

УДК 616.831.9-002.3-092:577.121.7

Д.А. Задирака, О.В. Рябоконт

КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ СТАНУ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА ГНІЙНІ МЕНІНГІТИ В ДИНАМІЦІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Запорізький державний медичний університет

Резюме. У роботі показано, що у хворих на гнійні менінгіти на тлі виражених клінічно-лабораторних змін має місце порушення прооксидантно-антиоксидантної регуляції зі зрушенням у бік активації вільнорадикального окиснення. У динаміці захворювання, через 7-10 діб загальноприйнятого лікування на тлі зменшення інтенсивності цефалічного й менінгеального синдромів, нормалізації показників ліквору та гемограми в більшо-

сті пацієнтів відбулося подальше зниження активності каталази та підвищення нітритів, показників спонтанної та індукованої окисної модифікації білків крові, які зберігалися й на момент виписки у хворих на гнійні менінгіти, порівняно зі здоровими людьми.

Ключові слова: гнійний менінгіт, прооксидантно-антиоксидантна регуляція, нітрити, каталаза, окисна модифікація білків.

Вступ. Гнійні менінгіти (ГМ) продовжують залишатися однією з проблем медичної науки та сучасної клінічної практики з причин тяжкості патології, високої частоти ускладненого перебігу та несприятливих наслідків хвороби [11, 13, 14].

При гострій інфекційній патології бактеріального генезу, зокрема при ГМ, формуються та нарастають ендотоксикоз та оксидантний стрес, що супроводжується посиленням продукції кисневих радикалів і інших супероксидних сполук, джерелом яких можуть бути активовані макрофаги, моноцити, нейтрофіли, еозинофіли та інші клітини. Активні форми кисню інтенсифікують процеси пероксидації за рахунок гіперактивації оксиду азоту, окисної модифікації білків (ОМБ) і нуклеїнових кислот, порушуючи енергозабезпечення клітин та пригнічуючи функцію антиоксидантної системи. У цих умовах ініціюються некробіоз та апоптоз клітин, зокрема клітин фагоцитарного ряду, що має пряме відношення до розвитку дисфункції імунної системи з формуванням метаболічної імунодепресії [1, 4].

Саме тому з'ясування загальних закономірностей окремих патогенетичних ланок ГМ має важливе значення для обґрунтування нових та удосконалення існуючих видів патогенетичної терапії. На даний момент залишаються недостатньо вивченими питання регуляції реакцій пероксидації, процесів ОМБ і антиоксидантної системи в динаміці захворювання.

Мета роботи. Дослідити показники прооксидантно-антиоксидантної регуляції у хворих на гнійні менінгіти в динаміці захворювання та визначити їх клінічно-патогенетичне значення.

Матеріал і методи. У дослідження включено 60 хворих на ГМ, які лікувалися у відділенні реанімації та інтенсивної терапії і в спеціалізованому відділенні нейроінфекцій Запорізької обласної клінічної інфекційної лікарні. Вік пацієнтів був від 18 до 60 років (чоловіків – 33, жінок – 27). Всі пацієнти включені в дослідження за випадковою ознакою та за інформованої згоди.

Діагноз ГМ у всіх хворих на ГМ підтверджено відповідними результатами дослідження лік-

вору. Етіологію ГМ розшифровано в половині пацієнтів (32 – 53,3 %) за результатами бактеріологічного дослідження ліквору та за даними полімеразної ланцюгової реакції. Провідними в етіологічній структурі ГМ були менінгококи (15 – 25,0 %) та пневмококи (14 – 23,3 %). Інші збудники (стафілококи, стрептококи, псевдомонади) виявлялися в поодиноких випадках.

Всі пацієнти отримували загальноприйнятну антибактерійну терапію, критерієм відміни якої було зниження цитозу в лікворі менше 100 клітин при менінгококовій інфекції та менше 50 клітин при інших збудниках, а також зміна нейтрофільного плеоцитозу на лімфоцитарний.

Спектрофотометричним методом визначали вміст у сироватці крові нітритів (стабільних метаболітів оксиду азоту), каталази, показників спонтанної та індукованої ОМБ крові: альдегідфенілгідразонів (АФГ) і кетондинітрофенілгідразонів (КФГ). Контрольна група – 20 здорових осіб. Всі спеціальні лабораторні дослідження проведені в Центральній науково-дослідній лабораторії ЗДМУ (завідувач – д.мед.н., професор А.В. Абрамов).

