

УДК 616.98:578.833.26]-036.11-07

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕЙРОМЕДИАТОРА СЕРОТОНИНА И НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

О.Н. Сумливая

*Пермский государственный медицинский университет
им. академика Е.А. Вагнера, г. Пермь, Россия*

DIAGNOSTIC VALUE OF SEROTONIN NEUROMEDIATOR AND NEURONSPECIFIC ENOLASE DETERMINATION IN ACUTE PERIOD OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS

O.N. Sumliyaya

Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russian Federation

Цель. Оценить информативность изменений тромбоцитарного серотонина и нейронспецифической енолазы крови у больных различными формами клещевого энцефалита в остром периоде.

Материалы и методы. Обследовано 44 пациента с острым течением клещевого энцефалита в динамике заболевания: 35 человек с непаралитической и 9 – с паралитической формами. У всех пациентов определяли концентрации тромбоцитарного серотонина и енолазы крови методом иммуноферментного анализа. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц.

Результаты. В период разгара инфекции уровень тромбоцитарного серотонина при паралитической форме был достоверно ниже, чем при непаралитической ($p < 0,05$) и не восстанавливался в период ранней реконвалесценции. Напротив, при непаралитической форме к окончанию инфекционного процесса его величина увеличилась. В первые дни болезни концентрация енолазы при всех формах клещевого энцефалита была в пределах нормы. В период ранней реконвалесценции у пациентов с непаралитической формой изменений содержания енолазы не установлено, тогда как при паралитической выявлено ее увеличение ($p < 0,05$).

Выводы. Исследование концентрации тромбоцитарного серотонина в остром периоде клещевого энцефалита более информативно, чем определение уровня енолазы крови, и может служить ранним прогностическим маркером развития паралитической формы.

Ключевые слова. Клещевой энцефалит, тромбоцитарный серотонин, нейронспецифическая енолаза.

Aim. The aim of the study was to estimate the informative level of changes in blood platelet serotonin and neuron-specific enolase among patients with different forms of tick-borne encephalitis in its acute period.

Materials and methods. Forty four patients with acute course of tick-borne encephalitis were examined in dynamics of disease: 35 patients with nonparalytic and 9 – with paralytic forms. All patients experienced determination of blood platelet serotonin and enolase concentrations using the method of immune-enzyme analysis. The control group consisted of 15 healthy persons.

Results. During the peak of infection, the platelet serotonin level in paralytic form was reliably lower than in nonparalytic one ($p < 0,05$) and it has not been restored in the period of early reconvalescence. On the contrary, in nonparalytic form, by the end of infectious process its value increased. During the first days of

© Сумливая О.Н., 2016

тел. 8 (342) 236 45 66

e-mail: son-2005@yandex.ru

[Сумливая О.Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней].

disease, the enolase concentration in all the cases of tick-borne encephalitis was within the norm. In the period of early convalescence, no changes in enolase content among patients with nonparalytic form were established, whereas its index ($p < 0,05$) increased in paralytic form.

Conclusions. The study of platelet serotonin concentration in the acute period of tick-borne encephalitis is more informative than determination of blood enolase level and can serve as an early prognostic marker of the development of paralytic form.

Key words. Tick-borne encephalitis, platelet serotonin, neuron-specific enolase.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные поражения центральной нервной системы (ЦНС) характеризуются тяжестью течения, высокой летальностью, частым органическим поражением головного мозга с развитием резидуальной интеллектуальной недостаточности. В дальнейшем, снижая качество жизни человека, данная патология приобретает важное социальное значение [9]. В структуре нейроинфекций значительную долю занимает клещевой энцефалит (КЭ). Анализ заболеваемости КЭ, проводимый в отдельных субъектах Российской Федерации, свидетельствует о ее высоких показателях в Западно-Сибирском, Восточно-Сибирском и Уральском регионах [1–3].

Патогенетические механизмы поражения ЦНС при КЭ, в основе которых лежит нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), обусловлены как особенностями возбудителя, так и ответными патофизиологическими реакциями организма [1, 8, 9]. При этом проявления КЭ в первые дни заболевания не определяют клинической формы и степени тяжести поражения ЦНС [7]. Оценка неврологического статуса носит субъективный характер. Исследование состава ликвора стандартными методами (цитоз, общий белок) позволяет диагностировать лишь наличие нейроинфекционного процесса, однако не выявляет связи между изменением этих показателей и степенью развития воспаления в ЦНС. В связи с этим для улучшения диагностики и результатов лечения необходима ранняя и объективная оценка тяжести поражения оболочек и ткани мозга [1].

