

СОДЕРЖАНИЕ АММИАКА И С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕИНА В ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ И ВИРУСНЫМИ МЕНИНГИТАМИ

П. В. НАРТОВ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Выявлено увеличение содержания аммиака и С-реактивного протеина в цереброспинальной жидкости больных острыми бактериальными и вирусными менингитами, наиболее выраженное при бактериальных менингитах. Определение аммиака и С-реактивного протеина в цереброспинальной жидкости перспективно для ранней дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных менингитов.

Ключевые слова: аммиак, С-реактивный протеин, цереброспинальная жидкость, острый менингит, бактериальный менингит, вирусный менингит.

Актуальность проблемы острых менингитов (ОМ) бактериальной и вирусной этиологии обусловлена высокой частотой тяжелых форм болезни, высокой летальностью, расширением спектра этиопатогенов, трудностью дифференциальной диагностики. Во всем мире менингиты продолжают оставаться одной из самых распространенных форм поражения ЦНС. Исследования в этой области в основном посвящены изучению ОМ у детей, однако до 25–30% ОМ приходится на взрослых, у которых остаются недостаточно освещенными вопросы экспресс-диагностики и дифференциальной диагностики, особенности патогенеза [1–3].

Известно, что в клинической симптоматике и патогенезе ОМ имеют место общие стереотипные патофизиологические реакции организма различной степени выраженности в ответ на непосредственное действие микроорганизмов бактериальной и вирусной этиологии, а также их молекулярных паттернов. Это заставляет исследователей продолжить поиск «универсальных» ответных реакций макроорганизма в патогенезе как для бактериальных менингитов (БМ), так и для вирусных менингитов (ВМ). В этой связи особое значение имеет исследование белкового состава (С-реактивный протеин — С-РП) и продуктов белкового катаболизма (аммиак) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больных БМ и ВМ [1, 4–6].

Аммиак — NH_3 , нитрид водорода — при нормальных условиях бесцветный газ с резким характерным запахом (запах нашатырного спирта), почти вдвое легче воздуха, ядовит. NH_3 является быстродействующим нейротоксином, инициирующим сложный каскад внутриклеточных реакций, которые ведут к нарушению функционирования нейронов и астроцитов. Вызываемый NH_3 окислительный стресс в митохондриях представляет собой одну из начальных фаз клеточной гибели. NH_3 приводит к функциональным нарушениям

в ЦНС; с гипераммониемией связаны многие болезни, в частности цирроз, печеночная энцефалопатия, алкогольная интоксикация, болезнь Альцгеймера [5, 7].

По чувствительности к NH_3 головной мозг значительно отличается от всех других органов. В головном мозге обнаружено гораздо большее число реакций, сопряженных с образованием аммиака, чем в других тканях. Здесь аммиак образуется при распаде дофамина, адреналина, нор-адреналина, серотонина, при обмене аспартата, гуанина, аспарагина. Однако основным источником аммиака в мозге считается глутаматдегидрогеназная и глутаминазная реакция. Отсутствие в головном мозге полного набора ферментов цикла мочевины делает мозг наиболее уязвимой мишенью для аммиака. Поскольку основной ареной воспалительных реакций при менингите является ЦНС, определение содержания NH_3 в ЦСЖ более информативно, чем в сыворотке крови. Содержание в ЦСЖ таких аминокислот, как глутамат и глутамин, значительно изменяется при гнойных менингитах (ГМ), что косвенно может доказывать повышение уровня NH_3 у больных ОМ. В условиях избытка NH_3 запасы глутамата (важного возбуждающего медиатора) истощаются и происходит накопление глутамина. Снижение концентрации глутаминовой кислоты нарушает обмен аминокислот и нейромедиаторов, в частности синтез γ -аминомасляной кислоты, основного тормозного медиатора. Накопление глутамина в клетках нейроглии приводит к повышению осмотического давления в них, набуханию астроцитов, и в больших концентрациях может вызвать отек мозга. Состояние аммиогенеза изучалось при менингитах менингококковой этиологии и не исследовалось при других ОМ [5, 6, 8].

С-РП получил свое название из-за способности вступать в реакцию преципитации с С-полисахаридом пневмококков. С-РП

стимулирует иммунные реакции, в том числе фагоцитоз, участвует во взаимодействии Т- и В-лимфоцитов, активирует систему комплемента по классическому типу. В то же время запуск С-РП классического пути активации комплемента через стимуляцию нейтрофилов, моноцитов/макрофагов усиливает продукцию цитокинов, свободных радикалов, экспрессию клеточных молекул адгезии. Синтезируется С-РП преимущественно в гепатоцитах под действием провоспалительных цитокинов — ИЛ-1, ИЛ-6, его синтез инициируется антигенами, иммунными комплексами, бактериями, вирусами, грибами. В сыворотке здорового человека он отсутствует. Концентрация С-РП в крови имеет высокую корреляцию с активностью заболевания, стадией процесса. С-РП принадлежит к «главным» белкам острой фазы. Его концентрация при бактериальной инфекции, повреждениях тканей, некрозе стремительно (в первые 6–8 ч) возрастает [9–11].

