

УДК 616.831.9-002-008.8-078:577.175.44.083.3

Козько В.Н.¹, Сохань А.В.¹, Бурма Я.И.¹, Юрко К.В.¹, Павлов В.В.², Маркуш Л.И.²¹ Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина² Областная клиническая инфекционная больница, Харьков, УкраинаKozko V.¹, Sokhan A.¹, Burma Y.¹, Yurko K.¹, Pavlov V.², Markush L.²¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine² Kharkiv Regional Infectious Diseases Hospital, Kharkiv, Ukraine

Диагностическая ценность уровня гормонов щитовидной железы в спинномозговой жидкости пациентов с бактериальным и вирусным менингитом

Diagnostic value of thyroid hormones level in cerebrospinal fluid of patients with bacterial and virus meningitis

Резюме

Диагностическая и прогностическая роль уровней гормонов щитовидной железы в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) доказана при различных заболеваниях ЦНС, таких как субарахноидальное кровоизлияние, печеночная энцефалопатия, инфекции ЦНС у детей, деменция.

Цель исследования – оценка диагностической и прогностической ценности тиреотропного гормона (ТТГ), общего тироксина (Т4), 3,5,3'-трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (Т4св), свободного 3,5,3'-трийодтиронина (Т3св) в ЦСЖ пациентов с острым бактериальным и вирусным менингитом.

Материалы и методы. Проанализирован 171 случай острого бактериального и вирусного менингита. Уровни гормонов в ЦСЖ определялись при поступлении в стационар и через 10–12 дней лечения. Анализ концентраций гормонов проводили с использованием метода ELISA.

Результаты. У пациентов с бактериальными нейроинфекциями наблюдалось увеличение уровня Т3св, Т4св с уменьшением уровня ТТГ ($p < 0,05$), особенно эти изменения были выражены у пациентов с менингококковой инфекцией. У пациентов с вирусными нейроинфекциями наблюдалось значительное снижение уровня Т3св и Т4св при тяжелом течении заболевания. Наиболее выраженное снижение уровня гормонов щитовидной железы наблюдалось у пациентов с летальным исходом заболевания ($p < 0,001$).

Вывод. Полученные данные подтверждают диагностическое значение гормонов щитовидной железы в ЦСЖ и позволяют использовать их оценку тяжести нейроинфекции, прогноза неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: менингит, ЦСЖ, тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин.

Abstract

The diagnostic and prognostic role of thyroid hormones in CSF has proved in various CNS diseases, such as subarachnoidal hemorrhage, hepatic encephalopathy, CNS infections in children, dementia.

Objectives. The present study was aimed to evaluate the diagnostic and prognostic value of TSH, total thyroxin (T4), total 3,5,3'-triiodothyronine (T3), free thyroxine (fT4), free 3,5,3'-triiodothyronine (fT3) levels in CSF of patients with acute bacterial and virus meningitis.

Methods. 171 cases of acute bacterial and virus meningitis were analyzed. Levels of hormones in CSF were identified on admission and after 10–12 days of treatment. Analysis of hormones concentrations was performed using an ELISA method.

Results. In patients with bacterial neuroinfections, we observed increase of the level of fT3, fT4 with a decrease of the TSH level ($p < 0,05$), especially these changes were expressed in patients with meningococcal infection. In patients with virus neuroinfections, significant decrease in the level of fT3 and fT4 in patients with severe course, was observed on the contrary. The most pronounced decrease of thyroid hormones level was observed in non-surviving patients ($p < 0,001$).

Conclusion. The received data allow to use the determination of thyroid hormones level in CSF to assess the severity of neuroinfection, the prognosis of an unfavorable outcome.

Keywords: meningitis, CSF, TSH, triiodothyronine, thyroxin.

■ ВВЕДЕНИЕ

Нейроинфекции являются глобальной проблемой и важной причиной заболеваемости и смертности [1, 2].

Анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с определением содержания общего белка, лейкоцитов, лактата, хлоридов и глюкозы является основой скрининговой диагностики нейроинфекций и позволяет определить наличие воспаления мозговых оболочек. Однако эти показатели не позволяют определить степень повреждения головного мозга и прогнозировать течение заболевания [1–7].

Известно, что содержание различных веществ, в том числе тех, которые оказывают токсическое воздействие на клетки центральной нервной системы (ЦНС), увеличивается в ЦНС в процессе нейроинфекции в результате повреждения функций и нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера [8–11].

Гормоны щитовидной железы являются важными регуляторами развития мозга и воздействие этих гормонов на развитие плода в течение более чем нескольких дней может привести к необратимому повреждению головного мозга. Учитывая, что гормоны щитовидной железы являются важным компонентом регуляции метаболизма и функции всех клеток человека, включая клетки мозга, изменение содержания гормона щитовидной железы в ЦСЖ может иметь важное диагностическое значение. Так, например, доказано выраженное влияние гормонов щитовидной железы на формирование мозга у плода и регуляцию активности мозга у взрослых [12–14]. В настоящее время диагностическая и прогностическая роль гормонов щитовидной железы доказана при различных заболеваниях ЦНС, таких как субарахноидальное кровоизлияние, печеночная энцефалопатия, инфекции ЦНС у детей, деменция [15–18]. Кроме того, гипотиреоз у взрослых связан с серьезными интеллектуальными дефектами, аномальным поведением, нарушением тонких моторных навыков, спастическими нарушениями и глухотой [19]. Однако недостаточными являются данные об изменении гормонов щитовидной железы в ЦСЖ у взрослых пациентов с острыми инфекциями ЦНС.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить диагностическую и прогностическую ценность тиреотропного гормона (ТТГ), общего тироксина (Т4), общего 3,5,3'-трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (свТ4), свободного 3,5,3'-трийодтиронина (свТ3) в ЦСЖ у пациентов с острым бактериальным и вирусным менингитом, менингоэнцефалитом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Потенциальные участники исследования находились на лечении в Харьковской областной клинической инфекционной больнице (Харьков, Украина). Работа велась в соответствии с Хельсинкской декларацией. Период исследования (2012–2016 гг.) был утвержден местным комитетом по этике Харьковского национального медицинского университета, Харьков, Украина. Информированное согласие было получено от пациентов, чтобы использовать их биологические образцы и клинические данные для исследовательских целей. Включение пациентов в исследовательскую программу проводилось с использованием критериев отбора. Критерии включения: клинические симптомы, характерные для острого менингита или менингоэнцефалита, этиологические подтверждения причин заболевания бактериологическими методами или ПЦР ЦСЖ, возраст пациентов от 18 до 65 лет, добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Пациенты были исключены в следующих случаях: наличие пороков развития щитовидной железы, заболевания щитовидной железы в анамнезе, ВИЧ-инфекции, новообразования.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от этиологии и тяжести заболевания. Проанализирован 171 случай этиологически подтвержденных острых бактериальных и вирусных менингитов, менингоэнцефалитов. ЦСЖ аспирировали с помощью люмбальной пункции. Выполнение люмбальной пункции проводили в соответствии со стандартными протоколами диагностики и лечения пациентов с признаками менингита. Пациенты, участвующие в исследовании, не подвергались дополнительным инвазивным процедурам. Образцы ЦСЖ сразу охлаждали при -20°C до проведения анализов. Уровни ТТГ, Т3, свТ3, Т4, свТ4 в ЦСЖ были определены в первые 24 часа после госпитализации и через 10–12 дней лечения. Анализ концентраций ТТГ, Т3, свТ3, Т4, свТ4 в ЦСЖ проводили с использованием твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов производства фирмы «ХЕМА» (Российская Федерация) в центральной научно-исследовательской лаборатории Харьковского национального медицинского университета. Все данные были статистически проанализированы с использованием программ BioStatPro AnalystSoft Inc. и Microsoft Excel. Различия в значениях определяемых показателей оценивались с использованием теста Манна – Уитни (U-тест). Значение $p < 0,05$ оценивалось как достоверное.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования в Областной клинической инфекционной больнице г. Харькова на лечении находилось 346 пациентов с острыми инфекционными заболеваниями ЦНС. Из них был отобран

