

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МЕНИНГОКОККОВЫМИ И ЭНТЕРОВИРУСНЫМИ МЕНИНГИТАМИ

Проф. В. Н. КОЗЬКО¹, канд. мед. наук А. В. СОХАНЬ, Я. В. ЗОЦ,
А. Э. КОНОНЕНКО, В. В. ПАВЛОВ, канд. мед. наук А. В. ГАВРИЛОВ,
Н. Е. ХРИСТЕНКО, Н. В. АНЦИФЕРОВА, В. А. КАЛЮЖНЫЙ

¹ Харьковский национальный медицинский университет,

² Областная клиническая инфекционная больница, Харьков, Украина

Определены клиничко-лабораторные особенности острых гнойных и серозных менингитов. Оценивались как показатели рутинных лабораторных анализов, так и биохимические показатели, уровень кортизола цереброспинальной жидкости пациентов с острыми менингококковыми и энтеровирусными менингитами в динамике заболевания. Показано, что уровень кортизола, лактата, холинэстеразы ликвора может быть использован для оценки степени тяжести и прогноза заболевания.

Ключевые слова: менингококковый и энтеровирусный менингиты, биохимические показатели цереброспинальной жидкости, ранняя диагностика.

Актуальность нейроинфекционных заболеваний, прежде всего бактериальных гнойных менингитов, определяется тяжестью их течения [1, 2], частым развитием угрожающих жизни церебральных и экстрацеребральных осложнений и стойких резидуальных последствий, а также сохраняющейся высокой летальностью, достигающей 70% [1, 3]. Современные возможности реаниматологии и интенсивной терапии значительно повысили шансы на выздоровление больных бактериальными гнойными менингитами, во многом обусловили многократное снижение летальности, например, в США при менингококковых менингитах с уровня 95% в начале XX в. до 3–5% в последние годы [1, 3, 4]. Однако летальность при менингококковых и пневмококковых менингитах, отличающихся тяжестью и частым развитием церебральных осложнений, во всем мире остается высокой и достигает 20–50% [4]. В связи с этим особую актуальность приобретают исследования, направленные на определение критериев максимально раннего прогноза течения заболевания у конкретного больного менингитом, что позволит своевременно индивидуализировать и корректировать комплексное лечение и повысить его эффективность.

Целью исследования было изучение клиничко-лабораторных особенностей острых менингитов различной этиологии и оценка значения некоторых показателей цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в ранней диагностике и прогнозе заболевания.

Нами были проанализированы все клинические случаи острых менингитов, менингоэнцефалитов в Харькове и Харьковской области за период 2011–2013 гг. Под нашим наблюдением находились 313 ВИЧ-негативных пациентов с инфекционными

поражениями центральной нервной системы (ЦНС), из них 229 (73,2%) больных с серозными менингитами и 84 (26,8%) — с гнойными. В первую группу вошли 29 больных менингококковым менингитом: 8 (27,5%) случаев заболевания средней тяжести, 15 (51,7%) — с тяжелым течением болезни, 6 (20,8%) — с крайне тяжелым течением и летальным исходом. Вторую группу составили 14 пациентов с острым энтеровирусным менингитом средней степени тяжести.

Этиология заболевания подтверждалась с помощью бактериологических исследований и полимеразно-цепной реакции (ПЦР) ликвора. Определялись уровни кортизола, креатининкиназы, лактата, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), общей холинэстеразы (ХЭ) в ЦСЖ при поступлении и через 10–12 дн лечения у пациентов с менингококковой и энтеровирусной этиологией заболевания. Уровень кортизола определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-системы фирмы «ХЕМА» (Россия), уровень лактатдегидрогеназы, общей холинэстеразы, креатининкиназы — кинетически-фотометрическим методом с помощью диагностикума фирмы «DAC-SpectroMed» (Молдова), уровень лактата — энзиматическим калориметрическим методом с помощью набора фирмы «Ольвекс Диагностикум» (Россия). Статистическую обработку результатов осуществляли на персональном компьютере с использованием программы «Биостатистика». Достоверность различий между показателями сравниваемых величин оценивали по критерию *t*-Стьюдента.

