

КУДИН Александр Петрович, АСТАПОВ Анатолий Архипович
**ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АЗОТИСТОГО И
ПУРИНОВОГО ОБМЕНА В КРОВИ И ЛИКВОРЕ ПРИ
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ**

У 106 детей с генерализованной менингококковой инфекцией (в возрасте от 1 месяца до 14 лет) в крови и ликворе было исследовано содержание общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, ферритина, С-реактивного белка (СРБ). В качестве контроля использовались биохимические показатели исследования крови 27 здоровых детей (12 мальчиков и 15 девочек) в возрасте от 3 месяцев до 13 лет. Динамика биохимических показателей исследовалась в зависимости от тяжести, формы заболевания и сроков лечения. Оказалось, что из исследованных показателей азотистого и пуринового обмена только уровень СРБ достоверно отражал степень тяжести ГМИ и динамику воспаления при выздоровлении. Содержание ферритина также отражает степень тяжести заболевания. Но этот показатель является более инертным и не может быть использован для контроля динамики воспалительного процесса при ГМИ. Концентрация общего белка, альбумина, креатинина, мочевины и мочевой кислоты, хотя и может у отдельных категорий больных изменяться в разные периоды заболевания, тем не менее, эти изменения обычно не выходят за рамки допустимых колебаний уровня этих показателей в норме. В острый период менингококкового менингита в ЦСЖ достоверно повышается содержание ОБ, альбумина, мочевой кислоты и СРБ, что, очевидно, отражает степень повышения проницаемости гематоликворного барьера. Из них наиболее сильно с уровнем цитоза и ОБ коррелируют концентрация мочевой кислоты и СРБ.

A.P.Kudin, A.A.Astapov.

Dynamics of Some Nitrogen and Purine Exchange Parameters during Generalized Meningococcal Infection in Children.

Belarusian State Medical University

106 children with a generalized meningococcal infection (GMI) in the age of from 1 month till 14 years in a blood and liquor had research the contents of common protein, albuminum, creatinine, urea, urinary acid, ferritin, C-reactive protein (CRP). As the control the biochemical parameters of a blood analysis 27 healthy children (12 boys and 15 girls) in the age of from 3 months till 13 years were used. Changes of biochemical parameters was investigated depending on gravity, form of disease and terms of treatment. Has appeared, that from the investigated parameters of a nitrous and purine exchange only level CRP authentically reflected a degree of gravity GMI and dynamics of an inflammation at convalescence. The contents of a ferritin also reflects a degree of gravity of disease. But this parameter is more inert and can not be used for the control of dynamics of inflammatory process at GMI. Concentration of common protein, albuminum, creatinine, urea and urinary acid, though can at separate categories of the patients change in the different periods of disease, nevertheless, these changes usually do not leave for frameworks of allowable fluctuations of a level of these parameters in norm. In the acute period of a meningococcal meninfitis in cerebrospinal fluid the contents of common protein, albuminum, urinary acid and CRP

authentically raises, that, obviously, reflects a degree of rising of a permeability of a haematoliquoral barrier. From them the concentration of a urinary acid and CRP is strongest with a level of a cytolysis and common protein correlate. Ключевые слова: менингококковая инфекция, дети, белок, альбумин, мочеви́на, креатинин, ферритин, С-реактивный белок, мочева́я кислота, кро́вь, ликво́р. Key words: meningococcal infection, children, protein, albuminum, creatinine, urea, urinary acid, ferritin, C-reactive protein, blood, liquor.

Генерализованная менингококковая инфекция (ГМИ), как и любая системная бактериальная инфекция, сопровождается изменениями в обмене различных веществ. Так в разгар заболевания происходит снижение общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности, повышение уровня триглицеридов и липопротеидов низкой плотности [5, 6], изменение концентрации различных эйкозаноидов [5, 7], микроэлементов [10, 11], показателей протеинограммы [8, 9], повышение уровня «средних молекул» [2] и т.д..

