

УДК 616.831-07: [616.154: 577.175.823]

СЕРОТОНИН ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КАК МАРКЕР ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Н. В. Селянина, О. Н. Сумливая, Н. Н. Воробьева, Ю. В. Каракулова, М. А. Окишев**Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера, Россия*

PERIPHERAL BLOOD SEROTONIN AS A MARKER OF CEREBRAL INJURIES

N. V. Selyanina, O. N. Sumlivaya, N. N. Vorobieva, Yu. V. Karakulova, M. A. Okishev**Perm State Academy of Medicine named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation*

Цель. Изучить количественное содержание серотонина сыворотки (СС) крови у больных в остром периоде травматического и воспалительного повреждения головного мозга.

Материалы и методы. Обследовано 72 пациента с черепно-мозговой травмой и 44 больных клещевым энцефалитом в острой стадии заболевания. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц. Исследование СС проводилось методом иммуноферментного твердофазного анализа с использованием набора Serotonin ELISA.

Результаты. Уровень СС крови у больных с сотрясением головного мозга составил $148,90 \pm 59,57$ нг/мл, не отличаясь ($p > 0,05$) от показателя контрольной группы ($187,2 \pm 28,9$ нг/мл). У пациентов с ушибом головного мозга средней степени тяжести показатель исследуемого нейромедиатора увеличился до $331,81 \pm 77,14$ нг/мл и был выше ($p = 0,029$), чем в группе лиц с сотрясением головного мозга. Средний уровень СС при клещевом энцефалите, независимо от клинической формы болезни, составил $97,2 \pm 57,1$ нг/мл, что значительно ниже, чем у здоровых лиц ($p = 0,003$). При этом при паралитической форме концентрация СС был достоверно меньше – $45,7 \pm 23,6$ нг/мл, чем при непаралитической – $115,6 \pm 54,4$ нг/мл ($p = 0,015$).

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс периферического гуморального звена серотониновой системы при неврологических заболеваниях. При травматическом и инфекционном процессе регистрируются ее разнонаправленные изменения. На основании исследования концентрации СС крови можно прогнозировать тяжесть поражения головного мозга при травматическом и инфекционном процессе.

Ключевые слова. Серотонин, черепно-мозговая травма, клещевой энцефалит.

Aim. To study the quantitative blood serum serotonin (SS) content in patients during acute period of traumatic and inflammatory cerebral injuries.

Materials and methods. 72 patients with cerebrocranial injuries and 44 patients with tick-borne encephalitis were examined. The group of control included 15 healthy persons. SS was studied with the method of immunoferrmental hardphase analysis using the set "Serotonin ELISA".

© Селянина Н. В., Сумливая О. Н., Воробьева Н. Н., Каракулова Ю. В., Окишев М. А., 2014

e-mail: son-2005@yandex.ru

тел. 8 (342) 236 45 66

[Селянина Н. В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии им. проф. В. П. Первушина; Сумливая О. Н. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней; Воробьева Н. Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней; Каракулова Ю. В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии лечебного факультета; Окишев М. А. – кандидат медицинских наук, и. о. доцента кафедры инфекционных болезней].

Results. Blood SS level in patients with concussion of the brain was $148,90 \pm 59,57$ ng/ml, being similar ($p > 0,05$) to that in the control group ($187 \pm 28,9$ ng/ml). In patients with moderate brain contusion, the studied neuromediator index increased to $331,81 \pm 77,14$ ng/ml and was higher ($p = 0,029$) than in the group of patients with cerebral concussion. A mean SS level in patients with tick-borne encephalitis irrespective of clinical form of the disease was $97,2 \pm 57,1$ ng/ml being lower than in healthy persons ($p = 0,003$). At the same time, in case of paralytic form, SS concentration was reliably lower – $45,7 \pm 23,6$ ng/ml than in nonparalytic one – $115,6 \pm 54,4$ ng/ml ($p = 0,015$).

Conclusion. The obtained results show involving of peripheral humoral component of serotonin system into pathological process of neurological diseases. In case of traumatic and infectious process the changes are of different directions. On the basis of studying blood SS concentration one can predict the severity of cerebral injury in traumatic and infectious process.