Использовавшиеся в прошлом качественные реакции определения С-РП не удовлетворяют современным диагностическим требованиям. Появление в последнее время высокоточных методов определения количественного содержания С-РП в жидких средах организма создает предпосылки для специального исследования его диагностического и прогностического значения в крови и спинномозговой жидкости больных ОМ. Результаты проведенных исследований позволяют констатировать, что определение содержания С-РП в ЦСЖ больных ГМ является значительно более специфичным и информативным исследованием, чем определение С-РП крови [12].

Цель работы — изучить содержание метаболитов азотистого обмена (С-РП, NH_3) в ЦСЖ больных ГМ и ВМ.

Исследование осуществлялось в условиях отделений воздушно-капельных инфекций и интенсивной терапии Областной клинической инфекционной больницы г. Харькова, которые являются клинической базой медицинской академии последипломного образования. В обследование было включено 44 пациента с ОМ, поступивших в экстренном порядке в среднетяжелом и тяжелом состоянии. Диагноз был верифицирован на основании клинико-ликворологических, бактериологических, серологических и молекулярно-генетических исследований (полимеразная цепная реакция). Больные были разделены на 2 группы: 22 человека с ГМ (первая группа) и 22 человека с серозным менингитом (СМ) (вторая группа). При БМ у 14 больных установлена менингококковая (*Neisseria meningitidis*) и у 4 — пневмококковая (*Streptococcus pneumoniae*) этиология заболевания, а у 4 больных этиологический фактор заболевания не был выявлен. Бактериальная этиология недифференцированного БМ была подтверждена с помощью SLP-теста (*silkworm larvae plasma*), основанного на каскаде реакций в гемолимфе личинок тутового шелкопряда [13]. При ВМ у 12 больных

диагностирован герпесвирусный менингит (*Herpes simplex-1,2* — 7, *Cytomegalovirus* — 3, *Epstein-Barr virus* — 2), в остальных случаях этиологический фактор не установлен, а бактериальная природа заболевания была исключена с помощью SLP-теста. Контрольную группу составили 12 лиц с интактной ЦСЖ. Возраст больных колебался в пределах от 17 до 65 лет, преобладали лица моложе 40 лет.

В настоящее время для определения содержания NH_3 в биологических жидкостях существует ряд достаточно точных стандартных методов: энзиматический, колометрический, ионообменный. Наиболее доступным и простым является ферментативный метод, который использовался в наборе реагентов для определения NH_3 в ЦСЖ, разработанном фирмой «Sentinel», Италия. Концентрацию С-РП определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческой тест-системы «Ольвекс-диагностикум», Санкт-Петербург. Образцы ЦСЖ отбирали в объеме 0,5 мл в острый период болезни (при поступлении). При проведении спинномозговой пункции использовали одноразовые пункционные иглы и пробирки типа «Эшпендорф». Компьютерную обработку результатов исследований осуществляли на персональном компьютере с использованием программы «Биостатистика». Достоверность различий между показателями сравниваемых величин оценивали по критерию t Стьюдента.

В ЦСЖ больных первой группы при поступлении в инфекционный стационар индивидуальный разброс NH_3 составил 112,7–781,5 мкг/дл, средний показатель был 252,4 мкг/дл, что в 3,7 раз превышало контрольные величины ($p < 0,05$). Во второй группе NH_3 определялся в интервале от 105,1 до 196,3 мкг/дл, средняя величина равнялась 157,48 мкг/дл, что в 2,3 раза превышало контроль ($p < 0,05$). В этот период заболевания NH_3 в ЦСЖ больных БМ было статистически выше, чем в группе ВМ (таблица).

Содержание NH_3 , С-РП в ЦСЖ больных ОМ

Группа больных	Количество больных	Уровень NH_3 , С-РП в ЦСЖ	
		NH_3 , мкг/дл	С-РП, мг/л
Первая	22	252,4±37,7	2,52±1,0
Вторая	22	150,2±5,86	1,5±0,63
Контроль	12	68,04±9,02	0,37±0,15

Примечание. Достоверность различий с контролем и в сравниваемых группах, $p < 0,05$.

Индивидуальные показатели С-РП у больных БМ варьировали в интервале от 0,7 до 5,6 мг/л, у больных с ВМ — от 0,5 до 3,7 мг/л, средний уровень С-РП в ЦСЖ превышал контрольные величины в 6,8 и 4,05 раза соответственно. Исследуемый медиатор воспаления у больных ГМ и ВМ имел достоверное различие.

