лекарственный препарат должен обладать способностью ограничивать гиперпродукцию NO и при этом не затрагивать существенные регуляторные и защитные функции NO.

Цель исследования: изучить семиотику неврологических поражений у больных КЭ, ИКБ и смешанной (микст) инфекцией (МИ), их иммунопатогенез, возможности современной патогенетической фармакокоррекции

Материалы и методы

Под наблюдением находились 537 больных с различными клиническими формами КЭ, ИКБ и МИ — 310 (57,7%) мужчин и 227 (42,3%) женщины в возрасте от 17 до 70 лет. Методом сплошной выборки сформирована популяция, в которую вошли 220 больных с синдромами поражения ЦНС. Обследование и лечение больных осуществляли на базе клиники кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ, городского центра нейроинфекций, 1-го и 4-го инфекционных отделений ГКБ №8 Челябинска. Наряду с обычными клиническими и лабораторными методами оценки крови, спинномозговой жидкости (СМЖ) с целью верификации диагноза использовали дискриминаторные для каждой патологии тесты: иммуноферментный анализ с тест-системами Боррелиоз-ИФА-IgM, Боррелиоз-ИФА-IgG производства НПФ «Омникс» (Санкт-Петербург), коммерческие наборы тест-систем производства «Вектор-Бест» для определения специфических антител класса IgM и IgG к ВКЭ; полимеразную цепную реакцию с тест-системой Векто-Лайм-ДНК-ампли-100, производства «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Клеточный состав мононуклеаров, популяционный и субпопуляционный спектр лимфоцитов СМЖ изучали методом лазерной проточной цитометрии на цитофлюориметре фирмы «Beckman Coulter», модель Epics XL с использованием моноклональных антител с тройной меткой фирмы «CALTAG Laboratories» против CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, CD14⁺, CD33⁺, CD95⁺, CD16(56)⁺.

Количественную оценку содержания NO в СМЖ и крови проводили фотоколориметрическим методом с помощью реакции Грисса в модификации Э.Н. Коробейниковой (2002) по суммарному содержанию конечных стабильных метаболитов NO.

С целью фармакотерапевтической коррекции использован метаболический препарат цитофлавин (торговое название) по новым показаниям. Методом адаптивной рандомизации сформированы 2 группы: 1-я — 35 пациентов, получавших базисную терапию; 2-я — 35 пациентов, получавших базисную терапию + цитофлавин. Способ лечения заключался в однократном внутривенном капельном медленном введении 10 мл цитофлавина в 200 мл 5% раствора глюкозы в течение 7 дней. Средства базисной терапии: иммуноглобулин против КЭ в титре 1:80, 1:160 в стандартных курсовых дозах внутримышечно, рибамидил внутрь при КЭ, цефалоспорины 3-го поколения при нейроборрелиозе (НБ) и МИ по 2 г внутривенно, стандартная инфузионная терапия, диуретики, восстановительная терапия (церебролизин, ноотропил).

Обработку данных с последующим статистическим анализом осуществляли стандартными методами вариационной статистики в рамках программы Statistica for Windows, версия 6,0. Для проверки «нулевой» гипотезы использовали непараметрические критерии: критерий *U* Манна—Уитни, двухвыборочный критерий Колмогорова—Смирнова, парный критерий Вилкоксона. В исследовании использована статистическая гипотеза о равенстве математического ожидания значений остаточного ряда, метод наименьших квадратов для оценки уравнения регрессии.

Контактная информация:

Конькова-Рейдман Алена Борисовна — д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней; тел.: +7(351)900-5973

