



ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕЙРОСПЕЦИФИЧНОЙ ЕНОЛАЗЫ И БЕЛКА S-100 ПРИ ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТАХ У ДЕТЕЙ

Л.А. Алексеева¹, Н.В. Скрипченко^{1,2}, Т.В. Бессонова¹, Е.Ю. Горелик¹, Е.Ю. Скрипченко^{1,2}, А.А. Жирков¹, Г.Ф. Железникова¹, Н.Е. Монахова¹

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Diagnostic and prognostic value of neuron-specific enolase and S-100 protein in pediatric viral encephalitis

L.A. Alekseeva¹, N.V. Skripchenko^{1,2}, T.V. Bessonova¹, E.Yu. Gorelik¹, E.Yu. Skripchenko^{1,2}, A.A. Zhirkov¹, G.F. Zheleznikova¹, N.E. Monakhova¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: изучить динамику уровня нейронспецифичной енолазы (NSE) и белка S-100 в сыворотке крови и ликворе у детей с различным характером течения и исхода вирусного энцефалита и определить их роль в диагностике и прогнозе.

Материалы и методы: обследовано 48 детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет. Исследование уровня NSE и белка S-100 осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты: установлено достоверное увеличение уровня белка S-100 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции. У детей с герпес-вирусными энцефалитами различной этиологии по сравнению с ветряночным энцефалитом в сыворотке крови в остром периоде обнаружены более высокие значения NSE, в стадии реконвалесценции более высокие значения белка S-100. При крайне тяжелом течении заболевания в ликворе уровень NSE был достоверно выше по сравнению с пациентами в тяжелом состоянии. У детей с судорожным синдромом концентрация NSE в ликворе была выше, чем у больных без судорог. При формировании в исходе заболевания стойкого неврологического дефицита выявлено увеличение концентрации NSE в сыворотке крови по сравнению с выздоровевшими пациентами. Установлено, что при значениях NSE, превышающих 7,0 нг/мл, можно прогнозировать неблагоприятный исход вирусного энцефалита с чувствительностью 61,54% и специфичностью 71,43%. Максимально высокие значения НСБ в сыворотке крови обнаружены у умершего пациента с герпетическим энцефалитом.

Заключение. Исследование NSE и белка S-100 при вирусных энцефалитах у детей обладает диагностической и прогностической значимостью, указывает на их роль в патогенезе и может быть использовано для коррекции терапии.

Ключевые слова: нейронспецифичная енолаза, белок S-100, вирусный энцефалит, дети, сыворотка крови, ликвор.

Abstract

Objective – to study the dynamics of the level of neuron-specific enolase (NSE) and S-100 protein in blood serum and cerebrospinal fluid in children with various features of viral encephalitis course and outcome and to define their role in diagnostics and prognosis.

Material and methods. 48 children aged from 1 month to 15 years were examined. Analysis of the level of NSE and S-100 protein was performed by the method of hardphase immune-enzyme analysis.

Results. A reliable increase of the level of S-100 protein in blood serum was identified in comparison with the control group in both acute and convalescence periods. During acute period higher values of NSE in blood serum were found in children with herpesvirus encephalitis of various etiologies in comparison with varicella zoster encephalitis, and during convalescence period – higher values of S-100 protein. In case of the most severe course of the disease the level of NSE in cerebrospinal fluid was reliably higher in comparison with patients in severe condition. Children with convulsive syndrome demonstrated higher concentration of NSE in cerebrospinal fluid than patients without convulsions. In case of formation of stable neurologic deficiency during the disease outcome there was identified an increase of NSE concentration in blood serum in comparison with the recovered patients. It was also identified that if the values of NSE were >7.0 ng/ml, it was possible to predict unfavourable outcome of viral encephalitis with sensitivity of 61.54% and specificity of 71.43%. The highest values of neuron-specific herpes encephalitis.

Conclusion. Analysis of NSE and S-100 protein in pediatric viral encephalitis is characterized by diagnostic and prognostic significance, demonstrates their role in pathogenesis and can be used for therapy correction.

Key words: neuron-specific enolase, S-100 protein, viral encephalitis, children, blood serum, cerebrospinal fluid.

