

сравнения). При проведенні оцінки гармонічності фізического розвитку дітей виявлено, що кількість гармонічески развитых дітей основної групи складає  $65,98 \pm 2,43\%$ , против  $67,50 \pm 2,91\%$  групи сравнения.

**Ключевые слова:** дети, физическое развитие, ионизирующее облучение.

**Mantak G.I.**

### CHARACTERISTIC OF CLINICAL FLOW OF VIRAL DIARRHEA AT THE EARLY AGE OF CHILDREN

**Summary.** This paper presents results of a survey of 150 children at the age of 7 years old born to parents who are exposed to ionizing radiation in the antenatal period of development. According to the results of our study during the comparing of the average age-wise parameters of the height of children in the surveyed groups, we found no significant differences. Analyzing the individual parameters of physical development of children by percentile tables, we found that delayed growth occurred in  $5,40 \pm 1,95\%$  of surveyed group (primary) and in  $5,13 \pm 2,21\%$  of the children in the compared group. However, high growth of the children of surveyed group occurred in  $8,93 \pm 0,81\%$ , whereas the children in the compared group in  $10,76 \pm 1,91\%$ . Significant difference in body weight was not observed ( $p > 0,05$ ). Note the group of children who have growth retardation coincided with a decrease in body weight ( $4,31 \pm 1,38\%$  among children of the surveyed group and in  $3,20 \pm 1,18\%$  from the compared group of children). When assessing the harmony of physical development of children, we found that the number of harmoniously developed children in primary group is  $65,98 \pm 2,43\%$  while it was  $67,50 \pm 2,91\%$  in the compared group.

**Key words:** children, physical development, ionizing radiation.

Стаття надійшла до редакції 05.12.2012 р.

---

© Пипа Л.В., Свістільник Т.В., Фомина Л.В.

УДК: 616.8+616.831.9-002:577.112.3

**Пипа Л.В., Свістільник Т.В., Фомина Л.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра педіатрії факультету післядипломної освіти, кафедра анатомії людини (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## РИЗИК ВИНИКНЕННЯ УСКЛАДНЕНЬ З БОКУ ЦНС У ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ГОСТРІ МЕНІНГІТИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЕКСАЙТОТОКСИЧНИХ АМІНОКИСЛОТ ТА АУТОАНТИТІЛ ДО СУБОДИНИЦЬ NMDA-РЕЦЕПТОРІВ NR2A

**Резюме.** Проведене дослідження показало прогностичне значення концентрацій збуджуючих нейромедіаторних амінокислот (глутамат і аспартат) та NR2A аутоантитіл до субодиниць глутаматних рецепторів у сироватці крові дітей, хворих на гострий менінгіт уперші дні захворювання на ризик виникнення ускладнень з боку ЦНС. Також вдалося встановити мінімальні значення концентрацій відповідних речовин, при яких достовірно зростає ризик виникнення неврологічних ускладнень.

**Ключові слова:** менінгіт, діти, амінокислоти, ускладнення.

### Вступ

Бактеріальний менінгіт - найбільш тяжка і розповсюджена інфекційна патологія центральної нервової системи (ЦНС) і, не дивлячись на використання досить ефективної антибіотикотерапії, є фатальною у 5-25% хворих та викликає неврологічні ускладнення у 30% пацієнтів [Kolarova et al., 2003].

Серозний або асептичний менінгіт - це, зазвичай, доброякісне захворювання ЦНС, яке переважно закінчується повним одужанням, однак може викликати ускладнення у 10% хворих у вигляді судомного синдрому, підвищення внутрішньочерепного тиску, набряку мозку, особливо у дітей до 1 року [Shelburne, Statler, 2008].

