



© Л. А. Алексеева,  
Н. В. Скрипченко, Т. В. Бессонова

Отдел клинической лабораторной  
диагностики, ФГУ «НИИ детских  
инфекций» ФМБА России

**Резюме.** Представлены результаты лабораторной оценки синдрома эндогенной интоксикации при менингококковой инфекции у детей. Проведено сопоставление спектральных характеристик веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы и эритроцитов крови при различных формах заболевания и тяжести его течения. Разработаны количественные критерии для оценки степени эндогенной интоксикации, позволяющие дифференцированно подходить к назначению дезинтоксикационной терапии.

**Ключевые слова:** менингококковая инфекция; дети; эндогенная интоксикация.

## ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Клинический полиморфизм менингококковой инфекции (МИ), рост атипичных форм, поздняя диагностика и неадекватная терапия являются причиной неблагоприятного течения заболевания и диагностических ошибок [3, 8, 10]. Патогномичным для менингококковой инфекции является наличие выраженного интоксикационного синдрома вследствие эндотоксинемии. Помимо этого в генезе развития интоксикационного синдрома имеют значение патобиохимические нарушения, такие как активация протеолиза, свободно-радикального окисления, синтез медиаторов воспалительного ответа, включая цитокины, острофазные белки, увеличение которых в совокупности с продуктами распада микробных клеток в кровеносном русле является причиной срыва механизмов детоксикации. Это обуславливает целесообразность изучения патогенетической роли синдрома интоксикации в определении характера течения заболевания при менингококковой инфекции у детей. Степень интоксикации зачастую является ведущей в клинической картине заболевания и определяет тактику проводимой терапии. Быстрая генерализация патологического процесса у детей часто сопровождается развитием нейротоксикоза и септического шока (СШ), являющегося одним из основных причин летального исхода.

Совокупность факторов патогенности возбудителя и чрезмерной активации защитных реакций организма хозяина приводит к появлению в крови биохимических компонентов, оказывающих патогенное воздействие на органы и ткани заболевшего. К их числу относят естественные конечные и промежуточные метаболиты белкового, нуклеотидного, липидного, углеводного обмена, избыточное появление которых существенно изменяет метаболический профиль крови и обусловлено недостаточной функцией основных органов детоксикации – почек, печени, легких.

В лабораторной практике для оценки выраженности интоксикационного синдрома разработаны различные методы, основанные либо на непосредственном определении токсического действия компонентов биологических жидкостей, либо на изменении клеточного и биохимического состава крови [2, 4, 7]. В качестве скринингового наиболее часто используют метод определения так называемых молекул или пептидов средней массы, разработанный Н. И. Габриэлян [2, 6]. В последние годы все более широкое применение находит модификация этого метода, разработанная М. Я. Малаховой, для определения степени эндогенной интоксикации по спектральным характеристикам веществ низкой и средней молекулярной массы

УДК: 616-007

(ВНСММ) биологических жидкостей [1, 4, 5, 9]. Однако возможности использования этого метода при инфекционной патологии изучены недостаточно.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение спектральных характеристик ВНСММ крови при менингококковой инфекции у детей.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью уточнения роли эндогенной интоксикации в течении и исходах инфекционных заболеваний нами проанализированы изменения спектральных характеристик ВНСММ крови у 49 детей с различными клиническими формами менингококковой инфекции: у 17 детей диагностирована менингококкцемия, у 12 — менингококковый менингит, у 20 — смешанная форма (менингококкцемия + менингит).

Исследование веществ низкой и средней молекулярной массы проводили по методу Малаховой М. Я. в собственной модификации [1]. Забор крови осуществляли по общепринятым правилам (натощак), по возможности быстро, самотеком в пробирки с гепарином. Для исследования достаточно 3 мл крови. Объем плазмы и взвеси эритроцитов для анализа уменьшили в 2 раза по сравнению с рекомендованными Малаховой М. Я. и отказались от исследования ВНСММ мочи, чтобы упростить обследование детей первого года жизни и сократить время исследования.