Введение

Актуальность изучения патогенеза и разработки новых диагностических критериев вирусных энцефалитов (ВЭ) у детей обусловлена тяжестью их течения, частым развитием резидуальных неврологических последствий и неблагоприятными исходами, включая летальные. Течение энцефалита может осложниться симптоматическими судорогами различного генеза с формированием у части больных симптоматической постинфекционной (структурной) эпилепсии [1 – 3]. В патогенезе энцефалитов и симптоматической эпилепсии участвуют различные механизмы, связанные с повреждением мозговой паренхимы, нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с выходом в кровеносное русло и цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) белков, специфичных для нервной ткани (НСБ). В настоящее время идентифицировано свыше 60 белков, в той или иной степени характерных для нейронов, астроцитарной глии, олигодендроглии, миелина. При заболеваниях центральной нервной системы наиболее часто изучают изменения уровней в крови и ликворе специфичной для нейронов нейроспецифичной енолазы (NSE, neuron specific enolase) и специфичного для астроглии белка S-100.

Нейронспецифическая енолаза — внутриклеточный гликолитический фермент, присутствующий в нейронах головного мозга и периферической нервной ткани, является единственным общим маркером всех дифференцированных нейронов. По мнению Naque A. et al. [4], некоторый уровень NSE необходим для выживания нейронов, а регуляция экспрессии и активности NSE может быть важна для оптимального контроля как опосредованной NSE активации воспалительных путей, так и обусловленного NSE выживания нейрональных клеток. Семейство белков S-100 — группа цитозольных белков, связывающих кальций, регулирующих миграцию, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, энергетический обмен и воспаление [5–8]. Установлено, что белок S-100 состоит из тканеспецифичных мономеров, два из которых — а и b — образуют гомо- и гетеродимеры, присутствующие в высокой концентрации в клетках нервной системы. S-100 (bb) характерен для глиальных и шванновских клеток, S-100 (ab) — для глиальных, S-100 (aa) — для поперечно-полосатых мышц, печени и почек. Белки S-100 взаимодействуют с внутриклеточными рецепторами, участвуют в регуляции транскрипции и репарации ДНК. При повреждении тканей белки S-100 высвобождаются из цитоплазмы и могут явиться сигналом опасности и биомаркерами некоторых заболеваний [9, 10].

Данные литературы указывают на участие НСБ во взаимодействии с иммунной системой, регу-

лировании иммунного гомеостаза и воспаления. Белок S-100B способен усиливать экспрессию провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 и интерлейкина-6), а также ферментов оксидативного стресса и других сигналов, направленных на нейроны и глиальные клетки, индуцируя их апоптоз и некроз [11, 12]. Белки семейства S-100 играют роль во врожденном иммунном ответе, связывая металлы, необходимые для роста и развития внедрившегося микроорганизма, кроме того, они действуют как лиганды, активирующие рецепторы распознавания паттернов (например, Toll-подобный рецептор 4, RAGE), участвуя в механизмах воспаления, что может быть использовано для разработки терапевтических препаратов [12]. Полифункциональность НСБ, возможность осуществлять внутри- и внеклеточное воздействие обуславливает их как защитное, так и повреждающее действие на различных уровнях (внутриклеточных структурах, межклеточных взаимодействиях, клетках различных органов и систем, включая клетки иммунной системы), что определяет их участие в патогенезе инфекционных заболеваний и интерес к изучению их уровня в биологических жидкостях. Большая часть публикаций касается изучения НСБ при травме головного мозга и инсультах, и лишь немногие работы касаются исследований НСБ при острых нейроинфекционных заболеваниях [3, 13–17]. В ряде работ указывается на увеличение НСБ в биологических жидкостях у пациентов в критическом состоянии, не связанном с нейроинфекциями или другим первичным поражением ЦНС [18,19]. Увеличение НСБ наблюдается при судорожных состояниях, сопровождающих некоторые заболевания ЦНС [20–23]. Мета-анализ, проведенный Leila Simani [24], показал значительное увеличение в сыворотке крови у пациентов с эпилепсией уровня S-100B, но не NSE. Таким образом, литературные данные свидетельствуют об изменении количества НСБ в биологических жидкостях при заболеваниях ЦНС, но сведения об их уровне при энцефалитах у детей единичны.

Цель исследования — изучить динамику уровня NSE и белка S-100 в сыворотке крови и ликворе у детей с различным характером течения и исхода ВЭ и определить их роль в диагностике и прогнозе.