Результати досліджень статистично опрацьовано з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб у програмі «STATISTICA® for Windows 7.0». Обчислювали середні значення (M), похибки середньої арифметичної (m). Для оцінки достовірності різниці кількісних ознак між двома незалежними вибірками застосовували критерій Манна-Уїтні, між залежними вибірками – критерій Вілкоксона. Для оцінки ступеня зв'язку між ознаками застосовували метод рангової кореляції Спірмена з обчисленням коефіцієнта кореляції (r).

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз клінічної симптоматики показав, що всі пацієнти відмічали гострий початок захворювання з цефалічного синдрому в лобно-скроневій ділянці та підвищення температури тіла від субфебрильних цифр до гіпертермії. На нудоту скаржилися 39 (65,0 %), одноразове чи повторне блювання, яке не приносило полегшення – 35

Таблиця 1

Показники прооксидантно-антиоксидантної регуляції хворих на гнійні менінгіти в динаміці захворювання (M±m)

Показник \ Група	Здорові особи (n=20)	Хворі на ГМ		
		госпіталізація (n=60)	через 7-10 діб (n=60)	при виписці (n=33)
Нітриди, мкмоль/л	4,83±0,29	9,14±0,31 ¹	9,85±0,24 ^{1,2}	7,31±0,27 ^{1,2,3}
АФГ спонтанна ОМБ, ум. од/г білка	3,25±0,11	4,65±0,19 ¹	5,34±0,19 ^{1,2}	4,16±0,16 ^{1,2,3}
КФГ спонтанна ОМБ, ум. од/г білка	2,42±0,09	3,25±0,11 ¹	3,76±0,12 ^{1,2}	3,06±0,11 ^{1,3}
АФГ індукована ОМБ, ум. од/г білка	5,84±0,19	8,95±0,23 ¹	10,17±0,29 ^{1,2}	7,55±0,25 ^{1,2,3}
КФГ індукована ОМБум. од/г білка	2,81±0,08	3,74±0,08 ¹	4,19±0,12 ^{1,2}	3,74±0,11 ^{1,3}
Каталаза, Мккат/мг білка	0,28±0,01	0,190,01 ¹	0,17±0,01 ^{1,2}	0,18±0,007 ^{1,3}

Примітка. 1. ¹ – різниця достовірна порівняно зі здоровими особами (p<0,003-0,0001) за критерієм Манна-Уїтні; 2. ² – з показниками при надходженні у стаціонар (p<0,08–0,0001) за критерієм Вілкоксона; 3. ³ – з показниками через 7-10 днів лікування (p<0,0003-0,0001) за критерієм Вілкоксона

(58,3 %) пацієнтів. У 22 (36,7 %) хворих мали місце гіперакузія, фотофобія та болочість при пальпації або русі очних яблук. Аналіз менінгеального синдрому показав наявність ригідності потиличних м'язів у більшості пацієнтів – 56 (93,3 %), позитивний симптом Керніга – у 34 (56,7 %), симптом Брудзинського верхній або нижній – у 18 (30,0 %) осіб. При госпіталізації стан більшості хворих – 38 (63,3 %) був розцінений як тяжкий, зумовлений проявами набряку-набухання головного мозку (15), синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (10), гострого респіраторного дистрес-синдрому (4), токсичної енцефалопатії (9).

При проведенні люмбальної пункції ліквор витікав під тиском, з широкою гамою прозорості та кольору: від опалесцентної до мутної, зеленуватого або жовтуватого кольору. Цитоз у середньому складав (3703,2±645,7) клітин в 1 мкл із переважанням нейтрофілів у середньому до (77,4±2,2) %. Вміст білка в лікворі становив (0,99±0,13) г/л.

У розпал захворювання в більшості пацієнтів (45 – 75,0 %) виявлено лейкоцитоз у межах 9,1-31,6x10⁹/л із нейтрофіліозом 67-95 %, зсувом лейкоцитарної формули вліво у 36 осіб до 7-49 % паличкоядерних форм та у 5 осіб із виявленням метамієлоцитів до 1-4 %. У 13 (21,7 %) пацієнтів гемограма показників лейкоцитів були в межах норми, але з нейтрофіліозом до 60-91 % та зсувом лейкоцитарної формули вліво в 7 осіб до 10-16 % паличкоядерних форм й наявністю метамієлоцитів у одного хворого. В 1 (1,7 %) пацієнта виявлено лейкопенію до 1,9x10⁹/л зі зсувом лейкоцитарної формули вліво. В 1 (1,7 %) пацієнта не було зафіксовано кількісних змін лейкоцитів.

