

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995
УДК 616.98:579.861-07:616.155.1-008.9

В.А.МАРТЫНОВ, И.М.РОСЛЫЙ, О.В.КОЛОБАЕВА

МЕТАБОЛИЗМ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ И ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТАХ

Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова

Развитие гипоксии при генерализованных формах менингококковой инфекции (ГФМИ) типично и является прежде всего одним из аспектов гипоксии критических состояний, для которых характерны сочетанные нарушения всех звеньев транспорта кислорода (дыхательного, циркуляторного, гемического) с расстройствами клеточного метаболизма и развитием синдрома цитолиза [8, 10-12].

Метаболическая адаптация эритроцитов является ведущей составляющей гемического компонента и мало изучена при ГФМИ и других нейроинфекциях.

Центральное положение в биохимической адаптации эритроцитов занимают адениннуклеотиды с их регуляторной, координирующей ролью между процессами, генерирующими и использующими энергию, а также 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ) — основной регулятор сродства гемоглобина к кислороду [2, 14, 16, 17].

Важное значение имеют состояние антиоксидантной системы защиты эритроцитов и такой показатель этой системы, как уровень флавинадениннуклеотида (ФАД) — кофактора глутатионредуктазы [1, 3, 9, 15].

Поэтому, было проведено комплексное изучение метаболизма эритроцитов по показателям содержания АТФ, АДФ, АМФ, 2,3-ДФГ и фактора антиоксидантной системы — ФАД эритроцитов в динамике ГФМИ и менингитов другой этиологии в сопоставлении в клиническими формами болезни и некоторыми биохимическими показателями цитолиза.

Методика. Под наблюдением находилось 106 больных в возрасте от 15 до 75 лет (58 лиц мужского пола, 48 — женского). Большую часть (86)

составили больные бактериальными менингитами (из них 64 с ГФМИ), меньшую (20) — серозными вирусными менингитами, осложнившими острое респираторное заболевание.

Тяжелое, осложненное течение заболевания, обусловленное отеком мозга либо шоком, наблюдалось в 63 случаях, в том числе с летальным исходом — в 16. Неосложненные бактериальные менингиты среднетяжелого течения диагностированы у 23 больных. Серозные вирусные менингиты протекали, как правило, благоприятнее бактериальных, в легкой форме.

В эритроцитах больных методом тонкослойной хроматографии на силикагеле [5] определяли содержание АТФ, АДФ, АМФ, ФАД с расчетом суммы адениннуклеотидов (Σ АН) и коэффициентов их молярных соотношений, а также содержание 2,3-ДФГ и неорганического фосфата (Φ_N) неэнзиматическим методом [4] в сопоставлении с маркерами цитолиза, активностью АСТ и АЛТ сыворотки крови.

Исследование метаболизма эритроцитов проводили в разгаре болезни (1-5-й день), на спаде клинических проявлений (7-12-й день) и в периоде реконвалесценции, к моменту выписки из стационара (20-й день и позднее).

Четкой зависимости изменения показателей метаболизма эритроцитов от этиологии бактериальных менингитов не было выявлено из-за преобладания среди обследованных с ГФМИ. Поэтому, за основу взято изложение результатов исследования в зависимости от тяжести нейроинфекции.

Полученные результаты обработаны статистически.

Результаты и обсуждение. При анализе были выявлены изменения метаболизма эритроцитов, имеющие четкие различия в зависимости от тяжести заболевания (табл. 1-4).

Наиболее демонстративной была группа больных ГФМИ и гнойными менингитами, осложненными шоком и отеком мозга, но выживших. У них в разгаре болезни выявлено снижение концентраций АТФ, Σ АН, ФАД, повышение — АДФ, АМФ, Φ_N , 2,3-ДФГ эритроцитов. К периоду реконвалесценции имелось достоверное увеличение содержания АТФ, ФАД до уровня контроля, а Σ АН выше уровня контроля при повышенном содержании АДФ, АМФ, 2,3-ДФГ и Φ_N . Показатели соотношений молярных концентраций адениннуклеотидов характеризовались во все периоды болезни снижением относительно контрольных величин, максимальным в разгаре заболевания (см. табл. 1).