171 пациент с подтвержденной этиологией заболевания. Среди них – 36 (21,05%) пациентов с менингококковой инфекцией, 43 (25,15%) пациента с пневмококковой инфекцией, 20 (11,70%) пациентов с вирусом простого герпеса 1, 2-го типов (ВПГ 1, 2), 19 (11,11%) с инфекцией Эпштейна – Барр (ЭБВ), 15 (8,77%) с варицелла-зостер (ВЗВ), 14 (8,19%) с вирусом герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) и 24 (14,03%) пациента с энтеровирусным менингитом. Средний возраст пациентов с бактериальными нейроинфекциями был значительно выше, чем в группах с вирусными нейроинфекциями ($p < 0,01$). Наибольший возраст наблюдался у пациентов с пневмококковым менингитом – $47,82 \pm 14,15$ года, самый молодой – у пациентов с энтеровирусным менингитом – $24,05 \pm 5,72$ ($p < 0,001$) (табл. 1). Количество женщин и мужчин было одинаковым почти во всех группах, однако среди пациентов с ВПГ 1, 2-го типов женщины значительно преобладали – 16 (80%) из 20 случаев. Наиболее тяжело заболевание протекало у пациентов с бактериальными нейроинфекциями, где тяжелое течение заболевания наблюдалось почти у 76% пациентов (табл. 1).

У всех пациентов с бактериальным менингитом тяжесть состояния была связана с развитием симптомов отека мозга, нарушением сознания и очаговыми неврологическими симптомами. У пациентов с вирусными нейроинфекциями чаще встречались симптомы очаговых поражений головного мозга в виде пареза, паралича и когнитивных нарушений. Заболевание средней тяжести наблюдалось у 11 (30,56%) пациентов с менингококковой инфекцией; 10 (23,26%) с пневмококковой инфекцией; 15 (75%) с ВПГ 1, 2; 10 (52,63%) с ЭБВ; 8 (72,73%) с ВЗВ; 9 (64,29%) с ВГЧ-6 и 24 (100%) с энтеровирусной этиологией заболевания. Самая высокая смертность наблюдалась у пациентов с пневмококковой (18,60%) и менингококковой (8,33%) нейроинфекциями (табл. 1). Летальный исход у пациентов с бактериальным процессом наступал на 1–8-й день лечения, при вирусных нейроинфекциях – на 5–14-й день лечения.

Уровни гормонов ТТГ, Т3, свТ3, Т4, свТ4 в ЦСЖ пациентов со средне-тяжелыми менингитами в первый день лечения приведены в табл. 2. Уровни тиреоидных гормонов у пациентов с тяжелым течением

Таблица 1
Общая характеристика групп пациентов

| Показатели | Менингококковый менингит, n=36 | Пневмококковый менингит, n=43 | ВПГ 1,2 менингит, n=20 | ЭБВ менингит, n=19 | ВЗВ менингит, n=15 | ВГЧ-6 менингит, n=14 | Энтеровирусный менингит, n=24 |
|--|--------------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------|--------------------|----------------------|-------------------------------|
| Возраст (среднее \pm стандартное отклонение) | 40,28 \pm 14,78 | 47,82 \pm 14,15 | 35,47 \pm 14,71 | 36,43 \pm 16,09 | 38,27 \pm 18,24 | 31,69 \pm 13,03 | 24,05 \pm 5,72 |
| Мужчины, n/% | 19/52,78 | 20/46,51 | 4/20,00 | 7/36,84 | 9/60,00 | 8/57,14 | 13/54,17 |
| Женщины, n/% | 17/47,22 | 23/53,49 | 16/80,00 | 12/63,16 | 6/40,00 | 6/42,86 | 11/45,83 |
| Средней тяжести, n/% | 11/30,56 | 10/23,26 | 15/75,0 | 10/52,63 | 11/73,33 | 9/64,29 | 24/100 |
| Тяжелое течение/менингоэнцефалит, n/% | 25/69,44 | 33/76,74 | 5/25,00 | 9/47,37 | 4/26,67 | 5/35,71 | 0/ |
| Умершие, n/% | 3/8,33 | 8/18,60 | 1/5,00 | 2/10,53 | 1/6,67 | 1/7,14 | 0/ |

