

Состояние гормонального профиля в сыворотке крови у больных острыми бактериальными менингитами

Козько В.Н., Зоц Я.В., Соломенник А.О., Сохань А.В., Гаврилов А.В., Гарбуз Д.М.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Kozko V.N., Zots Ya.V., Solomennik A.O., Sokhan A.V., Gavrilov A.V., Garbuz D.M.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The state of the hormonal profile in the serum of patients with acute bacterial meningitis

Резюме. В ходе исследования проведена оценка значения уровней аденокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), активности нейронспецифической эналазы (NSE) в сыворотке крови больных острыми бактериальными менингитами менингококковой и пневмококковой этиологии средней, тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести. С этой целью были обследованы 66 больных с диагнозом острого бактериального менингита, у которых выявлено повышение данных показателей в сыворотке крови. Некоторые из них зависели от степени тяжести, а некоторые – от этиологии заболевания, что может быть использовано для оценки степени тяжести, дифференциальной диагностики острых бактериальных менингитов, а также прогноза исхода заболевания.

Ключевые слова: острые бактериальные менингиты, аденокортикотропный гормон, кортизол, тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин, нейронспецифическая эналаза.

Медицинские новости. – 2018. – №11. – С.

Summary. The study was designed to assess levels of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol, thyroid-stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3), thyroxine (T4) and activity of neuron-specific enolase (NSE) in blood serum of patients with acute bacterial meningitis moderate, severe and very severe of meningococcal and pneumococcal etiology. 66 patients with acute bacterial meningitis were examined. Elevation of the parameters, mentioned above, was found in blood serum. Some of them depended on the severity, - whereas the others depended on the etiology, what might be used for evaluation of severity, differential diagnosis, and prognosis of meningitis.

Keywords: acute bacterial meningitis, adrenocorticotrophic hormone, cortisol, thyroid-stimulating hormone, triiodothyronine, thyroxine, neuron-specific enolase.

Meditsinskie novosti. – 2018. - №11. – P.

Проблема острых бактериальных менингитов, несмотря на достаточно длительную историю их изучения, и в настоящее время не утратила своего клинко-эпидемиологического значения как во всем мире, так и в Украине [9–11]. Данная патология занимает ведущее место в структуре нейроинфекций, а по тяжести течения остается даже на современном этапе потенциально смертельной [7].

Проведенные исследования показали, что в последнее время острые бактериальные менингиты в мире случаются преимущественно в виде спорадических случаев, иногда – эпидемий (преимущественно менингиты, обусловленные менингококком). Заболеваемость острыми бактериальными менингитами менингококковой этиологии колеблется от 0,3 до 14 случаев на 100 тысяч населения в зависимости от региона [12]. В Украине этот показатель является достаточно высоким и составляет 8–10 случаев на 100 тысяч населения страны.

Течение и последствия инфекционных болезней, в частности нейроин-

фекций, по мнению Т.Н. Малюгиной и И.С. Захаровой (2016) зависит не только от состояния гуморального и клеточного звена иммунитета, но и от реактивности самого организма, возникновения адаптационных реакций, активации системы «гипоталамус – гипофиз – корковое вещество надпочечников» [8], а также состояния гипофизарно-тиреоидной системы [1–4]. Известно, что они могут сопровождаться возникновением дисбаланса гормонов стресса и синдромом псевдодисфункции щитовидной железы [3, 4, 13]. Последняя вовлекается в процесс при разных неспецифических состояниях (воспаления, травма, неопластический процесс), в случае энергетической недостаточности и особенно инфекционных заболеваний при отсутствии патологии непосредственно самой щитовидной железы [1, 2]. Такие изменения объединяют термином «синдром нетиреоидной патологии» [1], что отражает похожие реакции, которые происходят в гипофизарно-тиреоидной системе и характеризуются снижением уровня тиреоидных гормонов в крови [2].