В данной работе мы попытались оценить динамику содержания некоторых показателей азотистого (общий белок, альбумин, креатинин, мочеви́на, ферритин, С-реактивный белок) и пуринового (мочева́я кислота) обмена в крови и ликворе у детей с ГМИ.

Материалы и методы

За период с 1997 по 2000гг. в ДИКБ г. Минска обследовано 106 детей с генерализованной менингококковой инфекцией в возрасте от 1 месяца до 14 лет, из них 46 больных до 1 года и 60 детей – старше 1 года. С менингококксемией (МЕ) наблюдались 26 детей (24,5%), с менингококковым менингитом (ММ) – 5 (4,7%), с менингоэнцефалитом (МЭ) – 4 (3,8%), с сочетанием ММ+МЕ – 65 (61,3%) и с МЭ+МЕ – 6 (5,7%) детей. Заболевание протекало в среднетяжёлой форме у 20 детей, тяжело – у 86, в том числе отмечено 5 случаев молниеносной формы МЕ, три из которых закончились летально (2,8%).

В качестве контроля для сравнения биохимических показателей крови использовались показатели обследования 27 здоровых детей (12 мальчиков и 15 девочек) в возрасте от 3 месяцев до 13 лет (до 1 года 7 человек старше 1 года – 20). Эти дети находились в ДИКБ для оформления в детские закрытые учреждения или проходили оздоровление в санатории летнего типа.

Биохимические исследования производились на автоматическом анализаторе “Hitachi 911” диагностическими наборами фирмы “Boehringer Mannheim” (Германия). Исследовались следующие показатели: общий белок (ОБ), альбумин, креатинин, мочева́я кислота, ферритин (Фр), С-реактивный белок (СРБ), мочеви́на.

Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики Фишера-Стьюдента с использованием при оценке достоверности статистического пакета обработки данных компьютерной программы Microsoft EXCEL Windows 98.

Результаты и обсуждение

Как видно из таблицы 1, в начале лечения (1-2 сутки госпитализации) у детей со среднетяжелым течением ГМИ по сравнению с контролем в крови достоверно повышено содержание СРБ ($p < 0,001$) и Фр ($p < 0,01$), при этом уровень

последнего находился в пределах возрастной нормы [3]. В периоде выздоровления у детей этой группы по сравнению с контрольной выявлено достоверное увеличение концентрации креатинина ($p < 0,01$), мочевины ($p < 0,01$), мочевой кислоты ($p < 0,02$), Фр ($p < 0,01$) и СРБ ($p < 0,001$). Однако только содержание СРБ выходило за рамки колебаний нормального уровня [3]. По сравнению с началом заболевания из всех исследованных показателей только концентрация СРБ достоверно снижалась при выздоровлении ($p < 0,001$).

Таблица 1

Содержание некоторых показателей азотистого и пуринового обмена в крови у детей с ГМИ в зависимости от тяжести заболевания и сроков лечения

Показатели	Средней тяжести		Тяжелое течение			Контроль
	1-2 сут	4-5 сут	1-2 сут	4-5 сут	6-7 сут	
Общий белок, г/л	70,9±3,3	73,3±2,8	66,6±1,3*	71,1±1,8 [^] *	67,8±1,9*	75,7±1,4
Альбумин, г/л	45,1±1,2	43,1±1,3 ^{''}	41,2±0,9*	39,7±0,8*	39,6±1,2*	45,8±1,1
Креатинин, мкм/л	59,3±6,0	75,9±5,5 ^{''*}	61,8±4,2	58,3±4,4	52,4±5,7	55,2±3,6
Мочевая к-та, мкм/л	263,3±24,4 ^{''}	308,7±22,5*	329,3±22,1*	345,4±25,0*	220,3±27,0 [^]	247,7±12,8
Ферритин, мМ/л	93,7±15,1*	102,2±19,3*	149,7±22,0*	144,3±10,7*	157,8±27,7*	51,0±4,8
СРБ, мг/л	75,1±15,6 ^{''*}	11,7±1,4 ^{''''*}	189,9±22,0*	32,5±9,9 ^{^*}	20,7±7,7 ^{^*}	0,9±0,3
Мочевина, мм/л	5,35±0,4	6,4±0,5*	6,0±0,5*	6,1±0,4*	5,2±0,5	4,9±0,2