Материалы и методы исследования

Обследовано 48 детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет, поступивших в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней (ДНКЦИБ) с диагнозом ВЭ. Уровень НСБ исследовали в сыворотке крови и ликворе в остром периоде заболевания (1–6-е сутки) и в стадии ранней реконвалесценции (на 9–53-е сутки в зависимости от тяжести

течения болезни). Обследованные больные были разбиты на группы в зависимости от этиологии энцефалита, тяжести состояния пациента в остром периоде (тяжелая, крайне тяжелая степень), наличия или отсутствия судорог в остром периоде, а также исхода заболевания — благоприятного и неблагоприятного. Критерием включения детей в группу с крайне тяжелым состоянием в остром периоде являлось нахождение пациента на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Состояние детей, не требовавших ИВЛ, трактовалось как тяжелое. В группу с благоприятным исходом включены дети, у которых заболевание закончилось выздоровлением либо формированием умеренно выраженных транзиторных неврологических проявлений (группа 1), в группу с неблагоприятным исходом (группа 2) — дети с развитием выраженной резидуальной неврологической симптоматики вплоть до формирования вегетативного статуса, фармакорезистентной структурной эпилепсии. В качестве контроля использованы показатели НСБ в сыворотке крови 7 детей с острой респираторной вирусной инфекцией, протекающей с синдромом менингизма. Контрольных данных по ликвору не было.

Исследование уровня НСБ в сыворотке крови и ликворе осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе «INFINITI» (TECAN, Австрия). Для определения NSE и белка S-100 использовали тест-системы фирмы FUJIREBIO Diagnostics, Швеция, позволяющих измерять концентрацию NSE в диапазоне от 1 до 150 мкг/л (нг/мл), а белка S-100 — в диапазоне от 10 до 3500 нг/л. Количественное определение белка S-100b основано на использовании 2 видов мышинных моноклональных антител, специфически распознающих два разных эпитопа молекулы S-100B. Метод определяет S-100A1B и S-100BB без перекрестной реактивности с другими формами S-100.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета статистического анализа Microsoft Office Excel 2007 и GraphPad Prism 5.0. Определяли среднее значение, стандартное отклонение, медиану и межквартильный размах концентраций НСБ в сыворотке крови и ликворе. Тестирование выборок на нормальность проведено с помощью критериев Колмогорова — Смирнова, Шапиро — Уилка. Достоверность различий между группами установлена с использованием t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна — Уитни. Для проверки чувствительности и специфичности определения НСБ использован метод логистической регрессии (ROC-анализ).

Результаты исследования

В группе из 48 детей в возрасте от 1 месяца до 16 лет, переносивших ВЭ, преобладали мальчики (33 ребёнка, 67%). Среди обследованных больных 19

переносили герпес-вирусные энцефалиты различной этиологии: у 6 пациентов верифицирован вирус герпеса 6 типа, у 4 — вирус Эпштейна — Барр, у 3 — цитомегаловирус, у 2 — вирус простого герпеса 1/2 типа, у 4 — сочетанная инфекция; у 14 детей диагностирован ветряночный энцефалит, у 2 — клещевой энцефалит, у 2 — энтеровирусный. В 11 случаях этиологию установить не удалось. Дети поступали в тяжелом состоянии с общемозговой и очаговой неврологической симптоматикой различной степени выраженности. Состояние при поступлении оценивалось у 21 ребенка как крайне тяжелое (критическое), у 27 детей — как тяжелое. В остром периоде у большинства детей (31 пациент (64,6%)) развивались судороги. Чаще (58% (n = 18)) имели место генерализованные приступы на фоне отека головного мозга (ОГМ). У остальных пациентов (42% (n = 13)) развились фокальные судороги как результат очагового поражения головного мозга. В большинстве случаев (83,9% (n = 26)) судорожный синдром удалось купировать в течение 1–3 сут. В остальных наблюдениях (16,1% (n = 5)) судороги оставались резистентными к проводимой терапии, и приступы отмечались на протяжении 4 и более суток. У 30 детей заболевание закончилось выздоровлением, у 9 — формированием умеренных транзиторных неврологических проявлений, что позволило объединить их в единую группу (группа 1). Неблагоприятный исход заболевания сформировался у 8 детей (группа 2). Один ребенок умер вследствие развития дислокационного синдрома и вклинения головного мозга на фоне прогрессирующего отека мозга.