АКТГ является гормоном аденогипофиза и регулирует продукцию стероидных гормонов коры надпочечников. Секретция АКТГ увеличивается во время воздействия на организм стрессовых факторов, контролируется уровнем кортизола по принципу обратной связи [6, 8, 14]. Именно кортизол, физиологическое повышение концентрации которого в сыворотке крови, происходящее вследствие активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, является жизненно необходимым в условиях стресса [8]. Однако избыточное высвобождение или длительное влияние высоких концентраций кортизола может приводить к негативному влиянию на ткани головного мозга (в частности, на гиппокамп и кору лобной доли), где регистрируется повышенное содержание кортикоидных рецепторов, и, соответственно, неблагоприятных последствий [8, 14]. При проведении экспериментальных исследований было установлено, что кортизол снижает жизнеспособность нейронов во время действия на них ток-

сических продуктов обмена в условиях гипоксии, ишемии [15].

Одним из маркеров поражения головного мозга при разных патологических состояниях является фермент – нейронспецифическая энолаза (NSE) [5]. Есть основания считать, что определение NSE в качестве маркера поражения вещества головного мозга будет способствовать повышению точности диагностики и прогнозирования течения острых бактериальных менингитов различной этиологии.

Цель исследования – оценка содержания АКТГ, кортизола, ТТГ, свободного Т3, свободного Т4, NSE в сыворотке крови больных острыми бактериальными менингитами в зависимости от степени тяжести и этиологии заболевания.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 66 пациентов с диагнозом острого бактериального менингита. Среди обследуемых было 32 (48,5%) мужчины, 34 (51,5%) женщины. Средний возраст больных составил $44,73 \pm 1,65$ года. Диагноз был установлен на основании клинко-биохимического исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), которое дало возможность выявить нейтрофильный цитоз, значения которого колебались в пределах от 98 до 19 440 клеток в 1 мкл. На основании бактериологического и молекулярно-генетического (полимеразная цепная реакция) исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) 33 (50%) пациентам была установлена менингококковая этиология менингита, 33 (50%) – пневмококковая. Средняя степень тяжести болезни диагностировали в 26 (39,4%) случаях, тяжелую степень тяжести – в 40 (60,6%) случаях. Контрольную группу составили 25 здоровых доноров. Группу I составили пациенты с острым бактериальным менингитом, обусловленным менингококком, группу II – пациенты с пневмококковой этиологией острого бактериального менингита.

Содержание АКТГ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-системы фирмы Biomerica (США), содержание кортизола, ТТГ, Т3, Т4, NSE – методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-системы фирмы ХЕМА (Россия). Полученные результаты обрабатывали методом

вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и критерия согласия χ^2 Пирсона, в частности для малых выборок.

Результаты и обсуждение

В остром периоде бактериальных менингитов наблюдались следующие симптомы: повышение температуры тела, головная боль, интенсивность которой в динамике заболевания нарастала, тошнота, повторная рвота, а в тяжелых случаях – нарушение сознания. Головная боль на момент госпитализации наблюдалась у 60 (90,7%) пациентов, однако у 6 (9,2%) больных таковая отсутствовала. Тошнота сопровождала заболевание у 46 (69,2%) обследованных, повторная рвота – у 35 (53,1%). Температурная реакция регистрировалась у 65 (98,5%) человек. Ригидность затылочных мышц отмечалась у 65 (98,5%) больных, симптом Кернига – у 61 (92,3%) пациента. У 100% больных с тяжелым течением острых бактериальных менингитов заболевание сопровождалось нарушением сознания, которое трактовалось как отек-набухание головного мозга. Соответственно, все эти больные были

госпитализированы в отделение интенсивной терапии.

У обследованных наблюдалось повышение в сыворотке крови содержание кортизола, Т3 и активности NSE ($p < 0,001$).

Содержание АКТГ, ТТГ и Т4 в сыворотке крови больных острыми бактериальными менингитами не отличалось от контрольных значений ($p > 0,05$). Содержание кортизола, Т3 и активность NSE в сыворотке крови были повышены по сравнению с показателями в контрольной группе независимо от этиологии острого бактериального менингита (табл. 1).

У больных острыми бактериальными менингитами как менингококковой, так и пневмококковой этиологии содержание ТТГ и Т4 в сыворотке крови не отличалось от контрольных значений ($p > 0,05$).

