

НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С НЕЙРОИНФЕКЦИЯМИ

Н.А. Аникеева, В.Г. Аристархов, Л.П. Гребова

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова
МУЗ «Городская клиническая больница №11»

В исследовании представлены изменения клинико-лабораторных показателей, характеризующих тяжесть заболевания и функциональное состояние гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной системы в динамике инфекционного процесса у детей с нейроинфекциями и менингококкемией. Прослежена взаимосвязь некоторых показателей тяжести инфекционного процесса с уровнями тиреоидных гормонов и ТТГ. Выявлены транзиторные изменения исследуемых гормонов.

В настоящее время наблюдается неуклонный рост эндокринной патологии и особенно заболеваний щитовидной железы. Большое количество исследований посвящено изучению тиреоидной патологии, в том числе в педиатрической практике. [3,9]. Недостаточно изученной остается проблема изменения функционального состояния системы гипоталамико-гипофизарно-щитовидная железа при нетиреоидных заболеваниях. [4,8]. Данные литературы свидетельствуют об изменении функционального состояния гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной системы при различных воспалительных и инфекционных процессах в отсутствие собственной патологии щитовидной железы [4,12]. Наблюдаемые изменения объединяют термином «синдром эутиреоидной патологии». Характер прогрессирующих сдвигов в динамике тиреоидных гормонов при нетиреоидном заболевании определяется не его конкретной природой, а лишь тяжестью и длительностью патологического процесса [11,13,14].

Однако большинство публикаций по данной проблеме посвящено взрослым пациентам. Работы, посвященные исследованию синдрома «эутиреоидной патологии» в детском возрасте немногочисленны и противоречивы [1,2,6]. Несомненный интерес представляет изучение особенностей функционального состояния гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной системы и показателей тяжести инфекционного процесса у детей с нейроинфекциями. Недостаточная освещенность данного аспекта проблемы послужила основанием для данного исследования.

Целью исследования явилось изучение клинико-биохимических показателей тяжести состояния и функциональных особенностей гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной системы в динамике заболевания у детей с нейроинфекциями и менингококкемией.

Материалы и методы

В настоящей работе проведено обследование и обобщены результаты наблюдения за 55 детьми с нейроинфекциями и менингококкемией. Исследование проводилось в период с 2004 по 2007 годы в детском отделении реанимации и интенсивной терапии на базе городской клинической больницы №11 г. Рязани.

В протокол исследования включались дети в возрасте от 1 года до 16 лет с

инфекциями ЦНС и генерализованной менингококковой инфекцией. Из них с вирусным менингитом (1-я группа) – 20 человек, бактериальным менингитом (2-я группа) – 20 человек, вирусным менингоэнцефалитом (3-я группа) – 3 ребенка, генерализованной менингококковой инфекцией (4-я группа) – 12 человек, из которых у 5 человек менингококкемия сочеталась с гнойным менингитом. Пациенты 3-й и 4-й групп были сопоставимы по тяжести инфекционного токсикоза, что позволило объединить их. В комплекс исследования входило определение клинических и лабораторных показателей: ЧСС, ЧДД, АД, SpO_2 , общий анализ крови, мочи и ликвора, рутинные биохимические исследования крови.

Оценка тяжести заболевания производилась с помощью неспецифической системы оценки тяжести состояния Pediatric Risk of Mortality Score (PRISM) – шкалы предсказания риска развития летального исхода у ребенка. Она включает в себя определение как клинических (ЧСС, ЧДД, систолическое и диастолическое давление, оценку в баллах по шкале ком Глазго, реакцию зрачков), так и ряда лабораторных показателей (уровни калия, кальция и глюкозы, протромбиновое/частичное тромбопластиновое время, PaO_2/FiO_2 , $PaCO_2$ мм рт. ст.). Шкала имеет возрастные градации показателей, что позволяет оценить тяжесть состояния ребенка любого возраста [10]. Для упрощения исследования, исходя из условий работы отделения, была произведена модификация шкалы – исключены показатели, характеризующие газовый состав крови. Оценка тяжести состояния определялась путем подсчета суммы баллов в первые 24 часа интенсивной терапии и затем – каждые сутки нахождения ребенка в отделении реанимации и интенсивной терапии, до перевода в специализированное отделение. Степень эндогенной интоксикации у детей оценивали по показателям уровня белой крови, путем расчета лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по Я.Я. Кальф-Калифу; концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) эритроцитов и плазмы по М.Я. Малаховой (1995) в модификации О.Л.Гребневой (2005); сорбционной способности эритроцитов (ССЭ) по Тогайбаеву А.А. (1988г); биохимическим показателям крови [5,7].

