

Клиническое значение определения уровня иммунохимических маркеров воспаления в сыворотке крови при вирусных менингитах у детей

О.Г. Кимирилова, Г.А. Харченко

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Астрахань

Clinical Value of Concentrations of Inflammation Immunochemical Markers in Blood Serum in Children with Viral Meningitis

O.G. Kimirilova, G.A. Kharchenko

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

У 450 больных вирусными менингитами различной этиологии (энтеровирусной, арбовирусной, паротитной, аденовирусной, герпесвирусной) в возрасте младше 14 лет в сыворотке крови определяли ряд иммунохимических маркеров воспаления: лактоферрин, трансферрин, ферритин, фибриноген. Установлен дисбаланс определяемых маркеров воспаления, выраженность которого находилась в зависимости от тяжести, течения и исхода болезни. Снижение концентрации лактоферрина на 29% (с 719 до 516 нг/мл) и повышение уровня ферритина на 30% (с 70 до 91 нг/мл) к периоду ранней реконвалесценции соответствовало тяжелой степени тяжести менингита. Снижение концентрации лактоферрина на 2% (с 785 до 770 нг/мл) и повышение уровня ферритина на 45% (с 68 до 99 нг/мл) к периоду ранней реконвалесценции свидетельствовало о затяжном течении болезни. Концентрация трансферрина ниже 2 г/л (от 1,74 до 1,68 г/л) и ферритина менее 50 нг/мл (от 40 до 48 нг/мл) была прогностически неблагоприятной в плане исхода менингита.

Ключевые слова: дети, вирусный менингит, лактоферрин, ферритин, трансферрин, фибриноген.

Для цитирования: Кимирилова О.Г., Харченко Г.А. Клиническое значение определения уровня иммунохимических маркеров воспаления в сыворотке крови при вирусных менингитах у детей. Рос. вестн. перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 50–56. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–50–56

A number of the immunochemical markers of inflammation in the blood serum, such as the lactoferrin, transferrin, ferritin, and fibrinogen were identified in 450 patients with the viral meningitis of various etiologies (enterovirus, arbovirus, mumps, adenovirus, and herpesvirus) at 14 years of age. The imbalance of the inflammation markers identified was determined, the severity of which depended on the severity, course and outcome of the disease. The decrease of the lactoferrin concentration by 29% (from 719 to 516 ng/ml) and increase of the ferritin level by 30% (from 70 to 91 ng/ml) by the period of the early convalescence met the heavy severity level of the meningitis. The decrease of the lactoferrin concentration by 2% (from 785 to 770 ng/ml) and increase of the ferritin level by 45% (from 68 to 99 ng/ml) by the period of early convalescence indicated the lingering course of the disease. The concentrations of the transferrin less than 2 g/l (1.74 to 1.68 g/l) and ferritin less than 50 ng/ml (40 to 48 ng/ml) were unfavorable prognosis of for the meningitis outcome.

Key words: children, viral meningitis, lactoferrin, ferritin, transferrin, fibrinogen.

For citation: Kimirilova O.G., Kharchenko G.A. Clinical Value of Concentrations of Inflammation Immunochemical Markers in Blood Serum in Children with Viral Meningitis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(6): 50–56 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–50–56

Последнее десятилетие характеризуется эпидемическими вспышками вирусных менингитов с увеличением числа тяжелых форм и летальности в различных регионах России [1–3]. Изучение сывороточных белков крови позволило выделить в качестве биомаркеров воспаления ряд протеинов, обладающих различной биологической активностью и специфичностью [4]. Сывороточные острофазовые белки (лактоферрин, трансферрин, ферритин, фибриноген) продуцируются клетками печени, селезенки, костного мозга и других органов, а также лейкоцитами.

© Кимирилова О.Г., Харченко О.Г., 2020

Адрес для корреспонденции: Кимирилова Ольга Геннадьевна — к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0003-4066-2431

e-mail: Olgakim@mail.ru

Харченко Геннадий Андреевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-7764-0995

414000 Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Кроме того, лактоферрин вырабатывается в молочной железе человека и находится в различных секреторных жидкостях (молоке, слюне, носовых и слезных выделениях и др.), а трансферрин продуцируется тканями головного мозга и мозговых оболочек [5–7].

