

УДК 616.831.9 – 008.6 – 079.4:547.554

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЕЙ БИОГЕННЫХ АМИНОВ И РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МЕНИНГЕАЛЬНОГО СИМПТОМОКОМПЛЕКСА

Т.В. Липо, Е.М. Дорошенко, В.М. Цыркунов

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*Исследованы уровни биогенных аминов, их предшественников и метаболитов в СМЖ у больных серозным менингитом и ОРВИ с явлениями менингизма. Установлено, что серозный менингит, в отличие от ОРВИ с синдромом менингизма, характеризуется повышением концентраций ароматических аминокислот, серотонина и МHPG, и понижением – ДОФА и HVA в СМЖ, что можно расценивать как ускорение синтеза соответствующих катехоламинов и серотонина. Повышение концентрации серотонина не сопровождается ростом его синаптического выброса и деградации. Изменения концентраций биогенных аминов и родственных соединений в СМЖ могут быть использованы как дополнительные критерии дифференциальной диагностики при менингеальном синдроме.*

**Ключевые слова:** менингит, СМЖ, серотонин, ароматические аминокислоты

*Levels of biogenic amines, their precursors and metabolites in the CSF of patients with serous meningitis as well as acute respiratory viral infections with signs of meningism were investigated. Serous meningitis was found to be characterized by increase of CSF levels of aromatic amino acids, serotonin, and MHPG, as well as by decreased DOPA and HVA as compared to patients with acute respiratory viral infections with signs of meningism. These findings could be considered as elevation in synthesis of corresponding biogenic amines. The elevation of CSF serotonin level wasn't accompanied with any increase in its release and degradation. Shifts in the CSF concentrations of biogenic amines and relative compounds were found to be useful as supplementary criteria for differential diagnosis of meningeal syndrome.*

**Key words:** meningitis, CSF, serotonin, aromatic amino acids.

### Введение

Инфекционные поражения центральной нервной системы являются актуальной проблемой в связи с тем, что эти заболевания характеризуются тяжестью течения, высокой летальностью, частотой органического поражения ЦНС, с последующей интеллектуальной недостаточностью. Данная патология имеет важное социальное значение, нередко сказываясь на всей дальнейшей жизни человека, который перенес нейроинфекцию. В структуре нейроинфекций имеют место гнойные и серозные поражения оболочек и вещества головного мозга, а также воспалительные процессы спинного мозга. Гнойные менингиты и менингоэнцефалиты занимают ведущее место в патологии детского возраста и часто являются причиной смерти. Последние годы отмечается увеличение числа тяжелых форм и поэтому летальность остается высокой и составляет 10-26 %. Значительной остается частота осложнений и остаточных явлений после перенесенных гнойных менингитов – от 22 до 82,4 % [1, 2].

Серьезную проблему представляют энцефалиты, особенно герпетические энцефалиты. Прогноз при вирусных энцефалитах, особенно у детей раннего возраста, всегда серьезный. Летальность в остром периоде достигает 11 %, а выраженный неврологический дефицит в виде парезов, гиперкинетического синдрома и эпилепсии формируется в 2/3 случаев.

Значительную проблему представляет энтеровирусная инфекция, спорадические случаи которой регистрируются постоянно, а порой возникает и вспышечная заболеваемость, которую мы наблюдали в 2003 году в Гродненской области.

Основным вариантом поражения ЦНС при ЭВИ является, безусловно, менингит. Однако встречаются случаи энтеровирусного энцефалита, после которого могут развиваться необратимые остаточные изменения [4,5]. Следует отметить, что применение новых химиопрепаратов существенно не изменяет исходы нейроинфекций. В последние годы отмечается тенденция к нарастанию атипичных случаев заболеваний [2,3], что затрудняет проведение дифференциального диагноза.

Исходы бактериальных и вирусных нейроинфекций зависят от быстроты и правильности постановки диагноза. К сожалению, обычными общеклиническими методами, которые являются основными в диагностике нейроинфекций, не всегда можно точно установить степень вовлечения мозговых оболочек и вещества головного мозга в патологический процесс.

Цель исследования – поиск и оптимизация диагностических методов для максимально быстрого назначения адекватной терапии и уменьшения частоты возникновения неврологических осложнений и последствий. По нашему мнению, одним из возможных шагов в данном направлении является определение некоторых биогенных аминов и их предшественников в спинномозговой жидкости.