заболевания – в табл. 3. Уровни тиреоидных гормонов в ЦСЖ пациентов на 10–12-й день лечения приведены в табл. 4 и 5.

Полученные данные показывают зависимость уровней тиреоидных гормонов как от этиологии, так и от тяжести заболевания. Наиболее значительные изменения были выявлены у пациентов с тяжелым течением и у умерших лиц.

Среди менингитов средней тяжести на первый день лечения уровень ТТГ был значительно ниже ($p < 0,05$) у пациентов с менингококковой инфекцией по сравнению с менингитом другой этиологии. У пациентов с тяжелым течением уровень ТТГ был значительно ниже ($p < 0,01$) при вирусных менингитах, чем при бактериальных, самые низкие уровни были обнаружены у пациентов с тяжелыми ВГЧ и ВГЧ-6 менингоэнцефалитами ($p < 0,001$). На первый день лечения у пациентов с менингококковой инфекцией в ЦСЖ уровень Т4 был ниже ($p < 0,01$), а свТ4 был

Таблица 2
Уровни тиреоидных гормонов в ЦСЖ пациентов с нейроинфекцией средней тяжести в первые 24 часа лечения, Ме (Q25:Q75)

| Этиология нейроинфекции | ТТГ мМе/л | Т4 нмоль/л | Свободный Т4 пмоль/л | Т3 нмоль/л | Свободный Т3 пмоль/л |
|-------------------------|---------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Менингококковая, n=11 | 2,98 (2,54:3,76) | 46,45 (41,03:54,80) | 44,12 (41,91:46,32) | 16,09 (15,00:16,43) | 12,54 (12,18:13,23) |
| Пневмококковая, n=10 | 4,05 (2,97:4,12) | 51,67 (47,88:66,06) | 30,32 (29,04:31,47) | 17,00 (16,56:17,20) | 16,39 (16,03:16,93) |
| ВГЧ 1, 2, n=15 | 4,05 (2,90:4,47) | 49,37 (41,54:62,85) | 30,39 (27,17:35,17) | 16,54 (16,10:17,51) | 16,11 (15,28:17,43) |
| ЭБВ, n=10 | 3,56 (3,21:3,65) | 55,72 (54,41:56,03) | 30,23 (23,65:35,17) | 17,42 (17,15:17,80) | 15,74 (15,23:17,34) |
| ВЗВ, n=11 | 3,87 (3,38:4,36) | 52,05 (48,98:58,60) | 25,34 (24,90:28,13) | 17,08 (16,98:17,24) | 14,83 (14,30:14,97) |
| ВГЧ-6, n=9 | 3,37 (2,86:3,74) | 45,71 (45,18:46,33) | 26,73 (25,11:30,59) | 15,87 (15,20:16,07) | 16,27 (15,23:16,91) |
| Энтеровирусная, n=24 | 3,78 (3,21:4,01) | 58,21 (54,40:59,16) | 27,65 (26,18:31,36) | 16,82 (16,67:16,91) | 15,98 (15,15:17,19) |