В настоящее время одним из наиболее специфичных маркеров повреждения нейронов и, опосредованно, индикатором проницаемости ГЭБ признана нейронспецифическая енолаза (НСЕ) [1, 4, 5]. НСЕ, или 2-фосфо-D-глицерат-гидролаза, – внутриклеточный гликолитический фермент ЦНС, который присутствует в нейронах головного мозга и периферической нервной ткани, имеет молекулярную массу 78 кДа и существует в виде нескольких димерных изоферментов ($\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\beta\beta$, $\alpha\gamma$, $\gamma\gamma$). Диагностически значимыми являются ее гомологичные $\gamma\gamma$ или гетерологичные $\alpha\gamma$ изоферменты. С помощью моноклональных антител, образующихся к γ -мономеру, этот антиген выявляется только в дифференцированных нейронах, что позволяет рассматривать НСЕ в качестве высокоспецифического маркера [4, 5, 9, 10].

Кроме того, существенным звеном в реакции головного мозга на повреждение является изменение метаболизма нейромедиаторов, в том числе серотонина. Известно, что серотонинергическая нейромедиаторная система – одна из активно функционирующих нейротрансмиттерных систем, обеспечивающих множественные физиологические эффекты в организме [5, 6]. Она активно включается в патогенетические процессы при различных заболеваниях нервной системы: эпилепсии, паркинсонизме, рассеянном склерозе, инсульте, мигрени, черепно-мозговой травме, мышечной дистонии [7–9]. Аналогом серотонинергического нейрона по ряду морфологических, цитологических, биохимических и фармакологических характеристик является тромбоцит [14]. Он находится за пределами ЦНС, в кровеносном русле, и поэтому

может служить удобной периферической моделью серотонинергического синапса.

Таким образом, приведенные данные позволяют рассматривать енолазу и тромбоцитарный серотонин (ТС) в качестве наиболее специфичных маркеров повреждения нейронов. Существование различных клинических форм КЭ (паралитической и непаралитической) диктует необходимость раннего выявления прогрессирования инфекции, чему, вероятно, будет способствовать исследование данных показателей.

Цель исследования – оценить информативность изменений НСЕ и ТС крови у больных с различными формами КЭ в остром периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе краевой клинической инфекционной больницы г. Перми обследовано 44 пациента с острым течением КЭ, их них 24 мужчины и 20 женщин в возрасте от 18 до 71 года (в среднем $44,3 \pm 15,8$ г.). Больные были разделены на две группы в зависимости от клинической формы заболевания. Первая группа включала 35 пациентов с непаралитической формой КЭ (у 19 человек – лихорадочная форма, у 16 – менингеальная). Во вторую группу вошли 9 человек с паралитической (очаговой формой) КЭ. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц.

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).

Концентрации ТС и ТСЕ крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора Serotonin ELISA Fast Track (LDN, Германия) и набора реагентов «НСЕ-ИФА-Бест». Исследо-

вание проводилось в строгом соответствии с инструкцией в динамике заболевания: в периоды разгара (первые 2–4 дня болезни) и ранней реконвалесценции.

Статистический анализ выполнялся на основании программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc, USA) с применением способов непараметрической статистики. Результаты исследования выражали в виде среднего значения и его стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Выявление статистически значимых различий выборок по количественным показателям в независимых группах проводили с помощью *U*-критерия Манна–Уитни, в зависимых – по критерию Вилкоксона, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для исследования взаимосвязи признаков использовали корреляционный анализ Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование количественного содержания серотонина тромбоцитов крови у всех больных в остром периоде КЭ, независимо от клинической формы, выявило его достоверное уменьшение относительно контрольных значений. Так, средний уровень ТС при КЭ в целом составил $203,7 \pm 107,1$ нг/мл, а в группе контроля – $585,4 \pm 258,8$ нг/мл ($p < 0,05$).

Анализ концентрации ТС при различных формах болезни позволил установить более низкий показатель при паралитической форме ($111,8 \pm 40,1$ нг/мл), чем при непаралитической ($237,1 \pm 97,7$ нг/мл, $p < 0,05$) (рис. а).

При сравнении значений ТС имело место достоверное различие между очаговой и лихорадочной ($p < 0,05$), очаговой и менингеальной формами ($p < 0,05$). Концентрации ТС при лихорадочной и менингеальной формах колебались в одних и тех же пределах, составляя соответственно $230,9 \pm 99,9$ и $245,45 \pm 98,9$ нг/мл ($p > 0,05$), но были значительно (в 2 раза) ниже, чем у здоровых лиц.

