

therapy with atorvastatin, we observed a significant increase in the rate of liver metabolism and its cumulative dose on 120<sup>th</sup> minute, and the absence of significant changes in a cumulative dose on the 40<sup>th</sup> minute. Conclusions. Atorvastatin in a dose of 20 mg per day improves the general condition of the patients and provided significant reduction in pro-atherogenic lipid fractions in the blood and improvement of 13C-methacetin breath test. Prior the administration of atorvastatin it is important to take into account initial liver transaminases in order to prevent impairment of the liver functioning.

УДК: 616.832.9-002.1-008.8-078:577.175.5

**Сохань А.В.**

## **УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА В СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ МЕНИНГИТАМИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

Харьковский национальный медицинский университет

*В исследовании проведена оценка значения уровня кортизола в спинномозговой жидкости в ранней диагностике и прогнозе острых менингитов различной этиологии. Для этого были обследованы пациенты с менингококковыми, пневмококковыми, энтеровирусными, герпесвирусными менингитами и с менингизмом на фоне острых респираторных вирусных заболеваний (ОРВИ). Показано значительное повышение показателей уровня кортизола в СМЖ при острых нейроинфекциях, что может быть использовано для дифференциальной диагностики, оценки степени тяжести и прогноза исходов заболевания.*

Ключевые слова: нейроинфекция, менингит, кортизол, спинно-мозговая жидкость.

Инфекционные заболевания нервной системы являются не только жизнеугрожающими состояниями, но и имеют социальное значение, так как часто приводят к ограничению или утрате трудоспособности. Все острые нейроинфекции отличаются тяжестью течения, высокой летальностью (10 - 60%), частотой органического поражения нервной системы и последующей интеллектуальной или неврологической недостаточностью (в 20 - 40% случаев) даже в случае использования адекватной специфической терапии [1-4]. Исследования, проводимые в последние годы, показывают снижение смертности при острых нейроинфекциях в случае использования в остром периоде заболевания коротких курсов глюкокортикостероидов. Тем не менее, мало что известно об их уровнях и значимости у пациентов с острыми нейроинфекциями, в особенности в остром периоде заболевания.

В результате исследования патогенеза инфекционных поражений центральной нервной системы (ЦНС) доказано, что неблагоприятные исходы связаны не только с повреждающими факторами микроорганизма, но и с развитием иммунных реакций в мозге. Провоспалительные ответы играют важную роль в патогенезе острого инфекционного менингита, их модуляция может быть важным компонентом в управлении заболеванием [5-8]. В связи с наличием ряда морфофункциональных особенностей ЦНС, таких как наличие гематоэнцефалического барьера, отсутствие лимфатических сосудов и лимфатического дренажа, отсутствие большинства механизмов иммунологического контроля и др., патогенез нейроинфекционных поражений имеет значительные особенности, многие из которых до сих пор остаются не ясными. Хотя известно, что экзогенные кортикостероиды могут улучшить исход бактериального менингита,

меньше известно о роли важных эндогенных противовоспалительных медиаторов, таких как кортизол в спинно-мозговой жидкости (СМЖ) в течении острых менингитов различной этиологии. Предполагается, что высокие уровни как кортизола, так и IL-10, наблюдаются в СМЖ у детей с бактериальным менингитом, что может подавлять интенсивность интратекального воспаления и ограничить его вредные эффекты [9-10]. Хотя кортизол имеет эффекты, подобные эффектам ИЛ-10, ни одно исследование этого гормона в СМЖ во время острого менингита у взрослых до сих пор не сообщалось в литературе. В то же время в ряде исследований доказаны наличие повышения уровней кортизола в сыворотке крови детей с бактериальными менингитами [10-13]. Кроме того, высокий уровень кортизола в сыворотке крови коррелирует с неблагоприятным исходом сепсиса [14-15].

Кортизол является жизненно важным для выживания хозяина во время стресса [16]. Доказано физиологическое повышение уровней кортизола в сыворотке крови как реакция на стресс различной этиологии, что связано с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Однако избыточное высвобождение или длительное воздействие высоких уровней кортизола может оказывать неблагоприятное влияние на ткани мозга, особенно в гиппокампе и лобной коре, где повышена концентрация кортикоидных рецепторов. Во время экспериментальных исследований на грызунах, показано, что кортизол снижает жизнеспособность нейронов при воздействии токсичных продуктов обмена, во время гипоксии, ишемии, гипогликемии, дефицита АТФ [17, 18]. Так же доказано, что разнообразие фармакологических эффектов глюкокортикоидов обуславливает не только их высокую терапевтическую

ценность, но и возможность появления нежелательных реакций. Наиболее часто встречающимися побочными действиями глюкокортикоидов являются: задержка натрия и воды с возможным появлением отеков, потеря калия, повышение артериального давления, повышение уровня глюкозы в крови (вплоть до сахарного диабета – его называют стероидным). Такие явления не только могут способствовать усугублению отека головного мозга при острых нейроинфекциях, но и, возможно, быть причиной его развития.