* - достоверное отличие по сравнению с контролем;

[^] - достоверное отличие по сравнению с началом лечения;

^{''} - достоверное отличие у детей со среднетяжелым течением ГМИ по сравнению с тяжелым в соответствующие сроки.

При тяжелом течении ГМИ на 1-2 сутки терапии отмечено достоверное уменьшение концентрации ОБ ($p < 0,001$), альбумина ($p < 0,01$) и достоверное повышение содержания мочевой кислоты ($p < 0,01$), мочевины ($p < 0,05$), Фр ($p < 0,001$) и СРБ ($p < 0,001$). При этом только концентрация Фр и СРБ превышала возрастную норму. На 4-5 сутки лечения сохраняются те же закономерности. К концу 1-й недели терапии (6-7 сутки госпитализации) уровень мочевой кислоты и мочевины уже достоверно не отличался от контрольного. Остальные показатели характеризовались теми же изменениями по сравнению с контролем, что и в начале лечения. Из показателей, которые превышали допустимые нормы [3], т.е. Фр и СРБ, только последний достоверно уменьшался в периоде выздоровления. Кроме того, уровень СРБ был достоверно меньше у детей со среднетяжелым течением ГМИ по сравнению с тяжелым в одни и те же сроки обследования, что позволяет утверждать, что этот показатель является объективным критерием тяжести ГМИ.

Содержание некоторых показателей азотистого и пуринового обмена в крови у детей с ГМИ в зависимости от формы заболевания и сроков лечения

Показатели	МЕ		ММ, МЭ, ММ+МЕ, МЭ+МЕ			Контроль
	1-2 сут	4-5 сут	1-2 сут	4-5 сут	6-7 сут	
Общий белок, г/л	68,8±3,1*	70,5±0,5*	66,8±1,3*	71,9±1,9 [^]	67,8±1,9*	75,7±1,4
Альбумин, г/л	42,5±1,7	42,1±1,1*	41,8±0,9*	40,0±0,8*	39,6±1,2*	45,8±1,1
Креатинин, мкм/л	73,2±9,7	77,7±6,2*	56,8±3,1	58,36±4,2 ^{''}	52,4±5,7	55,2±3,6
Мочевая к-та, мкм/л	307,8±48,6	309,1±26,6*	319,8±19,1*	343,7±24,0*	220,3±27,0 [^]	247,7±12,8
Ферритин, мМ/л	181,0±60,1*	108,9±22,2*	124,0±9,2*	140,5±10,9*	157,8±27,7*	51,0±4,8
СРБ, мг/л	177,5±49,0*	10,8±1,2 [^] *	162,1±17,9*	31,9±9,5 ^{''*}	20,7±7,7 [^] *	0,9±0,3
Мочевина, мМ/л	7,2±1,2	6,1±0,6*	5,4±0,3	6,2±0,4*	5,2±0,5	4,9±0,2

* - достоверное отличие по сравнению с контролем;

[^] - достоверное отличие по сравнению с началом лечения;

^{''} - достоверное отличие у детей с признаками менингита по сравнению с детьми с МЕ в соответствующие сроки.

Динамика исследованных показателей у детей с ГМИ в зависимости от формы заболевания представлена в таблице 2. Так у детей с МЕ в начале лечения (1-2 сутки госпитализации) по сравнению с детьми контрольной группы достоверно снижено содержание ОБ ($p<0,05$) (не выходя при этом за рамки нормы) и повышена концентрация Фр ($p<0,05$) и СРБ ($p<0,001$). В периоде выздоровления все исследованные показатели достоверно отличались от контрольного уровня, но только содержание СРБ все еще превышало норму [3].