В период ранней реконвалесценции уровень ТС в группе больных КЭ в целом повышался до $281,6 \pm 138,2$ нг/мл, но оставался в два раза ниже, чем в группе контроля

($p < 0,05$). На основании более детального исследования установлено, что при парали- тической форме показатель ТС достоверно не изменялся, составляя $128,0 \pm 30,9$ нг/мл ($p > 0,05$), что в 5 раз ниже контрольных зна- чений; при непаралитической форме он уве- личивался до $319,8 \pm 127,3$ нг/мл ($p < 0,05$), но был в 2 раза ниже, чем у здоровых лиц.

Исследование уровня НСЕ крови у всех больных в остром периоде КЭ, независимо от клинической формы, не выявило его от- личия относительно контрольных значений.

Он в целом составил $5,8 \pm 2,2$ нг/мл и не различался с данными группы контроля – $6,2 \pm 0,8$ нг/мл ($p > 0,05$).

В первые дни болезни концентрация НСЕ в сыворотке крови у больных с парали- тической формой КЭ составила $6,9 \pm 2,0$ нг/мл, при непаралитических формах: лихорадочной – $5,4 \pm 1,5$ нг/мл и менинге- альной – $5,7 \pm 1,7$ нг/мл (рис. б). Достоверных различий между полученными результатами и величиной енолазы в контрольной группе не было ($p > 0,05$).

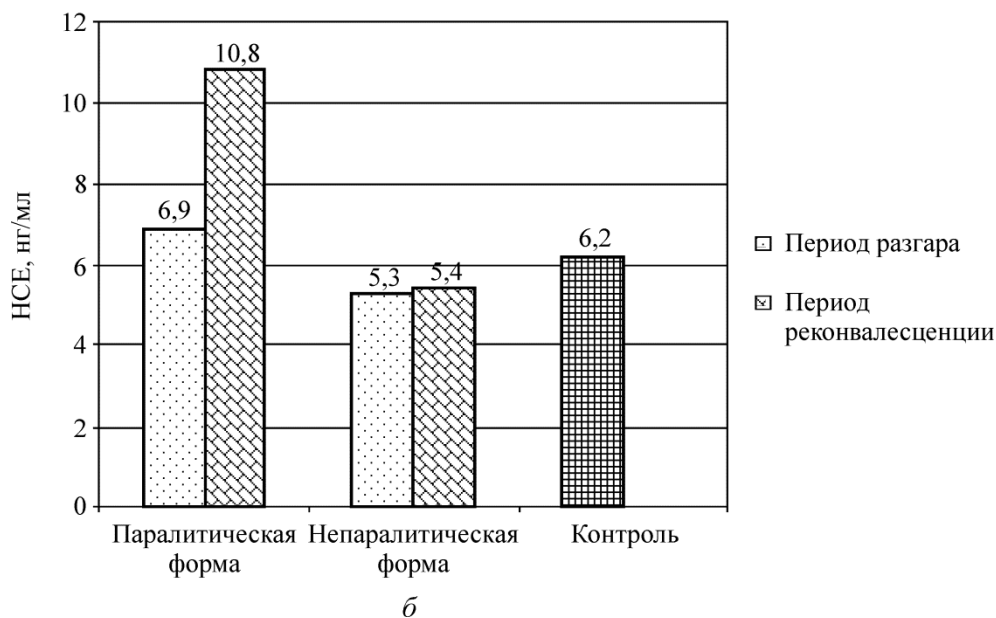


Рис. Содержание ТС (а) и НСЕ (б) у больных парали- тической и непаралитической формами в динамике острого периода КЭ

В период ранней реконвалесценции содержание НСЕ у больных КЭ в целом повышалось до $6,9 \pm 2,9$ нг/мл ($p < 0,05$), но не отличалось от показателя в группе контроля ($p > 0,05$).

В динамике течения инфекционного процесса у всех пациентов с непаралитическими формами достоверных изменений НСЕ не установлено – $5,4 \pm 1,2$ нг/мл ($p > 0,05$). В период ранней реконвалесценции при лихорадочной форме уровень НСЕ составил $7,2 \pm 1,7$ нг/мл, при менингеальной – $6,3 \pm 2,5$ нг/мл ($p > 0,05$). Вместе с тем при паралитической форме выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение концентрации НСЕ – $10,8 \pm 1,9$ нг/мл, свидетельствующее о развитии более выраженной патологии в ЦНС, сохраняющейся и в период регресса клинических проявлений. Значения НСЕ при непаралитических формах КЭ, не превысившие нормативных показателей, по-видимому, можно объяснить относительной доброкачественностью течения заболевания у обследуемых пациентов.