Key words. Serotonin, cerebrocranial injury, tick-borne encephalitis.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения современной неврологии, актуальным является поиск объективных критериев повреждения вещества головного мозга при отдельных заболеваниях нервной системы. В частности, на сегодняшний день, отсутствуют четкие дифференциально-диагностические клинические и нейровизуализационные критерии сотрясения головного мозга (СГМ) и ушиба головного мозга (УГМ) в остром периоде закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ) [4]. При ряде заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), таких как инсульт, клещевой энцефалит (КЭ), в первые дни болезни также невозможно определить тяжесть заболевания и прогноз [1, 2]. При КЭ ведущим в это время является общеинфекционный синдром, а неврологические проявления могут развиваться позднее [1]. Следовательно, при ряде заболеваний нервной системы клиническая симптоматика не всегда отражает истинную тяжесть и степень поражения головного и/или спинного мозга. Этим можно объяснить тот факт, что исходы заболевания, в том числе и неблагоприятные, становятся прогнозируемыми или очевидными далеко не в первые дни болезни. Все это делает актуальным поиск маркеров, отражающих выраженность патологических изменений в ЦНС, с целью ранней диагностики и адекватного своевременного лечения.

Вовлечение в патологический процесс нервной ткани часто сопровождается закономерным развитием нейромедиаторного дисбаланса со стороны одной из активно функционирующих систем головного мозга – серотонинергической [3, 6, 8, 9, 11]. Серотонин является одним из основных медиаторов стресс-лимитирующей системы, и оценка изменений его содержания может иметь важное значение в клинической практике. А. Adell с соавт. предполагают, что содержание серотонина в плазме периферической крови отражает и его концентрацию во внеклеточном пространстве головного мозга (включая синаптическое) [7]. Генетические исследования показали, что структура тромбоцитарного и мозгового серотонинового транспортера кодируется одним и тем же геном [8]. Идентичность рецепторов тромбоцитов и серотонинергических нейронов легли в основу теории о сходстве двух систем: «тромбоциты – плазма» и «пресинаптические окончания – экстрацеллюлярная жидкость» [8, 11]. Эти факты свидетельствуют также о том, что гуморальное звено представляет собой доступную и адекватную модель изучения серотониновой системы ЦНС. По мнению В. И. Скворцовой и соавт., низкая концентрация серотонина и его метаболитов в крови и спинномозговой жидкости больных может быть как следствием угнетения активности серотонинергической системы, так и, напротив, отражать компенсаторное ингибирование

синтеза серотонина в результате чрезмерного усиления серотонинергической передачи в мозге [5].

Для измерения концентрации серотонина используется ряд современных биохимических и иммунохимических методов, пришедших на смену недостаточно чувствительному колориметрическому определению. К ним относятся высокоэффективная жидкостная и газовая хроматография с различными видами детекции, радиоиммунологический и иммуноферментный методы. В большинстве исследований концентрация серотонина измеряется с помощью хроматографических методов, точных и высокочувствительных, однако дорогостоящих и предъявляющих высокие требования к персоналу, что ограничивает внедрение их в практику. Появление нового иммуноферментного метода, не уступающего по чувствительности и специфичности рутинным тестам [10], позволяет проводить исследование концентрации серотонина, используя уже существующую инструментальную базу и опыт сотрудников, владеющих этой техникой.

Определение серотонина методом ИФА имеет ряд особенностей вследствие того, что специфические высокоаффинные антитела удастся получить только к молекулам ацилированных производных нейротрансммиттера. Поэтому перед исследованием необходимо подвергнуть образцы дополнительной стадии обработки, которая включает в себя экстракцию, ацилирование и гидролиз. Появление усовершенствованных модификаций метода открыло перспективу широкого внедрения этих тестов в лабораторную диагностику.

Цель исследования – изучение количественного содержания серотонина сыворотки крови у больных в остром периоде травматического (ЗЧМТ) и воспалительного (КЭ) повреждения головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 72 пострадавших с ЗЧМТ. Среди них было 27 больных с сотрясением головного мозга (СГМ), 17 человек с ушибом головного мозга легкой степени тяжести (УГМЛ) и 28 – с ушибом головного мозга средней степени тяжести (УГМС). Также обследовано 44 больных КЭ в разгар заболевания: 35 пациентов с непаралитической формой КЭ (19 человек с лихорадочной формой, 16 – с менингеальной) и 9 пациентов с паралитической (очаговой) формой КЭ. Контрольную группу для всех обследованных пациентов составили 15 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

В первые сутки от момента поступления в стационар (нейрохирургический, инфекционный) всем пациентам проводилось общеклиническое, неврологическое, лабораторное и инструментальное исследование (рентгенография черепа, ЭхоЭС, офтальмоскопия, компьютерная томография (КТ) головного мозга), люмбальная пункция по показаниям.

Диагноз КЭ устанавливался на основании эпидемиологических (присасывание клеща или посещение леса в сроки, соответствующие инкубационному периоду), клинических (наличие интоксикационного, менингеального, очагового синдромов) и серологических данных (обнаружение в сыворотке крови специфических IgM к антигену вируса клещевого энцефалита).