Среди пациентов с серозными нейроинфекциями в 189 (82,5%) случаях заболевание было средней степени тяжести, в 37 (16,2%) — с тяжелым

Таблица 1

**Показатели клинического анализа цереброспинальной жидкости
у больных с гнойными менингитами в остром периоде в зависимости от тяжести болезни**

Степень тяжести	Цитоз, 1 мкл	Белок, г/л	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Глюкоза, ммоль/л
Средняя, $n = 22$	3051±2905	2,2±1,3	87,4±10,1	13,2±10,0	2,0±0,8
Тяжелая, $n = 52$	2845±2884	1,9±1,1	82,8±18,0	20,1±19,7	2,7±0,8
Летальный исход, $n = 10$	488	2,24	79,4	20,6	3,56

течением и в 3 (1,3%) — отмечен летальный исход. Среди больных с гнойными нейроинфекциями средняя степень тяжести заболевания отмечалась в 22 (26,2%) случаях, тяжелое течение — в 52 (61,9%), летальный исход — в 10 (11,9%).

В группе гнойных нейроинфекций преобладали пациенты старшего возраста, причем чем старше были пациенты, тем более тяжелое течение заболевания у них наблюдалось. Средний возраст умерших пациентов — 63,7 года, при тяжелом течении заболевания — 52,7 года и при средней степени тяжести — 47,3 года. Большинство (90%) умерших пациентов поступало в стационар в первые 5 дн заболевания. Как правило, это было связано с быстрым развитием симптомов болезни, появлением нарушений сознания. В группе со средней степенью тяжести 42,9% больных поступили позже, чем через 5 дн от начала заболевания, при тяжелом течении — 30,3%.

Анализируя данные клинического анализа ЦСЖ, следует отметить, что уровень цитоза имел обратную зависимость с тяжестью болезни. В группе пациентов с летальным исходом количество клеток иммунной системы в 1 мкл ЦСЖ было наименьшим ($p < 0,0001$). Несмотря на то что, по мнению многих авторов, высокий уровень цитоза в ЦСЖ является одним из показателей тяжести, по нашим данным, у больных с гнойными менингитами в остром периоде заболевания цитоз менее 1 тыс. клеток был критерием неблагоприятного прогноза. Уровень белка был тем выше, чем тяжелее протекало заболевание (табл. 1).

У 80% умерших пациентов с гнойными менингитами уровень цитоза был ниже 1 тыс. клеток в 1 мкл, у 20% — 1–5 тыс., ни у одного больного он не превышал 5 тыс. У пациентов со средней

тяжестью заболевания цитоз ЦСЖ до 1 тыс. отмечен в 33% случаев, от 1 до 5 тыс. — в 38%, у 29% больных он был более 5 тыс. клеток в 1 мкл (табл. 2).

Результаты клинического анализа крови в остром периоде заболевания практически не зависели от тяжести болезни, только уровень лейкоцитов был достоверно выше в группе с тяжелым течением заболевания — 13,1±4,8 и 10,32±3,6 при средней степени тяжести ($p < 0,0001$). Таким образом, для полноценной оценки степени тяжести и прогноза гнойных нейроинфекций недостаточно учитывать только клинико-anamnestические данные и показатели клинических анализов крови и ЦСЖ.

При исследовании ЦСЖ на содержание кортизола у пациентов с острыми менингитами в динамике заболевания установлена зависимость данного показателя как от тяжести состояния больного, так и от этиологии заболевания. Так, наивысшие уровни кортизола в ЦСЖ были зарегистрированы у пациентов с менингококковым менингитом крайней степени тяжести в остром периоде ($p < 0,0001$), в то время как при тяжелом и средней тяжести течении достоверно ниже ($p < 0,0001$). Самый низкий уровень кортизола ЦСЖ отмечен у пациентов с энтеровирусной инфекцией ($p < 0,0001$) (табл. 3).