Известно, что лактоферрин участвует в регуляции функций иммунокомпетентных клеток, стимулирует фагоцитарные и цитотоксические свойства макрофагов, повышает их бактерицидную активность, обладает противовирусной активностью против широкого спектра вирусов человека с ДНК и РНК геномами, в том числе при нейроинфекциях [8–11]. Ферритин — белок, концентрация которого повышается в крови в ответ на острую фазу воспаления. В то же время не исключается, что ферритин может отражать состояние восстановительных процессов, в которых ему отводится иммуносупрессивная роль [12]. Определение ферритина в крови и ликворе наряду с другими протеинами позволяет адекватно оценивать выраженность воспаления при нейроинфекциях [13, 14].

Трансферрин — гликопротеин крови, необходимый для пролиферации клеток; выполняет защитную функцию, активируя выработку про- и противовоспалительных цитокинов, степень активации которых в острый период болезни определяет течение заболевания и тяжесть интратекального воспалительного процесса [15]. Функции фибриногена в организме многообразны. Он блокирует протеиназы, способствует свертыванию крови и репарации тканей. Воспалительный процесс, в том числе в ЦНС, сопровождается повышением синтеза фибриногена, что отражает выраженность острофазовой реакции и имеет саногенетическую направленность [16, 17].

Для оценки тяжести и прогнозирования течения вирусных менингитов у детей предлагается использовать ряд иммунологических параметров: определение синтеза иммуноглобулина в ликворе, показателей системы комплемента, про- и противовоспалительных цитокинов и др., что позволяет определять их роль в патогенезе нейроинфекций и совершенствовать патогенетическую терапию. При всей своей информативности эти методы не нашли широкого применения в практическом здравоохранении по ряду причин (трудоемкость, отсутствие оборудования и тест-систем и др.). Увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера при менингитах сопровождается поступлением из сыворотки крови в ликвор белков острой фазы воспаления, следствием чего является активация противовоспалительных и репаративных процессов в интратекальном пространстве [2].

Изменение уровней белков острой фазы воспаления происходит очень быстро в течение 6–24 ч воспалительного процесса, а степень их концентрации может служить критерием вирусной или бактериальной инфекции, что важно как в диагностическом плане, так и в плане лечения пациентов с нейроинфекциями. Простота, чувствительность и информативность методов определения белков острой фазы воспаления в сыворотке крови являются их преимуществами и обеспечивают доступность для применения в практическом здравоохранении [1, 13, 18].

Цель исследования: установить клиническое значение иммунохимических маркеров воспаления (лактоферрина, трансферрина, ферритина, фибриногена) в сыворотке крови для оценки течения и прогнозирования исхода вирусных менингитов у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Определение белков острой фазы воспаления (лактоферрина, трансферрина, ферритина, фибриногена) в сыворотке крови проводили у 450 детей, больных вирусным менингитом и находившихся на лечении в ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» г. Астрахань в период с 2000 по 2015 г. Менингит был энтеровирусным у 161 (36%) больного, арбовирусным — 157 (35%), паровирусным — у 72 (16%), аденовирусным — у 33 (7%), герпесвирусным — у 27 (6%). Младше 3 лет было 26 (6%) детей, в возрасте 4–7 лет — 220 (49%) и в возрасте 8–14 лет — 204 (45%). На долю менингитов средней тяжести приходилось 283 (63%) случая, тяжелых форм — 167 (37%) от общего числа больных, вошедших в исследование. Степень тяжести вирусного менингита у детей определяли на основании критериев, предложенных Н.В. Скрипченко в 2015 г. [2].

В группу контроля вошли 50 детей младше 14 лет, не болевших инфекционными заболеваниями в течение последних 3 нед.

Клиническим материалом для лабораторного определения белков острой фазы воспаления служила сыворотка крови. Образцы крови от больных брали при их поступлении в стационар (1–3-й день заболевания), в динамике на 7–10-й день пребывания в стационаре и перед выпиской из стационара (конец 3-й недели). Всем больным проводили общий и биохимический анализ крови, ликвора и другие исследования в соответствии со стандартами обследования пациентов с вирусными менингитами.

Для этиологической расшифровки менингитов применяли полимеразную цепную реакцию и метод иммуноферментного анализа с коммерческими тест-системами, выпускаемыми в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского (Москва). Количественное содержание белков острой фазы воспаления (лактоферрина, ферритина, трансферрина) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа по инструкциям фирмы-производителя с использованием наборов реагентов для определения концентрации лактоферрина, ферритина, трансферрина (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Для определения фибриногена в сыворотке крови использовали метод радиальной иммунодиффузии в агаре по Манчини.