Два типи нейронального пошкодження були ідентифіковані у хворих на гострий менінгіт (ГМ). Перший тип виникає у вигляді некротичного пошкодження кори головного мозку, розвиток якого можна зменшити лікуванням, направленим на попередження розвитку ішемії. Другий вид виникає у вигляді апоптозу переважно в зубчастих звивині гіпокампу. Значну роль у розвитку цих типів пошкодження під час ГМ відіграють роль збуджуючі амінокислоти, особливо глутамат, які, впливаючи на

підтипи глутаматних рецепторів N-Метил-D-Аспартат (NMDA), призводять до їх перезбудження шляхом масивного входження всередину нейронів іонів кальцію, які призводять до активації протеаз, дія котрих направлена на пошкодження клітинних структур, що формує основу феномену ексайтотоксичності (англ. excite - збуджувати) [Kolarova et al., 2003; Sellner et al., 2008]. Внаслідок руйнування NMDA-рецепторів утворені пептидні фрагменти рецептора (NR2-пептид) попадають у кровотік через пошкоджений гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і викликають реакцію імунної системи з утворенням специфічних NR2-антитіл. На основі проведених молекулярних досліджень було запропоновано використовувати NR2-пептид і NR2-антитіла в якості маркерів ішемічного пошкодження ЦНС [Скоромец и др., 2009].

Кореляція між рівнем глутамату та важкістю ГМ з виникненням неврологічних ускладнень було продемонстровано в декількох дослідженнях. Так, у дослідженні Sprangera зі співавторами [1996] висока концентрація глутамату чітко корелювала з низьким рівнем свідомості по шкалі ком Глазго. Заданими Ма зі співавторами [2003],

у 70% хворих на менінгіт з високим рівнем глутамату спостерігались неврологічні ускладнення, особливо судомний синдром. Крім того, на ступінь ускладнення з боку ЦНС впливали як рівень глутамату, так і тривале збереження його високих концентрацій у лікворі.

Було встановлено, що концентрація глутамату в лікворі чітко корелює з концентрацією глутамату в сироватці крові при ГМ, що досягається за рахунок проникнення мозкового глутамату в кров через великий градієнт концентрації та через пошкоджений ГЕБ, що може використовуватися для вивчення впливу глутамату на перебіг захворювання. Крім того, нейтралізація його в крові здатна зменшити його концентрацію в лікворі і тим самим зменшити ушкодження ЦНС [Zlotnik et al., 2007].

Таким чином, зважаючи на вищенаведені дані, визначаючи рівень збуджуючих амінокислот у лікворі чи в крові можна передбачити виникнення ускладнень з боку ЦНС та перебіг захворювання. Однак, незважаючи на встановлення факту впливу глутамату на виникнення ускладнень, не було встановлено порогових рівнів ексайтотоксичних амінокислот при яких достовірно збільшується ризик виникнення ускладнень з боку ЦНС при ГМ.

З огляду на вищенаведене, метою даного дослідження стало встановити прогностичне значення концентрацій збуджуючих амінокислот у сироватці крові та NR2A аутоантитіл до субодиноць глутаматних рецепторів як маркеру ішемічного пошкодження на ризик виникнення ускладнень з боку ЦНС у дітей хворих на гострий менінгіт.

### Матеріали та методи

Проведено діагностичне дослідження зразків крові 73 дітей, хворих на ГМ, з яких 40 хворих на серозний менінгіт і 33 хворих на гнійний менінгіт, котрих лікували у Хмельницькій інфекційній лікарні за період 2010-2012 років. Також обстежено 30 практично здорових осіб віком від 1 місяця до 18 років.

Визначення у сироватці крові збуджуючих нейро-медіаторних амінокислот глутамату (Глу) і аспартату (Асп) проводили методом іонообмінної рідинно-колоночної хроматографії в інституті біохімії імені О.В.Паладіна НАН України (м. Київ) у 73 хворих і у 30 здорових дітей. Кількісне визначення антитіл до NR2-субодиноць NMDA-рецептору в сироватці крові виначали імуноферментним методом (ELISA) з використанням тест-систем Gold Dot NR2 Antibody Test "Glutamat Kit" фірми BCM Diagnostics (США) у 40 хворих і у 10 здорових дітей. Дослідження проводили у проблемній науково-дослідній лабораторії ВНМУ ім.М.І.Пирогова. Зразки крові отримували в 1-2 добу після госпіталізації.