### Материалы и методы

Исследование спинномозговой жидкости было проведено у 55 больных, которые находились на стационарном лечении в Гродненской областной инфекционной клинической больнице с диагнозом серозный менингит. Диагноз подтверждался эпидемиологически, клинически, а также общепринятыми лабораторными исследованиями спинномоз-

говой жидкости. Средний возраст обследованных пациентов составил  $12 \pm 1,46$  лет, из них 58% лица мужского пола, 42% женского пола. Время поступления – на  $3,53 \pm 0,96$  сутки болезни. Типичные менингеальные симптомы определялись у 91 % пациентов. Среди жалоб преобладали те, которые являются основными для клинического симптомокомплекса, характерного для менингеального синдрома (рвота, головная боль, повышение температуры тела). Однако у ряда больных (20 %) отсутствовала типичная клиника заболевания, что еще раз подтверждает необходимость поиска новых методов диагностики. При выявлении у больных клинических признаков менингита проводилось ликворологическое исследование. Цитоз ликвора составил  $155,34 \pm 21,36$  Ч10<sup>6</sup>/л (из них нейтрофилы –  $55,43 \pm 3,79$  %). Контрольную группу составили 8 больных ОРВИ с явлениями менингизма в возрасте  $12 \pm 3,35$  лет (по 50% мужского и женского соответственно). Поступление было на  $2,1 \pm 0,7$  сутки болезни. Менингеальные симптомы определялись у 87,5 % пациентов, при этом у большинства больных (62,5 %) отсутствовала типичная триада симптомов. При исследовании ликвора цитоз составил  $2,12 \pm 0,46$  Ч10<sup>6</sup>/л (норма). Ликвор забирался в острую фазу болезни в день поступления больного в стационар.

Нами определялись уровни следующих нейромедиаторов: ванилилминдальная кислота (VMA), дигидроксифенилаланин (DOPA), тирозин (Туг), 3-метокси-4-окси-фенилэтилгликоль (МНРГ), 5-гидрокситриптофан (5-НТР), диоксифенилуксусная кислота (DOPAC), 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-Н1АА), триптофан (Тгр), гомованилиновая кислота (HVA), серотонин (5-НТ).

Определение биогенных аминов, их предшественников и метаболитов проводили с помощью ион-парной высокоэффективной жидкостной хроматографии по методу, описанному в [6]. Определение проводили в пробах СМЖ после осаждения белка 0,2 М раствором хлорной кислоты, содержащим 10 мкМ ванилиновой кислоты (внутренний стандарт) на приборе Agilent 1100, состоящем из 4-компонентной градиентной системы подачи растворителя G1311A с вакуумным дегазатором, автосамплера G1316A, термостата колонок G1316A, детектора флуоресценции G1321A. Управление прибором и сбор данных осуществляли с помощью системы Agilent ChemStation 10.01. Колонка 3x250 мм Диасорб С16 Т, 8 мкм (Элсико, Россия) термостатировалась при 20°C. Подвижная фаза: 0,1 М КН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub>, 0,017 М СН<sub>3</sub>СООН, рН 3,65; 320 мг/л гептилсульфоната натрия, 80 мг/л октилсульфоната натрия, 50 мг/л ЭДТА, 12% (об.) метанола. Скорость потока 0,5 мл/мин. Детектирование по природной флуоресценции при длинах волн: возбуждения 280 нм, излучения – 320 нм (для тирозина и его производных) и 340 нм (для триптофана и его производных).

Хроматограмма смеси стандартов биогенных аминов и родственных соединений приведена на рис. 1, хроматограмма биогенных аминов и их производных в СМЖ – на рис. 2.

Для обработки данных использовался пакет статистического анализа Statistica 5.5.

## Результаты и обсуждение

В наших исследованиях было установлено, что уровень предшественника катехоламинов тирозина в СМЖ увеличивается (+35%) в группе больных с серозным менингитом в сравнении с больными ОРВИ. Содержание продуктов его превращений (ДОФА, гомованилиновая кислота) значительно уменьшается – на 35% и 50 % соответственно. Было выявлено, что уровень серотонина у больных серозным менингитом более чем в 3,5 раза выше ( $28,16$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ), чем в группе больных ОРВИ с явлениями менингизма ( $7,94$  нмоль/л). Уровень триптофана ( $1538,64$  нмоль/л) также значительно выше (+53,8%) у больных с верифицированным диагнозом серозного менингита ( $1029,71$  нмоль/л). Уровень МНРГ выше на 45,4% у больных с серозным менингитом ( $30,54$  нмоль/л), чем у больных с ОРВИ ( $21,01$  нмоль/л). Все это дает возможность предполагать, что при серозном менингите имеет место повышение скорости транспорта ароматических аминокислот в мозг, что сопровождается ускорением синтеза соответствующих биогенных аминов. Что касается функциональной активности соответствующих аминергических систем, то можно предполагать, что активность выброса и деградации дофамина снижается, а норадреналина – растет, судя по уровням соответствующих метаболитов. Повышение концентрации серотонина не сопровождалось ростом уровня его основного метаболита – 5-Н1АА. Очевидно, что при менингите нарушаются функционально-метаболические соотношения между аминергическими системами, и это может быть обнаружено по изменению уровней соответствующих соединений или соотношений между ними.