Проведение данного исследования одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России.

Анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 7.0 (Stat Soft Inc., США). Количественные показатели представлены с указанием среднего арифметического значения \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Сравнение количественных показателей выполнено с применением дисперсионного анализа. Изучение взаимосвязей между отдельными показателями осуществляли путем расчета коэффициентов корреляции параметрическим методом Пирсона (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В возрастной структуре пациентов с вирусным менингитом, вошедших в исследование, 94% приходилось на детей в возрасте от 4 до 14 лет, преобладала средняя степень тяжести заболевания — 63%. Диагно-

стическими критериями типичных форм вирусных менингитов, независимо от этиологического фактора, служили:

- токсикоз, синдром повышенного внутричерепного давления (интенсивная головная боль, «мозговая» рвота, изменение сознания, судороги);
- синдром отека и набухания головного мозга (заторможенность, спутанность сознания, реакция на боль);
- менингеальный синдром;
- неврологическая микросимптоматика (горизонтальный нистагм, снижение сухожильных рефлексов, тонуса мышц и т.д.), выраженность которой находилась в зависимости от степени тяжести;
- изменения ликвора в виде нейтрофильно-лимфоцитарного цитоза 300 клеток и более в 1 мкл (в начале заболевания) со сменой на лимфоцитарный на 5–7-й день заболевания.

Содержание лактоферрина у больных вирусным менингитом в остром периоде менингита было ниже нормы и зависело от степени тяжести заболевания. При тяжелых формах энтеровирусного и арбовирусного менингитов в начальном периоде уровень лактоферрина снижался до $809,3 \pm 126,7$ и $864,6 \pm 63,2$ нг/мл, паротитного – до $617,3 \pm 48,5$, аденовирусного – до $618,8 \pm 57,6$, герпесвирусного – до $626,9 \pm 40,0$ нг/мл по сравнению с нормой ($p < 0,001$). Средняя концентрация лактоферрина составляла $720,0 \pm 63,2$ нг/мл при норме $926,5 \pm 76,9$ нг/мл (табл. 1; $p < 0,05$) и имела прямую корреляцию с выраженностью лихорадки (температура тела 39°C и выше; $r = 0,72$; $p < 0,01$), ее продолжительностью ($r = 0,68$; $p < 0,05$), величиной цитоза ликвора ($r = 0,8$; $p < 0,01$), обратную связь с относительным количеством лейкоцитов в периферической крови ($r = -0,56$; $p < 0,05$) и сегментоядерных лейкоцитов ($r = -0,86$; $p < 0,01$).

При среднетяжелых формах менингитов снижение уровня лактоферрина находилось в интервале от $593,9 \pm 42,1$ нг/мл при арбовирусном менингите до $411,8 \pm 36,7$ нг/мл при паротитном ($p < 0,001$) по сравнению с нормой, а средний уровень составлял $469,8 \pm 38,7$ нг/мл (см. табл. 1).

В периоде реконвалесценции средняя концентрация лактоферрина при тяжелых формах вирусных менингитов составляла $505,8 \pm 43,5$ нг/мл (см. табл. 1), находясь в зависимости от этиологического фактора менингита (при энтеровирусном менингите $286,7 \pm 29,3$, при арбовирусном – $408,2 \pm 33,1$, при аденовирусном – $406,9 \pm 37,5$ нг/мл), т.е. оставалась ниже показателя нормы в 2 раза и более. При паротитном менингите концентрация лактоферрина оставалась на уровне острого периода ($651,2 \pm 89,12$ нг/мл), а при герпесвирусных увеличивалась с $626,9 \pm 40,1$ до $776,2 \pm 28,3$ нг/мл, оставаясь в 1,2 раза ниже нормы ($p < 0,05$; $p < 0,001$). У больных с затяжным течением менингита уровни лактоферрина на протяжении всего заболевания находились в интервале от $651,2$ до $776,2$ нг/мл. При вирусном менингите средней тяжести концентрация лактоферрина в сыворотке крови в периоде реконвалесценции составляла $322,9 \pm 27,6$ нг/мл (см. табл. 1).