Результаты

Инкубационный период варьировал от 3 до 30 сут, у больных с КЭ и МИ в среднем составлял $12,2 \pm 2,4$ дня, у больных ИКБ — $9,4 \pm 2,2$ дня. Семиотика неврологических расстройств у больных КЭ, ИКБ, МИ включала менингеальный синдром (143 наблюдения), менингоэнцефалитический (27), менингоэнцефалополеомиелитический (17), менингополирадикулоневритический (9) и крайне редко полиомиелитический (5). Полирадикулоневритический синдром чаще наблюдался у больных МИ и собственно ИКБ, являясь казуистикой для больных КЭ (0,6%). Общемозговая симптоматика у больных КЭ представлена головной болью различной интенсивности в 100% случаев, тошнота и рвота несколько чаще встречались при тяжелом течении КЭ. В изучаемой группе у 96,8% больных объективно определялся менингеальный симптомокомплекс. У 14,7% больных с менингеальными формами КЭ наблюдалась преходящая микроочаговая неврологическая симптоматика в виде непостоянных пирамидных знаков, анизорефлексии, легкой дискоординации движений. Среди очаговых форм наиболее часто встречались менингоэнцефалитическая у 20 (11,7%) больных, менингоэнцефалополеомиелитическая у 15 (8,8%). В ряде случаев очаговые формы дебютировали с эпилептиформных припадков. Дыхательные расстройства на фоне нарушенного сознания, бульбарный синдром, прогрессирующий полиомиелитический синдром со слабостью дыхательных мышц и их различные сочетания служили показанием к искусственной вентиляции легких в 80% случаев. Семиотика клинических проявлений очаговых форм КЭ определялась уровнем поражения ЦНС. Однако у большинства больных наблюдались симптомы диффузного поражения ЦНС.

Семиотика неврологических поражений у больных ИКБ включала серозные менингиты (у 6), менингоэнцефалиты (у 2), менингополирадикулоневриты (у 2), мононевриты (у 3). Неврологические расстройства чаще регистрировались у больных с безэритемными формами ИКБ. Из краниальных невритов мы наблюдали поражение лицевого нерва, которое в 3 случаях локализовалось ниже отхождения барабанной струны и не сопровождалось нарушением слезоотделения и вкуса. Алгический синдром (преимущественно миалгии) наблюдался у 60 больных ИКБ, у одной больной зарегистрирован миофасциальный триггерный синдром. Общемозговые и менингеальные симптомы, как правило, появлялись не ранее 10–12-го дня болезни. В 43% случаев менингеальный симптомокомплекс возник на второй волне лихорадки.

Сравнительный анализ клинической картины у больных МИ и КЭ показал, что для МИ (ИКБ+КЭ) характерно превалирование в клинической картине синдромов, характерных для КЭ. При этом клиническая симптоматика в 45,4% случаев проявлялась как лихорадочная форма, в 23,2% как менингеальная, в 12,8 и 18,6% как очаговая и стертая формы КЭ соответственно.

На основе обычного цитологического и биохимического исследования СМЖ выявлены повышение общего количества клеток в СМЖ и лимфоцитарный плеоцитоз, являющийся дифференциально-диагностическим признаком клещевых нейроинфекций. Общее количество клеток в СМЖ пациентов было максимальным при НБ

(Ме 360 клеток/мл) и минимальным при менингеальных формах КЭ (Ме 107). При тяжелом течении инфекционного процесса, несмотря на преобладание лимфоцитов, отмечался рост относительного количества нейтрофилов в СМЖ, наибольшее процентное соотношение которых получено у больных МИ — сочетание очаговых форм КЭ с безэритемными формами ИКБ — Ме 19 (8; 32) %.