Враховуючи залежність виникнення ускладнень з боку ЦНС у хворих на ГМ від рівнів концентрації збуджуючих амінокислот та NR2A аутоантитіл до субодиноць глутаматних рецепторів у сироватці крові, основною задачею дослідження стало встановити порогові концентрації цих речовин, при яких достовірно слід очіку-

**Таблиця 1.** Ускладнення з боку ЦНС, які виникли під час ГМ у дітей.

Ускладнення	Гострий менінгіт, n=73	
	абс.	%
Астенічний синдром	27	69,2
Судомний синдром	8	20,5
Гідроцефалія	5	12,8
Набряк головного мозку	5	12,8
Парези кінцівок	1	3,7
Вентрикуліт	1	3,7

**Таблиця 2.** Порівняльний вміст амінокислот у сироватці крові у дітей, хворих на гострі менінгіти з ускладненнями і без ускладнень з боку ЦНС (M±m).

Доба захворювання	Групи хворих на гострий менінгіт		95% ДІ (мкмоль/л)	p
	З ускладненнями, n=39	Без ускладнень, n=34		
<b>Глутамат у сироватці крові (мкмоль/л)</b>				
1-2	190,8±112,2	112,0±60,5	35,8 - 121,8	<0,001
<b>Аспартат у сироватці крові (мкмоль/л)</b>				
1-2	58,9±22,0	42,6±17,7	6,9 - 25,7	<0,001

вати розвиток ускладнень з боку ЦНС, а також визначити ризик виникнення цих ускладнень. Для цього нами було використано такі статистичні величини, як абсолютний ризик і відношення шансів.

Ризик - це вірогідність того, що в осіб, які підлягли впливу деяких факторів, виникає певний стан. Ризик розраховується відношенням кількості осіб з виниклою подією (випадків) до загального числа осіб, які знаходяться під впливом певного фактору. Кількісно ризик визначається величиною від 0 (відображаючого впевненість в тому, що події не буде) до 1 (відображаючого впевненість в тому, що події виникнуть), або від 0% до 100%. Абсолютний ризик - частка хворих від загального об'єму групи. Він може бути вирахований як для експонованих, так і для неекспонованих осіб. Абсолютний ризик показує ризик розвитку захворювання при наявності (чи відсутності) фактору ризику. В закордонній літературі для експонованих осіб синонімом AR є "частота події в експонованій групі" (англ. Experimental Event Rate, EER), для неекспонованих - "частота події в контрольній групі" (англ. Control Event Rate, CER). Можливі (істинні) значення, які попадають у 95% ДІ можуть свідчити: при  $AR_{\text{e}} > AR_{\text{n}}$  вплив фактору збільшує ризик захворювання чи ускладнення, при  $AR_{\text{e}} = AR_{\text{n}}$  вплив фактору не змінює ризик захворювання чи ускладнення, при  $AR_{\text{e}} < AR_{\text{n}}$  вплив фактору зменшує ризик захворювання чи ускладнення [Максимов и др., 2010].

Шанси - відношення вірогідності того, що подія виникне, до вірогідності того, що подія не виникне. Відношення шансів (odds ratio) - це відношення шансів події в групі, що досліджується, до шансів подій в контрольній

групі. Інтерпретація ВШ: рівний 1 свідчить про те, що вплив фактору не змінює ризик виникнення певної події, >1 свідчить про те, що вплив фактору збільшує ризик виникнення певної події, <1 говорить про те, що вплив фактору зменшує ризик виникнення певної події [Максимов и др., 2010].