Спектральную оценку ВНСММ крови проводили на спектрофотометре СФ 46 (ЛМО, Санкт-Петербург) и СФ 2000 (ОКБ Спектр, Санкт-Петербург) в ультрафиолетовой области спектра при 18 длинах волн с интервалом в 4 нм, начиная с длины волны 234 нм, заканчивая длиной волны 302 нм. По результатам измерения вычерчивали спектрограммы крови, рассчитывали суммарные показатели и проводили статистический анализ на персональном компьютере, используя статистический пакет программы Excel. Расчет показателей эндогенной интоксикации производили по следующим формулам:

$$\text{ВНСММ пл.} = (E_{234} + E_{238} + E_{242} + \dots + E_{302}) \times 4 \text{ усл. ед.};$$

$$\text{ВНСММ эр.} = (E_{234} + E_{238} + E_{242} + \dots + E_{302}) \times 4 \text{ усл. ед.}$$

$$K (\text{коэффициент распределения}) = \text{ВНСММ пл.} / \text{ВНСММ эр.}$$

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектрограммы ВНСММ плазмы и эритроцитов крови в норме имели характерный вид, претерпевающий существенные изменения при различных формах менингококковой инфекции (рис. 1, табл. 1).

В норме оптическая плотность при длинах волн 234, 238 нм была нулевой, в спектрограммах плазмы крови максимум оптической плотности регистрировался при длине волны 282 нм и не превышал 0,3 единиц, в эритроцитах максимум — при длине волны 254 нм и его значение не превышало 0,7 единиц. Суммарное значение ВНСММ в эритроцитах превышает их значения в плазме крови, что приводит к колебанию коэффициента распределения в пределах 0,3–0,4 (среднее значение  $0,35 \pm 0,03$ ).

В остром периоде МИ смещения максимума спектрограммы у большинства обследованных больных не происходило, однако ее форма была изменена за счет появления компонентов с оптической плотностью при длинах волн 234–242 нм, связанных, вероятно, с продуктами жизнедеятельности микроорганизмов. Обнаружено достоверное превышение оптической плотности ВНСММ при остальных длинах волн, обусловленное накоплением в крови у больных детей промежуточных и конечных продуктов метаболизма. Изменения спектральных характеристик сопровождались увеличением по сравнению с нормой как суммарного уровня ВНСММ плазмы и эритроцитов крови, так и их соотношения, причем ВНСММ в плазме крови превышали норму в 2–3 раза, тогда как в эритроцитах в 1,5–2 (табл. 1).

Выявлены различия в частоте и особенностях структуры осложнений при разных формах менингококковой инфекции. Так, при менингококкцемии у большинства больных (59%) заболевание протекало без осложнений, у 41% развивались осложнения в виде СШ. При менингококковом менингите также почти у 59% детей течение заболевания было неосложненным, а у 41% наблюдали развитие отека головного мозга (ОГМ). При смешанной форме менингококковой инфекции только у 15% детей заболевание протекало без осложнений, у 30% — течение заболевания осложнилось ОГМ, а у 55% — СШ.

При менингококковом менингите и смешанной форме МИ ВНСММ плазмы крови существенно возрастали, превышая нормальные показатели плазмы в 2,5–3 раза (табл. 1). При этом ВНСММ эритроцитов увеличивались менее значительно, что приводило к увеличению коэффициента распределения и указывало на тенденцию к развитию декомпенсированной формы эндогенной интоксикации.

Исследования в динамике показали постепенную нормализацию спектрограмм крови, однако ее сроки значительно варьировали в зависимости от индивидуальных особенностей течения заболевания. У большинства обследованных даже к моменту выписки (8–20-е сутки заболевания) обнаружены различные отклонения в спектре, приводящие

Таблица 1

Показатели эндогенной интоксикации при различных формах менингококковой инфекции у детей