Дослідження показників стану прооксидантно-антиоксидантної регуляції у хворих на ГМ

при госпіталізації виявило дисбаланс між прооксидантною та антиоксидантною системами в бік збільшення процесів вільнорадикального окиснення. Наявність зазначеного дисбалансу підтверджували підвищені показники спонтанної та індукованої ОМБ крові й вмісту нітритів (p<0,0001) у поєднанні зі зниженою активністю каталази (p<0,0001) у сироватці крові, порівняно зі здоровими людьми (табл. 1).

З другого тижня захворювання на тлі загальноприйнятої терапії відзначено певну позитивну динаміку клінічних проявів, а саме зменшення інтенсивності цефалічного й менінгеального синдромів. Санація ліквору та нормалізація показників гемограми до 10-го дня стаціонарного лікування відбувалися відповідно у 33 (55,0 %) та 37 (62,7 %) пацієнтів. Близько трьох тижнів пройшло до нормалізації показників ліквору та гемограми відповідно у 19 (31,7 %) та 17 (28,8 %) пацієнтів. Запальні зміни в лікворі та гемограмі зберігалися протягом чотирьох тижнів відповідно у 8 (13,3 %) та 5 (8,5 %) пацієнтів. Нормалізація температури тіла відбувалася на (4,4±0,6) добу.

Однак із другого тижня захворювання у хворих на ГМ зафіксовано подальше поглиблення окисного стресу. Вміст стабільних метаболітів оксиду азоту збільшився на 7,7 % (p<0,0004), показники АФГ та КФГ спонтанної ОМБ підвищилися відповідно на 14,8 % та 15,7 % (p<0,0001), активність каталази зменшилася на 10,5 % (p<0,0001). Подальше виснаження адаптаційно-компенсаторних можливостей організму підтверджувало зменшення показників індукованої АФГ та індукованої КФГ ОМБ відповідно на 13,1 % та 12,0 % (p<0,0001), порівняно з показниками при госпіталізації.

Період реконвалесценції характеризувався повним регресом менінгеальної симптоматики в

середньому на $(13,7 \pm 0,8)$ добу та санацією ліквору, яка відбувалася від 3-ї до 46-ї доби спостереження, у середньому на $(12,6 \pm 1,0)$ добу.

На момент виписки хворих на ГМ зникнення неврологічної симптоматики та санація ліквору поєднувалася зі зменшенням дисбалансу між показниками прооксидантно-антиоксидантної системи. Вміст нітритів та показники спонтанної та індукованої ОМБ крові зменшилися ($p < 0,0003-0,0001$), порівняно з аналогічними показниками через 7-10 діб від госпіталізації, активність каталази не змінювалася ($p > 0,05$). Крім цього, показники вмісту нітритів, АФГ як спонтанної, так й індукованої ОМБ крові були нижчими ($p < 0,08-0,0001$) за аналогічні показники при надходженні в стаціонар. Однак вміст стабільних метаболітів NO, показників спонтанної та індукованої ОМБ залишалися вищими ($p < 0,003-0,0001$), а активність каталази нижчою ($p < 0,0001$) порівняно з показниками здорових осіб.

Клінічно-патогенетичну роль змін прооксидантно-антиоксидантної регуляції підтверджують виявлений прямий корелятивний зв'язок між рівнем КФГ спонтанної ОМБ крові та кількісним вмістом лейкоцитів крові ($r = +0,36$; $p < 0,009$), а також зворотні кореляції між вмістом нітритів та активністю каталази в сироватці крові ($r = -0,50$; $p < 0,0002$); між вмістом нітритів у сироватці крові та рівнем білка у лікворі ($r = -0,33$; $p < 0,02$).