Для визначення достовірності результату визначають довірчий інтервал (ДІ) для ВШ. ДІ являється інтервалом значень, в якому із заданою довірчою вірогідністю знаходиться істинне значення оцінюваного параметру. Якщо ДІ для ВШ включає 1, то різниця між групами по вивчаємій ознаці статистично не значимі. Якщо значення ДІ більше 1 і не включає 1, то шанс розвитку вивчаємого стану статистично значимо вище в групі, яка відповідає першому рядку чотирирядкової таблиці (експонована група). Якщо ДІ менше 1 і не включає 1, то ВШ вище в групі, яка відповідає другому рядку чотирирядкової таблиці (неекспонована група) [Бабиц и др., 2006; Максимов и др., 2010].

Зрозуміло, що розвиток ускладнень під впливом концентрації Глу  $\geq 75,0$  мкмоль/л збільшується, однак цікавить питання, наскільки суттєвий вклад вносить фактор ризику в дане збільшення? Для цього розраховували атрибутивний ризик (АТР), який характеризує собою саме ту частину ризику розвитку ускладнень (події), яка пов'язана з даним фактором ризику і пояснюється ним та розраховується за формулою  $АТР = АрР - АрН$  [Максимов и др., 2010].

Статистичну обробку результатів досліджень виконували у рамках статистичного пакету Statistica 6,0 за допомогою критерію Стьюдента, визначенням абсолютного ризику (АР), відношення шансів (ВШ) та побудовою 95% довірчого інтервалу (ДІ) для різниці середніх та АР і ВШ.

### Результати. Обговорення

Аналізуючи дані в ході дослідження, було виявлено, що, незважаючи на сучасне інтенсивне лікування менінгіту, ускладнення з боку ЦНС визначалися у 53,4% хворих дітей на ГМ, що відображено в таблиці 1.

Одним із ключових механізмів виникнення ускладнень з боку ЦНС є ішемічне ураження головного мозку, що призводить до надмірного виділення збуджуючих нейромедіаторних амінокислот Глу і Асп, які формують основу феномену ексайтотоксичності (ФЕ).

Нами виявлено достовірне підвищення рівнів збуджуючих нейромедіаторних амінокислот у сироватці крові дітей з ГМ у першу добу захворювання у порівнянні зі здоровими дітьми. Так, у здорових дітей рівень Глу становив  $45,4 \pm 16,3$  мкмоль/л, у хворих дітей на ГМ -  $154,1 \pm 99,4$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ) (95% ДІ, 72,5 - 145,1 мкмоль/л). Рівень Асп у дітей, хворих на ГМ у першу добу захворювання становив  $51,3 \pm 21,6$  мкмоль/л і достовірно був більшим порівняно зі здоровими дітьми у яких рівень Асп становив  $9,2 \pm 3,9$  мкмоль/л, ( $p < 0,001$ ) (95% ДІ, 34,2 - 49,9 мкмоль/л).

**Таблиця 3.** Порівняльний вміст NR2A аутоантитіла до субодиниць глутаматних рецепторів у сироватці крові у дітей, хворих на гострі менінгіти з ускладненнями і без ускладнень з боку ЦНС ( $M \pm m$ ).

Показник (нг/мл)	Групи хворих на гострий менінгіт		95% ДІ (нг/мл)	p
	З ускладненнями, n=25	Без ускладнень, n=15		
NR2A аутоантитіла	$8,94 \pm 5,73$	$4,88 \pm 1,92$	0,95-7,16	<0,05

Характеризуючи хворих на ГМ з ускладненнями і без них, слід відзначити, що рівень Глу і Асп у першу добу захворювання достовірно був більшим у хворих з ускладненнями з боку ЦНС (табл. 2), що вказує на значно більшу вираженість ФЕ в хворих з ускладненнями і визначає ФЕ, як один з основних патогенетичних механізмів пошкодження нейронів при ГМ.