У детей с явлениями менингита (в эту группу были включены пациенты с ММ, МЭ, ММ+МЕ, МЭ+МЕ) на 1-2 сутки терапии по сравнению с контролем выявлено достоверное снижение содержания ОБ ($p<0,001$), альбумина ($p<0,01$) и повышение концентрации мочевой кислоты ($p<0,01$), Фр ($p<0,001$) и СРБ ($p<0,001$), при этом только два последних показателя превышали допустимую норму [3]. На 4-5 сутки лечения отмечено достоверное снижение содержания альбумина ($p<0,001$) и повышение концентрации мочевой кислоты ($p<0,001$), мочевины ($p<0,01$), Фр ($p<0,001$) и СРБ ($p<0,01$). В конце 1-й недели терапии (6-7 сутки) по сравнению с контролем выявлено достоверное снижение содержания ОБ ($p<0,01$), альбумина ($p<0,001$) и повышение Фр ($p<0,001$) и СРБ ($p<0,02$). Однако только концентрация Фр и СРБ в течение всего периода наблюдения превышала допустимую норму [3], и, при этом, только содержание СРБ достоверно снижалось в периоде выздоровления. Это позволяет говорить о том, что из исследованных показателей только уровень СРБ хорошо отражает динамику выздоровления.

**Содержание некоторых биохимических показателей ЦСЖ
у детей с признаками менингококкового менингита |
в зависимости от стадии заболевания**

Показатели	Начало	Выздоровление	Контроль [1, 4]
Цитоз, $\times 10^6/\text{л}$	2442,6 \pm 559,1	20,0 \pm 3,9 [^]	0-10
Нейтрофилы, %	83,6 \pm 2,3	30,2 \pm 5,1 [^]	3-5
Нейтрофилы, абс. число	2432,4 \pm 559,6	7,8 \pm 1,9 [^]	-
Общий белок, г/л	1,6 \pm 0,2	0,7 \pm 0,1 [^]	0,15-0,45
Альбумин, г/л	0,7 \pm 0,1	0,3 \pm 0,1 [^]	0,1-0,3
Креатинин, мкм/л	46,0 \pm 2,0	46,4 \pm 2,5	50-130
Мочевая к-та, мкм/л	36,6 \pm 4,8	13,9 \pm 2,2 [^]	5-55
Ферритин, мМ/л	17,7 \pm 3,4	15,7 \pm 3,2	-
СРБ, мг/л	1,7 \pm 0,5	0,3 \pm 0,2 [^]	0
Мочевина, мМ/л	4,6 \pm 0,	4,1 \pm 0,2	12-24

[^] - достоверное отличие по сравнению с началом лечения ($p < 0,05$);

Оценка биохимических показателей цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) позволяет констатировать достоверное изменение части из них в процессе выздоровления (табл. 3). Так в периоде реконвалесценции достоверно снижается концентрация ОБ ($p < 0,001$), альбумина ($p < 0,001$), мочевой кислоты ($p < 0,001$) и СРБ ($p < 0,01$). Изменение этих показателей, в основном, связано со снижением проницаемости гематоликворного барьера на фоне угасания воспаления мозговых оболочек.

При оценке коррелятивной связи биохимических показателей ликвора с основными критериями гнойного менингита (нейтрофильный цитоз и повышенный уровень белка) выявлены следующие закономерности. Степень цитоза в ЦСЖ хорошо коррелирует с уровнем мочевой кислоты ($s = 0,5296$) и СРБ ($s = 0,6556$). Содержание ОБ в ликворе коррелирует с концентрацией СРБ ($s = 0,6535$) и мочевой кислоты ($s = 0,6724$). Поэтому мы считаем, что именно эти показатели биохимического исследования ЦСЖ являются наиболее информативными показателями степени проницаемости сосудов мозговых оболочек, а, следовательно, и степени выраженности менингита. Возможно, исследование уровня этих показателей в ликворе окажется полезным в качестве критериев степени проницаемости гематоликворного барьера для оценки уровня проникновения в ЦНС и других веществ, например, антибиотиков.

