

Содержание аммиака в цереброспинальной жидкости больных бактериальными и вирусными менингитами

В.П. МАЛЫЙ, П.В. НАРТОВ

г. Харьков

В цереброспинальной жидкости больных острыми бактериальными и вирусными менингитами выявлено увеличение содержания аммиака, наиболее выраженное при бактериальных менингитах. Определение аммиака в цереброспинальной жидкости перспективно для ранней дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных менингитов.

Ключевые слова: аммиак, цереброспинальная жидкость, острый менингит, бактериальный менингит, вирусный менингит

Острые менингиты бактериальной и вирусной этиологии характеризуются остротой течения, возможностью тяжелых осложнений, сложностью терапии и сохраняющейся высокой частотой летальности, что делает данную патологию одной из актуальных проблем здравоохранения [5, 12].

Известно, что в патогенезе острого менингита (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, так и для вирусных менингитов. Особое значение при этом имеет исследование продуктов белкового катаболизма, в частности аммиака, являющегося высокоактивным и токсичным для организма, и прежде всего для головного мозга [3, 5].

Аммиак – NH_3 , нитрид водорода, при нормальных условиях – бесцветный газ с резким характерным запахом (запах нашатырного спирта), почти вдвое легче воздуха, ядовит. В головном мозге обнаружено гораздо большее число реакций, сопряженных с образованием аммиака, чем в других тканях. Здесь аммиак образуется при распаде дофамина, адреналина, норадреналина, серотонина, при обмене аспартата, гуанина, аспарагина. Однако основным источником аммиака в мозге считается глутаматдегидрогеназная и глутаминазная реакция [4, 8, 9, 12].

Аммиак является быстродействующим нейротоксином, инициирующим сложный каскад внутриклеточных реакций, которые ведут к нарушению функционированию нейронов и астроцитов. Цитотоксичность аммиака связана с повышением уровня Ca^{2+} в митохондриях,

который, в свою очередь, активирует ряд биохимических реакций, вызывающих генерацию супероксидантного и нитроксидного радикалов и истощение митохондриальной антиоксидательной системы. Вызываемый, аммиаком окислительный стресс в митохондриях представляет собой одну из начальных фаз клеточной гибели. Аммиак вызывает функциональные нарушения в центральной нервной системе, с гипераммониемией связаны многие болезни, в частности, цирроз, печеночная энцефалопатия, алкогольная интоксикация, болезнь Альцгеймера. Новорождённые дети с генетически обусловленной гипераммониемией погибают в течение пары суток [1, 10].

Наиболее значимый механизм обезвреживания аммиака, происходит в перипортальных гепатоцитах и позволяет вывести значительные количества аммиака из организма. Этому служит орнитиновый цикл, где аммиак связывается с образованием мочевины, до 80% которой выделяется почками с мочой. Второй механизм обезвреживания аммиака – образование глутамина при участии глутаминсинтетазы. Эта реакция происходит не только в печени (в перивенозных гепатоцитах), но и в головном мозге (в астроцитах) [4, 11].

По чувствительности к аммиаку головной мозг значительно отличается от всех других органов. В головном мозге обнаружено гораздо большее число реакций, сопряженных с образованием аммиака, чем в других тканях. Отсутствие в головном мозге полного набора ферментов цикла мочевины делает мозг наиболее уязвимой мишенью для аммиака. Поскольку основной ареной воспалительных реакций при менингите является центральная нервная система (ЦНС), определение содержания аммиака в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) более информативно, чем в сыворотке крови. Основной реакцией, участвующей в связывании аммиака, в головном мозге является его превращение в глутамин в присутствии глутамата под действием глутаминсинтетазы и требующей затраты энергии: $\text{Глутамат} + \text{NH}_3 + \text{АТФ} \rightarrow \text{Глутамин} + \text{АДФ} + \text{H}_3\text{PO}_4$ [4].

Содержание в ЦСЖ таких аминокислот, как глутамат и глутамин, значительно изменяется при БГМ, что косвенно может доказывать о том, что у больных ОМ повышается уровень аммиака. В условиях избытка аммиака 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 отёк мозга. Таким образом, создается дисбаланс между образованием и обезвреживанием аммиака, что необходимо учитывать в патогенезе ОМ [6].

Состояние аммиогенеза изучалось при менингитах менингококковой этиологии и не исследовалось при других ОМ [8].