У больных с ГФМИ с летальным исходом по сравнению с предыдущей группой в первые дни болезни типичным и прогностически неблагоприятным было отсутствие повышения среднего уровня 2,3-ДФГ, что свидетельствует о нарушениях в системе регуляции гликолиза и дезадаптации к гипоксии (см. табл. 2).

При среднетяжелых, неосложненных бактериальных менингитах имелись более благоприятные изменения метаболизма эритроцитов. Так, в разгаре болезни содержание АТФ, АДФ, АМФ менялось в границах нормальных значений Σ АН, а снижение концентрации ФАД отмечалось достоверно только на спаде болезни (см. табл. 3).

Отличительным признаком серозных вирусных менингитов является сохранение концентраций АТФ, Φ_N эритроцитов на нормальном уровне,

Таблица 1

Динамика концентраций и молярных соотношений адениннуклеотидов, 2,3-ДФГ, Φ_n эритроцитов взрослых больных с осложненными ГФМИ и гнойными менингитами (в мкмоль/г Нв, $M \pm m$, $n = 47$)

Исследуемый показатель	Период исследования			Контроль
	разгар	спад	реконвалесценция	
АТФ	2,08±0,07	2,45±0,100*	2,729±0,101*	2,89±0,100
p	< 0,001	< 0,01	> 0,05	
АДФ	0,842±0,034	0,766±0,41	0,926±0,038**	0,572±0,032
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
АМФ	0,241±0,023	0,285±0,037	0,288±0,03	0,079±0,012
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
Σ АН	3,17±0,077	3,49±0,12*	3,92±0,118*	3,56±0,131
p	< 0,02	> 0,05	< 0,05	
K_1	2,45±0,143	3,57±0,27*	3,084±0,19*	5,386±0,43
p	< 0,001	< 0,01	< 0,001	
K_2	20,9±5,83	29,57±7,34	18,86±3,33	50,09±6,46
p	< 0,01	< 0,05	< 0,001	
ЭЗ	0,770±0,012	0,813±0,014*	0,804±0,01*	0,897±0,006
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
ФАД	4,93±0,49	3,55±0,41*	5,64±0,46**	7,078±0,728
p	< 0,02	< 0,001	> 0,05	
2,3-ДФГ	17,01±0,63	18,24±0,658	17,09±0,607	14,69±0,44
p	< 0,01	< 0,001	< 0,01	
Φ_n	3,22±0,187	3,03±0,174	4,058±0,37*	2,45±0,138
p	< 0,01	< 0,02	< 0,001	

Примечание. p -уровень значимости относительно контроля. Одной и двумя звездочками отмечены показатели, достоверно отличавшиеся от таковых в разгаре и на спаде болезни соответственно. K_1 — АТФ/АДФ, K_2 — АТФ/АМФ. Энергетический заряд (ЭЗ) = $[АТФ + 1/2 АДФ] / [АТФ + АДФ + АМФ]$

Концентрация ФАД выражена в ед/г Нв. Среди обследованных 32 больных с ГФМИ, 3 - пневмококковой, остальные — гнойными менингитами неуточненной этиологии.

а также достоверно более высокое содержание Σ АН эритроцитов в динамике болезни (см. табл. 4), что обусловлено гораздо меньшей тяжестью заболевания. Другие показатели метаболизма эритроцитов по характеру изменений существенно не отличались от таковых, выявленных у больных среднетяжелыми бактериальными менингитами.