Для оценки функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы определялись сывороточные уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (T_4 св.) и свободного трийодтиронина (T_3 св.). Исследование уровней гормонов проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов фирм «Алкор Био» (Россия) - для ТТГ, T_4 св., «ADALTIS» (Италия) – для T_3 св. Диапазон нормальных значений для T_4 св. составил 11-24 пмоль/л, для T_3 св. – 1,6 - 4,7 пмоль/л, для ТТГ – 0,5-3,0 мкМЕ/мл.

Для обработки полученных данных рассчитывались средние значения исследуемых показателей с доверительными интервалами. Уровень доверия для всех полученных значений принят равным 95%. Расчет выполнялся в пакете прикладных программ Statistica.

Забор крови из вены для определения уровня гормонов осуществлялся в остром периоде заболевания при поступлении ребенка в отделение (до проведения лекарственной терапии), а так же при изменении состояния на основании клинико-лабораторных данных.

Результаты и их обсуждение

В остром периоде заболевания у детей 1-й группы доминировали общемозговые и менингеальные симптомы (вялость, заторможенность, головные боли, боли в глазных яблоках, фотофобии, многократная рвота, ригидность затылочных мышц, положительный симптом Кернига). Инфекционный токсикоз был умеренно выражен и

проявлялся лихорадкой, отказом от еды, общей слабостью, компенсацией и субкомпенсацией функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем. В общем анализе ликвора – нейтрофильно-лимфоцитарный плеоцитоз от 30 до 800 кл/мкл, уровень белка – в пределах нормы или несколько повышен. В периферической крови – умеренная лейкопения или лейкоцитоз, повышение СОЭ. У 10 человек - изменения коагулограммы в сторону гипокоагуляции.

У всех пациентов данной группы улучшение состояния отмечалось на 3-5 сутки в виде исчезновения общемозговой симптоматики, уменьшения менингеальных симптомов. Незначительная ригидность затылочных мышц сохранялась у 4, субфебрилитет - у 5 пациентов. Почти у всех пациентов (17) произошло снижение лейкоцитоза в общем анализе крови до нормальных цифр. Средние уровни показателей тяжести состояния и исследуемых гормонов у детей 1-й группы в динамике инфекционного процесса представлены в таблице 1.

На фоне улучшения состояния, оценка по шкале PRISM снизилась с $2,5 \pm 1,4$ до $0,9 \pm 0,7$ баллов; ЛИИ составил $1,2 \pm 0,9$, что в три раза меньше исходного уровня. Концентрация ВНСММ в плазме и эритроцитах изменилась незначительно. ССЭ увеличилась до $44,6 \pm 4,5\%$. Со стороны эндокринного статуса, в сравнении с острым периодом отмечалось повышение уровня ТТГ с $1,2 \pm 0,4$ до $2,0 \pm 0,5$ мкМЕ/мл. Средний уровень T_4 св. возрос с $15,8 \pm 2,4$ до $18,7 \pm 5,2$ пмоль/л, средний уровень T_3 св. повысился с $3,5 \pm 1,2$ до $4,4 \pm 0,8$ пмоль/л.