В ходе проведенного исследования у детей с ВЭ установлено увеличение НСБ в сыворотке крови на разных стадиях заболевания по сравнению с контрольной группой. Уровень NSE в сыворотке крови был выше значений контрольной группы у 41,3% обследованных пациентов, уровень белка S-100 — у 54,3%. Средние значения NSE и белка S-100 превышали средние значения в контрольной группе в 1,7–2,5 раза. В динамике заболевания обнаружены разнонаправленные изменения концентраций НСБ в сыворотке крови, что могло быть обусловлено возрастными различиями, сопутствующими заболеваниями, а также индивидуальными нейроиммуноэндокринными нарушениями, требующими дальнейших исследований. Уровень NSE к стадии реконвалесценции снижался у 39,5% детей, увеличивался у 47,3% и в 13,2% случаев оставался без изменения. У 39,5% пациентов имело место снижение содержания белка S-100, у 60,5% — его повышение. Средние значения были увеличены в 1,6–3,0 раза по сравнению с контрольной группой.

При статистической обработке данных установлено достоверное увеличение уровня белка S-100 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, как в остром периоде, так и в стадии

реконвалесценции, тогда как уровень NSE не имел достоверных отличий от контроля (табл. 1). Отмечено увеличение медианных значений обоих исследованных белков в сыворотке крови к стадии реконвалесценции. При исследовании ЦСЖ установлено увеличение медианных значений NSE и снижение медианных значений белка S-100 к стадии реконвалесценции.

Отмечены существенные различия уровней НСБ в ликворе и сыворотке крови у больных с ВЭ. В сыворотке крови уровень NSE в среднем был на порядок выше, чем в ликворе, тогда как белок S-100 – в 1,5–2 раза ниже. Эта закономерность прослеживалась как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции (см. табл. 1). Можно полагать, что повреждение нейронов приводит к преимущественному поступлению NSE в сыворотку крови за счет нарушения барьера мозг – кровь, а повреждение астроцитов – к поступлению белка S-100 в ликвор за счет увеличения проницаемости барьера мозг – ликвор.

Обнаружены различия показателей НСБ в группе пациентов с ветряночным энцефалитом в сравнении с другими герпес-вирусными энцефалитами. Так, в остром периоде уровень NSE в сыворотке крови при энцефалитах, вызванных вирусами герпеса 1/2, 6 типов, вирусом Эпштейна – Барр и цитомегаловирусом, составил – Ме 11,5 [5,3–21,5] нг/мл, тогда как при ветряночном энцефалите – Ме 4,9 [3,4–8,4] нг/л ($p=0,06$). В стадии реконвалесценции уровень NSE при герпес-вирусных энцефалитах составил 6,4 [4,8–13,1] нг/мл, при ветряночных – 8,1 [2,9–10,1] нг/мл без достоверной разницы значений. В результате изучения содержания белка S-100 в остром периоде не выявлено достоверных различий между герпес-вирусными и ветряночными эн-

цефалитами (Ме 77,0 [49,5–274,0] нг/л против Ме 62,1 [33,8–86,8] нг/л соответственно), а в периоде реконвалесценции при герпес-вирусных энцефалитах имело место повышение белка S-100: Ме 160 [92–288] нг/мл vs. Ме 63 [50–143] нг/мл ($p<0,05$). В ликворе в остром периоде заболевания достоверных различий не обнаружено: при герпес-вирусных энцефалитах ($n=12$) уровень NSE составил 0,86 [0,51–1,38] нг/мл, при ветряночных ($n=7$) – 0,59 [0,38–0,70] нг/мл. Уровни белка S-100 при герпес-вирусных и ветряночных энцефалитах составили 201,0 [171,0–452,0] нг/л и 246,0 [61,0–598,0] нг/л соответственно. Различия в показателях между ветряночными и другими герпес-вирусными энцефалитами обусловлены, вероятно, особенностями их патогенеза, а именно преобладанием иммунопатологического механизма развития ветряночных энцефалитов, в отличие от прямого цитопатогенного действия других герпес-вирусов. Полученные результаты подтверждают данные литературы о более высокой концентрации НСБ при герпетических энцефалитах [25] и об ассоциации с более тяжелым повреждением мозговой паренхимы в виде распространенных деструктивных поражений вещества головного мозга, верифицируемых при проведении лучевой диагностики (КТ или МРТ). Не исключено, что это обусловлено известной нейротропностью герпес-вирусов (в особенности ВПГ 1/2 типа) и их способностью вызывать гибель нейронов и некрозы мозговой ткани [26].