У части больных (39%) в периоде разгара инфекции выявлены существенные отклонения показателей энергетического метаболизма эритроцитов от типичных средних значений, что позволило говорить о биохимической дезадаптации, которая протекала с критическим снижением энергетического заряда ($< 0,7$), либо нормальным его уровнем ($\geq 0,86$), свидетельст-

Таблица 2

Динамика показателей метаболизма эритроцитов у больных с ГФМИ и гнойными менингитами с летальным исходом (в мкмоль/г Нв, $M \pm m$, $n = 16$)

Исследуемый показатель	Период исследования		Контроль (3)
	при поступлении	на фоне лечения	
АТФ	$2,089 \pm 0,33$	$2,18 \pm 0,34$	$2,89 \pm 0,100$
p	$< 0,05$	$< 0,05$	
АДФ	$0,832 \pm 0,078$	$0,991 \pm 0,18$	$0,572 \pm 0,032$
p	$< 0,01$	$< 0,05$	
АМФ	$0,167 \pm 0,031$	$0,232 \pm 0,06$	$0,079 \pm 0,012$
p	$< 0,02$	$< 0,02$	
Σ АН	$3,178 \pm 0,34$	$3,39 \pm 0,38$	$3,56 \pm 0,131$
p	$> 0,05$	$> 0,05$	
K_1	$2,72 \pm 0,477$	$3,14 \pm 0,627$	$5,386 \pm 0,43$
p	$< 0,001$	$< 0,01$	
K_2	$22,46 \pm 10,33$	$14,21 \pm 3,5$	$50,09 \pm 6,46$
p	$< 0,05$	$< 0,001$	
ЭЗ	$0,763 \pm 0,04$	$0,780 \pm 0,036$	$0,897 \pm 0,006$
p	$< 0,01$	$< 0,01$	
ФАД	$3,83 \pm 0,71$	$4,01 \pm 1,24$	$7,078 \pm 0,728$
p	$< 0,01$	$< 0,05$	
2,3-ДФГ	$15,19 \pm 1,94$	$21,36 \pm 2,17^*$	$14,69 \pm 0,44$
p	$> 0,05$	$< 0,01$	
Φ_n	$3,2 \pm 0,48$	$4,44 \pm 0,71$	$2,45 \pm 0,138$
p	$> 0,05$	$< 0,02$	

Примечание. p -уровни значимости относительно контроля. Звездочка — достоверность различий с показателями при поступлении

вующим о блокаде либо отсутствии стимуляции гликолиза эритроцитов. Указанные признаки нарушения регуляции гликолиза эритроцитов гораздо чаще встречались у тяжелобольных с осложнениями, нежели без них ($52,8 \pm 6,9\%$ против $16,7 \pm 6,3\%$; $p < 0,001$). А сочетание низких уровней 2,3-ДФГ (менее $13,4$ мкмоль/г Нв) с дезадаптацией энергетического метаболизма эритроцитов встречается у большинства больных с летальными исходами по сравнению с тяжелыми, но выжившими больными ($70 \pm 15,27\%$ против $11,6 \pm 4,8\%$; $p < 0,01$).

У больных без осложнений такая драматическая комбинация биохимических признаков не выявлена.

При наличии различий метаболизма эритроцитов в зависимости от тяжести инфекции общими признаками всех групп больных в динамике заболевания было снижение средних уровней АТФ (абсолютное и относительное), повышение АДФ, АМФ, 2,3-ДФГ, как правило Φ_n , снижение соотношений АТФ/АДФ, АТФ/АМФ и ЭЗ эритроцитов, наиболее

Таблица 3

Динамика показателей метаболизма эритроцитов у больных неосложненными среднетяжелыми формами менингококковой инфекции и других бактериальных менингитов (в мкмоль/г Нв, $M \pm m$, $n = 23$)