Концентрация ферритина в сыворотке крови увеличивалась в начальном периоде вирусного менингита по сравнению с нормой, достигая более высоких цифр при тяжелых формах заболевания (см. табл. 1). В периоде реконвалесценции этот показатель оставался выше нормы, составляя $88,2 \pm 14,7$ нг/мл при тяжелых формах вирусного менингита и $43,9 \pm 9,1$ нг/мл при среднетяжелых (см. табл. 1). При герпесвирусных менингоэнцефалитах уровень ферритина в начальном периоде заболевания был $102,6 \pm 17,9$ нг/мл, в разгар заболевания – $158,7 \pm 26,8$, в периоде реконвалесценции – $132,4 \pm 21,7$ ($p < 0,001$), превышая средний уровень при тяжелых формах менингитов другой этиологии в данные периоды болезни в 1,5 раза и более. При затяжном течении вирусного менингита уровень ферритина в периоде реконвалесценции составил $74,4 \pm 30,2$ нг/мл, что в 2,3 раза выше нормы ($p < 0,001$). Уровень ферритина в сыворотке крови при тяжелых формах вирусного менингита имел обратную корреляцию с относительным количеством эритроцитов ($r = -0,54$; $p < 0,05$) и гемоглобина ($r = -0,48$; $p < 0,05$) периферической крови.

Таблица 1. Средние уровни белков острой фазы воспаления в зависимости от степени тяжести и периода вирусных менингитов у детей ($M \pm m$)

Table 1. Average indicators of acute phase proteins depending on the severity and period of viral meningitis in children ($M \pm m$)

Показатель	Контроль, $n=50$	Острый период		Период реконвалесценции	
		тяжелые формы, $n=167$	среднетяжелые формы, $n=283$	тяжелые формы, $n=167$	среднетяжелые формы, $n=283$
Лактоферрин, нг/мл	$926,5 \pm 76,9$	$720,0 \pm 63,2^{***}$	$469,8 \pm 38,7^*, \#$	$505,8 \pm 43,5^*, \#\#$	$322,9 \pm 27,6^*, \#\#$
Ферритин, нг/мл	$32,6 \pm 4,7$	$69,8 \pm 10,3^*$	$51,1 \pm 9,7$	$88,2 \pm 14,7^*, \#$	$43,9 \pm 9,1$
Трансферрин, г/л	$2,56 \pm 0,15$	$2,02 \pm 0,07^*$	$2,2 \pm 0,06^{**}$	$2,13 \pm 0,1^{**}$	$2,27 \pm 0,1$
Фибриноген, г/л	$3,95 \pm 0,12$	$5,4 \pm 0,13^*$	$4,9 \pm 0,3^*$	$5,1 \pm 0,12^*$	$5,1 \pm 0,3^*$

Примечание. Различия показателей статистически значимы по сравнению с контролем (* – $p < 0,001$, ** – $p < 0,05$); между тяжелой и среднетяжелой формами (# – $p < 0,05$); между показателями острого периода и периода реконвалесценции (## – $p < 0,05$).

Концентрация трансферрина в сыворотке крови у больных вирусным менингитом на протяжении всего заболевания была ниже нормы (см. табл. 1), не зависела от этиологического фактора менингита, а при тяжелой форме заболевания этот показатель имел умеренную обратную корреляцию с величиной цитоза ликвора ($r=-0,48$; $p<0,05$). Возможной причиной снижения уровня трансферрина при тяжелых формах заболевания служит повышение катаболизма данного белка.

В начальном периоде вирусного менингита уровни фибриногена увеличивались до $4,9\pm0,3$ г/л при менингитах средней тяжести и до $5,4\pm0,13$ г/л при тяжелых менингитах, что в 1,2–1,4 раза выше нормы, а в периоде реконвалесценции превышали норму в 1,3 раза, независимо от степени тяжести заболевания, составляя 5,1 г/л ($p<0,001$; см. табл. 1).

При тяжелых формах энтеровирусного менингита и герпесвирусного менингоэнцефалита уровень фибриногена в остром периоде заболевания был максимальным ($5,8\pm0,16$ г/л) при норме $3,95\pm0,12$ г/л ($p<0,001$). В периоде реконвалесценции этот показатель составлял $5,54\pm0,16$ г/л, что в 1,9 раза выше нормы ($p<0,001$). Аденовирусные, арбовирусные и паротитный менингиты различались по уровню фибриногена от $4,9\pm0,2$ г/л в начальном периоде, увеличением его до $5,1\pm0,13$ г/л в разгар заболевания и снижением до $4,6\pm0,07$ г/л в периоде реконвалесценции. Уровень фибриногена в сыворотке крови при тяжелых формах менингита имел прямую высокую корреляцию с выраженностью лихорадки ($r=0,79$; $p<0,05$), величиной цитоза ликвора ($r=0,86$; $p<0,05$).