Форма МИ	Стадия заболевания, (n)	Показатели эндогенной интоксикации (Хср. ± m)		
		ВНСММ плазмы (у. е.)	ВНСММ эритроцитов (у. е.)	K распределения
МИ без менингита*	острая (13)	12,10 ± 0,75 <sup>o</sup>	25,09 ± 0,98	0,51 ± 0,03 <sup>o</sup>
	реконвалесценция (7)	10,07 ± 0,92	24,13 ± 0,95	0,41 ± 0,04
Менингококковый менингит	острая (7)	19,90 ± 2,51 <sup>o</sup>	24,76 ± 1,65	0,82 ± 0,12 <sup>o</sup>
	реконвалесценция (6)	12,34 ± 1,04 <sup>o</sup>	25,56 ± 0,98	0,49 ± 0,04
Смешанная форма	острая (18)	19,10 ± 1,73 <sup>o</sup>	26,01 ± 1,14	0,76 ± 0,08 <sup>o</sup>
	реконвалесценция (15)	10,92 ± 0,67	26,27 ± 0,93	0,42 ± 0,03
Норма	(16)	7,24 ± 0,47	20,14 ± 0,89	0,35 ± 0,3

\* – в группу для статистической обработки не включены умершие больные с СШ  
<sup>o</sup> – достоверные отличия от нормы (p < 0,05)