Исследуемый показатель	Период исследования			Контроль
	разгар	спад	реконвалесценция	
АТФ	2,209±0,105	2,402±0,089	2,858±0,089*	2,89±0,100
p	< 0,001	< 0,001	> 0,05	
АДФ	0,932±0,054	0,873±0,069	0,952±0,047	0,572±0,032
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
АМФ	0,248±0,027	0,177±0,03	0,242±0,026	0,079±0,012
p	< 0,001	< 0,01	< 0,001	
ΣАН	3,339±0,12	3,473±0,128	3,999±0,166*	3,56±0,131
p	> 0,05	> 0,05	< 0,05	
K_1	2,45±0,198	3,26±0,316*	3,092±0,134*	5,386±0,43
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
K_2	13,07±3,28	29,88±6,4*	15,29±2,06**	50,09±6,46
p	< 0,001	< 0,05	< 0,001	
ЭЗ	0,780±0,014	0,828±0,015*	0,820±0,097*	0,897±0,097
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
ФАД	5,41±0,52	4,16±0,51	5,62±0,49**	7,078±0,728
p	> 0,05	< 0,01	> 0,05	
2,3-ДФГ	16,9±0,69	17,01±0,87	16,21±0,605	14,69±0,44
p	< 0,01	< 0,05	< 0,05	
Φ_n	3,99±0,337	3,29±0,31	3,35±0,367	2,45±0,138
p	< 0,001	< 0,02	< 0,05	

Примечание: Среди обследованных 20 больных с ГФМИ, 2 — пневмококковой, 1 — бактериальным менингитом неуточненной этиологии.

выраженные в разгаре болезни.

Подобного рода изменения метаболизма эритроцитов закономерны для адаптационных биохимических реакций, разворачивающихся в клетке при гипоксии, и являются классическими, объективно свидетельствующими о стимуляции гликолиза [7, 13, 17, 18], что подтверждается полученными нами ранее данными о повышении концентраций пирувата и лактата в эритроцитах больных гнойными менингитами [6].

Сопоставление показателей метаболизма эритроцитов с маркерами цитолиза в разгаре заболевания выявило нелинейную взаимосвязь активности АСТ сыворотки крови с уровнями АДФ (1), АТФ/АДФ (2), 2,3-ДФГ (3) эритроцитов. Общим моментом этой корреляционной связи были снижение АТФ/АДФ, рост АДФ и 2,3-ДФГ при нарастании цитолиза: $\eta_1=0,607$, $\eta_2=0,700$, $\eta_3=0,487$ при $p_{1-3} < 0,05$.

Установлена линейная корреляционная взаимосвязь АСТ/АЛТ-соот-

Таблица 4

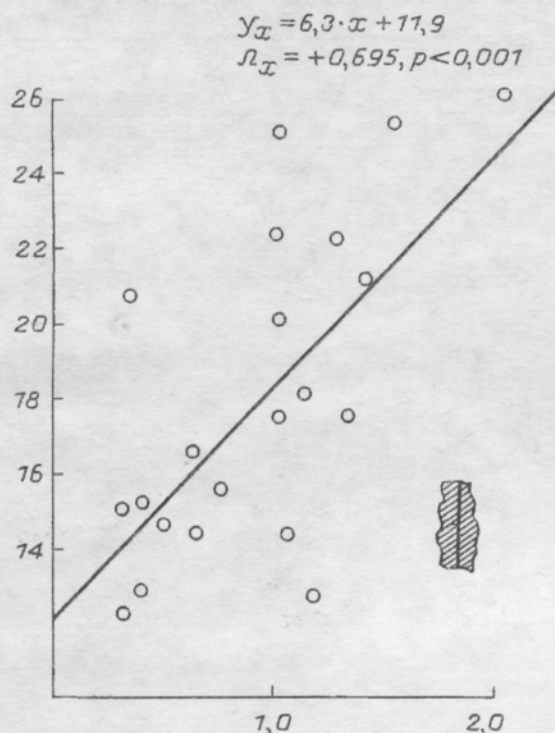
Динамика показателей метаболизма эритроцитов у взрослых больных серозными менингитами (в мкмоль/г Нв, $M \pm m$, $n = 20$)