Встановлено достовірне підвищення рівнів NR2A аутоантитіл до субодиниць глутаматних рецепторів NMDA у сироватці крові дітей з ГМ у першу добу захворювання, у порівнянні зі здоровими дітьми. Так, у здорових дітей рівень NR2A аутоантитіл становив  $3,22 \pm 1,12$  нг/мл, у хворих дітей на ГМ -  $7,42 \pm 5,06$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) (95% ДІ, 0,94 - 7,46 нг/мл). Рівень NR2A аутоантитіл достовірно був більшим у хворих з ускладненнями з боку ЦНС порівняно з хворими без них (табл. 3), що вказує на більшу вираженість ішемічних змін у головному мозку у хворих з ускладненнями, визначаючи ішемічне ураження, як одну з ключових причин розвитку ускладнень з боку ЦНС переважно за рахунок ініціації ФЕ.

Оскільки виникнення ускладнень з боку ЦНС починало визначатися при концентрації глутамату в крові в межах  $112,0 \pm 60,5$  мкмоль/л і вище, тому і пошук порогової концентрації, при якій достовірно зростає ризик виникнення ускладнень проводили в цих же межах (табл. 4).

Як видно з таблиці 4, ризик виникнення ускладнень з боку ЦНС достовірно збільшується при досягненні концентрації Глу в крові  $\geq 75,0$  мкмоль/л, або в середньому при збільшенні концентрації Глу порівняно зі здоровими дітьми в 1,6 разів та більше, про що свідчать дані ВШ ДІ яких >1 (95% ДІ, 1,14 - 84,79). ВШ також свідчать, що шанси розвитку цих ускладнень у хворих з концентрацією в крові Глу  $\geq 75,0$  мкмоль/л в 9,85 разів вище, ніж у хворих з концентрацією Глу <75,0 мкмоль/л. АР у даному випадку свідчить, що вплив концентрації Глу  $\geq 75,0$  мкмоль/л в експонованій групі обумовлює  $58,4 \pm 4,9\%$  ускладнень з боку ЦНС, при цьому, 95% можливих значень ускладнень попадає в інтервал від 48,8-68,0%.

У групі ризику при концентрації Глу  $\geq 75,0$  мкмоль/л частота ускладнень складає 58,4%, у контрольній 14,2%, АТР при цьому складає  $44,2 \pm 18,6\%$ , тобто вплив концентрації Глу  $\geq 75,0$  мкмоль/л обумовлює збільшення розвитку ускладнень на  $44,2 \pm 18,6\%$ , при цьому 95% ДІ складає 7,8-80,6%, що свідчить про статистичну різницю в розвитку ускладнень в експонованій і неекспонованій групі.

**Таблиця 4.** Ризик виникнення ускладнень з боку ЦНС в залежності від рівня глутамату в сироватці крові.

Глу (мкмоль/л)	З ускл	Без ускл	Сума	АР%	95% ДІ для АР%	ВШ	95% ДІ для ВШ
>60,0	38	31	69	55,0±4,9	45,4-64,6	3,67	0,36 - 37,13
<60,0	1	3	4	25,0±4,3	16,6-33,4		
>70,0	38	28	66	57,5±4,9	47,9-67,1	8,14	0,93 - 71,50
<70,0	1	6	7	16,6±3,7	9,4-23,8		
>75,0	38	27	65	58,4±4,9	48,8-68,0	9,85	1,14 - 84,79
<75,0	1	7	8	14,2±3,4	7,6-20,8		
>90,0	37	21	58	63,7±4,8	54,3-73,1	11,45	2,35 - 55,71
<90,0	2	13	15	13,3±3,3	6,9-19,7		

**Таблиця 5.** Ризик виникнення ускладнень з боку ЦНС в залежності від рівня аспартату в сироватці крові.

Асп (мкмоль/л)	З ускл	Без ускл	Сума	АР %	95% ДІ для АР%	ВШ	95% ДІ для ВШ
>25,0	38	32	70	54,2±4,9	44,6 - 63,8	2,37	0,20 - 27,41
<25,0	1	2	3	33,3±4,7	24,1 - 42,5		
>35,0	34	23	57	59,6±4,9	50,0 - 69,2	3,25	0,99 - 10,60
<35,0	5	11	16	31,2±4,6	22,2 - 40,2		
>40,0	31	15	46	67,3±4,7	58,1 - 76,5	4,90	1,75 - 13,75
<40,0	8	19	27	29,6±4,5	20,8 - 38,4		
>45,0	29	10	39	74,3±4,3	65,9 - 82,7	6,96	2,48 - 19,49
<45,0	10	24	34	29,4±4,5	20,6 - 38,2		

**Таблиця 6.** Ризик виникнення ускладнень з боку ЦНС від ішемічного пошкодження в залежності від рівня NR2A аутоантитіл в сироватці крові.