Дані наукової літератури свідчать, що висока вірогідність розвитку оксидантного стресу в центральній нервовій системі зумовлена, насамперед, високою інтенсивністю окиснювального метаболізму мозку [5]. Головний мозок має низку особливостей, пов'язаних зі специфікою прооксидантно-антиоксидантної регуляції нервової тканини. Дефіцит антиоксидантів, зокрема низька активність каталази в поєднанні з розвитком екзотоксичних механізмів призводить не лише до глибоких метаболічних зсувів в уражених тканинах, але й до втрати функціональної активності нейронів [7, 12]. В умовах окисного стресу ОМБ крові є одним з ранніх індикаторів ушкодження тканин [6], що корелює із тяжкістю перебігу захворювання [9]. Біохімічними наслідками ОМБ в організмі є зміна активності ферментів та їх інгібіторів, агрегація білків зі зміною їх здатності до протеолізу, модифікація генної транскрипції, утворення аномальних поверхневих молекул, що призводить до зростання імуногенності протеїнів та підвищення вірогідності подальшого синтезу автоантитіл і розвитком автоімунних реакцій [10]. Поряд з зазначеним вище, значну роль у патогенезі інфекційних захворювань відіграє оксид азоту, виконуючи функцію неспецифічного захисту організму проти бактерій і вірусів, сприяючи самостійно або спільно з іншими високоактивними радикалами реакцій фагоцитозу [8]. Однак захисна функція є умовною, оскільки супроводжуючий її запальний процес, залежно від локалізації, ступеня виразності й тривалості, може переходити у свою протилежність, стаючи при-

чиною різного роду патологічних реакцій, підсилюючи розлади мікроциркуляції, ушкодження ендотеліального механізму підтримки тканинного гомеостазу при запаленні, а його дефіцит сприяє розмноженню збудників у тканині і всередині фагоцитувальних клітин, що супроводжується обтяженням патологічного процесу і його генералізацією [2, 3].

Отримані в нашому дослідженні дані щодо змін параметрів прооксидантно-антиоксидантної регуляції у хворих на ГМ, які зберігаються й у період реконвалесценції, зумовлюють перспективність подальших досліджень у цьому напрямку, насамперед щодо медикаментозної корекції цих порушень препаратами з антиоксидантною дією.

Висновки

1. У хворих на гнійні менінгіти в розпал захворювання на тлі лихоманки, виражених менінгеального синдрому та запальних змін у лікворі й гемограми, має місце порушення прооксидантно-антиоксидантної регуляції зі зрушенням у бік активації вільнорадикального окиснення.

2. У динаміці через 7-10 діб загальноприйнятого лікування на тлі зменшення інтенсивності цефалічного й менінгіального синдромів, нормалізації показників ліквору та гемограми в більшості пацієнтів відбувається подальше зниження активності каталази та підвищення нітритів, альдегідфенілгідразонів і кетондинітрофенілгідразонів спонтанної та індукованої окисної модифікації білків крові.

3. У період реконвалесценції у хворих на гнійні менінгіти повний регрес менінгеальної симптоматики та санація ліквору поєднувалися зі зменшенням інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення за рахунок зменшення ($p < 0,0003-0,0001$) показників вмісту нітритів, спонтанної та індукованої окисної модифікації білків порівняно з 7-10-ю добою лікування. Проте на момент виписки залишалися підвищеними показники спонтанної та індукованої окисної модифікації білків крові й вмісту нітритів ($p < 0,003-0,0001$) в поєднанні зі зниженою активністю каталази ($p < 0,0001$) в сироватці крові, порівняно зі здоровими людьми.

Література

1. Алымова Е.В. Дисбаланс про/антиоксидантной систем при эхинококкозе / Химическая наука: современные достижения и историческая перспектива: материалы II Всероссийской научной интернет-конференции с международным участием / Е.В. Алымова // Казань, 9 апреля 2014. – С. 8-12.
2. Бондаренко В.М. Антимикробная роль оксида азота и ее роль в инфекционном процессе / В. М. Бондаренко, Н.А. Виноградов, В.В. Малеев // ЖМЭИ. – 1999. – № 5. – С. 61-67.
3. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А.Ф. Ванин // Вестн. Рос. АМН. – 2000. – № 4. – С. 3-5.
4. Оксидативный стресс в патогенезе иммунных дисфункций. Модификаторы энергетического обмена клеток как средства патогенетической иммуноориентированной терапии / В.К. Козлов, В.В. Стельмах, Г.А. Баскович [и др.]: материалы объединенного иммунологиче-