При исследовании СМЖ 10 больных КЭ и 5 с МИ с помощью проточной цитофлюориметрии установлено преобладание в СМЖ мононуклеарных клеток, при этом лимфоциты CD3⁺ составили 58,6%, а CD14⁺ — 34,4%. Количество лимфоцитов CD4⁺ достигало 57,2%, CD8⁺ — всего 16,8%. Число лимфоцитов CD20⁺ было минимальным (2,62%), а клеток CD16/56⁺ составило 7,68%. В исследуемой группе больных процент лимфоцитов СМЖ, экспрессирующих рецепторготовности к апоптозу, зависящему от Fas (CD95), был очень высоким — 64,3. Результаты изучения популяционного и субпопуляционного состава мононуклеаров СМЖ больного НБ (поражение ЦНС по типу менингоэнцефалита, из СМЖ выделен генотип *B. garinii*) представлены на рис. 1, где показаны популяции (гейты) лимфоцитов СМЖ, экспрессирующие фенотипические маркеры CD4⁺, CD8⁺, CD14⁺. Содержание клеток CD3⁺CD4⁺ в СМЖ пациента с НБ было очень высоким — 77,2% (для сравнения при КЭ 58,6%, при МИ 60,4%), число клеток CD8⁺ — 13,7% (при КЭ 16,8%, при МИ 35,7%), процент В-лимфоцитов достигал 1,74%, CD16/56⁺ — 3,21% (при КЭ 7,68), клеток CD14⁺ — 43,8% (при КЭ 34,4%). В остром периоде выявлено достоверное повышение содержания конечных стабильных метаболитов оксида азота (NO₂, NO₃, NO_x) в сыворотке крови у больных КЭ, ИКБ, МИ (табл. 1). При этом оценка концентрации нитратов оказалась более информативной, чем нитритов ($p < 0,001$). Степень нитроксидемии соотносилась с тяжестью течения заболеваний. Тяжелое течение МИ сопровождалось максимальным содержанием в сыворотке крови продуктов нитроксид-молекулы (39,7 мкмоль/л). Концентрация нитратов в крови больных КЭ, ИКБ и МИ превышала содержание нитритов в 3,2–5,6 раза. Анализ СМЖ больных клещевыми нейроинфекциями показал, что в данном биологическом материале соотношение между концентрацией нитритов и нитратов сходно с тем, которое наблюдалось в крови, т.е. большую часть составляют нитраты (табл. 2). Исследование СМЖ оказалось более информативным в сравнении с анализом нитроксидагических показателей крови, так как уровни нитратов и суммарных конечных стабильных метаболитов нитроксид-молекулы в СМЖ у больных ИКБ, КЭ и МИ в 5,3–5,8 раза достоверно выше, чем у здоровых лиц. Аналогичные показатели в сыворотке крови превышали показатели контрольной группы в 2–2,3 раза.

Методом наименьших квадратов между суммарной концентрацией метаболитов нитроксид-молекулы и процентным содержанием клеток, экспрессирующих маркер CD14, установлена корреляция ($r_{yx} = 0,505$; $p < 0,01$), что делает предположение о моноцитарно-макрофагальном происхождении NO в СМЖ правомерным. Графически модель представлена на рис. 2. При этом 25,5% вариации переменной Y учтено в модели и обусловлено влиянием фактора X. Коэффициент эластичности (Э 0,335) показывает, что при изменении X на 1%, величина Y возрастает на 0,335%. На основании гипотезы о равенстве математи-