Для определения взаимосвязи между показателями белков острой фазы воспаления и клиническими параметрами токсикоза были сформированы 2 группы больных: 1-я группа ($n=40$) – больные с умеренным токсикозом; 2-я группа ($n=40$) – с максимально выраженным токсикозом. Затем был проведен дополнительный анализ больных, вошедших в 1-ю и 2-ю группы, по течению и исходу болезни и по результатам этого анализа выделены 3-я группа ($n=35$) – с затяжным течением заболевания и 4-я группа ($n=5$) – с летальным исходом (табл. 2).

Установлен дисбаланс определявшихся маркеров воспаления, выраженность которого находилась в зависимости от тяжести, течения и исхода болезни. Снижение концентрации лактоферрина на 29% (с 719 до 516 нг/мл) и повышение уровня ферритина на 30% (с 70 до 91 нг/мл) к периоду ранней реконвалесценции соответствовали тяжелой степени менингита. Снижение уровня лактоферрина на 2% (с 785 до 770 нг/мл) и повышение концентрации ферритина на 45% (с 68 до 99 нг/мл) к периоду ранней реконвалесценции свидетельствовали о затяжном течении болезни ($r=0,84$; $p<0,01$). Концентрация трансферрина ниже 2 г/л (от 1,74 до 1,68 г/л) и ферритина менее 50 нг/мл (от 40 до 48 нг/мл) были прогностически неблагоприятными в плане исхода менингита (см. табл. 2).

Обсуждение

Сведения о результатах исследования лактоферрина, ферритина и трансферрина в крови и ликворе при нейроинфекциях у детей представлены в ряде публикаций и рекомендуются авторами как дополнительные критерии дифференциации вирусных и бактериальных менингитов, оценки тяжести и прогноза течения болезни [8, 13, 19, 20]. По данным F.A. Maffei и соавт. [8], концентрация лактоферрина в спинномозговой жидкости у больных вирусным менингитом варьирует от 0 до 2715 нг/мл (в среднем 1042 нг/мл), а при гнойном менингите – от 184 до 31412 нг/мл (в среднем 13200 нг/мл). В исследовании Е.В. Михайловой и соавт. [18] установлено, что концентрация лактоферрина в спинномозговой жидкости при бактериальных менингитах в среднем составляла $342,6\pm14,2$ нг/мл, а при вирусных менингитах – $61,9\pm7,8$ нг/мл; предлагается рассматривать приведенные параметры лактоферрина как критерий воспалительного процесса при нейроинфекциях (бактериальный, вирусный) [18]. В исследовании Н.М. Ботерашвили и соавт. [20] получены результаты, указывающие на повышение уровня лактоферрина в сыворотке крови у больных вирусными менингитами по сравнению с контролем и отсутствие лактоферрина в спинномозговой жидкости у 27% больных. В исследованиях N. Gruener и соавт. [19] установлено повышение концентрации трансферрина, снижение уровня ферритина в ликворе в острый период болезни и отсутствие нормализации этих показателей в периоде реконвалесценции вирусных менингитов. Рост концентрации ферритина и снижение концентрации лактоферрина и трансферрина в сыворотке крови в исследовании О.Г. Кимириловой и соавт. [14] рассматривается как критерий тяжести вирусного менингита у детей.

Различия оценки результатов исследования белков острой фазы воспаления при нейроинфекциях, упомянутые выше, могут быть обусловлены разным методологическим качеством исследований. Необходимо отметить, что средняя концентрация белков острой фазы воспаления в крови и спинномозговой жидкости при гнойных и серозных менингитах характеризуется большим разбросом, и это может влиять на достоверность различия между данными показателями в зависимости от этиологического фактора. Существенно различаются и показатели контроля белков острой фазы (лактоферрина, ферритина, трансферрина) в ликворе и в сыворотке крови, что может быть связано с чувствительностью и специфичностью тест-систем, применявшихся в исследованиях.