Таблица 3

Уровень кортизола в цереброспинальной жидкости пациентов с менингококковым и энтеровирусным менингитами в динамике заболевания

Группа больных	Кортизол	
	острый период	10–12-й день лечения
Первая, $n = 29$, в том числе:		
с менингитом средней тяжести, $n = 8$	72,21±9,26	31,00±4,12
с тяжелым течением, $n = 15$	94,09±12,76	35,96±7,36
с крайне тяжелым течением с летальным исходом, $n = 6$	121,65±21,85	
Вторая, $n = 14$	46,23±4,17	30,26±0,82

Таблица 2

**Уровень цитоза цереброспинальной жидкости
в зависимости от тяжести болезни**

Степень тяжести	Цитоз (количество больных в %)		
	до 1 тыс. в 1 мкл	1–5 тыс. в 1 мкл	более 5 тыс. в 1 мкл
Средняя, $n = 22$	33	38	29
Тяжелая, $n = 52$	47	37	16
Летальный исход, $n = 10$	80	20	0

Таблица 4

**Уровни лактата и лактатдегидрогеназы цереброспинальной жидкости
у пациентов с менингококковым и энтеровирусным менингитами в динамике заболевания**

Группа больных	Лактат, ммоль/л		Лактатдегидрогеназа, Ед/Л	
	острый период	10–12-й день лечения	острый период	10–12-й день лечения
Первая, $n = 29$, в том числе:				
с менингитом средней тяжести, $n = 8$	5,48±1,72	2,34±0,24	16,84±3,98	8,90±0,95
с тяжелым течением, $n = 15$	5,76±1,48	2,22±0,14	18,17±4,54	9,52±0,64
с крайне тяжелым течением с летальным исходом, $n = 6$	6,12±1,81		25,24±4,31	
Вторая, $n = 14$	2,74±0,70	2,20±0,12	15,02±3,65	7,79±1,07

Таблица 5

**Уровни общей креатининкиназы и холинэстеразы в цереброспинальной жидкости
у пациентов с менингококковым и энтеровирусным менингитами в динамике заболевания**

Группа больных	Общая креатининкиназа, Ед/Л		Холинэстераза, Ед/Л	
	острый период	10–12-й день лечения	острый период	10–12-й день лечения
Первая, $n = 29$, в том числе:				
с менингитом средней тяжести, $n = 8$	3,50±1,05	1,32±0,44	238,52±32,79	72,40±9,27
с тяжелым течением, $n = 15$	3,56±1,96	1,52±0,35	164,10±2,39	78,63±8,86
с крайне тяжелым течением с летальным исходом, $n = 6$	5,21±1,54		125,18±35,43	
Вторая, $n = 14$	3,24±2,52	4,45±1,72	94,31±8,77	82,74±7,32

Уровни лактата и ЛДГ в ЦСЖ также зависели от этиологии и степени тяжести заболевания. У пациентов второй группы с энтеровирусной этиологией заболевания средней степени тяжести уровни лактата и ЛДГ были достоверно ниже ($p < 0,0001$), чем в первой группе (табл. 4). Изменения уровней лактата и ЛДГ в ЦСЖ – важный показатель степени ишемии тканей ЦНС [5, 6], что имеет значение в патогенезе заболевания и может быть использовано для оценки степени тяжести и прогноза исхода заболевания. Определение уровня лактата в ЦСЖ, возможно, диагностически более значимо, чем уровня ЛДГ ввиду большей информативности и специфичности данного показателя. Анализируя показатели общей креатининкиназы, следует отметить достоверное ($p < 0,0001$) повышение ее уровней в ЦСЖ пациентов с крайне тяжелым течением менингококкового менингита.