Цель работы изучить содержание аммиака в ЦСЖ больных гнойным и серозным менингитом.

Материалы и методы исследования

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 поступившие 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 гнойным менингитом (первая группа) и 22 человека с серозным менингитом (вторая группа). При гнойном менингите (ГМ) 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. При серозном менингите (СМ) у 12 больных диагностирован герпесвирусный менингит (*Herpes simplex* – 1,2–7, *Cytomegalovirus* – 3, *Epstein – Barr virus* – 2), в остальных случаях этиологический фактор не установлен. 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 аммиака в биологических жидкостях (венозной, артериальной и капиллярной крови, плазме и сыворотке крови, эритроцитах, ЦСЖ, ткани мозга) существует ряд достаточно точных стандартных методов: энзиматический, колOMETрический, ионообменный [7]. Наиболее доступным и простым является ферментативный метод, который отличается высокой точностью и специфичностью [2]. Данный метод основан на реакции восстановительного аминирования α -кетаглутаровой кислоты в глутамат в присутствии фермента глутаматдегидрогеназы, реакция сопряжена с окислением восстановленной формы кофермента никотинамидадениндинуклеотида до окисленной формы никотинамидадениндинуклеотида в эквивалентных количествах. Уменьшение поглощения никотинамидадениндинуклеотида регистрируется при 340 нм, что прямо пропорционально концентрации аммиака в ЦСЖ. Описанный выше принцип использовался в наборе реагентов для определения аммиака в ЦСЖ ферментативным методом, разработанный фирмой «Sentinel», Италия. Образцы ЦСЖ отбирали в объеме 0,5 мл в острый период

болезни (при поступлении) и в период выздоровления (10–14-й день болезни). При проведении спинномозговой пункции использовали одноразовые пункционные иглы и пробирки типа «Эппендорф». Компьютерную обработку результатов исследований осуществляли на персональном компьютере с использованием программы «Биостатистика». Достоверность различий между показателями сравниваемых величин оценивали по критерию t Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

В ЦСЖ больных 1-й группы при поступлении в инфекционный стационар индивидуальный разброс аммиака 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 2-й группе аммиак 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 содержание аммиака в ЦСЖ больных ГМ было статистически выше чем в группе СМ (таблица 1).

Как видно из табл. 1, достоверно снижался исследуемый нейротоксин в динамике заболевания в обеих группах (в 2,72 и 2,09 раза соответственно), но отсутствовали значимые изменения аммиака в сравниваемой и контрольной группах ($p > 0,05$). В период выздоровления индивидуальные показатели аммиака у больных ГМ варьировали в интервале от 40,1 до 155,2 мкг/дл, у больных с СМ от 38,4 до 120 мкг/дл, средний уровень аммиака в ЦСЖ приближался к контрольным величинам (92,65 и 71,6 мкг/дл соответственно).

Таблица 1

Содержание аммиака в ЦСЖ больных ОМ в динамике заболевания ($M \pm m$)

Группа больных	Количество больных	Уровень аммиака в ЦСЖ, мкг/дл	
		Острый период	Период выздоровления
Гнойный менингит (1-я группа)	22	252,4±37,7* ¹	92,65±7,15 ²
Серозный менингит (2-я группа)	22	150,2±5,86* ¹	71,6±5,1 ²
Контроль	12	68,04±9,02	

Примечания:

- * – $p < 0,05$ достоверность различий с контролем;
- ¹ – $p < 0,05$ достоверность различий показателей в сравниваемых группах;
- ² – $p < 0,05$ достоверность различий с исходными данными.

Полученные результаты указывают на то, что в остром периоде заболевания разница показателей аммиака в ЦСЖ больных ГМ и СМ была статистически значимой. Таким образом, аммиак участвует в патогенезе, как бактериальных, так и вирусных менингитов.

Выводы

1. Содержания аммиака в ЦСЖ больных ГМ и СМ в острый период заболевания достоверно выше показателей контрольной группы.
2. В ЦСЖ больных ГМ выявлено наиболее выраженное увеличение аммиака.
3. Определение аммиака у больных ГМ было статистически выше чем в группе СМ.
4. Определение аммиака в ЦСЖ перспективно для ранней дифференциальной диагностики ГМ и СМ.