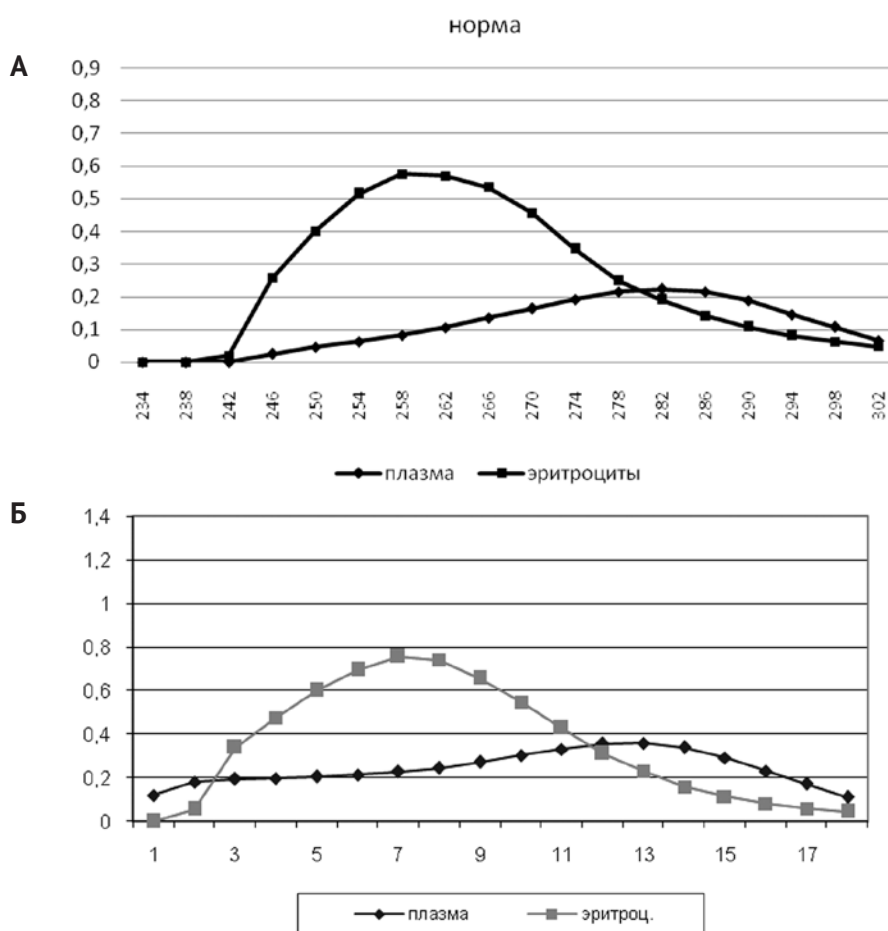


Рис. 1. Спектрограммы ВНСММ крови при менингококковой инфекции у детей

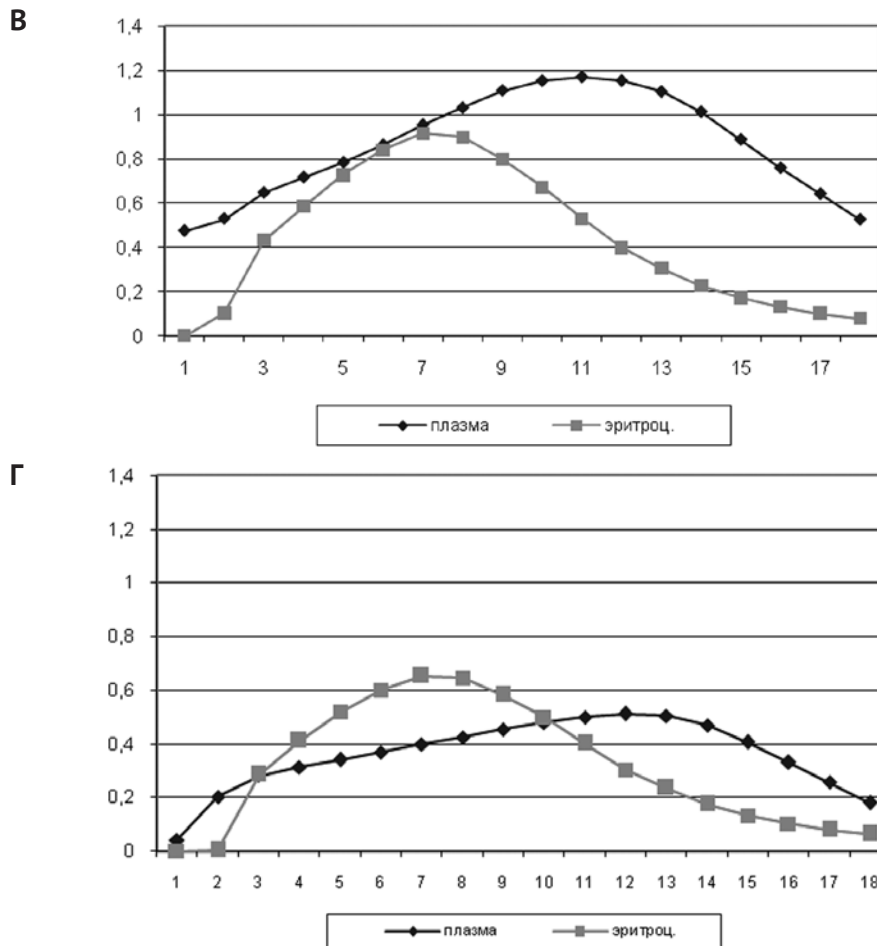
А – норма

Б – менингококковая инфекция, неосложненное течение

к увеличению суммарных показателей ВНСММ (табл. 1).

Максимальное увеличение показателей эндогенной интоксикации обнаружено у двоих умерших больных с МИ без менингита, осложненной СШ 3 степени (рис. 1в). ВНСММ крови у этих больных в 3–10 раз превышали норму, достигая в плазме зна-

чений 60 у. е., в эритроцитах — 40 у. е. Коэффициент распределения превышал норму в 3–5 раз. Эти данные указывали на развитие некомпенсированной формы эндогенной интоксикации, приводящей к развитию полиорганной недостаточности, подтвержденной при патологоанатомическом исследовании. В то же время у большинства больных МИ



**Рис. 1** (окончание). Спектрограммы ВНСММ крови при менингококковой инфекции у детей

В – менингококковая инфекция, СШ 2–3, летальный исход

Г – менингококковый менингит, осложненный отеком головного мозга

Таблица 2

Показатели эндогенной интоксикации при различных формах менингококковой инфекции у детей