Таблица 1

Динамика показателей тиреоидного статуса и тяжести состояния у больных 1 группы

Обследование	ТТГ (мкМЕ/мл)	T_4 св. (пмоль/л)	T_3 св. (пмоль/л)	PRISM (баллы)	ЛИИ	ВНСММ пл. (у.е.)	ВНСММ эр. (у.е.)	ССЭ (%)
Первичное (n=20)	$1,2 \pm 0,4$	$15,8 \pm 2,4$	$3,5 \pm 1,2$	$2,5 \pm 1,4$	$4,1 \pm 1,1$	$25,1 \pm 5,1$	$43,9 \pm 4,0$	$29,2 \pm 4,7$
Повторное (n=20)	$2,0 \pm 0,5$	$18,7 \pm 5,2$	$4,4 \pm 0,8$	$0,9 \pm 0,7$	$1,2 \pm 0,9$	$26,4 \pm 4,3$	$36,2 \pm 3,8$	$44,6 \pm 4,5$

У пациентов 2-й группы в остром периоде заболевания состояние оценивалось как тяжелое за счет интоксикации, общемозговой симптоматики и выраженного менингеального синдрома (нарушение сознания от оглушенности до комы I, распирающие головные боли, боли в глазных яблоках, многократная рвота, общая гиперестезия, фебрильная лихорадка, резко положительные менингеальные симптомы, субкомпенсация витальных функций). В общем анализе крови - высокий лейкоцитоз с нейтрофилезом, тромбоцитопения, ускорение СОЭ. В ликворе определялся цитоз нейтрофильного характера - более 1000 кл/мкл. Более чем у половины больных наблюдалось повышение уровней мочевины и креатинина в крови, гипокоагуляция.

Улучшение состояния на 3-5 сутки отмечалось у 16 человек из данной группы. У 4 - заболевание приняло волнообразное течение. Средние уровни исследуемых показателей у детей 2-й группы с положительной динамикой заболевания представлены в таблице 2.

При повторном обследовании на фоне клинического улучшения состояния, оценка по шкале PRISM снизилась с $5,5 \pm 3,4$ до $2,9 \pm 0,9$ баллов; ЛИИ уменьшился более чем в 8 раз и составил $0,9 \pm 0,3$. Концентрация ВНСММ в плазме несколько снизилась; в

эритроцитах – практически не изменилась, ССЭ увеличилась до $32,9 \pm 4,8$ %. В сравнении с исходными показателями, у всех детей с улучшением состояния, был отмечен рост уровня ТТГ до $2,0 \pm 0,6$ мкМЕ/мл. Средний уровень T_4 св. характеризовался повышением с $14,5 \pm 4,7$ до $20,3 \pm 2,2$ пмоль/л. Средний уровень T_3 св увеличился с $1,7 \pm 1,1$ до $3,0 \pm 1,8$ пмоль/л.

Таблица 2

Динамика показателей тиреоидного статуса и тяжести состояния у больных 2 группы.

Обследование	ТТГ (мкМЕ/мл)	T_4 св. (пмоль/л)	T_3 св. (пмоль/л)	PRISM (баллы)	ЛИИ	ВНСММ пл. (у.е.)	ВНСММ эр. (у.е.)	ССЭ (%)
Первичное (n=20)	$0,7 \pm 0,3$	$14,5 \pm 4,7$	$1,7 \pm 1,1$	$5,5 \pm 3,4$	$8,3 \pm 2,2$	$32,1 \pm 8,4$	$39,4 \pm 5,7$	$27,6 \pm 7,2$
Повторное (n=16)	$2,0 \pm 0,6$	$20,3 \pm 2,2$	$3,0 \pm 1,8$	$2,9 \pm 0,9$	$0,9 \pm 0,3$	$26,3 \pm 5,7$	$39,0 \pm 7,6$	$32,9 \pm 4,8$

У детей с волнообразным течением заболевания мы наблюдали колебания уровня ТТГ в зависимости от тяжести состояния: при клиническом ухудшении состояния он снижался до $0,1-0,5$ мкМЕ/мл, при улучшении - повышался до нормальных значений. Со стороны T_4 св. и T_3 св. отмечались однонаправленные с ТТГ изменения: при ухудшении состояния их уровень снижался, при улучшении повышался до нормальных цифр.