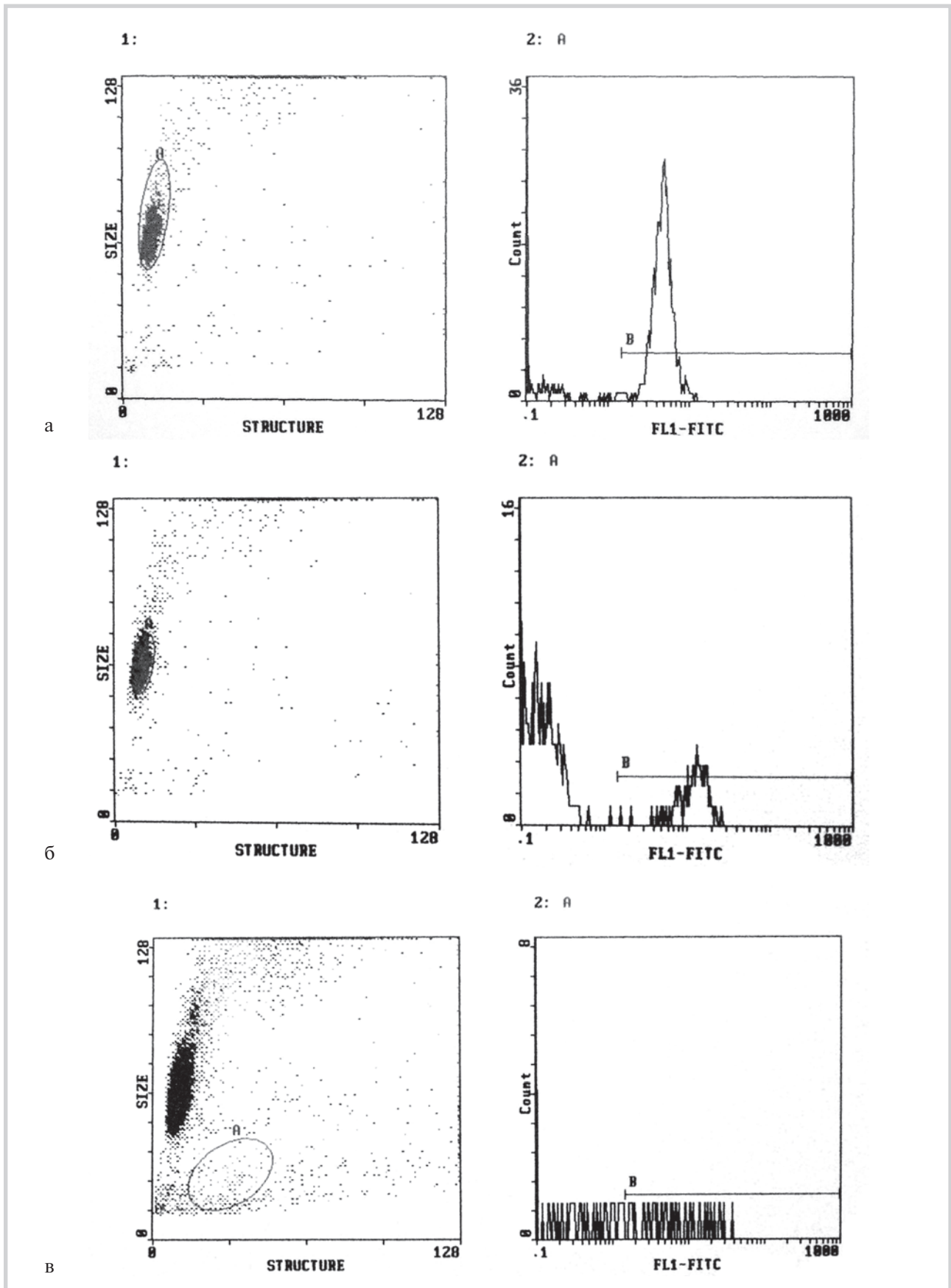


Рис. 1. Гистограммы мононуклеаров СМЖ. Популяция лимфоцитов и моноцитов СМЖ. а — субпопуляция CD4⁺; б — субпопуляция CD8⁺; в — субпопуляция CD14⁺.

Таблица 1. Показатели нитроксидергических процессов в сыворотке крови больных с КЭ, ИКБ и МИ в остром периоде

Показатель, мкмоль/л	КЭ (1), n=30	ИКБ (2), n=15	МИ (3), n=30	Контроль (4), n=25	P ₁₋₄		P ₂₋₄		P ₃₋₄	
					К—C ₁₋₄	М—U ₁₋₄	К—C ₂₋₄	М—U ₂₋₄	К—C ₃₋₄	М—U ₃₋₄
NO ₂	4,60 (3,60; 6,80)	6,90 (4,31; 8,40)	4,75 (3,45; 5,85)	3,70 (3,20; 4,04)	<0,01	<0,029	<0,001	<0,001	<0,05	<0,070
NO ₃	21,20 (18,50; 24,10)	22,40 (17,20; 30,85)	27,21 (19,30; 33,35)	9,30 (8,30; 10,50)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
NO _x	27,90 (23,90; 30,10)	29,60 (24,60; 36,20)	30,60 (26,50; 39,70)	13,40 (11,34; 14,40)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: NO₂ — нитриты, NO₃ — нитраты, NO_x — суммарная концентрация конечных стабильных метаболитов нитроксид-молекулы; К—С — критерий Колмогорова—Смирнова; М—U — критерий Манна—Уитни.

Таблица 2. Показатели нитроксидергических процессов в СМЖ у больных с КЭ, ИКБ и МИ

Показатель, мкмоль/л	КЭ (1), n=30	ИКБ (2), n=10	МИ (3), n=20	Контроль (4), n=10	P _{1-2,3-4}		P ₂₋₃
					К—С	М—U	К—С
NO ₂	1,00 (0,49; 1,80)	1,16 (1,00; 1,17)	1,00 (0,36; 1,70)	0,18 (0,11; 0,25)	>0,10	0,103	<0,10
NO ₃	6,5 (4,41; 8,65)	7,01 (6,90; 7,30)	7,00 (6,04; 8,65)	1,23 (1,0; 1,54)	<0,001	<0,001	<0,10
NO _x	7,54 (5,20; 9,85)	8,18 (7,70; 8,70)	7,96 (6,40; 10,00)	1,41 (1,03; 1,80)	<0,001	<0,001	<0,10

ческого ожидания (E=0), критерия поворотных точек, критерия *d* Дарбина—Уотсона (*d*=1,639), критерия RS (RS=2,731) модель считается адекватной.