Таблица 3
Уровни тиреоидных гормонов в ЦСЖ пациентов с тяжелыми нейроинфекциями в первые 24 часа лечения, Ме (Q25:Q75)

| Этиология нейроинфекции | ТТГ мМе/л | Т4 нмоль/л | Свободный Т4 пмоль/л | Т3 нмоль/л | Свободный Т3 пмоль/л |
|-------------------------|---------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Менингококковая, n=25 | 4,46 (3,29:6,02) | 61,80 (54,76:69,45) | 54,12 (39,40:70,25) | 16,51 (15,60:17,78) | 15,10 (14,01:16,20) |
| Пневмококковая, n=33 | 4,53 (3,22:5,27) | 49,32 (41,39:52,81) | 43,82 (35,57:51,34) | 16,34 (8,17:16,83) | 17,96 (16,96:18,92) |
| ВГЧ 1, 2, n=5 | 3,02 (2,87:3,31) | 48,32 (46,32:48,43) | 23,08 (21,98:23,68) | 18,87 (17,34:19,52) | 11,98 (11,78:12,98) |
| ЭБВ, n=9 | 4,06 (3,80:4,67) | 41,67 (41,07:45,72) | 28,34 (26,72:28,95) | 16,03 (15,76:16,36) | 15,28 (14,65:15,87) |
| ВГЧ-6, n=5 | 2,87 (2,81:3,03) | 50,66 (49,11:51,07) | 29,02 (28,63:29,65) | 17,17 (16,97:17,29) | 12,78 (12,76:13,64) |

Таблица 4
Уровни тиреоидных гормонов в ЦСЖ пациентов с нейроинфекцией средней тяжести на 10–12-й день лечения, Ме (Q25:Q75)

| Этиология нейроинфекции | ТТГ мМе/л | T4 нмоль/л | Свободный T4 пмоль/л | T3 нмоль/л | Свободный T3 пмоль/л |
|-------------------------|---------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|
| Менингококковая, n=11 | 3,65 (2,87:3,92) | 58,16 (53,86:72,60) | 26,11 (24,96:27,34) | 16,85 (16,43:17,34) | 13,96 (13,57:14,11) |
| Пневмококковая, n=10 | 3,16 (2,00:3,40) | 70,54 (67,72:71,40) | 22,71 (21,87:24,11) | 16,44 (16,18:17,36) | 13,76 (13,05:14,10) |
| ВГЧ 1, 2, n=15 | 3,62 (3,43:3,94) | 56,54 (54,11:62,32) | 28,65 (28,30:29,12) | 16,39 (15,98:17,23) | 12,76 (12,65:13,32) |
| ЭБВ, n=10 | 2,96 (2,67:3,87) | 61,89 (59,17:63,63) | 22,73 (22,13:23,45) | 17,04 (16,55:17,45) | 13,96 (12,98:14,65) |
| ВЗВ, n=11 | 5,95 (4,88:6,41) | 58,04 (53,38:66,07) | 29,13 (28,37:30,90) | 16,06 (15,27:16,71) | 15,37 (14,71:16,12) |
| ВГЧ-6, n=9 | 3,23 (2,87:3,56) | 57,27 (54,34:62,39) | 23,41 (21,05:25,57) | 16,11 (15,31:16,87) | 14,58 (13,98:15,86) |
| Энтеровирусная, n=24 | 3,21 (2,82:3,65) | 56,13 (54,29:57,27) | 27,65 (26,18:31,36) | 16,63 (16,02:17,23) | 14,26 (13,65:15,03) |

Таблица 5
Уровни тиреоидных гормонов в ЦСЖ пациентов с тяжелыми нейроинфекциями на 10–12-й день лечения, Ме (Q25:Q75)