В 3-й и 4-й группах при поступлении наблюдались самые тяжелые проявления интоксикации вплоть до ИТШ III – IV ст., нарушения сознания до комы II-III ст., очаговая, общемозговая симптоматика и грубые изменения биохимических и общеклинических показателей.

У 8 детей заболевание протекало благоприятно, клиническое улучшение наступало на 2-5 сутки. Данные, отражающие изменения средних уровней исследуемых показателей у детей 3-й и 4-й групп с положительной динамикой заболевания, представлены в таблице 3.

При повторном обследовании у этих детей выявлено снижение оценки по шкале PRISM с $13,1 \pm 4,6$ до $2,6 \pm 1,1$ балла; ЛИИ – с $7,1 \pm 1,2$ до $3,3 \pm 1,9$. Не выявлено существенных изменений ССЭ, а также концентраций ВНСММ в плазме и эритроцитах, по сравнению с острым периодом. Уровень ТТГ у детей с положительной динамикой резко повышался с $0,3 \pm 0,1$ до $3,6 \pm 1,2$ мкМЕ/мл. T_4 св. незначительно менялся в сторону повышения, находясь при этом в пределах нормы (средний уровень T_4 св. – $17,4 \pm 5,4$ пмоль/л). Средний уровень T_3 св. увеличился с $1,4 \pm 0,9$ до $2,7 \pm 0,8$ пмоль/л.

Таблица 3

Динамика показателей тиреоидного статуса и тяжести состояния у больных 3 и 4 групп

Обследование	ТТГ (мкМЕ/мл)	T_4 св. (пмоль/л)	T_3 св. (пмоль/л)	PRISM (баллы)	ЛИИ	ВНСММ пл. (у.е.)	ВНСММ эр. (у.е.)	ССЭ (%)
Первичное (n=15)	$0,3 \pm 0,1$	$14,2 \pm 4,7$	$1,4 \pm 0,9$	$13,1 \pm 4,6$	$7,1 \pm 1,2$	$39,4 \pm 8,8$	$40,5 \pm 39,8$	$35,4 \pm 3,1$
Повторное (n=8)	$3,6 \pm 1,2$	$17,4 \pm 5,4$	$2,7 \pm 0,8$	$2,6 \pm 1,1$	$3,3 \pm 1,9$	$36,1 \pm 9,1$	$39,8 \pm 7,3$	$36,4 \pm 5,8$

У 4 детей с ментногококкемией имел место летальный исход в первые трое суток лечения в отделении. Оценка по шкале PRISM – $35,7 \pm 5,4$ балла; ЛИИ – $9,0 \pm 1,9$;

ВНСММ в плазме - $39,11 \pm 8,1$ ед.; ВНСММ в эритроцитах - $42,77 \pm 9,3$ ед., ССЭ - $43,5 \pm 3,5\%$. У них отмечался низкий уровень ТТГ (от 0,3 до 0,5 мкМЕ/мл) при нормальных значениях T_4 св. (от 18 до 24 пмоль/л) и низких значениях T_3 св. (от 0,5 до 1,2 пмоль/л).

У 3 детей заболевание протекало длительно (до 2 месяцев), волнообразно. При ухудшении состояния пациента наблюдалось снижение уровня ТТГ от 0,3 до 0,6 мкМЕ/мл, при улучшении - рост до 7,5 мкМЕ/мл. Изменения уровней T_4 св. и T_3 св. происходили однонаправленно с изменениями уровня ТТГ и находились в значительных пределах: от 9,8 до 46,6 пмоль/л (T_4 св.), от 1,5 до 11,4 пмоль/л (T_3 св.).