В то же время в первой группе на фоне лечения и улучшения общего состояния больного, исчезновения клинических признаков заболевания уровень общей креатининкиназы в ЦСЖ значительно снижался, а во второй группе пациентов ее уровень достоверно повышался ($p < 0,0001$) (табл. 5). Причины этого явления, скорее всего, отражают особенности патогенеза вирусных поражений ЦНС. Доказано, что креатининкиназа содержится в клетках сердечной мышцы, скелетной

мускулатуры, головного мозга, щитовидной железы, легких, и уровень ее повышается при повреждении клеток данных органов [7]. Таким образом, повышение уровня этого фермента в ЦСЖ, возможно, отражает выраженность разрушения клеток ЦНС у данных пациентов, что требует дальнейшего изучения. В целом повышение уровня общей креатининкиназы ЦСЖ можно использовать для оценки выраженности некротических изменений ЦНС. Показатели ХЭ в ЦСЖ в остром периоде менингококкового менингита находились в обратной зависимости со степенью тяжести заболевания. В группе пациентов с крайне тяжелым течением активность ХЭ была самой низкой ($p < 0,0001$). ХЭ участвует в передаче нервных импульсов. Предполагают, что ХЭ гидролизует ацетилхолин в ацетилхолиновых синапсах и тем самым защищает их от избытка ацетилхолина [8, 9].

Кроме того, ХЭ способна осуществлять гидролиз многих токсичных фосфорорганических веществ [9, 10]. Установлено, что введение животным рекомбинантной ХЭ человека на 100% защищает их от смертельных доз фосфорорганических соединений [10]. Предполагают, что она осуществляет контроль проницаемости мембран клеток и стенок сосудов. Поскольку в молекуле ХЭ локализован не только эстеразный, но и пептидазный активный центр, то высока вероятность участия фермента в образовании нейропептидов

[8, 9]. Таким образом, повышение активности ХЭ в остром периоде нейроинфекции скорее является саногенетической реакцией на возникающие патологические процессы. Низкая активность ХЭ отражает срыв адаптации и, возможно, приводит к накоплению токсинов и ацетилхолина в тканях ЦНС, что способствует развитию нарушений передачи нервных импульсов, отека головного мозга, некротических изменений ЦНС.

Полученные результаты показали, что в остром периоде заболевания разница показателей кортизола, креатининкиназы, лактата, ЛДТ и ХЭ статистически достоверна. Данные показатели можно учитывать в изучении патогенеза как бактериальных, так и вирусных менингитов. Оценка биохимических показателей ЦСЖ также может быть использована в оценке степени тяжести заболевания и прогнозе его исхода.