Содержание АКТГ в сыворотке крови больных острыми бактериальными менингитами менингококковой этиологии не отличалось от нормального значения, а в группе больных острым бактериальным менингитом пневмококковой этиоло-

Таблица 1 Содержание показателей гормонального профиля и активности NSE в сыворотке крови больных острыми бактериальными менингитами в зависимости от этиологии ($M \pm m$)

Показатель	Группа больных		Контрольная группа	Достоверность
	I (n=33)	II (n=33)		
АКТГ, пг/мл	$19,48 \pm 1,72$	$12,83 \pm 1,36$	$16,94 \pm 1,0$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,02$ $p_3 < 0,01$
Кортизол, нмоль/л	$326,59 \pm 46,61$	$377,47 \pm 59,67$	$162,92 \pm 13,37$	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$
ТТГ, мМЕ/л	$2,28 \pm 0,28$	$2,26 \pm 0,33$	$1,81 \pm 0,18$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Т3, пмоль/л	$2,18 \pm 0,22$	$2,51 \pm 0,37$	$1,33 \pm 0,14$	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$
Т4, пмоль/л	$13,98 \pm 0,69$	$14,22 \pm 1,23$	$14,45 \pm 0,79$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
NSE, мкг/л	$17,51 \pm 1,23$	$15,23 \pm 1,71$	$6,27 \pm 0,51$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$

Примечание: p_1 – различие показателей у пациентов с острыми бактериальными менингитами менингококковой этиологии в сравнении с таковыми в контрольной группе; p_2 – различие показателей у пациентов с острыми бактериальными менингитами пневмококковой этиологии в сравнении с таковыми в контрольной группе; p_3 – различие показателей между группами больных острыми бактериальными менингитами.

гии – было снижено по сравнению с показателем в контрольной группе ($p < 0,02$) и группе больных острыми бактериальными менингитами менингококковой этиологии ($p < 0,01$).

Определение критерия согласия χ^2 Пирсона дало возможность установить, что содержание АКТГ в сыворотке крови, которое равно или выше 21 пг/мл, чаще встречается у больных острым бактериальным менингитом менингококковой этиологии по сравнению с уровнем у больных острым бактериальным менингитом пневмококковой этиологии ($\chi^2 = 5,65$; $p < 0,02$).

Содержание вышеперечисленных показателей в сыворотке крови больных острыми бактериальными менингитами в зависимости от тяжести болезни приведены в таблице 2.

Как у больных острыми бактериальными менингитами средней степени тяжести, так и у больных острыми бактериальными менингитами тяжелой степени тяжести, повышенным оказалось содержание кортизола по сравнению с контрольной группой, однако зависимость данного показателя от степени

тяжести не установлена. Содержание ТЗ в сыворотке крови было повышено только у больных острыми бактериальными менингитами тяжелой степени тяжести ($p < 0,01$). Разницы со стороны данного показателя между контрольной группой и группой больных острыми бактериальными менингитами средней степени тяжести, а также между группами больных острыми бактериальными менингитами средней степени тяжести и тяжелой степени тяжести не установлено ($p > 0,05$).

Обращает внимание тот факт, что активность NSE в сыворотке крови превышала контрольное значение как в группе больных острыми бактериальными менингитами средней степени тяжести, так и тяжелой степени тяжести ($p < 0,001$), причем данный показатель с достаточно высокой вероятностью зависел от степени тяжести болезни ($p < 0,01$). Активность NSE в сыворотке крови, значение которой равно или превышает 15 мкг/мл, соответствует тяжелой степени тяжести острого бактериального менингита ($\chi^2 = 4,87$; $p < 0,05$).

Содержание АКТГ и ТТГ в сыворотке крови больных острыми бактериальными менингитами менингококковой и пневмококковой этиологии средней степени тяжести и тяжелой степени тяжести не отличалось от контрольных значений ($p > 0,05$). Вместе с тем, у больных острым бактериальным менингитом пневмококковой этиологии крайне тяжелой степени тяжести содержание АКТГ в сыворотке крови было в пределах от 2,43 до 7,81 пг/мл и в среднем составило $5,11 \pm 1,09$ пг/мл, что было значительно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), и ниже, чем у больных острыми бактериальными менингитами пневмококковой этиологии средней и тяжелой степени тяжести ($p < 0,001$). Содержание АКТГ ниже 10 пг/мл соответствует крайне тяжелой степени тяжести острого бактериального менингита пневмококковой этиологии ($\chi^2 = 14,19$; $p < 0,001$).