## Выводы

1. Изменения концентраций биогенных аминов и их предшественников в СМЖ могут быть дополнительным критерием дифференциальной диагностики при менингеальном синдроме.

2. Серозный менингит, в отличие от ОРВИ с синдромом менингизма, характеризуется повышением концентраций ароматических аминокислот, серотонина и МНРГ, и понижением – ДОФА и HVA в СМЖ, что можно расценивать как ускорение синтеза соответствующих катехоламинов и серотонина. Повышение концентрации серотонина не сопровождается ростом его синаптического выброса и деградации.

## Литература

1. Зинченко, А.П. Острые нейроинфекции у детей / А.П. Зинченко. - Л. 1986 г.-320 с.
2. Лобзин, Ю.В. Менингиты и менингоэнцефалиты / Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громыко Ю.Н.- СПб. - 2003.
3. Скрипченко, Н.В. Инфекционные заболевания нервной системы у детей: проблемы, поиски, решения / Н.В. Скрипченко // Нейроиммунология.- 2004 г.- №1.- С.12-20
4. Учайкин, Г.Ф. Энтеровирусный менингит у детей Хабаровска в конце XX столетия / Г.Ф. Учайкин, И.И. Протасеня, В.И. Резник, Е.В. Щибрик, А.В. Кочетков, М.А. Перескокова, Н.В. Исаева // Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2003 г.- №2.- С.42-46
5. Ясинская, Л.И. Случай сенсоневральной глухоты при энтеровирусном энцефалите / Л.И. Ясинская // Инфекционные болезни - 2004 г. - №12.-С.33
6. Дорошенко Е.М. Формирование фонда биогенных аминов и нейротропных аминокислот в головном мозге крыс при алкогольной интоксикации и отмене этанола. Автореф. дисс. канд. биол. наук. Минск, 1994. - 20с.

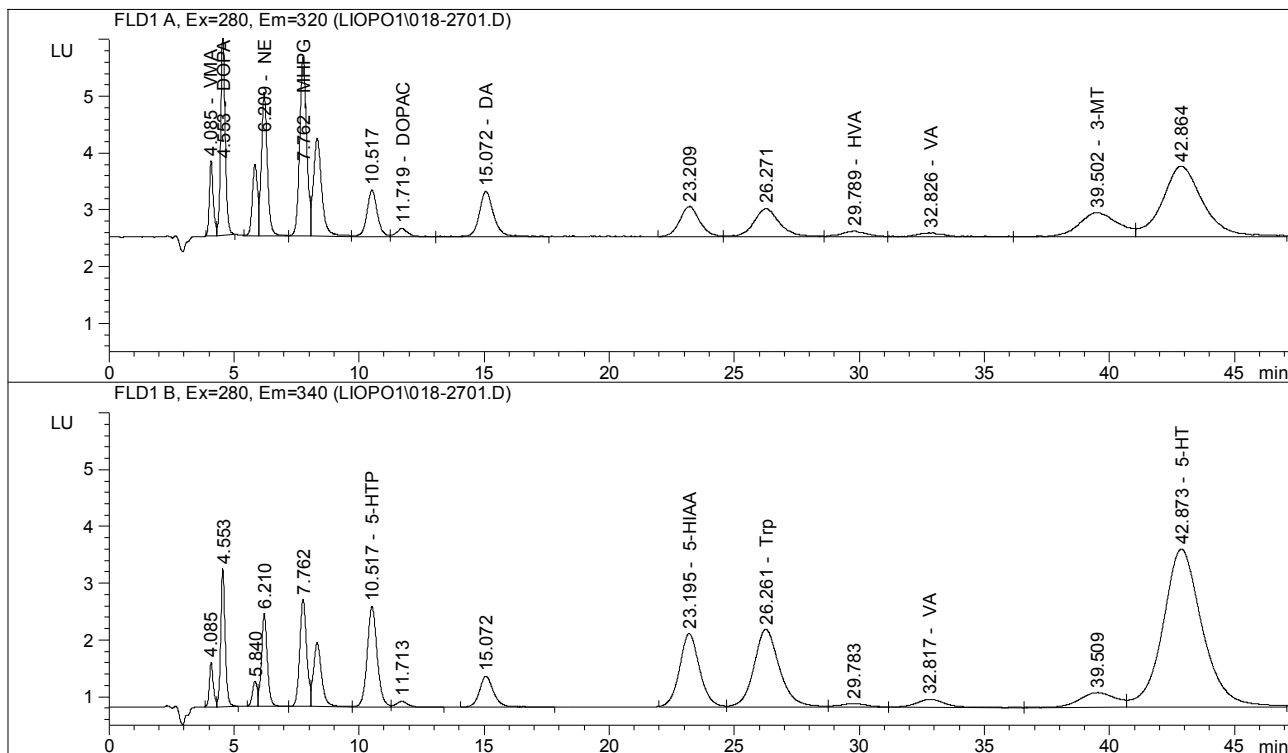


Рис. 1. Хроматограмма стандартов биогенных аминов, их предшественников и метаболитов. Пики соответствуют концентрации 1 мкМ каждого соединения