NR2A (нг/мл)	З ускл	Без ускл	Сума	АР %	95% ДІ для АР%	ВШ	95% ДІ для ВШ
>4,00	19	9	28	67,8±4,6	58,8 - 76,8	2,11	0,53 - 8,42
<4,00	6	6	12	50,0±5,0	40,2 - 59,8		
>4,50	16	7	23	69,5±4,6	60,5 - 78,5	2,03	0,55 - 7,47
<4,50	9	8	17	52,9±4,9	43,3 - 62,5		
>5,00	16	4	20	80,0±4,0	72,2 - 87,2	4,88	1,19 - 19,94
<5,00	9	11	20	45,0±4,9	35,4 - 54,6		
>5,50	15	3	18	83,3±3,7	75,8 - 90,6	6,00	1,34 - 26,80
<5,50	10	12	22	45,4±4,9	35,8 - 55,0		

ваній групі. Таким чином, вплив концентрації Глу ?75,0 мкмоль/л обумовлює достовірне збільшення розвитку ускладнень на 44,2±18,6% (95% ДІ, 7,8-80,6%).

Хоча при концентрації Глу ≥70,0 мкмоль/л АР в експонованій групі обумовлює 57,5±4,9% (95% ДІ, 47,9 - 67,1%) ускладнень з боку ЦНС порівняно з неекспонованою групою, де АР складає 16,6±3,7% (95% ДІ, 9,4 - 23,8%), однак ВШ свідчать, що ризик виникнення ускладнень збільшується, але статистично незначимо, оскільки ДІ для ВШ у межах 0,93 - 71,50 включає 1, а тому розвиток ускладнень у цій групі є статистично незначимим. Відповідно інші значення концентрацій Глу можна інтерпретувати відповідним чином, враховуючи межі статистичної достовірності.

При дослідженні рівнів Асп, виникнення ускладнень з боку ЦНС починало визначатися при концентрації аспартату в крові в межах 42,6±17,7 мкмоль/л і вище, тому і пошук мінімальної концентрації, при якій достовірно зростає ризик виникнення ускладнень проводили в цих же межах (табл. 5).

Згідно даних таблиці 5, ризик виникнення ускладнень з боку ЦНС достовірно збільшується при досягненні концентрації Асп в крові ≥40,0 мкмоль/л, або в середньому в 4,3 рази та більше порівняно зі здоровими дітьми, про що свідчать дані ВШ, ДІ яких >1. ВШ також свідчать, що шанси розвитку цих ускладнень у хворих з концентрацією в крові Асп ≥40,0 мкмоль/л у 4,90 разів вище, ніж у хворих з концентрацією Асп <40,0 мкмоль/л. АР у даному випадку свідчить, що вплив концентрації Асп ≥40,0 мкмоль/л в експонованій групі обумовлює 67,3±4,7% ускладнень з боку ЦНС, при цьому 95% можливих значень ускладнень попадає в інтервал від 58,1 до 76,5%, що більше, порівняно з неекспонованою групою, де при концентрації Асп <40,0 мкмоль/л АР ускладнень складає 29,6±4,5% з 95% ДІ в межах 20,8 - 38,4%. При концентраціях Асп 35,0 мкмоль/л і нижче ризик ускладнень все ж більший в експонованій групі порівняно з неекспонованою, однак статистично недостовірно, оскільки ДІ для ВШ включає 1. Відповідно інші значення таблиці при інших концентраціях Асп можна інтерпретувати відповідним образом враховуючи межі статистичної достовірності.

