

Диагностическое и прогностическое значение нейроспецифической енолазы и белка S100 при клещевых нейроинфекциях у детей

Галиева Г.Ю., Попонникова Т.В., Федосеева И.Ф.

Clinical and prognostic aspects of researching of neurospecific enolasa and protein S100 concentration in tick-borne infections in children

Galieva G.Yu., Poponnikova T.V., Fedoseyeva I.F.

Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово
Кемеровская областная клиническая больница, г. Кемерово

© Галиева Г.Ю., Попонникова Т.В., Федосеева И.Ф.

Введение

Высокий уровень и изменение структуры заболеваемости клещевыми инфекциями, выявление сочетанных очагов и микст-форм клещевых инфекций, отсутствие типичной клинической картины микст-инфекций свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения проблемы клещевых инфекций. Разработка вопросов микст-инфекции у детей находится в начальной стадии изучения [1, 4, 5, 7, 9]. До настоящего времени не разработаны лабораторные показатели, позволяющие с высокой вероятностью прогнозировать характер течения острых форм клещевых нейроинфекций [5, 7, 9]. В последние годы в качестве маркеров повреждения нейронов используют определение концентрации нейроспецифических белков (НСБ) в биологических жидкостях: сыворотке крови и ликворе. Работы о роли нейроспецифических белков в патогенезе клещевых нейроинфекций немногочисленны, что и определило цель данного исследования [2, 6].

Белок S100 является специфическим белком астроцитарной глии, представляет собой класс белков, отличных по заряду и молекулярной массе, но тождественных иммунохимически [10, 14]. Семейство белка S100 состоит из 20 тканеспецифических мономеров, которые образуют гомо- и гетеродимеры (α , β , $\beta\beta$, $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$). Енолаза — цитоплазматический белок, представленный тремя изоформами: $\alpha\alpha$, $\alpha\gamma$, $\gamma\gamma$. Наибо-

лее кислая форма енолазы $\gamma\gamma$ специфична для нейронов, называется нейроспецифической енолазой (НСЕ). Иммуногистохимические исследования на основе моноклональных антител к γ -мономеру выявили этот антиген только в нейронах, что позволяет рассматривать НСЕ как высокоспецифический маркер нейронов [14]. Концентрация НСЕ зависит от иммунологической реактивности организма, степени выраженности воспалительного процесса, количества гибнущих клеток мозга [11].

Цель исследования — изучить клинические и прогностические аспекты изменения концентрации нейроспецифической енолазы и белка S100 в сыворотке крови и ликворе у детей с различными клиническими формами клещевых нейроинфекций.

Материалы и методы

Проведен анализ 60 случаев клещевых инфекций у детей в возрасте от 4 до 16 лет, находившихся на лечении в клинике неврологии Кемеровской государственной медицинской академии (г. Кемерово) в 2004—2007 гг. Наличие клещевых инфекций подтверждено у всех пациентов результатами серологического исследования в парных сыворотках крови, взятых в первые 3 дня болезни и через 14—16 дней. При появлении менингеального синдрома проводилось исследование ликвора, в том числе определялись антитела к

антигену вируса клещевого энцефалита (КЭ). В диагностике клещевых инфекций использовались коммерческие диагностические наборы для определения специфических антител (АТ) иммуноглобулинов (Ig) G и M в парных сыворотках крови ООО «Омникс» (г. Санкт-Петербург), «Вектор-Бэст» (г. Новосибирск). Определение АТ к *Borrelia burgdorferi* проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА), определение АТ к вирусу КЭ в реакции торможения гемагглютинации и ИФА. Диагностика анаплазмоза и эрлихиоза проводилась методом ИФА, тест-системы производства ООО «Омникс». Исследование концентрации нейроспецифической енолазы и белка S100 (S100A1B + S100BB) в парных сыворотках крови и ликворе проводилось диагностическими наборами «CanAg-Diagnostics»: S100B и NSE EIA (Швеция). Группу контроля составили 10 здоровых детей. Содержание НСЕ в сыворотке крови у детей данной группы ($5,9 \pm 1,7$) мкг/л. Содержание белка S100 ($64,5 \pm 8,1$) нг/л.

Результаты и обсуждение

Клещевые инфекции были представлены следующими клиническими формами: моноинфекция КЭ выявлена у 17 детей (28,3%). Среди них наиболее часто встречалась менингеальная форма — у 10 человек (16,6%), из них у 5 человек (8,3%) двухволновое течение, 1 пациент с менингоэнцефалитической формой (1,6%). Инкубационный период составил ($7,5 \pm 1,5$) дня, лихорадочный период — ($12,2 \pm 1,1$) дня. Содержание лейкоцитов в крови повышалось до ($10,7 \pm 0,3$) · 10⁹/л. Отмечено увеличение СОЭ до ($18,5 \pm 0,6$) мм/ч.