| Этиология нейроинфекции | ТТГ мМе/л | T4 нмоль/л | Свободный T4 пмоль/л | T3 нмоль/л | Свободный T3 пмоль/л |
|-------------------------|---------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|
| Менингококковая, n=22 | 2,67 (2,49:4,27) | 54,28 (48,85:57,25) | 29,59 (24,75:32,06) | 17,12 (16,28:17,89) | 13,23 (12,58:14,14) |
| Пневмококковая, n=25 | 4,67 (3,94:5,12) | 52,68 (51,52:55,82) | 29,05 (21,78:30,23) | 17,09 (16,59:17,31) | 13,11 (12,87:14,11) |
| ВГЧ 1, 2, n=5 | 3,89 (3,87:3,91) | 51,79 (48,32:54,13) | 30,28 (23,57:33,12) | 17,34 (15,87:18,35) | 14,03 (12,90:14,78) |
| ЭБВ, n=7 | 2,91 (2,86:3,12) | 50,87 (44,91:57,25) | 36,21 (27,21:40,54) | 16,53 (16,32:16,79) | 15,01 (14,35:15,50) |
| ВГЧ-6, n=5 | 2,47 (2,44:2,67) | 53,24 (51,45:60,15) | 27,09 (25,98:27,98) | 17,36 (17,06:17,46) | 14,56 (14,09:15,21) |

выше ($p < 0,01$), чем у пациентов с пневмококковым менингитом. При вирусных инфекциях уровень свТ4 был выше в случае ВПГ и ЭБВ нейроинфекции ($p < 0,05$). Уровень свТ3 был достоверно ниже ($p < 0,05$) у пациентов с менингококковой инфекцией по сравнению с пневмококковыми и вирусными нейроинфекциями (табл. 2). У пациентов с тяжелым течением нейроинфекции в первый день лечения уровень тиреоидных гормонов изменялся в разных направлениях. Если в бактериальных менингитах уровни ТТГ, T4, свТ4 и свТ3 были значительно выше, чем у пациентов средней тяжести, то при герпес-вирусных инфекциях в большинстве случаев уровни гормонов были ниже по сравнению со средней тяжестью заболевания (табл. 2).

У умерших пациентов ($n=15$) уровень ТТГ составил 5,57 (5,23:5,83) мМЕ/л, уровень свТ4 составил 36,50 (35,46:38,21) пмоль/л и уровень свТ3 составил 18,98 (18,3:19,76) пмоль/л, что было значительно ($p < 0,01$) выше по сравнению со всеми выжившими пациентами. Уровень T3 у

выживших был ниже по сравнению со всеми оставшимися в живых пациентами – 7,26 (6,90:8,96) ($p < 0,001$).

На 10–12-й день лечения уровни определяемых гормонов нормализовались, однако также зависели от этиологии и тяжести заболевания (см. табл. 4 и 5).

Нами был проведен анализ соотношения Т3/Т4 и свТ3/свТ4 в ЦСЖ пациентов. Следует отметить, что при тяжелых вирусных и бактериальных нейроинфекциях в первый день лечения соотношение свТ3/свТ4 было ниже, чем при менингитах средней тяжести. Особенно низкий коэффициент наблюдался у пациентов с менингококковым менингитом ($p < 0,001$). В то же время наиболее низкое соотношение Т3/Т4 ($p < 0,0001$) было у умерших пациентов.

Изменение уровня гормонов щитовидной железы в тканях ЦНС у пациентов с острыми нейроинфекциями, по-видимому, способствует нарушению метаболизма и функции клеток нервной системы, что способствует тяжелым осложнениям и даже летальному исходу болезни.

Полученные данные показали, что в процессе развития острой нейроинфекции уровни гормонов щитовидной железы достоверно зависят как от этиологии, так и от тяжести заболевания. В целом у пациентов с бактериальными нейроинфекциями наблюдалось увеличение уровня гормонов щитовидной железы, включая свободные Т3, Т4 с уменьшением уровня ТТГ, особенно эти изменения выражались у пациентов с менингококковой инфекцией. Эти различия могут быть связаны с различиями в патогенезе бактериального и вирусного повреждения ЦНС.

Механизм увеличения уровня гормонов щитовидной железы в ЦСЖ у пациентов с нейроинфекциями не совсем ясен. Это может быть связано с повреждением сосудов микроциркуляторного русла головного мозга, с увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера, что способствует увеличению передачи тиреоидных гормонов из крови в ткань ЦНС [22, 23].