При исследовании НСБ у детей с различной тяжестью состояния обнаружено, что в остром периоде при крайне тяжелом состоянии уровень NSE в ликворе был достоверно выше по сравнению с пациентами в тяжелом состоянии. В сыворотке крови достоверных различий не установлено (табл. 2).

Таблица 1

Уровень нейроспецифических белков в сыворотке крови и ликворе при вирусных энцефалитах у детей

| Показатели | | Острый период ($n=48$) | Реконвалесценция ($n=40$) | Контрольная группа ($n=7$) |
|-----------------------------------|---|---|---|---------------------------------|
| <i>Сыворотка</i> | | | | |
| NSE, нг/мл | M±m Me [Q ₂₅ -Q ₇₅] | 9,89±1,56 5,75 [3,5-12,5] | 9,24±1,19 7,35 [4,5-11,6] | 5,79±1,03 5,78 [4,0 – 7,6] |
| Белок S-100, нг/л | M±m Me [Q ₂₅ -Q ₇₅] | 124,9±21,3 74 [44,0-152,8] * $p=0,05$ | 138,7±19,3 97 [60,3-158,0] * $p=0,0031$ | 39 [29-79] |
| <i>Цереброспинальная жидкость</i> | | | | |
| NSE, нг/мл | M±m Me [Q ₂₅ -Q ₇₅] | 0,96±0,12 0,71 [0,57 – 1,38] | 1,15±0,17 1,4 [1,0 – 1,6] | – |
| Белок S-100, нг/л | M±m Me [Q ₂₅ -Q ₇₅] | 253,2±34,9 225,6 [117,0 – 334,0] | 189,9±30,9 199,0 [134,0 – 317,0] | – |

* – достоверные отличия от контрольной группы.

Вероятно, степень увеличения уровня NSE в ликворе более объективно отражает тяжесть повреждения нейронов, что, по всей видимости, определяется состоянием ГЭБ. О его относительной сохранности свидетельствуют как отсутствие или невысокие значения плеоцитоза в цереброспинальной жидкости у больных с ВЭ, так и отсутствие накопления контрастного вещества в паренхиме головного мозга при проведении МРТ головного мозга. Возможно, этому способствует массивная гормональная терапия, проводимая пациентам с отеком мозга.

Развитие острых симптоматических судорог и их семиотика у пациентов с ВЭ отражает тя-

жесть и характер поражения головного мозга и обуславливает необходимость дифференцированного подхода к терапии. При исследовании НСБ в группах пациентов с наличием либо отсутствием судорожного синдрома обнаружено, что при наличии судорожных приступов как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции средние значения НСБ в сыворотке крови имели тенденцию к увеличению. В ЦСЖ концентрация NSE была достоверно выше у пациентов при наличии судорожного синдрома (табл. 3). Различий в концентрации белка S-100 в ликворе не обнаружено.

Следует отметить, что достоверное увеличение уровня NSE в ликворе у пациентов с судоро-

Таблица 2

Нейроспецифические белки в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости в остром периоде в зависимости от степени тяжести энцефалита

| Показатели | | С ИВЛ (n=21) | Без ИВЛ (n=27) |
|-----------------------|--|------------------------|-----------------|
| | | Крайне тяжелая степень | Тяжелая степень |
| NSE сыв, нг/мл | M±m | 16,9±7,0 | 9,6±1,7 |
| | Me [Q ₂₅ -Q ₇₅] | 6,1 [3,0-11,7] | 5,9 [3,6-13,4] |
| Белок S-100 сыв, нг/л | M±m | 159,5±71,4 | 124,4±21,3 |
| | Me [Q ₂₅ -Q ₇₅] | 56 [35-123] | 77 [48-169] |
| NSE лик, нг/мл | M±m | 1,4±0,2 | 0,7±0,1 |
| | Me [Q ₂₅ -Q ₇₅] | 1,2 [0,7-1,8] * | 0,7 [0,4-1,1] |
| Белок S-100 лик, нг/л | M±m | 269,6±46,5 | 448,3±228,1 |
| | Me [Q ₂₅ -Q ₇₅] | 246 [117-293] | 180 [91-364] |

* — достоверное отличие в группах (p<0,05).