Список литературы

1. Лобзин Ю. В. Менингиты и менингоэнцефалиты / Ю. В. Лобзин, В. В. Пилипенко, Ю. А. Громыко.— СПб: Фолиант, 2003.— 128 с.
2. Arda B. Pooled analysis of 2,408 cases of acute adult purulent meningitis from Turkey / B. Arda, O.R. Sipahi, S. Atalay // *Med. Princ. Pract.*— 2008.— Vol. 17 (1).— P. 76–79.
3. Khwannimit B. Acute bacterial meningitis in adults: a 20 year review / B. Khwannimit, P. Chayakul, A. Geater // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.*— 2004.— Vol. 35, № 4.— P. 886–892.
4. Nudelman Y. Bacterial meningitis: epidemiology, pathogenesis and management update / Y. Nudelman // *Drugs.*— 2009.— Vol. 69, № 18.— P. 2577–2596.
5. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis / Nguyen T. Huy, Nguyen T. H. Thao, Doan T. N. Diep, Mihoko Kikuchi // *Crit Care.*— 2010.— № 14 (6).— P. 240.
6. Effect of Oxygen on Glucose Metabolism: Utilization of Lactate in *Staphylococcus Aureus* as Revealed by In Vivo NMR Studies / M. T. Ferreira, A. S. Manso, P. Gaspar, M. G. Pinho // *PLoS One.*— 2013.— № 8 (3).— e58277.
7. Discordant cardiac biomarkers: frequency and outcomes in emergency department patients with chest pain / A. B. Storrow, C. J. Lindsell, J. H. Han [et al.] // *Ann. Emerg. Med.*— 2006.— № 48.— P. 660–665.
8. Lockrige O. Cholinesterases. Structure, Function, Mechanism, Genetics and Cell Biology / O. Lockrige, N. Bert.— Washington. D.C.: American Chemical Society, 1991.— P. 169–171.
9. Stoichiometric and catalytic scavengers as protection against nerve agent toxicity: A mini review / D. E. Lenz, D. Yeung, J. R. Smith [et al.] // *Toxicology.*— 2007.— Vol. 233, № 1–3.— P. 31–39.
10. Butyrylcholinesterase and the control of synaptic responses in acetylcholinesterase knockout mice / E. Girard, V. Bernard, J. Minic [et al.] // *Life Sci.*— 2007.— Vol. 80, № 24–25.— P. 2380–2385.
11. Changes of cholinesterase activities in the rat blood and brain after sarin intoxication pretreated with butyrylcholinesterase / J. Bajgar, L. Bartosova, K. Kuca [et al.] // *Drug Chem. Toxicol.*— 2007.— Vol. 30, № 4.— P. 351–359.
12. Crown A. Why is the management of glucocorticoid deficiency still controversial: a review of the literature / A. Crown, S. Lightman // *Clin. Endocrinol. (Oxf).*— 2005.— № 63.— P. 483–492.
13. European Adrenal Insufficiency Registry (EU-AIR): a comparative observational study of glucocorticoid replacement therapy / B. Ekman, D. Fitts, C. Marelli [et al.] // *BMC Endocr. Disord.*— 2014.— № 14.— P. 7.

БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЦЕРЕБРОСПІНАЛЬНОЇ РІДИНИ ХВОРИХ НА ГОСТРІ МЕНІНГОКОКОВІ ТА ЕНТЕРОВІРУСНІ МЕНІНГІТИ

В. М. КОЗЬКО, А. В. СОХАНЬ, Я. В. ЗОЦ, А. Е. КОНОНЕНКО, В. В. ПАВЛОВ,
А. В. ГАВРИЛОВ, Н. Є. ХРИСТЕНКО, Н. В. АНЦИФЕРОВА, В. А. КАЛЮЖНИЙ

Визначено клініко-лабораторні особливості гострих гнійних та серозних менингітів. Оцінено як показники рутинних лабораторних аналізів, так і біохімічні показники, рівень кортизолу цереброспінальної рідини хворих на гострі менингококові та ентеровірусні менингіти у динаміці захворювання. Показано, що рівень кортизолу, лактату, холінестерази ліквору може бути використано для оцінки тяжкості і прогнозу захворювання.

Ключові слова: менингококовий і ентеровірусний менингіти, біохімічні показники цереброспінальної рідини, рання діагностика.

BIOCHEMICAL INDICATORS OF CEREBROSPINAL FLUID IN PATIENTS WITH ACUTE MENINGOCOCCAL AND ENTEROVIRAL MENINGITIS

V. M. KOZKO, A. V. SOKHAN, Ya. V. ZOTS, A. E. KONONENKO, V. V. PAVLOV,
A. V. GAVRYLOV, N. Ye. KHRISTENKO, N. V. ANTSEYFEROVA, V. A. KALIUZHNYYI

Clinical and laboratory features of acute purulent and serous meningitis were determined. Both the indicators of routine laboratory tests and biochemical parameters, cortisol level in the cerebrospinal

fluid in patients with acute meningococcal and enteroviral meningitis in the course of the disease were evaluated. The CSF level of cortisol, lactate, and cholinesterase can be used to assess the severity and prognosis of the disease.

Key words: meningococcal and enteroviral meningitis, biochemical parameters of cerebrospinal fluid, early diagnosis.

Поступила 02.04.2015