К сожалению, из-за небольшого числа парных исследований, когда можно было одновременно определить и сравнить исследованные биохимические показатели в крови и ЦСЖ в виде коэффициентов, мы не обнаружили достоверных различий в начале лечения и при выздоровлении.

Таким образом, подводя итог всему выше сказанному, можно сделать следующие выводы:

- 1) из исследованных показателей азотистого и пуринового обмена только уровень СРБ достоверно отражал степень тяжести ГМИ и динамику воспаления при выздоровлении;
- 2) содержание ферритина также отражает степень тяжести заболевания. Но этот показатель является более инертным и не может быть использован для контроля динамики воспалительного процесса при ГМИ;
- 3) концентрация общего белка, альбумина, креатинина, мочевины и мочевой кислоты, хотя и может у отдельных категорий больных изменяться в разные периоды заболевания, тем не менее, эти изменения обычно не выходят за рамки допустимых колебаний уровня этих показателей в норме;
- 4) в ЦСЖ в острый период менингококкового менингита достоверно повышается содержание ОБ, альбумина, мочевой кислоты и СРБ, что, очевидно, отражает степень повышения проницаемости гематоликворного барьера. Из них наиболее сильно с уровнем цитоза и ОБ коррелируют концентрация мочевой кислоты и СРБ.

Литература

1. Вельтищев Ю.Е., Ананенко А.А., Лесина Г.И., Дайхин Е.И. Лабораторные показатели биологических жидкостей здоровых детей. Методические рекомендации // - М.: Москва, 1986. – 10 с.
2. Дашо М.Б. Клініко-біохімічна та імунологічна оцінка ентеросорбції в комплексній терапії гострих нейроінфекцій: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Київ. – 1998. – 20 с.
3. Хейль В., Шуклис Ф., Цавта Б. Референтные пределы у взрослых и детей. Преаналитические предосторожности: Пер. с англ. / Под ред. В.В.Меньшикова. – М., 1996. – 144 с.
4. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. (Перевод с английского). // - Под ред. Н.У.Тица; Гл. ред. рус. изд. В.В.Меньшиков. – М.: Лабинформ, 1997. – 942 с.
5. Barron R.L. Pathophysiology of septic shock and implications for therapy // Clin Pharm. – 1993. – Vol. 12. – P. 829-845.
6. Lipoprotein alterations in children with bacterial meningitis / Henter J.I., Carlson L.A., Hansson M. et al. // Acta Paediatr. – 1993. – Vol. 82, № 8. – P. 694-698.
7. Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: current concepts and therapeutic implications / Saez-Llorens X., Ramilo O., Mustafa M.M. et al. // J. Pediatr. – 1990. – Vol. 116, №5. – P. 671-684.
8. Przydatnosc oznaczania stezen wybranych bialek ostrej fazy w surowicy krwi i plynie mozgowo-rdzeniowym do diagnostyki roznicowej i monitorowania przebiegu ropnych zapalen opon mozgowo-rdzeniowych u doroslych. I. Stezenie bialek ostrej fazy w surowicy krwi / Paradowski M., Lobos M., Kuydowicz J. et al. // Przegl Epidemiol. - 1994. - Vol. 48, № 3. - P. 181-190.
9. Quinet B. Duree du traitement des meningites en dehors de periode neonatale // Pediatr. Bucur. - 1993. - Vol. 48, № 1. - P. 11-16.
10. Serum zinc and cooper levels in children with meningococcal disease / Heese H.D., Ryder C.S., Beatty D.W., et al. // Eur. J. Pediatr. - 1985. - Vol. 144, № 2. - P. 152-156.

11. Shenkin A. Trace elements and inflammatory response: implications for nutritional support // Nutrition. – 1995. – Vol. 11, № 1 Suppl. – P. 100-105.