Анализ содержания NO₂, NO₃, NO_x в двух сформированных клинических группах выявил достоверные изменения для нитритов — 2,70 (1,90; 2,95; *p*=0,001) и суммарных метаболитов NO — 18,00 (18,00; 22,60; *p*=0,006) и статистически вероятные изменения для нитратов — 13,29 (15,70; 20,30; *p*=0,075 в парном тесте Вилкоксона) у больных, получавших инфузии цитофлавина (табл. 3). Достоверно уменьшалась длительность менингеального синдрома у больных 2-й группы (5,1±2,1 дня; *p*<0,05) и продолжительность стационарного лечения у больных с серозными менингитами (18,3±1,7 дня; *p*<0,05). Таким образом, использование цитофлавина с целью нейромедиаторной поддержки в терапии КЭ, МИ и ИКБ с преимущественным поражением нервной системы оказало нитроксиднегативный эффект, что привело к более быстрому регрессу менингеального синдрома и позволило сократить продолжительность стационарного лечения при менингитах.

Обсуждение

Выявленные нейродинамические и ликворологические нарушения у больных КЭ, ИКБ и МИ лежат в основе многих клинических синдромов острого периода заболевания и при своевременной и соответствующей терапевтической коррекции могут подвергаться обратному развитию, что подтвердилось в большинстве случаев при динамическом наблюдении за больными. Уровень цитоза коррелировал со степенью тяжести заболевания и составил при среднетяжелом течении (64,6±10,3)·10⁶/л, при тяжелом (362,1±36,7)·10⁶/л. Кроме того, при тяжелом течении инфекционного процесса отмечался рост относительного

количества нейтрофилов в СМЖ. У больных с тяжелым и среднетяжелым течением менингеальной формы КЭ отмечался умеренный лимфоцитарный плеоцитоз, при этом число лимфоцитов в СМЖ при средней степени тяжести заболевания в 3 раза превышало число нейтрофилов, а при тяжелой степени тяжести — только в 1,83 раза. Полученные данные отражают роль полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) в формировании более тяжелого течения клещевого энцефалита. У всех больных была положительная глобулиновая реакция Панди и наблюдалось некоторое повышение уровня общего белка в СМЖ (при среднетяжелых формах 621±25,4 мг/л, тяжелых 754,3±19,3 мг/л). Таким образом, увеличение содержания белка в СМЖ может быть связано с активацией ПЯЛ и повышенной ло-

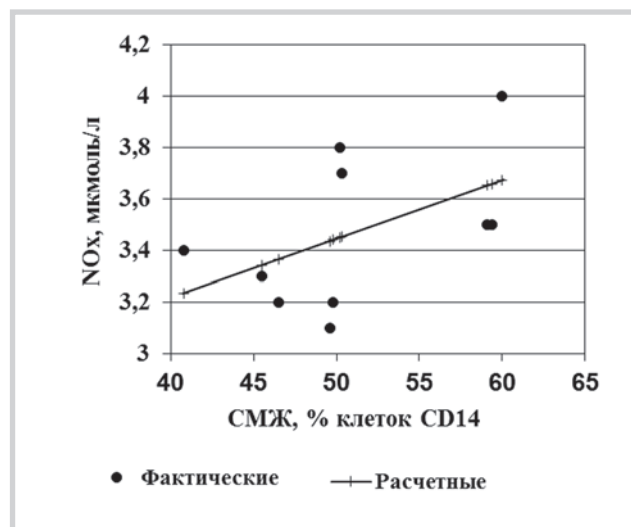


Рис. 2. Графическая иллюстрация взаимодействия факторов.

Таблица 3. Содержание метаболитов NO в сыворотке крови больных клещевыми нейроинфекциями до и после лечения цитофлавином

Показатель	1-я группа, базисная терапия (n=35)	2-я группа, базисная + цитоф- лавин (n=35)	Достоверность отличий согласно парному тесту Вилкоксона, p
	Me Q ₁ —Q ₃	Me Q ₁ —Q ₃	
NO ₂	3,35 3,30; 4,60	2,70 1,90; 2,95	0,001
NO ₃	15,45 15,20; 18,80	13,29 15,70; 20,30	0,075
NO _x	24,50 20,40; 28,40	18,00 18,00; 22,60	0,006

кальной секрецией многофункциональных белков этими клетками. Кроме того, ПЯЛ относятся к типичным клеточным флогенным медиаторам и могут активно участвовать в развитии воспаления, увеличивать проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что обеспечивает поступление белков из сосудистого русла.