Таблица 3

Нейроспецифические белки в сыворотке крови и ликворе у детей с вирусными энцефалитами с судорогами и без них

| Показатели | | Судороги | | Без судорог | |
|-----------------------------------|--|----------------------|-------------------------|----------------------|----------------------------|
| | | Острый период (n=31) | Реконвалесценция (n=28) | Острый период (n=17) | Реконвалесценция (n=12) |
| <i>Сыворотка крови</i> | | | | | |
| NSE, нг/мл | M±m | 14,9±4,6 | 9,79±1,32 | 7,7±1,9 | 7,95±2,58 |
| | Me [Q ₂₅ -Q ₇₅] | 5,8 [4,1-14,2] | 7,6 [5,1-12,8] | 5,3 [2,7-8,5] | 5,1 [2,6-9,6] p=0,07 |
| Белок S-100, нг/л | M±m | 164,2±47,5 | 157,0±25,6 | 130,3±45,0 | 95,8±20,6 |
| | Me [Q ₂₅ -Q ₇₅] | 77 [44-165] | 129 [61-181] | 64 [42-149] | 80 [52-123] |
| <i>Цереброспинальная жидкость</i> | | | | | |
| | | Острый период (n=21) | Реконвалесценция (n=7) | Острый период (n=5) | — |
| NSE, нг/мл | M±m | 0,99±0,11* | 1,15±0,17 | 0,52±0,07 | — |
| | Me [Q ₂₅ -Q ₇₅] | 1,0 [0,6-1,4] | 1,4 [1,0-1,6] | 0,59 [0,35-0,65] | — |
| Белок S-100, нг/л | M±m | 374,0±151,1 | 451,7±263,2 | 343,1±103,0 | — |
| | Me [Q ₂₅ -Q ₇₅] | 199 [114-307] | 199 [134-317] | 306 [185-464] | — |

Окончание таблицы 3

| Показатели | | Судороги | | Без судорог | |
|----------------------------|--|---------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| | | Острый период (n = 31) | Реконвалесценция (n = 28) | Острый период (n = 17) | Реконвалесценция (n = 12) |
| Общий белок, г/л | M±m | 0,70±0,18 | 0,54±0,13 | 0,39±0,09 | |
| | Me [Q ₂₅ -Q ₇₅] | 0,38 [0,27 – 0,86] | 0,61 [0,16 – 0,92] | 0,35 [0,22 – 0,59] | – |
| Цитоз, ×10 ⁶ /л | M±m | 37,4±22,9 | 26,7±8,6 | 37,3±30,3 | |
| | Me [Q ₂₅ -Q ₇₅] | 2,3 [1,0 – 23,0] | 28,3 [5,0 – 36,0] | 7,3 [1,2 – 61,3] | – |

* – достоверное отличие между группами пациентов с судорогами и без судорог (p < 0,05).

рожным синдромом наблюдали не только в общей группе пациентов с ВЭ, но и в группе пациентов с выздоровлением (группа 1). Уровень NSE в остром периоде у детей с судорогами составил в среднем 0,94±0,15 нг/мл, а у детей без судорог – 0,50±0,09 нг/мл, что могло указывать на более серьезное повреждение мозговой паренхимы и сказаться впоследствии на развитии и неврологическом статусе этих детей. Учитывая, что факт развития судорог не коррелировал напрямую с тяжестью других клинических симптомов и состоянием пациентов в целом, можно предположить, что развитие данного осложнения может являться самостоятельным патогенным фактором, сопровождающимся усугублением патобиохимических нарушений в ЦНС.

Возможность раннего прогнозирования исходов энцефалита у детей представляет актуальную проблему инфектологии в связи с достаточно высокой частотой формирования резидуальных неврологических последствий, достигающей при отдельных нозологических формах 70 – 90% [27].