Выводы

У детей с нейроинфекциями и менингококкемией в остром периоде заболевания отмечаются однонаправленные изменения ТТГ, T_4 св. и T_3 св. с тенденцией к снижению их уровней, что вероятно связано с тяжестью патологического процесса и объясняется угнетением гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной оси в условиях инфекционного стресса. Отмечена обратная взаимосвязь показателей тяжести состояния (оценка по шкале PRISM, ЛИИ) и уровней исследуемых гормонов (ТТГ, T_4 св. и T_3 св.). Не выявлено взаимосвязи между ССЭ, концентрацией ВНСММ в плазме и эритроцитах и состоянием гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной системы. Низкие уровни ТТГ и T_3 св. в плазме крови детей с наиболее тяжелыми формами заболеваний позволяют рассматривать их в качестве критерия тяжести инфекционного процесса. Эти изменения носят транзиторный характер. В период улучшения состояния наблюдается рост уровней ТТГ, T_4 св. и T_3 св. Остается неясным характер подобной взаимосвязи. Последующее динамическое наблюдение позволит дифференцировать формирующуюся тиреоидную недостаточность от особенностей адаптивных изменений гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агейкин В.А. Влияние вирусно-бактериальной инфекции на гипоталамико-гипофизарно-тиреоидную активность у детей грудного возраста /В.А. Агейкин, Т.А. Дудина, Л.Ф. Марченко// Педиатрия.-1990.- №1.- С.108-109.
2. Балаболкин М.И. Особенности функционального состояния щитовидной железы и коры надпочечников у детей с бронхиальной астмой /М.И. Балаболкин, Е.Н. Арсеньева, М.И. Баканов// Педиатрия.- 1994.- №3.- С.6-8.
3. Балаболкин М.И. Эндокринология: Учеб. 2-е изд., перераб. и доп. /М.И. Балаболкин - М., 1998.-582 с.
4. Болезни щитовидной железы. Пер. с англ./ Под ред Л.И. Браверманна М.: «Медицина», 2000, 432 с.
5. Гребнева О.Л. Модификация расчета показателя веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы крови /О.Л. Гребнева, Е.А. Ткачук //Клиническая лабораторная диагностика.-2005.- № 10.- с 4.
6. Илек Я.Ю. Иммунные нарушения и функциональное состояние щитовидной железы при острой пневмонии у детей с аллергическим диатезом и тимомегалией /Я.Ю. Илек, А.Т. Арифходжаев, В.Л. Смердов // Педиатрия.- 1994. - №6.- С.27-29.
7. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справочник. Медицинские лабораторные технологии / под ред. А.И. Карпищенко. – С-П; Интермедика, 1999. – 656 с.

8. Трошина Е.А. Синдром гипотиреоза в практике интерниста: Метод, пособие / Е.А. Трошина., Г.Ф. Александрова., Ф.М. Абдулхабилова., Н.В.Мазурина / Под. ред. Г. А. Мельниченко. М., 2003.
9. Alos N. Thyroid scintigraphy in children and adolescent with Hashimoto disease / N.Alos, C. Huot // J Pediatr -1995.-Vol.127.-P.
10. Pollack M. Pediatric risk of mortality (PRISM) score / M. Pollack, E. Ruttiman, R. Getson // Crit Care Med. – 1988.- Vol.11. – P.1110-1116.
11. Rothwell PM Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters / PM Rothwell, PG Lawler // Crit Care Med. – 1995. – Vol. 23. – P. 78-83.
12. Stockigt J.R Thyroid hormone transport / J.R. Stockigt., C.-F Lim., J.W Barlow., D.J Topliss // Weetman A. P., Grossman A. (eds). Pharmacotherapeutics of the thyroid gland. Berlin, 1996. P. 119-150.
13. Woolf PD. Endocrine tea leaves: validity of hormonal profile in predicting patient outcome / PD Woolf // Crit Care Med. - 1995. – Vol. 23. - P.3-4.
14. Wartofsky L. The low T3 or sick euthyroid syndrome: update 1994 / L. Wartofsky // The Endocrine Society. – 1994. - P.248 – 251.

SOME CLINICAL-BIOCHEMICAL MARKERS FOR SEVERITY OF ILLNESS AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE CHILDREN'S THYROID SYSTEM

N.A. Anikeeva, V.G. Aristarchov, L.P.Grebova

In this article the changes of clinical-laboratorial measures for severity of infection process for the children were presented. The correlation between some markers of infection process and thyroid system were observed. The temporary changes of the thyroid system's markers were discovered.