Цитофлюориметрическое изучение клеточного состава СМЖ показало, что среди мононуклеарных клеток СМЖ преобладали CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺-лимфоциты и моноциты, экспрессирующие CD14⁺-маркер. Таким образом, в ответ на проникновение патогенов в ЦНС формируется определенное соотношение иммунных клеток в СМЖ, отражающее характер локальной иммунной реакции при КЭ и НБ: увеличение иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺ от 3,4 до 5,6 соответственно, в то время как нормальная пропорция этих клеток в крови варьирует в диапазоне от 1,5 до 2,2. Полученные данные о росте пропорции CD4⁺/CD8⁺-клеток СМЖ, а также существенные различия этого показателя с индексом периферической крови отражают превалирование хелперной субпопуляции в СМЖ больных ИКБ, КЭ и, возможно, свидетельствуют об активной экстравазации лимфоцитов в связи с нарушением ГЭБ, а также локальной клональной экспансии лимфоцитов, связанной с формированием специфического иммунного ответа в пределах ЦНС. Лимфоциты CD3⁺ играют важную роль в инициации зависимой от CD4-формы воспаления, привлечении макрофагов в очаг локальной инфекции, а также необходимы для пролиферации и дифференцировки В-клеток. Действительно, в СМЖ одновременно с увеличением числа лимфоцитов CD3⁺ в острой фазе НБ и КЭ повышается количество клеток CD14⁺, что можно оценить как адекватный ответ клеток макрофагального ряда на увеличение числа Т-хелперов в СМЖ и позволяет предполагать зависимость от Т-лимфоцитов активацию функции макрофагов. Зарегистрированное уменьшение количества лимфоцитов CD8⁺, основная роль которых в иммунном ответе заключается в устранении клеток, контаминированных патогенами в результате цитотоксического действия на зараженных клетки, свидетельствует о некотором дефиците цитотоксических лимфоцитов на 2–3-й день острой фазы НБ и КЭ в сравнении с числом хелперной субпопуляции клеток, и более ранним ответом лимфоцитов CD4⁺. При МИ не наблюдалось такого снижения содержания лимфоцитов CD8⁺, при этом хелперно-супрессорный коэффициент составил 1,8.

В полном соответствии с результатами анализа популяционного спектра мононуклеаров СМЖ в острой фазе

клещевых нейроинфекций находятся данные о состоянии нитроксидергических процессов. Вместе с увеличением числа клеток CD14⁺ в СМЖ у больных выявлено существенное повышение содержания конечных метаболитов NO. Известно, что продукция NO в ЦНС осуществляется с помощью нейрональной NO-синтазы (NOS 1-го типа), впервые полученной из нейронов ЦНС, а также индуцибельной ее формы (NOS 2-го типа), источником которой являются эндотелиоциты, в основном моноциты и макрофаги, о росте уровня которых свидетельствует увеличение клеток CD14⁺ в СМЖ у обследованных пациентов. Рост продукции метаболитов NO зафиксирован также на уровне крови, что позволяет предполагать вазодилатационный эффект NO и связанный с ним рост проницаемости ГЭБ с распространением NO как газового мессенджера по объему с преодолением барьера по градиенту концентрации. По современным представлениям, кровеносные сосуды всегда находятся в состоянии активного дилататорного тонуса, выраженность которого определяется главным образом конститутивной NOS, локализуемой в сосудистом эндотелии. Эндотелий ГЭБ разграничивает различающиеся как морфологически, так и функционально кровь и нервную ткань мозга.