Полученные результаты указывают на то, что в остром периоде заболевания разница показателей NH_3 и С-РП в ЦСЖ больных БМ и ВМ была статистически значимой. Таким образом, NH_3 и С-РП

участвуют в патогенезе как бактериальных, так и вирусных менингитов. Оценка биохимических показателей в ЦСЖ информативна для ранней дифференциальной диагностики БМ и ВМ.

Литература

1. Лобзин Ю. В., Пилипенко В. В., Карев В. Е. Бактериальные менингиты и герпетическая инфекция // Инфекц. болезни.— 2010.— Т. 8, № 4.— С. 5–9.
2. Лобзин Ю. В., Пилипенко В. В., Резванцев М. В. Ранний прогноз при бактериальных гнойных менингитах // Журн. инфектологии.— 2011.— Т. 3, № 1.— С. 53–58.
3. Матяш В. І. Актуальні питання епідеміології і клініки герпесвірусних інфекцій // Нова медицина.— 2005.— № 5 (22).— С. 36–39.
4. Белоцкий С. М., Авталион Р. Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты.— М.: БИНОМ, 2008.— 240 с.
5. Косенко Е. А., Каминский Ю. Г. Клеточные механизмы токсичности аммиака.— М.: Издательство ЛКИ, 2008.— 288 с.
6. Лечебная эффективность церебролизина при бактериальных гнойных менингитах у детей / Н. В. Скрипченко, Ю. А. Росин, М. В. Иванова и др. // Трудный пациент.— 2008.— № 9.— С. 25–29.
7. Маркеры апоптоза в митохондриях, цитоплазме и ядрах мозга при токсическом действии аммиака / Ю. Г. Каминский, Е. А. Косенко, Н. И. Венидиктова и др. // Нейрохимия.— 2006.— Т. 3, № 23.— С. 208–216.
8. Фомина Т. Н., Покровский В. И., Змызгова А. В. Содержание аммиака в крови и ликворе у больных менингококковой инфекцией // Клиническая медицина.— 1976.— Т. 54, № 11.— С. 49–51.
9. Титов В. Н., Близиюков О. П. С-реактивный белок: физико-химические свойства, метод определения и диагностическое значение // Клиническая лабораторная диагностика.— 2004.— № 4.— С. 3–9.
10. Рівень С-реактивного протеїну та розчинних клітинних молекул адгезії у хворих на стабільну стенокардію / Т. У. Гавриленко, О. М. Ломаковський, О. М. Корніліна та ін. // Укр. кардіол. журн.— 2005.— № 5 — С. 24–26.
11. Вельков В. В. С-реактивний білок в лабораторній діагностиці гострого запалення і оцінці ризику судинної патології // Лабораторна діагностика.— 2007.— № 4 (42).— С. 53–68.
12. Карпунина Т. И., Ляпустин С. Б., Шутков А. А. Значение уровня С-реактивного протеина ликвора в диагностике гнойных менингитов // Иммунология вчера, сегодня, завтра: матер. науч.-практ. конф.— Пермь, 2005.— С. 134–140.
13. Малий В. П., Нартів П. В., Кульшин В. Є. Визначення бактеріальних ендотоксинів у лікворі хворих на менингококовий менингіт з використанням плазми личинок тутового шовкопряду // Інфекц. хвороби.— 2008.— № 2.— С. 24–28.

ВМІСТ АМІАКУ ТА С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ В ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНІЙ РІДИНІ ХВОРИХ НА БАКТЕРІАЛЬНІ ТА ВІРУСНІ МЕНІНГІТИ

П. В. НАРТОВ

Виявлено збільшення вмісту аміаку та С-реактивного протеїну в цереброспинальній рідині хворих на гострі бактеріальні та вірусні менингіти, найбільш виражене при бактеріальних менингітах. Визначення аміаку та С-реактивного протеїну в цереброспинальній рідині є перспективним для ранньої диференціальної діагностики бактеріальних і вірусних менингітів.

Ключові слова: аміак, С-реактивний протеїн, цереброспинальна рідина, гострий менингіт, бактеріальний менингіт, вірусний менингіт.

AMMONIUM AND C-REACTIVE PROTEIN CONTENT IN CEREBROSPINAL FLUID OF PATIENTS WITH BACTERIAL AND VIRAL MENINGITIDES

P. V. NARTOV

Increase of ammonium and C-reactive protein amount in the cerebrospinal fluid of the patients with acute bacterial and viral meningitides, more pronounced at bacterial meningitides, was revealed. Determining of ammonium and C-reactive protein in the cerebrospinal fluid is promising for early differential diagnosis of bacterial and viral meningitides.

Key words: ammonium, C-reactive protein, cerebrospinal fluid, acute meningitis, bacterial meningitis, viral meningitis.

Поступила 21.10.2011