Клиническая значимость уровня лактоферрина в сыворотке крови обусловлена причислением этого белка к биомаркерам воспаления. Повышение концентрации лактоферрина в сыворотке

Таблица 2. Динамика уровня белков острой фазы воспаления у детей с вирусными менингитами в зависимости от степени выраженности токсикоза, течения и исхода заболевания

Table 2. The dynamics of acute phase proteins in children with viral meningitis, depending on the severity of toxicosis, course and outcome of the disease

Показатель	Группа больных	Дни заболевания		
		1–3-й	7–10-й	17–20-й
Лактоферрин, нг/мл	1-я	469,15±62,9	↓251,9±54,4	↓329,4±47,6
	2-я	719,96±69,0*	↓643,3±46,38*	516,7±50,4*
	3-я	↑785,96±40,4	↑767,1±47,5	↑770,3±61,5
	4-я	↓550,9±20,3**	↓582,4±18,9**	↓482,1±22,5**
Ферритин, нг/мл	1-я	51,75±9,35	↑58,65±8,35	45,95±8,4
	2-я	↑70,46±9,4	↑96,98±12,24*	91,04±16,0*
	3-я	↑68,8±7,2	↑76,2±5,9	↑99,4±14,8
	4-я	↑48,7±9,6	↑50,4±5,63**	↓40,8±9,3**
Трансферрин, г/л	1-я	2,36±0,07	↓2,07±0,09	2,38±0,11
	2-я	2,07±0,09*	↓1,74±0,07*	↓2,18±0,1*
	3-я	↓2,0±0,11	↓2,02±0,11	↓2,03±0,13
	4-я	↓1,74±0,22	↓1,52±0,13**	↓1,68±0,12**
Фибриноген, г/л	1-я	4,89±0,13	↓4,65±0,1	3,93±0,1
	2-я	5,39±0,13*	5,35±0,11*	5,12±0,12*
	3-я	↑6,01±0,2	↑5,73±0,18	↑5,45±0,19
	4-я	↑5,46±0,36**	↑5,38±0,3	↑5,25±0,4

Примечание. ↑ или ↓ – статистически значимо ($p < 0,05$) различающийся показатель выше или ниже соответствующего среднего значения у всех больных. Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) * – между 1-й и 2-й группами, ** – между 3-й и 4-й группами.

крови характерно для бактериальных инфекций, а снижение – для вирусных инфекций [21, 22]. Установленное нами снижение концентрации лактоферрина в сыворотке крови больных вирусным менингитом детей не было следствием лейкопении, так как количество лейкоцитов в периферической крови у большинства больных находилось в пределах возрастной нормы или снижалось незначительно, что не исключает возможности нарушения синтеза этого белка нейтрофилами. Повышение концентрации ферритина в сыворотке крови у больных вирусными менингитами детей с увеличением показателя в периоде ранней реконвалесценции свидетельствует о выраженности системного воспалительного ответа и большей потребности организма в феррине в процессе репарации. Понижение концентрации трансферрина в сыворотке крови больных вирусным менингитом детей отражает выраженность острофазовой реакции воспаления, а также может указывать на наличие избытка железа. Концентрации фибриногена в сыворотке крови увеличивались в зависимости от степени тяжести и течения болезни, свидетельствуя о выраженности острофазовой реакции. М.Ж. Флик и соавт. [16] считают, что фибриноген играет существенную роль в регуляции воспалительного ответа и способен

ослаблять патологические эффекты, вызываемые вирусами. Повышение концентрации растворимого фибриногена как белка острой фазы может препятствовать развитию процесса воспаления [16]. У.Р. Ко и соавт. [17] описывают два основных механизма защитных функций фибриногена, направленных на обеспечение защитных функций иммунной системы и образование фибриновых матриц, которые служат защитными барьерами [17].

Сравнительный анализ уровней лактоферрина, ферритина, трансферрина, фибриногена в сыворотке крови у детей, больных менингитами различной этиологии, позволяет считать, что изменения этих маркеров в крови объективно отражают характер воспалительного процесса в интратекальном пространстве и могут служить дополнительными критериями тяжести, течения, прогнозирования исходов вирусных менингитов у детей.

Выводы

1. Дисбаланс показателей острой фазы воспаления при вирусных менингитах у детей характеризуется супрессией выработки лактоферрина и трансферрина и активацией ферритина и фибриногена.

2. Изменения уровней белков острой фазы воспаления (лактоферрин, трансферрин, ферритин,

фибриноген) в начале, разгаре болезни и в периоде реконвалесценции носят адаптивный характер и направлены на устранение последствий процесса воспаления.