Лихорадочная форма КЭ представлена 6 (10%) случаями. Инкубационный период ($8,5 \pm 1,4$) дня, лихорадочный период — ($8,4 \pm 2,1$) дня. Ведущими в клинической картине были симптомы интоксикации и лихорадки. В крови наблюдалось увеличение содержания лейкоцитов до ($14,24 \pm 2,2$) · 10⁹/л, повышение СОЭ до ($15,4 \pm 1,1$) мм/ч.

В случаях моноинфекции иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) преобладал общеинфекционный синдром — у 6 (10%) человек. Мигрирующая кольцевидная эритема отмечена в 3 (5%) случаях. Инкубационный период ($10,1 \pm 1,5$) дня. Лихорадочный период длился ($9,0 \pm 2,0$) дня. В клинической картине на фоне симптомов интоксикации различной степени выраженности отмечалась лимфаденопатия во всех случаях заболевания в виде увеличения регионарных лимфоузлов, чаще заднешейных и око-

лоушных. Наблюдалось повышение содержания лейкоцитов до ($10,2 \pm 0,5$) · 10⁹/л, при этом палочкоядерные лейкоциты составили ($2,1 \pm 0,3$)%. СОЭ достигала ($16,5 \pm 0,9$) мм/ч.

Микст-инфекция диагностирована у 32 человек (53,3%), из них КЭ в сочетании с ИКБ представлен 14 (23,3%) случаями: у 9 детей отмечался общеинфекционный синдром, у 5 человек — менингеальная форма. Сочетание КЭ и моноцитарного эрлихиоза отмечено в 5 случаях (8,3%), из них менингеальная форма — у 1 пациента, общеинфекционный синдром у 4 человек. КЭ в сочетании с гранулоцитарным анаплазмозом наблюдался в 4 случаях (6,6%): общеинфекционный синдром у 1 пациента, менингеальная форма у 3 человек. Сочетание КЭ, моноцитарного эрлихиоза и гранулоцитарного анаплазмоза наблюдалось в 5 случаях (8,3%): общеинфекционный синдром у 3 детей, менингоэнцефалитическая форма в 2 случаях. ИКБ в сочетании с моноцитарным эрлихиозом у 1 ребенка (1,7%) был представлен общеинфекционным синдромом. ИКБ совместно с гранулоцитарным анаплазмозом встречался в 3 случаях (5%) в виде общеинфекционного синдрома в 2 случаях, неврит лицевого нерва у 1 ребенка. Таким образом, из 32 пациентов с микст-инфекцией у 20 детей (33,3%) преобладал выраженный общеинфекционный синдром. Инкубационный период составил ($6,8 \pm 1,0$) дня, лихорадочный период ($7,7 \pm 0,8$) дня. Симптомы интоксикации протекали в виде слабости, недомогания, снижения аппетита, головной боли, миоартралгий и гипертермии до 38,8 °С. У 7 детей (35%) данной группы выявлялись менингеальные знаки без воспалительных изменений в ликворе. Увеличивалось содержание лейкоцитов до ($9,8 \pm 0,1$) · 10⁹/л, СОЭ повышалась до ($16,9 \pm 0,9$) мм/ч. Менингеальная форма микст-инфекций представлена 9 пациентами (15%), менингоэнцефалитическая — 2 (3,3%). Инкубационный период составлял ($8,0 \pm 1,2$) дня. Лихорадочный период ($11,8 \pm 1,0$) дня. Отмечался лейкоцитоз до ($11,0 \pm 0,6$) · 10⁹/л, СОЭ повышалась до ($19,4 \pm 1,2$) мм/ч.

Концентрация нейроспецифической енолазы в ликворе и сыворотке не превысила нормативных показателей. Заметна тенденция к повышению НСЕ в сыворотках крови, взятых на 14-й день болезни, т.е. в период разгара клинических проявлений. В 2 случаях показатели превысили норму

и составили 18,7 мкг/л в сыворотке крови при менингеальной форме клещевой микст-инфекции.

Белок S100 оказался повышен при всех формах клещевых инфекций. У детей с лихорадочной формой КЭ белок в первой сыворотке крови был $(146,5 \pm 93,5)$ нг/л, снижаясь до $(119,5 \pm 2,5)$ нг/л на 16-й день болезни. В клинической картине к 16-му дню заболевания наблюдались нормализация температуры, улучшение самочувствия, регресс общеинфекционного синдрома. Более значимое увеличение концентрации S100 наблюдается при менингеальных формах моно- и микст-инфекций. Концентрация S100 при менингеальной форме КЭ составила $(148,0 \pm 22,8)$ нг/л в первой порции сыворотки, повышаясь на 16-й день до $(159,0 \pm 26,2)$ нг/л. У пациентов с менингеальной формой микст-инфекции в первой сыворотке крови содержание S100 составило $(126,0 \pm 24,1)$ нг/л и в динамике снижалось до $(119,6 \pm 9,4)$ нг/л. В ликворе при менингеальной форме моноинфекции КЭ в первые дни болезни содержание белка S100 достигало $(169,9 \pm 40,8)$ нг/л, повышаясь на 3-й нед болезни до $(317 \pm 107,5)$ нг/л. При менингеальной форме микст-инфекции концентрация S100 в первом ликворе $(193,2 \pm 49,6)$ нг/л, во втором ликворе $(351,3 \pm 128,8)$ нг/л.