Кортизол был предложен в качестве биомаркера для диагностики расстройств психики, так как было доказано, что высокий уровень кортизола способствует появлению когнитивных расстройств на фоне инсультов, в послеоперационном периоде, у пожилых пациентов с переломом шейки бедра, при депрессивных расстройствах психологической подавленности, и при синдроме Кушинга. В клинических случаях тяжелого сепсиса, высокие уровни кортизола в СМЖ были зарегистрированы у пациентов с тяжелым поражением мозга [17, 18], но остается неясным может ли это быть единственным показателем тяжелого воспаления и тяжести заболевания или связано с дисфункцией мозга. Кроме того, эти результаты были получены при обследовании лишь небольшого количества пациентов с тяжелым сепсисом и нуждаются в дальнейшем подтверждении.

Целью исследования было оценка значения уровня кортизола в спинномозговой жидкости в ранней диагностике и прогнозе острых менингитов различной этиологии. Для этого были определены уровни кортизола у пациентов с менингококковыми, пневмококковыми, энтеровирусными, герпесвирусными менингитами и с менингизмом на фоне острых респираторных вирусных заболеваний (ОРВИ) в первый день и на 10-12 день лечения в стационаре. Этиология заболевания подтверждалась с помощью бактериологических исследований и ПЦР ликвора. Уровень кортизола определялся в центральной научно-исследовательской лаборатории Харьковского национального медицинского университета методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-системы фирмы "ХЕМА", Россия.

Определение кортизола в спинномозговой жидкости, в динамике заболевания, проведено у 29 пациентов с менингококковой этиологией заболевания, у 22 пациентов с пневмококковой инфекцией, у 14 с энтеровирусным менингитом, у 35 с герпесвирусными менингитами и у 10 пациентов с менингизмом на фоне ОРВИ. У пациентов с менингококковым менингитом у 8 (27,5%) пациентов мы наблюдали заболевание средней тяжести, у 15 (51,7%) тяжелое течение, у 6 (20,8%) заболевание закончилось летально. При пневмококковой этиологии менингита у 5 (22,7%) пациентов наблюдалось заболевание средней тяжести, у 13 (59,1%) тяжелое течение,

у 4 (18,2%) заболевание закончилось летально. У всех пациентов с энтеровирусной этиологией менингита заболевание имело течение средней тяжести. Среди пациентов с герпесвирусными менингитами у 9 (25,7%) выделен вирус простого герпеса 1,2 типов (ВПГ), у 9 (25,7%) - вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ), у 7 (20%) - варицелла-зостер вирус (ВЗВ), у 8 (22,9%) - вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), и цитомегаловирус (ЦМВ) выделен у 2 (5,7%) человек. Заболевание средней тяжести наблюдалось у 22 (62,9%) пациентов с острыми герпесвирусными менингитами, тяжелое течение - у 13 (31,4%), летальный исход наблюдался у 2 пациентов (5,7%). Летальный исход при бактериальных нейроинфекциях наблюдался, как правило, на 2-8 день лечения, что не дает возможности его оценки в динамике. При вирусных поражениях летальный исход наступал значительно позже, однако небольшое количество наблюдений не позволяет провести статистическую обработку этих данных.

Тяжесть заболевания определялась по общепринятым критериям и, в большинстве случаев, тяжелое течение острых нейроинфекций было связано с развитием явлений отека головного мозга, симптомов неврологического дефицита, расстройств высшей нервной деятельности, и реже – развитием инфекционно-токсического шока. При бактериальных нейроинфекциях тяжелое течение заболевания наблюдалось значительно чаще, чем при вирусных. Так, при менингококковых менингитах тяжелое течение наблюдалось у 72,5% пациентов, летальность составила 20,8%. При этом, за 2012-2013 годы, не отмечено тяжелого течения энтеровирусных нейроинфекций, а тяжелое течение герпесвирусных поражений ЦНС наблюдалось у 37,1%, с летальностью 5,7%. При бактериальных менингитах тяжелое течение заболевания было обусловлено развитием отека головного мозга, в то время как при вирусных инфекциях преобладали явления очагового поражения тканей ЦНС с развитием неврологического дефицита, когнитивных расстройств.