Содержание кортизола и ТЗ в сыворотке крови больных острыми бактериальными менингитами как менингококковой, так и пневмококковой этиологии, было повышено по сравнению с контрольной группой независимо от степени тяжести болезни. У больных острыми бактериальными менингитами пневмококковой этиологии крайне тяжелой степени тяжести содержание кортизола в сыворотке крови значительно превышало значение данного показателя по сравнению с таковым в контрольной группе и группах больных острыми бактериальными менингитами пневмококковой этиологии средней и тяжелой степени тяжести ($p < 0,001$) и составило $663,92$ нмоль/л при диапазоне значений от $575,64$ нмоль/л до $712,56$ нмоль/л. Это дало возможность применить определение содержания АКТГ и кортизола в сыворотке крови на ранней стадии болезни с целью прогнозирования ее последствий.

У больных острыми бактериальными менингитами менингококковой и пневмококковой этиологии средней степени тяжести содержание Т4 в сыворотке крови было снижено по сравнению с контрольным значением ($p < 0,05$). Разницы между этим показателем у больных острыми бактериальными менингитами менингококковой и пневмококковой этиологии тяжелой

Таблица 2 Содержание показателей гормонального профиля и активность NSE в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести острого бактериального менингита ($M \pm m$)

Показатель	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести	Контрольная группа	Достоверность
АКТГ, пг/мл	$18,61 \pm 1,92$	$17,4 \pm 2,98$	$16,94 \pm 1,0$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Кортизол, нмоль/л	$310,41 \pm 57,23$	$317,03 \pm 32,25$	$162,92 \pm 13,37$	$p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
ТТГ, мМЕ/л	$2,69 \pm 0,62$	$2,24 \pm 0,22$	$1,81 \pm 0,18$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
ТЗ, пмоль/л	$1,71 \pm 0,27$	$2,01 \pm 0,22$	$1,33 \pm 0,14$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$
Т4, пмоль/л	$12,74 \pm 0,51$	$12,43 \pm 0,85$	$14,45 \pm 0,79$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
NSE, мкг/л	$13,3 \pm 1,09$	$19,7 \pm 1,73$	$6,27 \pm 0,51$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$

Примечание: p_1 – различие показателей у пациентов с острыми бактериальными менингитами средней степени тяжести в сравнении с таковыми в контрольной группе; p_2 – различие показателей у пациентов с острыми бактериальными менингитами тяжелой степени тяжести в сравнении с таковыми в контрольной группе; p_3 – различие показателей между группами больных средней и тяжелой степени тяжести.

степени тяжести и у больных острыми бактериальными менингитами средней степени тяжести, а также контролем не установлено ($p > 0,05$).

Активность NSE в сыворотке крови больных острыми бактериальными менингитами менингококковой и пневмококковой этиологии была повышенной по сравнению с таковой в контрольной группе у больных острыми бактериальными менингитами как средней степени тяжести, так и тяжелой степени тяжести. Этот показатель был выше у больных острыми бактериальными менингитами тяжелой степени тяжести, чем у больных острыми бактериальными менингитами средней степени тяжести, как при менингококковой, так и при пневмококковой этиологии заболевания. Активность NSE в сыворотке крови больных острыми бактериальными менингитами средней степени тяжести менингококковой этиологии была выше, чем у больных острыми бактериальными менингитами средней степени тяжести пневмококковой этиологии ($p < 0,01$), а у больных острыми бактериальными менингитами тяжелой степени тяжести менингококковой этиологии выше, чем у больных тяжелой степени тяжести пневмококковой этиологии ($p < 0,05$). Значение активности NSE в сыворотке крови больных острыми бактериальными менингитами средней степени тяжести, равное или ниже 12,58 мкг/л ($\chi^2 = 3,84$; $p < 0,05$), а у больных острыми бактериальными менингитами тяжелой степени тяжести — равное или ниже 16,49, соответствует пневмококковой этиологии болезни, если выше приведенных значений — менингококковой этиологии острого бактериального менингита.

У больных острыми бактериальными менингитами менингококковой этиологии активность NSE в сыворотке крови, равная или меньше 16,82 мкг/л, соответствует средней степени тяжести, если выше 16,82 мкг/л — тяжелой степени тяжести болезни ($\chi^2 = 3,85$; $p < 0,05$).