Максимальные концентрации белка S100 отмечены в случаях затяжного течения менингеальных (9 человек (15%)) и менингоэнцефалитических форм клещевых микст-инфекций (2 пациента (3,3%)). В ликворе на 3-й нед болезни у детей с менингоэнцефалитической формой концентрация S100 была повышена в одном случае до 342 нг/л, во втором — до 579 нг/л. В клинической картине у данной группы детей отмечен более длительный лихорадочный период — $(11,8 \pm 1,0)$ дня, длительное сохранение менингеального симптомокомплекса — $(14,0 \pm 1,5)$ дня, медленный регресс очаговой неврологической симптоматики, более выраженное увеличение лейкоцитов — до $(11,07 \pm 0,6) \cdot 10^9$ /г/л, увеличение СОЭ по сравнению с моноинфекциями до $(19,4 \pm 1,2)$ мм/ч. Учитывая, что белок S100 имеет глиальное происхождение, увеличение его концентрации при клещевых нейроинфекциях свидетельствует о преимущественном нарушении нейроглиальных отношений. Значения нейроспецифической енолазы, не превысившие нормативных показателей, по-видимому, можно объяснить относительной доброкачественностью течения заболевания у обследуемой группы детей.

Появление нейроантигенов (НСБ) в ликворе и сыворотке крови традиционно рассматривается в качестве при-

знака повреждения отдельных видов нервных клеток: нейронов, астроцитов, олигодендроцитов и объясняется прорывом гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [2, 3, 8, 12]. Прорыв ГЭБ может быть обусловлен механизмами, которые повышают напряжение стенок мелких сосудов. При нейроинфекциях эндотоксины вирусов стимулируют образование антител, которые, фиксируясь с соответствующим токсином на мембране эндотелиоцитов капилляров мозга при посредстве комплемента, вызывают воспаление аллергического типа. Проникновение в кровь НСБ, обладающих высокой антигенной активностью, вызывает выработку антител иммунной системой организма, не имеющей толерантности к ним. Выявление высокого уровня белка S100 в период разгара клещевой инфекции свидетельствует о его участии в патогенезе данной патологии, что требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Ананьева Л.П. Иксодовые клещевые боррелиозы в практике терапевта (болезнь Лайма) // Рос. мед. журн. 2007. № 1. С. 37—41.
2. Беляева И.А. Нейроспецифические белки в крови и ликворе при клещевых нейроинфекциях (клинико-диагностические и прогностические аспекты): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1995. 28 с.
3. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. М.: Медицина, 1983. 480 с.
4. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Маркевич К.А. и др. Изменение уровня белка 100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС // Педиатрия. 2004. № 1. С. 10—15.
5. Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Ханипова Л.В. и др. Клинико-иммунологические аспекты острого клещевого энцефалита у детей в зависимости от преморбидного состояния иммунной системы // Эпидемиология и инфекц. болезни. 2004. № 2. С. 47—52.
6. Ковалева Т.А., Сачек М.М. Нейроспецифические белки и антитела к белкам мозга у больных с нейроинфекциями // Общая клинич. фармакология. Вестн. фармации. 2004. № 2. С. 65—68.
7. Коренберг Э.И. Изучение и профилактика микст-инфекций, передающихся иксодовыми клещами // Вестн. РАМН. 2001. № 11. С. 41—45.
8. Малашиха Ю.А. Иммунный барьер мозга (иммунология и иммунопатология спинномозговой жидкости). М.: Медицина, 1986. 160 с.
9. Полонникова Т.В. Клинические аспекты микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза у детей // Журн. инфекц. патологии. 2004. Т. 11. № 34. С. 85—87.
10. Старченко А.А., Хилько В.А., Комарец С.А. и др. Иммунная система головного мозга и ЦСЖ при нейрохирургической патологии // Иммунология. 2002. Т. 23. № 4. С. 250—255.

11. Чехонин В.П., Гурина О.И., Рябухин И.А. и др. Иммуноферментный анализ нейроспецифических белков в диагностике нервно-психических заболеваний // Рос. психиатр. журн. 2006. № 6. С. 41—48.
12. Чехонин В.П., Лебедев С.В., Гурина О.И. и др. Элиминация нейроспецифических белков из ЦНС (патогенетические и методические аспекты) // Вестн. РАМН. 2006. № 6. С. 3—11.
13. Харченко Е.П. Иммунная привилегия мозга: новые факты и проблемы // Иммунология. 2006. Т. 27. № 1. С. 51—55.
14. Штарк М.Б. Мозгоспецифические белки (антигены) и функции нейрона // АМН СССР. М.: Медицина, 1985. С. 22.
15. Berger R.P., Pierce M.C., Wisniewski S.R. et al. Neuron-specific enolase and S100B in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children // Pediatrics. 2002. V. 109. P. E 31.