Исследование гуморального серотонина в сыворотке периферической крови проводилось методом иммуноферментного твердофазного анализа с использованием набора Serotonin ELISA. У больного утром натощак забирали 5 мл крови из вены в пластиковую пробирку. Сыворотку центрифугировали при 1000 оборотах в течение 10 минут. Отделенную сыворотку хранили в эппендорфах при -20°C до постановки анализа. Ин-

тенсивность цветовой реакции измеряли при длине волны 450 нм. Количество серотонина в исследуемых образцах рассчитывали по калибровочной кривой и выражали в нг/мл.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 с использованием описательной статистики (определение выборочного среднего (M) и среднего квадратичного отклонения (σ)), непараметрических методов (сопоставление независимых групп с использованием критерия Манна–Уитни). Анализ зависимостей осуществлялся с помощью рангового коэффициента корреляции (r) Спирмена. При $p < 0,05$ различия считались достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты в первые сутки после травмы предъявляли жалобы, типичные для острого периода ЧМТ. При клинико-неврологическом обследовании в большинстве случаев ушиба головного мозга выявлялись очаговые неврологические и менингеальные синдромы, отражающие степень тяжести полученной травмы. Контузионные очаги при УГМС размерами от 5 до 30 мм визуализировались при помощи КТ в основном в лобной, лобно-теменной и височной областях. Во всех случаях УГМС сопровождался субарахноидальным кровоизлиянием.

Инкубационный период при КЭ в среднем составил $11,1 \pm 7,2$ сут. Заболевание начиналось остро и характеризовалось появлением общеинфекционного, менингеального и очагового синдромов. Лихорадочная реакция достигала $38,6 \pm 0,8$ °C и сохранялась в течение $7,5 \pm 4,3$ сут. Общемозговые явления держались от 5 до 30 дней. Инфекционный процесс протекал в виде среднетяжелых и тяжелых форм КЭ.

Изучение количественного содержания сывороточного серотонина (СС) у больных

с различной степенью тяжести ЧМТ выявило следующие закономерности. Уровень серотонина сыворотки крови у больных СГМ составил $148,90 \pm 59,57$ нг/мл, что не отличается ($p > 0,05$) от показателя контрольной группы ($187,2 \pm 28,9$ нг/мл). Концентрация СС в группе больных УГМЛ составила $288,63 \pm 57,88$ нг/мл, что достоверно ($p = 0,049$) превышает показатель пациентов с СГМ и здоровых лиц.

В группе с УГМС показатель исследуемого нейромедиатора увеличился до $331,81 \pm 77,14$ нг/мл, что ($p = 0,029$) выше, чем в группе с СГМ (рис. 1). При проведении корреляционного анализа выявилась зависимость количественного содержания серотонина сыворотки крови от вида ЗЧМТ ($r = 0,35$, $p = 0,02$). Количество, размеры и локализация контузионных очагов не повлияли на уровень СС. Таким образом, показатели количественного содержания серотонина сыворотки крови могут служить диагностическим маркером степени тяжести ЧМТ и применяться в первые сутки заболевания для дифференциальной диагностики СГМ и УГМ (патент на изобретение №2440581 «Способ дифференциальной диагностики сотрясения и ушиба головного мозга»).

Исследование количественного содержания серотонина сыворотки крови у больных в период разгара КЭ выявило достоверное снижение данного показателя относительно контрольных значений. Средний уровень СС у пациентов, независимо от клинической

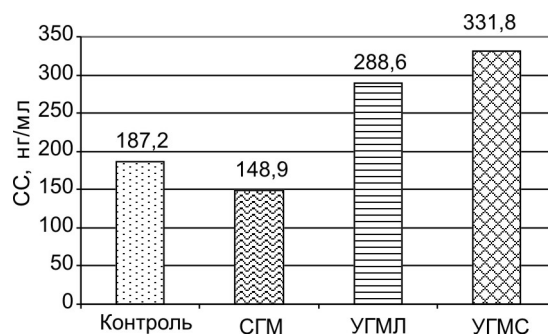


Рис. 1. Уровень серотонина сыворотки крови у пациентов с ЗЧМТ различной степени тяжести



Рис. 2. Уровень серотонина сыворотки у пациентов с паралитической и непаралитической формами в остром периоде КЭ

формы болезни, составил $97,2 \pm 57,1$ нг/мл, что значительно ниже, чем у здоровых ($p=0,003$). Более детальный анализ концентрации СС в исследуемых группах позволил установить ее уменьшение в первые дни заболевания при паралитической (очаговой) форме – $45,7 \pm 23,6$ нг/мл, против $115,6 \pm 54,4$ нг/мл – при непаралитической ($p=0,015$) (рис. 2).