При исследовании СМЖ 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. Наивысшие уровни кортизола в СМЖ были зарегистрированы у пациентов с менингококковым и пневмококковым менингитом тяжелого течения, которые впоследствии умерли ( $P < 0.0001$ ). В то время как, при тяжелом и среднетяжелом течении уровень кортизола в остром периоде был достоверно ниже ( $P < 0.0001$ ). Наименьший уровень кортизола в СМЖ был у пациентов с энтеровирусной инфекцией и менингизмом ( $P < 0.0001$ ) (табл. 1). Уровень кортизола в СМЖ пациентов с острыми герпесвирусными нейроинфекциями был достоверно выше, чем при эн-

теровирусної інфекції, однак не досягав таких цифр, як при бактеріальних менингітах, так же не наблюдалось зависимости уровня кортизола в СМЖ от тяжести заболевания ( $P < 0.0001$ ). Скорее всего, это связано с отли-

чиями в патогенезе патогенеза бактеріальних і вірусних нейроінфекцій, що потребує даль-нейшого изучения.

Таблица 1.  
Уровень кортизола в СМЖ пациентов с острым менингитом различной этиологии в динамике заболевания.

степень тяжести заболевания	кортизол нмоль/л	
	1 день лечения	10-12 день лечения
<b>Менингококковый менингит</b>		
Средней тяжести (n=8)	72,21±9,26	31,00±4,12
Тяжелое течение (n=15)	94,09±12,76	35,96±7,36
Тяжелое течение с летальным исходом (n=6)	121,65±21,85	
<b>Пневмококковый менингит</b>		
Средней тяжести (n=5)	65,33±7,26	32,99±5,11
Тяжелое течение (n=13)	89,66±8,59	45,23±6,55
Тяжелое течение с летальным исходом (n=4)	118,71±13,74	
<b>Энтеровирусный менингит</b>		
Средней тяжести (n=14)	46,23±4,17	30,26±0,82
<b>Герпесвирусный менингит</b>		
Средней тяжести (n=22)	70,21±15,11	29,23±9,18
Тяжелое течение (n=13)	61,16±18,34	28,86±10,74
<b>Менингизм на фоне ОРВИ</b>		
Средней тяжести (n=12)	42,32±10,54	

Через 10-12 дней, на фоне лечения и исчезновения основных симптомов заболевания, уровень кортизола СМЖ значительно снижался во всех группах больных. Однако у пациентов с бактеріальними менингітами он был достоверно выше, чем при вирусных нейроинфекциях ( $P < 0.0001$ ).

Таким образом, уровень кортизола в СМЖ пациентов с острыми нейроинфекциями достоверно зависит как от тяжести, так и от этиологии заболевания. Это позволяет использовать данный показатель как маркер тяжести заболевания и при дифференциальной диагностике острых бактеріальних і вірусних нейроінфекцій.

**Литература**

1. Костюкова Н.Н. Этиологическая структура острых гнойных менингитов и методы их микробиологической диагностики / Н.Н. Костюкова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2001. - №8. - С.25-32.
2. Bilukha, O.O. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / O.O. Bilukha, N. Rosenstein // Morb. Mortal. Wkly. Rep. Recomm. Rep. - 2005. - Vol.54. - P.1-21.
3. Daley M.R. Corticosteroids for Septic Shock / M.R. Daley, N. Seam, R. Luboshitzky, G. Qupti, [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 358, №19. - P.2068-2071.
4. 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. -V.39. - P.1267-1284.
5. Kleine T.O. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid. / T.O. Kleine, P. Zwerenz, P. Zofel [et al.] // Brain Res Bull. - 2003. - V.61. - P.287-297.
6. Saez-Llorens X. Bacterial meningitis in children / X. Saez-Llorens, G.H. McCracken // Lancet. - 2003. - V.361. - P.2139-2148.
7. Viallon A. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. / A. Viallon, F. Zeni, C.Lambert [et al.] // Clin Infect Dis. - 1999. - V.28. - P.1313-1316.
8. Schwarz S. Serum procalcitonin levels in bacterial and viral meningitis. / S. Schwarz, M. Bertram, S. Schwab [et al.] // Crit Care Med. - 2000. - V.28. P.1828-1832.
9. Nau R. Neuronal injury in bacterial meningitis: mechanisms and implications for therapy. / R. Nau, W. Bruck // Trends Neuroscience. - 2002. - V.25. - P.38-45.
10. Tauber M.G. Cytokines and chemokines in meningeal inflammation: biology and clinical implications / M.G. Tauber, B. Moser // Clin Infect Dis. - 1999. - V. 28. P.1-11.