С помощью корреляционного анализа установлена отрицательная связь между концентрациями НСЕ и ТС в разгар инфекции ($r = -0,56$, $p < 0,05$): чем выше уровень енолазы, тем ниже ТС. В период реконвалесценции корреляции между данными показателями не выявлено ($r = -0,54$, $p > 0,05$). Обнаружена связь изучаемых показателей с тяжестью течения КЭ: отрицательная с ТС в период разгара ($r = -0,53$, $p < 0,01$) и реконвалесценции ($r = -0,65$, $p < 0,01$), положительная с НСЕ в период реконвалесценции ($r = 0,79$, $p < 0,001$). В первые дни заболевания связи между енолазой и тяжестью процесса не определялось ($r = 0,29$, $p > 0,05$).

На основании полученных данных нами установлено, что исследование концентрации ТС в период разгара инфекции в качестве маркера раннего распознавания поражения ЦНС при КЭ более информативно, чем определение уровня енолазы в сыворотке

крови. Анализ содержания ТС у больных выявил достоверное снижение данного показателя относительно контрольных значений, причем при паралитической (очаговой) форме КЭ количественные показатели ТС были существенно ниже, чем при непаралитической (лихорадочной и менингеальной). Наличие достоверной разницы между тяжелой паралитической и менее тяжелой непаралитической формой КЭ в разгар болезни позволяет использовать данный показатель для оценки тяжести заболевания и дает возможность врачам-инфекционистам и неврологам уже в первые дни болезни спрогнозировать формирование паралитических (очаговых) форм, назначить адекватную терапию и уменьшить количество осложнений.

Выводы

Определение уровней НСЕ в сыворотке крови и ТС при КЭ является дополнительным критерием степени повреждения нейронов. Исследование концентрации ТС в остром периоде КЭ может служить ранним прогностическим маркером формирования паралитической (очаговой) формы. Применение методики определения величины ТС с помощью ИФА при КЭ повышает возможности интерпретации данного показателя и позволяет рекомендовать его для включения в план обследования больных в остром периоде заболевания с целью ранней диагностики тяжести течения.

Библиографический список

1. Бархатова В.П., Завалишин И.А. Нейротрансмиттерная организация двигательных систем головного мозга в норме и патологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004; 8: 77–80.
2. Волжова Л.И., Ковтун О.П., Галунова А.Б. Клиника острых и хронических форм клещевого энцефалита на Среднем Урале.

Вестник Уральской государственной медицинской академии 2010; 21: 59–69.

3. *Галиева Г.Ю., Попонникова Т.В., Бедарева Т.Ю.* Изменения нейронспецифической енолазы и белка S100 в крови и ликворе в остром периоде клещевых нейроинфекций у детей. Бюллетень сибирской медицины 2010; 4: 38–44.

4. *Губанова Н.Б., Каракулова Ю.В.* Роль серотонинергической нейротрансмиттерной системы в патогенезе и лечении идиопатической генерализованной эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011; 10: 20–22.

5. *Ермакова Н.В., Ратникова Л.И.* Перспективы иммунохимического определения нейроспецифической енолазы у больных клещевым энцефалитом. Известия высших учебных заведений. Уральский регион 2013; 2: 120–124.

6. *Жукова И.А., Алифирова В.М., Жукова Н.Г.* Нейронспецифическая енолаза как неспецифический маркер нейродегенеративного процесса. Бюллетень сибирской медицины 2011; 2: 15–21.

7. *Злобин В.И.* Клещевой энцефалит в Российской Федерации: современное состояние проблемы и стратегия профилактики. Вопросы вирусологии 2005; 3: 32–36.

8. *Иерусалимский А.П.* Клещевой энцефалит: руководство для врачей. Новосибирск: Государственная медицинская академия МЗ РФ, 2001.

9. *Лиото Т.В., Дорошенко Е.М., Цыркунов В.М.* Определение уровней биогенных аминов и родственных соединений в дифференциальной диагностике менингеального симптомокомплекса. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2007; 1: 145–147.

10. *Скворцова В.И., Концевой В.А., Савина М.А.* 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.

11. *Georgiadis D., Berger A., Kowatchev E.* Predictive value of S-100 and neuron specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2000; 119: 138–147.

12. *Stabl S.M.* Platelets as pharmacological models for the receptors and biochemistry of monoaminergic neurons the platelets. Physiology and Pharmacology 1985; 1: 308–334.

Материал поступил в редакцию 04.12.2015