Показатели СС при лихорадочной и менингеальной формах не отличались друг от друга и составили соответственно $133,4 \pm 44,1$ нг/мл и $102,2 \pm 60,2$ нг/мл ($p=0,196$). Однако их уровень был в 2–2,5 раза ниже, чем у здоровых.

Сравнение значений СС у больных разными формами КЭ в разгар заболевания выявило достоверные отличия между очаговой и лихорадочной ($p=0,006$), а также очаговой и менингеальной формами ($p=0,048$). Изучение взаимосвязей в первые дни заболевания установило отрицательные корреляции ($p<0,05$) содержания СС с тяжестью заболевания ($r=-0,622$) и высотой температуры тела ($r=-0,719$).

Статистически значимое различие между тяжелой паралитической и менее тяжелой непаралитической формами КЭ позволило нам установить возможность использования данного показателя в качестве прогностического для ранней оценки течения инфекции.

Полученные результаты свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс периферического гуморального звена серотониновой системы при неврологических заболеваниях. Однако при травматическом и инфекционном процессе регистрируется разнонаправленное ее изменение.

При травматическом поражении в первые сутки фиксируется повышение количественного содержания серотонина в сыворотке крови, что может говорить об активизации системы и участии серотонина в процессах, сопряженных с асептическим воспалением и репарацией. При КЭ, напротив, отмечается снижение содержания медиатора в гуморальном сывороточном звене, что, на наш взгляд, связано с тем, что церебральная серотонинергическая система активно вовлекается в патогенетические процессы уже в инкубационный период, и к моменту появления первых клинических проявлений наступает ее истощение. Исследователями показано, что на основании концентрации серотонина сыворотки крови в начале заболевания можно определять и прогнозировать тяжесть поражения головного мозга при травматическом и инфекционном процессе. Применение полученных результатов на практике позволит клиницистам уже в первые дни болезни прогнозировать наличие поражения ЦНС, назначить адекватную терапию и снизить количество осложнений.

Выводы

При заболеваниях нервной системы различной этиологии в патологический процесс вовлекается гуморальное звено серотониновой системы. Показатели количественного содержания серотонина сыворотки крови у пациентов с черепно-мозговой травмой в остром периоде зависят от степени тяжести и могут служить дифференциальным диагностическим критерием сотрясения и ушиба головного мозга. Определение

уровня сывороточного серотонина у больных клещевым энцефалитом позволяет прогнозировать развитие паралитических форм заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Волкова Л.И., Ковтун О.П. Возрастные аспекты эпидемиологии и клиники клещевого энцефалита. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008; 10: 61–65.
2. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит: руководство для врачей. Новосибирск. 2001; 360.
3. Иззати-Заде К.Ф., Башиа А.В., Демчук Н.Д. Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004; 9: 62–70.
4. Лихтерман Л.Б. Неврология черепно-мозговой травмы. М.: 2009; 385.
5. Скворцова В.И., Концевой В.А., Савина М.А., Петрова Е.А., Серпуховитина И.А., Шанина Т.В. Постинсультное генерализованное тревожное расстройство: соотношение с депрессией, факторы риска, влияние на восстановление утраченных функций, патогенез, лечение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010; 10: 4–7.
6. Шутов А.А., Каракулова Ю.В., Батуева Е.А., Борисова Л.И., Кириченко С.А., Новикова Н.В., Завалина Т.В., Казакова М.С., Третьякова Е.А. Место серотонинергической системы в патогенезе хронических болевых синдромов. Пермский медицинский журнал 2011; 6: 5–10.
7. Adell A., Celada P., Abellán M. T. Origin and functional role of the extra cellular serotonin in the midbrain raphe nuclei. Brain. Res. Rev. 2002; 39: 154–80.
8. Artigas F., Sarrias M.J., Martinez E. Increased plasma free serotonin but unchanged platelet serotonin in bipolar patients treated chronically with lithium. Psychopharmacology (Berl) 1989; 99: 328–332.
9. Garlow S.J., Musselman D.L., Nemeroff C.B. The neurochemistry of the mood disorders. Neurobiology of mental illness 1999; 348–365.
10. Kluge H. Serotonin in platelets: comparative analyses using new enzyme immunoassay and HPLC test kits and the traditional fluorimetric procedure. J. Lab. Med. 1999; 23: 360–364.
11. Kroeze W.K., Roth B.L. The molecular biology of serotonin receptors therapeutic implication for the interface of mood and psychosis. Biol. Psychiatry 1998; 44: 1128–1142.

Материал поступил в редакцию 30.12.2013