Исследуемый показатель	Период исследования			Контроль
	разгар	спад	реконвалесценция	
АТФ	2,77±0,185	2,92±0,203	3,28±0,18	2,89±0,100
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
АДФ	0,943±0,093	1,15±0,099	1,037±0,043	0,572±0,032
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
АМФ	0,299±0,049	0,208±0,032	0,202±0,029	0,079±0,012
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
ΣАН	3,91±0,185	4,159±0,205	4,718±0,26*	3,56±0,131
p	> 0,05	< 0,02	< 0,001	
ФАД	4,97±0,76	4,067±0,58	4,6±1,2	7,078±0,728
p	> 0,05	< 0,01	> 0,05	
K_1	3,16±0,4	2,84±0,298	3,15±0,156	5,386±0,43
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
K_2	15,82±4,88	24,76±5,66	28,69±7,46	50,09±6,46
p	< 0,001	< 0,01	< 0,05	
ЭЗ	0,79±0,023	0,812±0,016	0,836±0,012	0,897±0,006
p	> 0,001	< 0,001	< 0,001	
2,3-ДФГ	17,1±1,28	17,01±0,84	16,71±0,88	14,69±0,44
p	> 0,05	< 0,05	< 0,05	
Φ_n	2,98±0,25	3,378±0,46	2,61±0,335	2,45±0,138
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

ношения с показателями 2,3-ДФГ (1), АДФ (2), АМФ (3), ЭЗ (4) эритроцитов, которая отражала изменения метаболизма эритроцитов гипоксического характера в ответ на рост АСТ/АЛТ сыворотки крови: $r_1=+0,695$, $p_1 < 0,001$; $r_2=+0,502$, $r_3=+0,576$, $r_4=-0,56$ при $p_{2-4} < 0,05$ (см. рисунок).

Нарушения метаболизма эритроцитов практически оказались сопоставимыми с пиками повышения активности АСТ сыворотки крови, установленными у больных с ГФМИ в проведенных ранее исследованиях [10].

В данном случае наличие корреляционных взаимосвязей обусловлено тем, что изменения метаболизма эритроцитов тесно связаны с гипоксией, которая сама по себе стимулирует перекисное окисление липидов (ПОЛ) с повреждением клеточных мембран и выходом АСТ из клетки [10, 11].



Сопоставление концентрации 2,3-ДФГ эритроцитов (в мкмоль/г Нв: по оси ординат) с уровнем АСТ/АЛТ сыворотки крови (по оси абсцисс) у больных гнойными менингитами в разгаре болезни.

Приведено уравнение прямой линии регрессии, где y_x — содержание 2,3-ДФГ эритроцитов, x — уровень АСТ/АЛТ в сыворотке крови.

Вероятно, мы имеем дело с мембраногенным эффектом изменения метаболизма эритроцитов вследствие усиления ПОЛ. Этот эффект в свою очередь может быть усилен состоянием антиоксидантной защиты эритроцитов, которое нарушается в связи со снижением ФАД, определяющим активность глутатионредуктазы эритроцитов, а также такими факторами, как возможное снижение синтеза глутатиона в результате уменьшения концентрации АТФ эритроцитов [3, 15, 18].

В конечном счете последствием установленных метаболических нарушений эритроцитов будет угнетение их функции с развитием гипоксии, имеющей отрицательное влияние на течение нейроинфекции, что необходимо учитывать как в прогнозе болезни, так и при метаболическом контроле эффективности патогенетической терапии.

Таким образом, типичная адаптационная биохимическая реакция эритроцитов у больных с ГФМИ и гнойными менингитами характеризовалась