11. Havens P.L. Corticosteroids as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of clinical trials. / P.L. Havens, K.J. Wendelberger, G.M. Hoffman [et al.] // Am J Dis Child. - 1989. - V.143. - P.1051-1055.
12. Chrousos G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. / G.P. Chrousos // The New England Journal of Medicine. - 1995. - V.332(20). - P.1351-1362.
13. Webster J.I. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, glucocorticoids and glucocorticoid receptors in toxic sequelae of exposure to bacterial and viral products. / J.I. Webster, E.M. Sternberg // Journal of Endocrinology. - 2004. - V.181(2). - P.207-221.
14. Polito A. Changes in CRH and ACTH synthesis during experimental and human septic shock. / A. Polito, R. Sonnevile, C. Guidoux [et al.] // PLoS ONE. - 2011. - V.1113. - P.107-131
15. Sapolsky R.M. A mechanism for glucocorticoid toxicity in the hippocampus: increased neuronal vulnerability to metabolic insults / R.M. Sapolsky // Journal of Neuroscience. - 1985. - V.5(5). - P.1228-1232.
16. Herbert J. Do corticosteroids damage the brain? / J. Herbert, I.M. Goodyer, A.B. Grossman [et al.] // Journal of Neuroendocrinology. - 2006. - V.18(6). - P.393-411.
17. Marcantonio E.R. Serum biomarkers for delirium. / E.R. Marcantonio, J.L. Rudolph, D. Culley [et al.] // Journals of Gerontology A: Biological Sciences and Medical Sciences. - 2006. - V.61(12). - P.1281-1286.
18. Marklund N. Low and high circulating cortisol levels predict mortality and cognitive dysfunction early after stroke. / N. Marklund, M. Peltonen, T.K. Nilsson [et al.] // Journal of Internal Medicine. - 2004. - V.256(1). - P.15-21.

**References**

1. Kostjukova N.N. Jetiologicheskaja struktura ostryh gnojnyh meningitov i metody ih mikrobiologicheskoy diagnostiki / N.N. Kostjukova // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. - 2001. - №8. - S.25-32.
2. Bilukha, O.O. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / O.O. Bilukha, N. Rosenstein // Morb. Mortal. Wkly. Rep. Recomm. Rep. - 2005. - Vol.54. - P.1-21.
3. Daley M.R. Corticosteroids for Septic Shock / M.R. Daley, N. Seam, R. Luboshitzky, G. Qupti, [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 358, №19. - P.2068-2071.
4. 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. -V.39. - P.1267-1284.
5. Kleine T.O. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid. / T.O. Kleine, P. Zwerenz, P. Zofel [et al.] // Brain Res Bull. - 2003. - V.61. - P.287-297.
6. Saez-Llorens X. Bacterial meningitis in children / X. Saez-Llorens, G.H. McCracken // Lancet. - 2003. - V.361. - P.2139-2148.
7. Viallon A. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. / A. Viallon, F. Zeni, C.Lambert [et al.] // Clin Infect Dis. - 1999. - V.28. - P.1313-1316.