У больных острыми бактериальными менингитами пневмококковой этиологии активность NSE в сыворотке крови, которая равна или меньше 11,6 мкг/л, свидетельствует о средней степени тяжести, если превышает 11,6 мкг/л — тяжелой степени тяжести болезни ($\chi^2 = 4,27$; $p < 0,05$). Кроме того, активность NSE в сыворотке крови больных острыми бактериальными менингитами пневмококковой этиологии, равная или превышающая 17,8 мкг/л, была связана с крайне тяжелым течением ($\chi^2 = 3,84$; $p < 0,05$). Также неблагоприятное течение острого бактериального менингита пневмококковой этиологии ассоциировалось с содержанием в сыворотке крови АКГГ ниже 10 пг/мл ($\chi^2 = 14,19$; $p < 0,001$), а кортизола — выше 552,14 нмоль/л ($\chi^2 = 7,81$; $p < 0,01$).

Выводы:

1. У больных острыми бактериальными менингитами наблюдалось повышение содержания кортизола, ТЗ, активности NSE в сыворотке крови по сравнению со значениями в контрольной группе.

2. Содержание АКГГ в сыворотке крови больных острыми бактериальными менингитами менингококковой этиологии было ниже, чем у больных острым бактериальным менингитом пневмококковой этиологии, что может быть использовано в качестве дифференциальной диагностики.

3. У больных острыми бактериальными менингитами средней степени тяжести активность NSE в сыворотке крови была ниже, чем у больных острыми бактериальными менингитами тяжелой степени тяжести независимо от этиологии процесса.

4. Содержание АКГГ в сыворотке крови больных острыми бактериальными менингитами пневмококковой этиологии может быть использовано в качестве прогностического критерия исхода болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникеева Н.А., Гребова Л.П. // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. — 2008. — №2. — С.79–84.
2. Аникеева Н.А. Динамика функции щитовидной железы при менингитах у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Рязанский ГМУ, 2011. — 24 с.
3. Влияние кортизола и соматотропного гормона на развитие оксидативного стресса у детей при критических состояниях инфекционной природы / Л.В. Говорова, Л.А. Алексеева, Н.А. Вильниц [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — Т.8, №2. — С.25–31.
4. Гормональный профиль у детей при энтеровирусном менингите / А.У. Сабитов, Ю.Б. Хаманова, О.А. Чеснокова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — Т.8, №3. — С.59–65.
5. Жукова И.А. Нейронспецифическая энолаза как неспецифический маркер нейродегенеративного процесса / И.А. Жукова, В.М. Алифорова, Н.Г. Жукова // Бюллетень сибирской медицины. — 2011. — №2. — С.15–21.
6. Кутдусова А.М. Динамика гормонального статуса у женщин различных возрастных групп при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.М. Кутдусова, Р.Т. Мурзабаева // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2012. — Т.8, №2. — С.271–277.
7. Лобзин Ю.В. Менингиты и энцефалиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, Ю.Н. Громыко. — СПб, 2006. — 124 с.
8. Малигуна Т.Н., Захарова И.С. // Журнал инфектологии. — 2016. — Т.8, №4. — С.50–57.
9. Сохань А.В. // Міжнародний медичний журнал. — 2016. — №2. — С.93–95.
10. Сохань А.В. // Запорожский медицинский журнал. — 2016. — №4 (97). — С.73–76.
11. Adriani K.S., D. van de Beek, M.C. Brouwer, L. Spanjaard, J. de Gans // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol.45. — P.46–51.
12. Arjunaraja S., Paoletti L.C., Snapper C.M. // J. Immunol. — 2012. — Vol.188, N11. — P.5238–5246.
13. Pappa T.A. // Eur. G. Clin Invest. — 2011. — Vol.41, N2. — P.212–220.
14. Polito A., Sonnevile R., Guidoux C. [et al.] // PLoS ONE. — 2011. — Vol.1113. — P.107–131.
15. Webster J.I., Sternberg E.M. // Journal of Endocrinology. — 2004. — Vol.181, N2. — P.207–221.

Поступила 11.07.2018 г.

Статья размещена на сайте www.mednovosti.by (Архив МН) и может быть скопирована в формате Word.