В групі ризику при концентрації Асп ≥40,0 мкмоль/л частота ускладнень складає 67,3%, в контрольній 29,6%, АТР при цьому складає 37,7±12,0%, тобто вплив концентрації Асп ≥40,0 мкмоль/л обумовлює збільшення розвитку ускладнень на 37,7±12,0%, де 95% ДІ складає 14,2-61,2%, що свідчить про статистичну різницю у розвитку ускладнень в експонованій і неекспонованій групі. Таким чином, вплив концентрації, при якій достовірно зростає ризик виникнення ускладнень проводили в цих же межах (табл. 6).

За даними таблиці 6, ризик виникнення ускладнень з боку ЦНС достовірно збільшується при досягненні концентрації NR2A аутоантитіл у крові ≥5,00 нг/мл, або в середньому в 1,5 рази та більше, порівняно зі здоровими дітьми, про що свідчать дані ВШ, ДІ яких >1. ВШ також свідчать, що шанси розвитку цих ускладнень у хворих з концентрацією в крові NR2A аутоантитіл >5,00 нг/мл в 4,88 разів вище, ніж у хворих з концентрацією <5,00 нг/мл. АР в даному випадку свідчить, що вплив концентрації NR2A аутоантитіл >5,00 нг/мл в експонованій групі обумовлює 80,0±4,0% ускладнень з боку ЦНС, при цьому, 95% можливих значень ускладнень попадає в інтервал від 72,2-87,2%, що більше, порівняно з неекспонованою групою, де при концентрації NR2A

аутоантител <5,00 нг/мл АР ускладнень складає 45,0±4,9% з 95% ДІ в межах 35,4-54,6%. При концентраціях NR2A аутоантител 4,50 нг/мл і нижче, ризик ускладнень все ж більший в експонованій групі порівняно з неекспонованою, однак статистично недостовірно, оскільки ДІ для ВШ включає 1. Відповідно інші значення таблиці можна інтерпретувати подібним чином.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Ризик розвитку ускладнень з боку ЦНС статистично значимо зростає при концентраціях Глу у сироватці крові  $\geq 75,0$  мкмоль/л, що обумовлює достовірне збільшення розвитку ускладнень з боку ЦНС на 44,2±18,6% (95% ДІ, 7,8-80,6%). Ризик розвитку ускладнень з боку ЦНС статистично значимо зростає при концентраціях Асп  $\geq 40,0$  мкмоль/л, що обумовлює достовірне збільшення розвитку ускладнень з боку ЦНС на 37,7±12,0% (95% ДІ, 14,2-61,2%). Відповідні дані свідчать про наявність порогових значень для концентрації цих речовин, при яких можуть формуватись уск-

ладнення через розвиток ФЕ.

2. Ризик розвитку ускладнень з боку ЦНС статистично значимо зростає при концентраціях NR2A аутоантител у сироватці крові  $\geq 5,00$  нг/мл, що обумовлює достовірне збільшення розвитку ускладнень з боку ЦНС на 35,0±15,2% (95% ДІ, 5,1-64,9%) і свідчить про наявність порогу вираженості ішемічного ураження мозку при перевищенні якого значно зростає можливість виникнення ускладнення в ЦНС.

3. Відповідні концентрації в крові збуджуючих нейромедіаторних амінокислот та NR2A аутоантител до субодиноць глутаматних рецепторів NMDA можуть бути використані в клініці для прогнозування розвитку ускладнень з боку ЦНС при гострих менінгітах у дітей як на початку розвитку захворювання, так і в будь-який період, що дасть можливість оптимізувати лікування для зменшення вірогідності їх настання.

Перспективним є подальше дослідження феномену ексайтотоксичності при запальних захворюваннях ЦНС та можливості його корекції за допомогою нейропротективних засобів.