Литература

1. Каминский Ю.Г. Маркеры апоптоза в митохондриях, цитоплазме и ядрах мозга при токсическом действии аммиака / Ю.Г. Каминский, Е.А. Косенко, Н.И. Вендиктова, В. Фелипо // *Нейрохимия*. – 2006. – Том. 3, № 23. – С. 208–216.
2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2-х т. / В.С. Камышников. – Мн.: Беларусь, 2002. – Т. 1. – 495 с.
3. Конькова А.Б. Медико-биологические эффекты нитроксид-молекулы в патогенезе клещевого менингоэнцефалита / А.Б. Конькова, Л.И. Ратникова // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2004. – № 3. – С. 25–28.
4. Косенко Е.А. Клеточные механизмы токсичности аммиака / Е.А. Косенко, Ю.Г. Каминский. – М.: Издательство ЛКИ, 2008. – 288 с.
5. Лобзин Ю.В. Менингиты и энцефалиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, Ю.Н. Громько. – СПб.: Фолиант, 2003. – 128 с.
6. Скрипченко Н.В. 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. Федорова А.Т. Метод определения уровня аммиака в венозной крови / А.Т. Федорова, Е.В. Адаменко, Н.Н. Силивончик // *Медицинская панорама*. – 2003. – № 6. – С. 57–58.
8. Фомина Т.Н. Содержание аммиака в крови и ликворе у больных менингококковой инфекцией / Т.Н. Фомина, В.И. Покровский, А.В. Змызгова // *Клиническая медицина*. – 1976. – Т. 54, № 11. – С. 49–51.
9. Cooper A.J.L. Biochemistry and physiology of brain ammonia / A.J.L. Cooper, F. Plum // *Physiol. Rev.* – 1987. – Vol. 67. – P. 440–519.
10. Kim J.S. Role of the mitochondrial permeability transition in apoptotic and necrotic death after ischemia/reperfusion injury to pyratocytes / J.S. Kim, L. He, T. Qian, J.J. Lemaster // *Curr. Mol. Med.* – 2003. – Vol. 3 (6). – P. 527–535.
11. Kosenko E. Alteration of mitochondrial calcium homeostasis by ammonia – induced activation of NMDA receptors in rat brain in vivo / E. Kosenko, Y. Kaminsky, I.G. Stavroskaya, V. Felipo // *Brain. Res.* – 2000. – Vol. 880. – P. 139–146.
12. Tunkel A.R. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis / A.R. Tunkel, B.J. Hartman, S.L. Kaplan [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 39 (9). – P. 1267–1284.

Вміст аміаку в цереброспинальній рідині хворих бактеріальними та вірусними менінгітами

В.П. МАЛИЙ, П.В. НАРТОВ

В цереброспинальній рідині хворих гострими бактеріальними та вірусними менінгітами виявлено збільшення вмісту аміаку, найбільш виражений при бактеріальних менінгітах. Визначення аміаку в цереброспинальній рідині перспективно для ранньої диференціальної діагностики бактеріальних і вірусних менінгітів.

Ключові слова: аміак, цереброспинальна рідина, гострий менінгіт, бактеріальний менінгіт, вірусний менінгіт

The ammonia content in cerebrospinal fluid in patients on bacterial and viral meningitises

V.P. MALYI, P.V. NARTOV

In cerebrospinal fluid in patients on acute bacterial and viral meningitises the content of ammonia was increased, the most expressed levels were revealed at bacterial meningitises. Detection of ammonia in cerebrospinal fluid is perspective for early differential diagnostics of bacterial and viral meningitises.

Key words: ammonia, cerebrospinal fluid, acute meningitis, bacterial meningitis, viral meningitis

УДК: 616.71/.72-002.5-085.357.441

Влияние противотуберкулезной химиотерапии на функциональное состояние щитовидной железы

С.Л. МАТВЕЕВА

г. Харьков

У 30 больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких изучена эхоструктура щитовидной железы методом ультразвуковой визуализации, а также показатели функционального состояния щитовидной железы: уровни тироксина, тиреотропного гормона гипофиза и антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе до и после завершения начальной фазы противотуберкулезной химиотерапии. Установлено снижение функции щитовидной железы под влиянием противотуберкулезной полихимиотерапии. Предложен мониторинг и коррекция функции щитовидной железы в процессе лечения больных туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез, щитовидная железа, иммунитет.

Ухудшение клинической структуры заболеваемости туберкулезом в Украине с ростом его мультирезистентных форм, снижение возможностей противотуберкулезной химиотерапии, характерные для современной эпидемиологической обстановки на Украине [1], делают