Распределение Na⁺ и K⁺ внутри клетки и во внеклеточном пространстве коррелирует с уровнем гормонов щитовидной железы. Увеличение уровня Т4 или Т3 сопровождается увеличением уровня Na⁺ внутри клетки и высвобождением некоторых ионов K⁺ из клетки. Такое изменение распределения Na⁺ и K⁺ приводит к уменьшению порога возбудимости нервных клеток и, возможно, является одной из причин увеличения общей возбудимости тканей головного мозга при гипертиреозе [12, 13, 15, 16, 20, 21]. При нейроинфекциях этот процесс может также способствовать отеку головного мозга.

Гормоны щитовидной железы оказывают влияние на интенсивность дыхания тканей и, таким образом, количество производства энергии в клетках нервной ткани [12, 13]. Высокий уровень гормонов щитовидной железы помогает ускорить обмен веществ и увеличить потребность в кислороде клеток мозга. В условиях гипоксии, характерных для бактериальных нейроинфекций, данный эффект оказывает неблагоприятное действие, усугубляя ишемические события в тканях ЦНС. В это время у пациентов с вирусными нейроинфекциями наблюдалось снижение уровня гормонов щитовидной железы, особенно свободных Т3 и Т4 у пациентов с тяжелым течением. Скорее всего это связано с нарушением системы транспорта тиреоидных гормонов на фоне нарушений

проницаемости эндотелия сосудов головного мозга, характерных для вирусных инфекций ЦНС, так что свТ3 и свТ4 в ЦСЖ значительно уменьшаются. В этой ситуации мозговые клетки снижают скорость метаболизма, что нарушает их функцию, но и уменьшает воздействие гипоксии [17]. С прогрессированием тяжести инфекций ЦНС наблюдается тенденция к падению общего уровня Т4 [17, 23–27].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменение уровней гормонов щитовидной железы в ЦСЖ у пациентов с менингитом, менингоэнцефалитом является важным патогенетическим процессом, который способствует метаболическим и функциональным нарушениям в клетках головного мозга.

Наши данные показывают, что наиболее выраженное снижение уровней гормонов щитовидной железы, в частности Т3 и Т3/Т4, наблюдалось у пациентов с летальным исходом заболевания ($p < 0,001$). Уровень ТТГ не зависел от степени тяжести болезни. Такие изменения наблюдались у умерших пациентов как с вирусными, так и с бактериальными нейроинфекциями. Полученные данные позволяют рекомендовать использовать определение уровней гормонов щитовидной железы в ЦСЖ для оценки тяжести нейроинфекции, прогноза неблагоприятного исхода и индивидуальной коррекции терапии пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Krcméry V, Fedor-Freyberg PG. (2007) Neuroinfections in developed versus developing countries. *Neuro Endocrinol Lett*, 28((suppl. 2)):5–6.
2. Shears P. (2007) Poverty and infection in developing world: healthcare-related infections and infection control in the tropics. *J Hosp Infect.*, 67:217–24. 10.1016/j.jhin.2007.08.016.
3. Arda B., O.R. Sipahi, S. Atalay. (2008) Pooled analysis of 2,408 cases of acute adult purulent meningitis from Turkey. *Med. Princ. Pract.*, vol. 17 (1), pp. 76–79.
4. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. (2010) Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(3):467–492. doi:10.1128/CMR.00070-09.
5. Nudelman Y. (2009) Bacterial meningitis: epidemiology, pathogenesis and management update. *Drugs*, vol. 69, no 18, pp. 2577–2596.
6. Lee B.E. and Davies H.D. (2007) Aseptic meningitis. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 20:272–277.
7. Nguyen T Huy, Nguyen TH Thao, Doan TN Diep, Mihoko Kikuchi (2010) Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care*, 14(6):R240.
8. De Luca LA Jr, Menani JV, Johnson AK. (2014) *Neurobiology of Body Fluid Homeostasis: Transduction and Integration*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis.
9. Hladky SB, Barrand MA. (2016) Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. *Fluids and Barriers of the CNS*, 13:19. doi:10.1186/s12987-016-0040-3.
10. Saunders NR, Dziegielewska KM, Møllgård K, Habgood MD (2015) Markers for blood-brain barrier integrity: how appropriate is Evans blue in the twenty-first century and what are the alternatives? *Frontiers in Neuroscience*, 9:385. doi:10.3389/fnins.2015.00385.