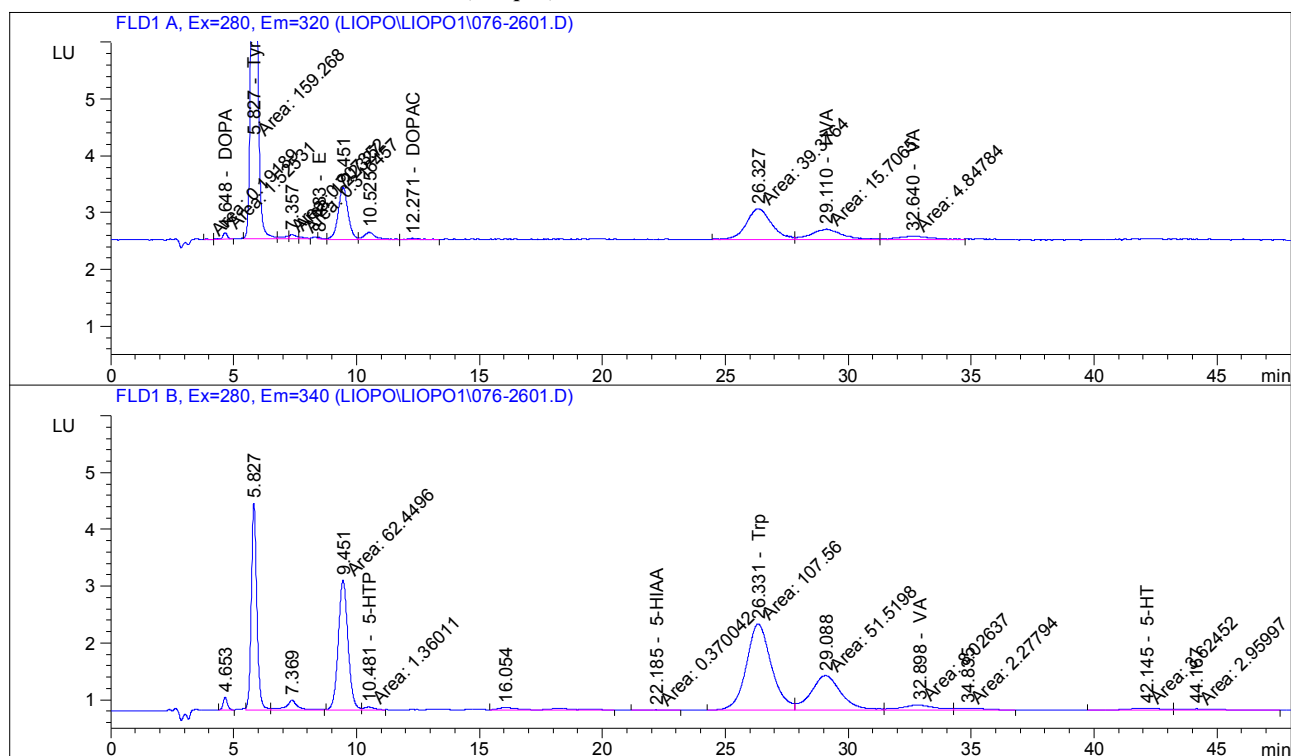


Рис. 2. Хроматограмма биогенных аминов, их предшественников и метаболитов в СМЖ больного серозным менингитом

**Resume**

**DETERMINATION OF LEVELS OF BIOGENIC AMINES AND RELATIVE COMPOUNDS IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MENINGEAL SYNDROME**

T.V. Liopo, Ya.M. Darashenka, V.M. Tsyrukunov  
Grodno State Medical University

Levels of biogenic amines, their precursors and metabolites in the CSF of patients with serous meningitis

were studied. Patients with serous meningitis were found to show higher CSF levels of aromatic amino acids, serotonin, and MHPG which can be considered as elevation in synthesis of biogenic amines. Changes in the CSF concentrations of biogenic amines and relative compounds were found to have diagnostic value as supplementary criteria in differential diagnosis of meningeal syndrome.

Поступила 31.01.07