3. Установлено, что снижение концентрации лактоферрина в сыворотке крови на 29% и повышение концентрации ферритина на 30% и более в периоде ранней реконвалесценции, по сравнению с показателем острого периода, характерно для тяжелых форм менингита.

4. Снижение концентрации лактоферрина в сыворотке крови на 2% и повышение уровня ферритина на 45% и более в периоде ранней реконвалесценции, по сравнению с острым периодом, свидетельствуют о затяжном течении менингита.

5. Концентрация трансферрина в сыворотке крови у больных вирусным менингитом детей ниже 2 г/л (от 1,74 до 1,68 г/л) и ферритина менее 50 нг/мл (от 40 до 48 нг/мл) являются прогностически неблагоприятными признаками в плане исхода болезни.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бузунова С.А., Архипов Г.С., Исаков В.А. Цитофлавин в комплексной терапии серозных и гнойных менингитов. Методическое пособие. В. Новгород: Тактик-Студио, 2007; 32. [Buzunova S.A., Arhipov G.S., Isakov V.A. Cytoflavin in the treatment of serous and purulent meningitis. Toolkit. V. Novgorod: Tactic Studio, 2007; 32. (in Russ.)]
2. Нейроинфекции у детей. Под ред. Н.В. Скрипченко. Санкт-Петербург: Тактик-Студио, 2015; 856. [Neuroinfection in children. N.V. Skripchenko (ed.). St-Peterburg: Taktik-Studio, 2015; 856 (in Russ.)]
3. Кимирилова О.Г., Харченко Г.А., Галимзянов Х.М., Башкина О.А. Вирусные нейроинфекции у детей. Астраханский медицинский журнал 2016; 2: 33–42. [Kimirilova O.G., Harchenko G.A., Galimzyanov H.M., Bashkina O.A. Viral neuroinfections in children. Astrakhanskii meditsinskii zhurnal 2016; 2: 33–42. (in Russ.)]
4. Трубников Г.А. Иммунохимические маркеры воспаления и опухолей в клинической пульмонологии. Астрахань: Астраханская медицинская академия, 2000; 208. [Trubnikov G.A. Immunochemical markers of inflammation and tumors in clinical pulmonology. Astrakhan: Astrakhan Medical Academy, 2000; 208. (in Russ.)]
5. Долгов В.В., Меньшикова В.В. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство в 2 томах. Том 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 928. [Dolgov V.V., Men'shikova V.V. Clinical laboratory diagnostics. National leadership in 2 volumes. Volume 1. M.: GEOTAR-Media, 2012; 928 (in Russ.)]
6. Кузнецов И.А., Потиевская В.И., Качанов И.В. Изучение железосодержащих белков (лактоферрина, ферритина) при физиологических состояниях и в лабораторной практике. В кн. Инновационное развитие: потенциал науки и современного образования. Пенза, 2017; 156–165. [Kuznecov I.A., Potievskaya V.I., Kachanov I.V. Study of iron-containing proteins (lactoferrin, ferritin) in physiological conditions and in laboratory practice. In: Innovative development: the potential of science and modern education. Penza, 2017; 156–165. (in Russ.)]
7. Turin C.G., Zea-Vera A., Rueda M.S., Mercado E., Carcamo C.P., Zegarra J. et al. Lactoferrin concentration in breast milk of mothers of low-birth-weight newborns. J Perinatol 2017; 37(5): 507–512. DOI: 10.1038/jp.2016.265
8. Maffei F.A., Heine R. P., Whalen M. J., Mortimer L.F., Carcillo J. A. Levels of antimicrobial molecules defensin and lactoferrin are elevated in the cerebrospinal fluid of children with meningitis. Pediatrics 1999; 103(5): 987–992.
9. Kang J.-F., Li X.-L., Zhou R.-Y., Li L.-H., Feng F.-J., Guo X.-L. Bioinformatics Analysis of Lactoferrin Gene for Several Species. Biochem Genet 2008; 46(5–6): 312–322. DOI: 10.1007/s10528-008-9147-9
10. Van der Strate B.W., Beljaars L., Molema G. Antiviral activities of lactoferrin. Antiviral Res 2011; 52(3):225–239. DOI: 10.3390/molecules16086992
11. Бухарин О.В., Ванишев А.В., Ванишева И.В. Роль лактоферрина в противоинойфекционной защите. Успехи современной биологии 2011; 131(4): 135–144. [Buharin O.V., Vanishev A.V., Vanisheva I.V. The role of lactoferrin in protecting. Uspekhi sovremennoi biologii 2011; 131(4): 135–144. (in Russ.)]
12. Кузнецов И.А., Потиевская В.И., Качанов И.В., Куралева О.О. Роль ферритина в биологических средах человека. Современные проблемы науки и образования 2017; 5: 206–214. [Kuznecov I.A., Potievskaya V.I., Kachanov I.V., Kuraleva O.O. The role of ferritin in human biological environments. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2017; 5: 206–214. (in Russ.)]
13. Михайлова Е.В., Штейнберг А.В., Еремеева И.Г. Алгоритм этиологической диагностики менингита у детей с учетом уровня белков острой фазы воспаления. Детские инфекции 2008; 7(4): 61–64. [Mihajlova E.V., Shtejnberg A.V., Eremeeva I.G. An algorithm for the etiological diagnosis of meningitis in children, taking into account the level of proteins of the acute phase of inflammation. Detskie infektsii 2008; 7(4): 61–64. (in Russ.)]
14. Кимирилова О.Г., Харченко Г.А. Диагностическое и прогностическое значение железосодержащих белков острой фазы при вирусных менингитах у детей. Астраханский медицинский журнал 2012; 1: 84–87. [Kimirilova O.G., Harchenko G.A. Diagnostic and prognostic value of iron-containing proteins of the acute phase in viral meningitis in children. Astrakhanskii meditsinskii zhurnal 2012; 1: 84–87. (in Russ.)]
15. Бузунова С.А., Архипов Г.С. Клинико-патогенетическое обоснование цитофавина в комплексной терапии серозных и гнойных менингитов. Вестник Новгородского государственного университета 2005; 32: 37–42. [Buzunova S.A., Arhipov G.S. Clinical and pathogenetic substantiation cytofine in complex therapy of serous and purulent meningitis. Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta 2005; 32: 37–42. (in Russ.)]
16. Flick M.J., Du X., Witte D.P., Jirousková M., Soloviev D.A., Busuttill S.J. et al. Leukocyte engagement of fibrin(ogen) via the integrin receptor alphaMbeta2/Mac-1 is critical for host inflammatory response in vivo. J Clin Invest 2004; 113(11): 1596–606. DOI: 10.1172/JCI20741
17. Ko Y.P., Flick M.J. Fibrinogen is at the Interface of Host Defense and Pathogen Virulence in Staphylococcus aureus Infection. Semin Thromb Hemost 2016; 42(4): 408–421.
18. Козловская Л.А. Белки острой фазы. Врач 2002; 19: 29–31. [Kozlovskaya L.A. Proteins of the acute phase. Vrach 2002; 19: 29–31. (in Russ.)]