- ского форума России: III съезда иммунологов России, VI Национального конгресса РААКИ, III Российской конференции [“Цитокины, воспаление, иммунитет”], Екатеринбург, 31 мая 2004 г. – Russian J. Immunology. – 2004. – Vol. 9, suppl. 1. – P. 248.
5. Негрич Т.І. Порівняльна характеристика показників стану прооксидантно-антиоксидантної рівноваги при деяких неврологічних захворюваннях / Т.І. Негрич, М.С. Шоробура // Клін. фізіол. і біохімія. – 2005. – № 4. – С. 70-75.
 6. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация) / Е.Е. Дубинина, М.Г. Морозова, Н.В. Леонова [и др.] // Вопр. мед. химии. – 2000. – Т. 46, № 4. – С. 398-409.
 7. Родинський О.Г. Стан прооксидантно-антиоксидантної системи структур головного мозку щурів різного віку з експериментальним цукровим діабетом / О.Г. Родинський, В.А. Гузь, Л.В. Гузь // Експерим. та клін. фізіол. і біохімія. – 2010. – № 3. – С. 12-17.
 8. Смирнов В.В. Роль оксида азота в физиологии и патологии органов и систем / В.В. Смирнов, Г.Е. Горбунов // Педиатрия. – 2010. – 6 (89; прил. 1). – С. 182-188.
 9. Токсикологические последствия окислительной модификации белка при различных патологических состояниях / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, Е.Л. Левицкий [и др.] // Сучас. пробл. токсикол. – 2005. – № 3. – С. 48-52.
 10. Baynes J.W. Glycoxidation and lipoxidation in atherogenesis / J.W. Baynes, S. R. Thorpe // Free Radic Biol. Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 1708-1716.
 11. Branco R. G. Meningococcal disease and meningitis / R. G. Branco, C. F. Amoretti, R. C. Tasker // J. Pediatr. (Rio J). – 2007. – Vol. 83. – P. 46-53.
 12. Transitory glutathione deficit during brain development induces cognitive impairment in juvenile and adult rats: relevance to schizophrenia / J. Cabungcal, D. Preissman, C. Do K. Delseeth // Neurobiology of Disease. – 2007. – Vol. 26. – P. 634-645.
 13. Korsholm J. Sequelae and death following pneumococcal meningitis / J. Korsholm, R. N. Kristensen, A. Heslop // UgeskrLaeger. – 2009. – Vol. 171, № 18. – P. 1481-1485.
 14. Weisfelt M. Community-acquired bacterial meningitis in older people / M. Weisfelt, D. van de Beek, L. Spanjaard // J. Am. Geriatr. Soc. – 2007. – Vol. 55, № 4. – P. 628-629.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ СОСТОЯНИЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ГНОЙНЫМИ МЕНИНГИТАМИ В ДИНАМИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Д.А. Задирака, Е.В. Рябоконт

Резюме. В работе показано, что у больных гнойными менингитами на фоне выраженных клинико-лабораторных изменений имеет место нарушение прооксидантно-антиоксидантной регуляции со сдвигом в сторону активации свободнорадикального окисления. В динамике заболевания, через 7-10 суток общепринятого лечения на фоне уменьшения интенсивности цефалического и менингеального синдромов, нормализации показателей ликвора и гемограммы у большинства пациентов произошло снижение активности каталазы и повышение нитритов, показателей спонтанной и индуцированной окислительной модификации белков крови, которые сохранялись и на момент выписки в сравнении со здоровыми людьми.

Ключевые слова: гнойный менингит, прооксидантно-антиоксидантная регуляция, нитриты, каталаза, окислительная модификация белков.

CLINICAL AND PATHOGENETIC ROLE OF STATE OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT REGULATION IN PATIENTS WITH PURULENT MENINGITIS IN THE DYNAMICS OF DISEASE

D.A. Zadyraka, E.V. Riabokon

Abstract. The paper shows, that patients with purulent meningitis on the background of severe clinical and laboratory changes had a disturbance of prooxidant-antioxidant regulation with a shift towards activation of free radical oxidation. In the dynamics of the disease, after 7-10 days of conventional treatment, against the background of a reduction of cephalic and meningeal syndromes intensity, a normalization of liquor and hemogram indices, in most patients there was a further decrease in catalase activity and an increase of nitrites, of parameters of spontaneous and induced oxidative modification of blood proteins that remained when the patients were discharged, compared with healthy people.

Key words: purulent meningitis prooxidant-antioxidant regulation, nitrite, catalase, oxidative modification of proteins.

Zaporizhia State Medical University

Рецензент – проф. В.Д. Москалюк

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 29-32

Надійшла до редакції 21.10.2014 року