Варианты течения МИ	n	Показатели эндогенной интоксикации (Хср. ± m)		
		ВНСММ плазмы (у. е.)	ВНСММ эритроцитов (у. е.)	K распределения
Неосложненное течение	7	15,35 ± 0,99	26,84 ± 1,32	0,58 ± 0,04
СШ 1 степени	5	17,89 ± 2,92	27,94 ± 1,3	0,63 ± 0,08
ОГМ	13	21,95 ± 2,23*	24,54 ± 1,48	0,93 ± 0,11*
Норма	16	7,24 ± 0,47	20,14 ± 0,89	0,35 ± 0,3

\* – достоверно по сравнению с неосложненным течением (p < 0,05)

без менингита заболевание протекало в среднетяжелой форме и показатели эндогенной интоксикации изменялись незначительно (рис. 1б). ВНСММ плазмы и коэффициент распределения превышали норму не более чем в 1,5–2 раза, ВНСММ эритроцитов не более чем в 1,3 раза.

Для определения влияния эндогенной интоксикации на характер течения менингококковой инфекции мы сопоставили исследуемые показатели в

3 группах: с неосложненным течением заболевания, с осложнением в виде СШ 1–2 степени и с осложнением в виде развития ОГМ (табл. 2). Лабораторные показатели ВНСММ умерших больных с СШ 3 степени не были включены в статистическую обработку из-за резких отличий спектральных характеристик крови от остальных больных МИ.

Из приведенных в таблице данных следует, что достоверное увеличение ВНСММ плазмы крови

выявлено у больных с осложненным ОГМ течением МИ, что свидетельствует о роли эндогенной интоксикации в его развитии при менингококковой инфекции. Можно полагать, что исследование ВНСММ крови сразу после поступления больных в стационар позволит не только определить степень эндогенной интоксикации, но и дифференцировать и прогнозировать развитие осложнений этой тяжелой болезни. Информативной оказалась оценка соотношения ВНСММ плазмы к ВНСММ эритроцитов — коэффициент распределения. Максимально увеличенным этот коэффициент оказался при осложненном течении менингококковой инфекции, достигая 0,85–0,96 единиц. Вероятно, в этих случаях эритроциты были не способны сорбировать на себе ВНСММ, что приводило к усиленному их поступлению в плазму крови.

Доказательство патогенетической роли ЭИ в генезе МИ явилось основанием для рекомендаций обязательной пролонгированной инфузионной терапии при генерализованных формах МИ. Совершенствование инфузионной терапии проводилось у 19 пациентов с менингококковым менингитом путем применения внутривенно капельно физиологического раствора в сочетании с мексидолом 5% р-р в дозе 5 мг/кг/сут (амп. 2 мл — 100 мг) № 5. Группу сравнения составили 44 ребенка, сопоставимых по возрасту, клиническим формам и тяжести МИ, получавших физиологический раствор, рассчитываемый по возрасту и физиологической потребности. Установлено, что наиболее оптимальная динамика ЭИ имела место при назначении физиологического раствора и антигипоксанта мексидола, что объясняется комплексным протективным действием современных антигипоксантов, в том числе за счет активации метаболических процессов. Благодаря инфузионной терапии происходит быстрая элиминация эндогенных токсинов, что коррелирует с динамикой клинических проявлений МИ. Выявлен как ранний, так и поздний эффект усовершенствованной интенсивной терапии. Ранний эффект проявлялся достоверно более быстрой нормализацией сознания ( $1,8 \pm 0,7$  сут.), ускорением в 2,1 раза регресса очаговой неврологической симптоматики, сокращением в 1,6 раза продолжительности судорожно-коматозного статуса и сроков пребывания в реанимации до  $4 \pm 2$  сут. (группа сравнения  $6 \pm 2$  сут.). Поздний эффект характеризовался ускорением нормализации клинического анализа крови ( $8 \pm 4$  сут.) и санации ЦСЖ ( $10 \pm 2$  сут.) в отличие от группы сравнения ( $12 \pm 4$  сут. и  $16 \pm 7$  сут. соответственно), а также снижением частоты неврологического дефицита при наблюдении в катамнезе через 3 мес на 28% (с 54% в группе сравнения до