8. Schwarz S. Serum procalcitonin levels in bacterial and viral meningitis. / S. Schwarz, M. Bertram, S. Schwab [et al.] // Crit Care Med. – 2000. – V.28. P.1828–1832.
9. Nau R. Neuronal injury in bacterial meningitis: mechanisms and implications for therapy. / R. Nau, W. Bruck // Trends Neuroscience. – 2002. – V.25. – P.38–45.
10. Tauber M.G. Cytokines and chemokines in meningeal inflammation: biology and clinical implications / M.G. Tauber, B. Moser // Clin Infect Dis. – 1999. – V. 28. P.1–11.
11. Havens P.L. Corticosteroids as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of clinical trials. / P.L. Havens, K.J. Wendelberger, G.M. Hoffman [et al.] // Am J Dis Child. – 1989. – V.143. –P.1051–1055.
12. Chrousos G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. / G.P. Chrousos // The New England Journal of Medicine. – 1995. – V.332(20). – P.1351–1362.
13. Webster J.I. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, glucocorticoids and glucocorticoid receptors in toxic sequelae of exposure to bacterial and viral products. / J.I. Webster, E.M. Sternberg // Journal of Endocrinology. – 2004. – V.181(2). – P.207–221.
14. Polito A. Changes in CRH and ACTH synthesis during experimental and human septic shock. / A. Polito, R. Sonnevile, C. Guidoux [et al.] // PLoS ONE. – 2011. – V.1113. – P.107–131
15. Sapolsky R.M. A mechanism for glucocorticoid toxicity in the hippocampus: increased neuronal vulnerability to metabolic insults / R.M. Sapolsky // Journal of Neuroscience. – 1985. – V.5(5). – P.1228–1232.
16. Herbert J. Do corticosteroids damage the brain? / J. Herbert, I.M. Goodyer, A.B. Grossman [et al.] // Journal of Neuroendocrinology. – 2006. – V.18(6). – P.393–411.
17. Marcantonio E.R. Serum biomarkers for delirium. / E.R. Marcantonio, J.L. Rudolph, D. Culley [et al.] // Journals of Gerontology A: Biological Sciences and Medical Sciences. – 2006. – V.61(12). – P.1281–1286.
18. Marklund N. Low and high circulating cortisol levels predict mortality and cognitive dysfunction early after stroke. / N. Marklund, M. Peltonen, T.K. Nilsson [et al.] // Journal of Internal Medicine. – 2004. – V.256(1). – P.15–21.

### Реферат

РІВЕНЬ КОРТИЗОЛУ В СПИННОМОЗКОВІЙ РІДИНІ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМИ МЕНІНГІТАМИ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Сохань А.В.

Ключові слова: нейроінфекція, менінгіт, кортизол, спинно-мозкова рідина.

У дослідженні проведена оцінка значення рівня кортизолу в спинномозковій рідині в ранній діагностиці та прогнозі гострих менінгітів різної етіології. Для цього були обстежені пацієнти з менінгококовою, пневмококовими, ентеровірусними, герпесвірусними менінгітами і з менінгізмом на тлі гострих респіраторних вірусних захворювань (ГРВІ). Показано значне підвищення показників рівня кортизолу в СМЖ при гострих нейроінфекціях, що може бути використано для диференціальної діагностики, оцінки ступеня тяжкості і прогнозу результатів захворювання.

### Summary

CORTISOL CONTENT IN CEREBROSPINAL FLUID IN PATIENTS WITH ACUTE MENINGITIS OF DIFFERENT ETIOLOGY

Sokhan A. V.

Key words: neuroinfection, cortisol, meningitis, cerebrospinal fluid.

This study is devoted to evaluating cortisol content in cerebrospinal fluid in early diagnosis and prognosis of meningitis of different etiology. The study involved patients with meningitis caused by meningococci, pneumococci, enteroviral infection, herpetic infection against the background of acute respiratory viral infections. Considerable increase of cortisol content in cerebrospinal fluid under acute neuroinfections may be used as one of criteria in differential diagnosis to evaluate the severity and prognosis of the disease.

УДК 616.12-002.77:616.24+616.61-018.74

**Такташов Г.С.**

## **РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ СОСУДОВ ПРИ НАРУШЕНИЯХ РЕСПИРАТОРНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

*Целью исследования была оценка характера эндотелиальной дисфункции сосудов при респираторной патологии у больных хронической ревматической болезнью сердца и ее патогенетической значимости. Под наблюдением находились 105 больных (28% мужчин и 72% женщин) в возрасте от 15 до 60 лет. Эндотелиальная функция сосудов зависит от изменений вентиляционной, диффузионной, влаговыделительной, кондиционирующей и сурфактантообразующей способностей легких, участвуя в патогенетических построениях респираторных нарушений. Отдельные показатели функции эндотелия определяют скорость респираторного влаговыделения (циклический гуанозинмонофосфат), калорическую активность дыхательного аппарата (эндотелин-1, Е-селектин), состояние альвеолярно-капиллярной мембраны (нитриты), поверхностно-активные (сосудистый эндотелиальный фактор роста) и релаксационные свойства экспиратов (Р-селектин).*

Ключевые слова: ревматизм, сердце, пороки, сосуды, эндотелий, функция.

*Работа является фрагментом темы Министерства здравоохранения Украины «Оптимизация патогенетической терапии пораженной опорно-двигательного аппарата и внутренних органов при ревматических заболеваниях (клинико-экспериментальные исследования)» (№ госрегистрации 0105U008727).*

### Введение

Хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС) продолжает занимать ведущие позиции

среди наиболее актуальных проблем современной кардиологии и ревматологии [1, 13]. При уменьшении распространенности ревматизма в большинстве европейских государств и США