11. Zlokovic BV (2010) Neurodegeneration and the neurovascular unit. *Nat Med*, 16:1370–1371.
12. Peter Laurberg (2009) Thyroid function: Thyroid hormones, iodine and the brain – an important concern. *Nature Reviews Endocrinology*, 5:475–476. doi:10.1038/nrendo.2009.155.
13. Delange FM, Braverman LE, Utiger RD (1996) *Endemic cretinism. Werner and Ingbar's the thyroid*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, pp. 756–767.
14. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. (2004) Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*, 151(suppl. 3):25–37.
15. Laurberg P. (2009) Thyroid function: thyroid hormones, iodine and the brain-an important concern. *Nat Rev Endocrinol.*, 5:475–610. doi: 1038/nrendo.2009.155.
16. Heuer H. (2007) The importance of thyroid hormone transporters for brain development and function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 21:265–7610.1016/j.beem.2007.03.003.
17. Fuyong Jiao, Xiaoyan Zhang, Taomin Bai, Jing Lin, Wei Cui, Bingweng Liu. (2011) Clinical evaluation of the function of hypothalamo-pituitary-thyroid axis in children with central nervous system infections. *Ital J Pediatr*, 37:11. 2011. doi: 10.1186/1824-7288-37-11.
18. Plikat K, Langgartner J, Buettner R. (2007) Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. *Metabolism*, 56:239–244. doi: 10.1016/j.metabol.2006.09.020.
19. DeLong GR, Stanbury JB, Fierro-Benitez R. (1985) Neurological signs in congenital iodine-deficiency disorder (endemic cretinism). *Dev Med Child Neurol*, 27:317–2410. doi: 1111/j.1469-8749.1985.tb04542.x.
20. Berbel P, Obregon MJ, Bernal J, Rey FED, Escobar GMD (2007) Iodine supplementation during pregnancy: a public health challenge. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 18(9):338–343.
21. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ. (2010) Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(9):4227–4234.
22. Yildizdas D, Onenli-Mungan N, Yapicioglu H, Topaloglu AK, Sert-demir Y, Yuksel B. (2004) Thyroid hormone levels and their relationship to survival in children with bacterial sepsis and septic shock. *J Pediatr Endocrinol Metab.*, 17:1435–1442.
23. Kelly GS. (2000) Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. *Altern Med Rev.*, 5:306–333.
24. Zargar AH, Ganie MA, Masoodi SR, Laway BA, Bashir MI, Wani AI, Salahuddin M. (2004) Prevalence and pattern of sick euthyroid syndrome in acute and chronic non-thyroidal illness: its relationship with severity and outcome of the disorder. *J Assoc Physicians India*, 52:27–31.
25. Miguel Bayarri V, Borrás Palle S, Murcia Llacer B, Sancho Chinesta S, Malaga Lopez A, Sola Izquierdo E, Perez Bermudez B, Hernandez Mijares A. (2001) Prevalence and prognosis significance of euthyroid sick syndrome in critical illness. *Rev Clin Esp.*, 201:572–574.
26. Chinga-Alayo E, Villena J, Evans AT, Zimic M. (2005) Thyroid hormone levels improve the prediction of mortality among patients admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.*, 31:1356–1361. doi: 10.1007/s00134-005-2719-9.

Поступила/Received: 04.06.2018
Контакты/Contacts: antonsokhan@gmail.com