отрицательным энергетическим балансом со снижением АТФ, повышением АДФ, АМФ, Φ_H , 2,3-ДФГ, уменьшением молярных соотношений АТФ/АДФ, АТФ/АМФ, ЭЗ, что свидетельствует о стимуляции гликолиза, направленной на компенсацию гипоксии. Снижение концентрации ФАД в координации с нарушениями энергетического метаболизма эритроцитов (ЭМЭ) может быть фактором расстройства антиоксидантной системы. Информативность энергетического метаболизма эритроцитов в оценке тяжести и прогноза заболевания определяется высокой частотой признаков биохимической дезадаптации при развитии ранних осложнений типа шока и отека мозга, в том числе у больных с летальным исходом. Изменения метаболизма и цитолиз являются взаимообусловленными процессами, о чем свидетельствуют данные корреляционного анализа, а также сопоставимость ЭМЭ с пиками АСТ и АСТ/АЛТ в более ранних исследованиях у больных с ГФМИ [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Атауллаханов Ф.И., Жаботинский А.М., Пичугин А.В., Толокнова Н.Ф. // Биохимия. — 1981. — Т. 46, N 3. — С. 530-540.
2. Атауллаханов Ф.И., Витвицкий В.М. и др. // Биофизика. — 1979. — N 6. — С. 1048-1053.
3. Бойтлер Э. Нарушения метаболизма эритроцитов и гемолитическая анемия: Пер. с англ. — М., 1981.
4. Виноградова И.Л., Багрянцева С.Ю., Девиз Г.В. // Лаб. дело. — 1980. — N 7. — С. 424-426.
5. Куделин Б.К., Каминский Ю.Л., Иванова Н.Ф., Гаврилин С.С. // Биохимия. — 1979. — Т. 44, N 2. — С. 368-371.
6. Мартынов В.А., Рачков А.К., Юдин В.А. // Молекулярные механизмы развития инфекционных заболеваний. — Звенигород, 1990. — С. 65.
7. Ньюсом Э., Старт К. Регуляция метаболизма: пер. с англ. — М., 1977.
8. Покровский В.И., Фаворова Л.А., Костюкова Н.И. Менингококковая инфекция. — М., 1976.
9. Прасникова Г.И., Юркин В.А., Осипова Н.И., Сорочинская Е.П. // Тер. арх. — 1990. — N 11. — С. 22-25.
10. Рослый И.М. Динамика биохимических процессов при менингококковой инфекции и гнойных менингитах: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1991.
11. Рослый И.М. // Тер. арх. — 1989. — N 11. — С. 149-153.
12. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. — М., 1988.
13. Хватова Е.М., Сидоркина А.Н., Миронова Г.В. Нуклеотиды мозга (метаболизм при кислородном голодании). — М., 1987.
14. Benesch R., Benesch R.E. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1967. — Vol 26. — P. 162-167.
15. Beutler E. // J. clin. Invest. — 1969. — Vol. 48. — P. 1957-1966.
16. Chanutin A., Curnisch R.R. // Arch. Biochem. — 1967. — Vol. 121. — P. 96-102.
17. Rapoport J., Rapoport T.A., Rapoport S.M. // Acta biol. med. germ. — 1978. — Bd 37. — S. 393-401.
18. Valentine W.N. // Arch. intern. Med. — 1975. — Vol. 135, N 10. — P. 1307-1313.

Поступила 03.04.95

RED BLOOD CELL METABOLISM IN MENINGOCOCCUS INFECTION AND PURULENT MENINGITIS

V. A. Martynov, I. M. Roslyi, O. V. Kolobayeva

Academician I. P. Pavlov Ryazan State Medical University

The red blood cell metabolic parameters ATP, ADP, Σ AN, ATP/ADP, ATP/ATP, energy charge, PAD, 2,3-DPH, P_H were studied in 106 patients with generalized meningococcus infection

(GMI) and meningitis of other etiology over their natural history. There was a typical adaptative red blood cell response that featured glycolitic stimulation on hypoxia that ran with impaired red blood cell energy metabolism (RBCEM), negative energy balance. It was the most pronounced at the peak of disease. RBCEM changes occurred in the presence of antioxidative disorders of red blood cells as lowered PAD levels. When early complications, such as shock, brain edema, death developed, there was a high incidence of signs of erythrocytic biochemical disadaptation. The RBCEM changes were associated with the magnitude of cytolysis, i. e. serum AST and AST/ALT levels. The significance of the metabolic changes found in the red blood cells in the pathogenesis and clinical picture of GMI and purulent meningitis is discussed in the paper.