Результаты исследований показали, что нейроформы клещевых инфекций сопровождаются отчетливо выраженной гипернитроксидемией, определяемой по достоверному увеличению концентраций конечных стабильных метаболитов нитроксид-молекулы в крови. Подобная направленность изменений изученных нитроксидергических показателей свидетельствует о повышении в организме больных с указанной патологией продукции эндогенного NO. Целесообразность модификации базисной терапии по варианту усиления ее нитроксиднегативного потенциала подтверждена положительными сдвигами лабораторных показателей у больных 2-й группы. Это позволяет сделать вывод о ингибирующем влиянии цитофлавина на продукцию эндогенного NO. Показатели статистически достоверны в парном тесте Вилкоксона. Воздействие цитофлавина на метаболизм нитроксид-молекулы можно объяснить его составом, в который входят известные фармакологические препараты. Помимо улучшения мозгового метаболизма, восстановления антиоксидантной активности клеток, активируются ГАМКергические (трофотропные) системы ЦНС в противодействие эрготропным, что обуславливает его нейропротекторное действие. Способ патогенетической коррекции нитроксидергических процессов при клещевых нейроинфекциях защищен патентом на изобретение [12].

Заключение

У больных клещевыми нейроинфекциями между фагоцитирующими, антигенпрезентирующими и иммунокомпетентными лимфоцитами формируется локальный Th-1 — зависимый иммунный ответ. К впервые выявленным особенностям клеточного состава СМЖ следует отнести высокий процент лимфоцитов СМЖ с фенотипиче-

ским маркером CD95+, отражающим готовность к FAS — зависимому апоптозу. Гиперпродукция флогогенного медиатора (NO), определяемая по достоверному приросту концентрации конечных метаболитов NO в сыворотке крови и СМЖ, требует фармакологической коррекции. Использование цитофлавина в качестве средства нейромедиаторной поддержки для коррекции нитроксидагических процессов патогенетически обоснованно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозова О.В., Гришечкин А.Е., Конькова-Рейдман А.Б. Количественные оценки ДНК боррелий и бартоanelл и РНК вируса клещевого энцефалита в клещах *Ixodes persulcatus*, собранных в Челябинской области. *Молекулярная генетика, микробиология, вирусология*. 2011;1:35-38. doi:10.3103/S0891416811010071
2. Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И., Тер-Багдасарян Л.В. Особенности патоморфоза клещевого энцефалита на Южном Урале. *Инфекционные болезни*. 2014;12(3):24-31.
3. Погодина В.В., Лучинина С.В., Степанова О.Н., Стенько Е.А., Горфинкель А.Н., Кармышева В.Я., Герасимов С.Г., Левина Л.С., Чиркова Г.Г., Карань Л.С., Колясникова Н.М., Маленко Г.В., Колесникова Л.И. Необычный случай летального исхода клещевого энцефалита у пациента, привитого вакцинами разных генотипов (Челябинская область). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015;1:56-64.
4. Усков А.Н., Байгеленов К.Д. Современные представления о диагностике клещевых инфекций. *Сибирский мед. журн*. 2008;7:148-152.
5. Бондаренко А.Л., Быстрых Н.Ю., Любезнова О.Н. Неврологические проявления хронического Лайм-боррелиоза. *Инфекционные болезни*. 2006;3:60-63.
6. Деконенко Е.П. Клинические проявления Лайм-боррелиоза. *Российский медицинский журнал*. 2005;1:52-55.
7. Одинак М.М., Холин А.В., Литвиненко И.В. Особенности формирования нейродеструктивных процессов и нейропротективная терапия при заболеваниях нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2001;11:64-68.
8. Reik L, Smith L, Khan A. Demyelinating encephalopathy in Lyme disease. *J Neuron*. 1985;8(1):267-269. doi:10.1212/wnl.35.2.267
9. *Цитофлавин в интенсивной терапии*. Под редакцией Афанасьева В.В. СПб.: ООО «Тактик-Студио», 2005.
10. Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *J Neuron*. 1994;8(11):3-11. doi:10.1016/0921-8696(91)90635-Z
11. Chi OZ, Wei HM, Sinha AK. Effects of inhibition of nitric oxide on blood-brain barrier transport in focal cerebral ischemia. *Pharmacology*. 1994;48:367-373. doi:10.1159/000139202
12. Патент РФ на изобретение №2007103435/14. Бюл. №36. Конькова-Рейдман А.Б., Теплова С.Н. Применение цитофлавина для лечения клещевых нейроинфекций. Ссылка активна на 18.09.2016. Доступно по www.findpatent.ru/patent/234/2342131.html

Поступила 21.09.2016