26% в основной группе), что определяет перспективы совершенствования интенсивной терапии бактериальных гнойных менингитов у детей.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить биохимические критерии диагностики тяжести интоксикационного синдрома, уточнить молекулярно-биохимические аспекты его развития, разработать новые лабораторные критерии для улучшения диагностики и проведения корригирующей терапии при менингококковой инфекции у детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л. А., Бессонова Т. В., Тихомирова О. В., Вильниц А. А., Ныркова О. И. Лабораторная оценка тяжести интоксикационного синдрома при бактериальных инфекциях у детей // Клиническая лабораторная диагностика. — 2006. — № 6. — С. 35–40.
2. Габриэлян Н. И., Левицкий Э. Р., Дмитриев А. А. и др. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Методические рекомендации. — М., 1985.
3. Лобзин Ю. В., Скрипченко Н. В., Бехтерева М. К., Тихомирова О. В. Детские инфекции на современном этапе: проблемы и пути решения. // Журнал инфектологии. — 2009. — Т. 1. — № 1. — С. 23–30.
4. Малахова М. Я. Методы регистрации эндогенной интоксикации. Пособие для врачей. — СПб., 1995 г.
5. Маржохова М. Ю., Башиева М. А. Содержание ВНСММ в плазме крови, эритроцитах и моче у больных острой дезинтерией Флекснера // Инфекционные болезни. — 2008. — Т. 6. — № 2. — С. 33–36.
6. Нагоев Б. С., Габрилович М. И. Значение определения средних молекул в плазме крови при инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной природы // Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — № 1. — С. 9–11.
7. Оболенский С. В., Малахова М. Я. Лабораторная диагностика интоксикации в практике интенсивной терапии. Учебное пособие для врачей-слушателей. — СПб., 1993.
8. Скрипченко Н. В., Лобзин Ю. В., Алексеева Л. А. и др. Возрастные клиничко-эпидемиологические особенности менингококковой инфекции у детей и пути совершенствования терапии // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 1. — С. 35–40.
9. Соколовская И. Е., Утенова Е. И., Бондарчук. Применение спектрального анализа ВНСММ плазмы и эритроцитов у пациентов отделения реанимации // Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — № 11. — С. 3.
10. Сорокина М. Н., Иванова В. В., Скрипченко Н. В. Бактериальные гнойные менингиты у детей. — М., 2003.

**LABORATORY CRITERIA FOR ENDOGENOUS INTOXICATION IN MENINGOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN**

*Alekseeva L. A., Skripchenko N. V., Bessonova T. V.*

◆ **Resume.** Results of laboratory evaluation of endogenous intoxication in meningococcal disease in children. A comparison of the

spectral characteristics of low and medium molecular weight of plasma and red blood cells under different forms of the disease and the severity of its course. The quantitative criteria for assessing the degree of endogenous intoxication, allowing a differentiated approach to the appointment of detoxication therapy.

◆ **Key words:** meningococcal disease; children; endointoxication.

**◆ Информация об авторах**

*Алексеева Лидия Алексеева* – д. б. н., руководитель отдела клинической лабораторной диагностики – вед. н. с. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9.  
E-mail: kldidi@mail.ru

*Скрипченко Наталья Викторовна* – д. м. н., профессор, зам. директора НИИ ДИ по научной работе. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9.  
E-mail: ddms@ln1.ru.

*Бессонова Т. В.* – н. с. отдела клинической лабораторной диагностики ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». E-mail: ddms@ln1.ru.

*Alekseeva Lidiya Alekseeva* – d. b. s., chief of the clinical laboratory diagnostics department. Scientific research institute of children's infections. 197022, St.-Petersburg, Professora Popova st., 9. E-mail: ddms@ln1.ru.

*Skripchenko Natal'ya Viktorovna* – d. m. s., deputy of the director on scientific work. Scientific research institute of children's infections. 197022, St.-Petersburg, Professora Popova st., 9. E-mail: ddms@ln1.ru.

*Bessonova – s. c. of the clinical laboratory diagnostics department. Scientific research institute of children's infections. 197022, St.-Petersburg, Professora Popova st., 9. E-mail: ddms@ln1.ru.*