### Список літератури

- Бабич П.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация /П.Н.Бабич, А.В.Чубенко, С.Н.Лапач //Укр. мед. часопис.- 2006.- №2 (46).- С.113-119.
- Биохимические маркеры в диагностике ишемии головного мозга /А.А.Скоромец, С.А.Дамбинова, М.М.Дьяконов, [и др.] //Международ. неврол. журнал.- 2009.- №5 (27).- С.15-20.
- Риски и их оценка в медико-биологических исследованиях: метод, рекомендации. /[С.А.Максимов, С.Ф.Зинчук, Е.А.Давыдова, В.Г.Зинчук].- Кемерово: КемГМА, 2010.- 28 с.
- Blockade of NMDA receptor subtype NR2B prevents seizures but not apoptosis of dentate gyrus neurons in bacterial meningitis in infant rats /A.Kolarova, R.Ringer, M.G.Truber [et al.] //BMC Neuroscience.- 2003.- Vol.4.- P.21.
- Effect of the NMDA-receptor antagonist dextromethorphan in infant rat pneumococcal meningitis /J.Sellner, R.Ringer, P.Baumann [et al.] // Current Drug Metabolism.- 2008.- Vol.9.- P.83-88.
- Elevated cerebrospinal fluid levels of glutamate in children with bacterial meningitis as a predictor of the development of seizures or other adverse outcomes /W.Ma, G.Shang-Feaster, P.J.Okada [et al.] //Pediatr. Crit. Care Med.- 2003.- Vol.4, №2.- 170-175.
- Excess glutamate in the cerebrospinal fluid in bacterial meningitis /M.Spranger, S.Krempiana, S.Schwaba [et al.] //J. of the Neurological Sciences.- 1996.- Vol.143.- P.126-131.
- Shelburne C. Meningitis: Distinguishing the benign from the /C.Shelburne, M.Statler //JAAPA.- 2008.- Vol.21 (4).- P.54-59.
- Zlotnik A. Brain neuroprotection by scavenging blood glutamate / A.Zlotnik, B.Gurevich, S.Tkachov // Experimental Neurology.- 2007.- Vol.203.- P.213-220.

*Пупа Л.В., Свистильник Т.В., Фомина Л.В.*

### РИСК ВОЗНИКНОВЕННЯ ОСЛОЖНЕНЬ СО СТОРОНИ ЦНС У ДІТЕЙ С ОСТРИМИ МЕНІНГІТАМИ В ЗАВИСІМОСТІ ОТ УРОВНЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЭКСАЙТОТОКСИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ И АУТОАНТИТЕЛ К СУБЪЕДИНИЦАМ NMDA РЕЦЕПТОРОВ NR2A

**Резюме.** Проведенное исследование показало прогностическое значение концентраций возбуждающих нейромедиаторных аминокислот (глутамат и аспартат) и NR2A аутоантител к субъединицам NMDA-рецепторов в сыворотке крови у детей с острыми менингитами в первые дни заболевания на риск возникновения осложнений со стороны ЦНС. Также удалось установить минимальные значения концентраций соответствующих веществ, при которых достоверно возрастает риск возникновения неврологических осложнений.

**Ключевые слова:** менингит, дети, аминокислоты, осложнения.

*Pyra L.V., Svistilnik T.V., Fomina L.V.*

### RISK OF OCCURRENCE OF COMPLICATIONS FROM PARTY TSNS AT CHILDREN WITH THE ACUTE MENINGITIS DEPENDING ON LEVEL IN WHEY OF EXCITOTOXIC AMINO ACIDS AND AUTOANTIBODIES TO SUBUNIT NMDA-RECEPTORS NR2A

**Summary.** The conducted research has shown the prognostic value of concentration raising neurotransmitter amino acids (glutamate and aspartat) and NR2A antibody to subunit glutamate receptors, as marker of ischemic damage to blood whey, at children with a sharp meningitis on risk of occurrence of complications from party TSNS in the first days of disease. Also it was possible to establish threshold values of concentration of corresponding substances at which the risk of occurrence of neurologic complications authentically increases.

**Key words:** meningitis, children, amino acids, complications.

Стаття надійшла до редакції 5.12.2012р.