19. Gruener N., Gozlan O., Goldstein T., Davis J., Besner I., Iancu T. C. Iron, transferrin, and ferritin in cerebrospinal fluid of children. Clin Chem 1991; 37(2): 263–265.
20. Ботерашвили Н.М., Алешина Г.Н., Сорокина М.Н., Иванова В.В., Корнева Е.В. Миелопероксидаза и лактоферрин в сыворотке крови и ликворе у детей, больных менингитом. Медицинская иммунология 2002; 4(4–5): 565–572. [Boterashvili N.M., Aleshina G.N., Sorokina M.N., Ivanova V.V., Korneva E.V. Myeloperoxidase and lactoferrin in blood serum and cerebrospinal fluid in children with meningitis. Meditsinskaya Immunologiya 2002; 4 (4–5): 565–572. (in Russ.)]
21. Baynes R.D., Bezvoda W.R., Mansoor N. Neutrophil lactoferrin in context in viral infection. Am J Clin Pathol 1988; 89: 225–228.
22. Городин В.Н., Христова А.А., Прошин М.Г. Белки острой фазы у больных сезонным и высоко-патогенным гриппом А (H1N1). Инфекционные болезни 2010; 8(1): 78. [Gorodin V.N., Hristova A.A., Proshin M.G. Acute phase proteins in patients with seasonal and highly pathogenic influenza A (H1N1). Infektsionnye bolezni 2010; 8(1): 78. (in Russ.)]

Поступила: 03.07.20

Received on: 2020.07.03

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.