Обнаружено, что в группе пациентов, сформировавших тяжелые последствия, в остром периоде в 1,5 – 2 раза чаще, чем в группе выздоровевших, наблюдали увеличение в сыворотке крови уровня белка S-100 (85,7% против 47,4%) и NSE (57,1 против 34,2%). При сравнении количественных показателей в сыворотке крови установлены достоверное увеличение концентрации NSE и тенденция к увеличению белка S-100 в группе детей с формированием органических повреждений головного мозга по сравнению с группой выздоровевших пациентов, как в остром периоде, так и в период реконвалесценции (табл. 4).

Проведение ROC-анализа показало, что при значениях NSE в сыворотке крови, превышающем 7,0 нг/мл, можно прогнозировать неблагоприятный исход вирусного энцефалита с чувствительностью 61,54% и специфичностью 71,43% (площадь под кривой 0,75, доверительный интервал 0,58 – 0,93) (рис.).

Следует отметить, что максимально высокие значения НСБ в сыворотке крови обнаружены у умершего пациента с герпетическим энцефали-

Таблица 4

Характеристика уровня нейроспецифических белков в сыворотке крови при различном исходе вирусных энцефалитов у детей

| Показатели /исход/период болезни | | | |
|--|--|------------------------|---------------------------|
| Группа 1. Выздоровление | | | |
| | | Острый период (n = 39) | Реконвалесценция (n = 31) |
| NSE, нг/мл | M±m | 7,7±1,1 | 8,7±1,2 |
| | Me [Q ₂₅ -Q ₇₅] | 5,6 [3,4 – 8,6] | 7,4 [4,4 – 11,3] |
| Белок S-100, нг/л | M±m | 90,9±13,0 | 106,0±11,3 |
| | Me [Q ₂₅ -Q ₇₅] | 61 [44 – 118] | 94,5 [60 – 146] |
| Группа 2. Органические повреждения головного мозга | | | |
| | | Острый период (n = 8) | Реконвалесценция (n = 7) |
| NSE, нг/мл | M±m | 18,2±5,7 | 12,7±4,3 |
| | Me [Q ₂₅ -Q ₇₅] | 11,5 [5,8 – 21,5] * | 9,1 [4,6 – 15,1] |
| Белок S-100, нг/л | M±m | 175,9±61,7 | 250,3±58,8 |
| | Me [Q ₂₅ -Q ₇₅] | 89 [69 – 134] | 269 [136 – 288] |

* – достоверное отличие (p < 0,05).

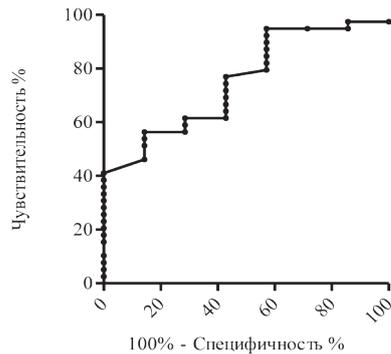


Рис. ROC-кривая прогностической способности концентрации NSE в сыворотке крови в остром периоде вирусного энцефалита

том, вызванным ВПГ 1/2 типа, в остром периоде заболевания (за месяц до летального исхода). Уровень NSE многократно превышал норму и достигал 137,0 нг/мл, белка S-100 — 1435,0 нг/л. Заболевание протекало в крайне тяжелой степени тяжести, что было обусловлено диффузным характером поражения головного мозга и быстро прогрессирующим отеком головного мозга, приведшем к развитию дислокационного синдрома. Данные лучевой диагностики выявили признаки тотального отека головного мозга с выраженным снижением плотности вещества мозга (по данным денситометрии при КТ) и признаками развития деструкции мозговой ткани, подтвержденными в дальнейшем при морфологическом исследовании.

Анализ связи НСБ в ликворе с исходом ВЭ был затруднен в связи с тем, что в периоде реконвалесценции в группе 2 были доступны только 2 образца ликвора. У одного из этих больных выявлено значительное нарастание уровня НСБ в динамике заболевания: на 2-й день болезни уровень NSE составил 0,46 нг/мл, белка S-100 — 109,0 нг/л, тогда как на 54-й день болезни уровни NSE и белка S-100 составили 48,8 нг/мл и 2023,0 нг/л соответственно. Эти показатели были в несколько раз выше, чем у больных группы 1 в этот период — уровень NSE в среднем составил $1,3 \pm 0,1$ нг/мл, уровень белка S-100 — $193,8 \pm 37,6$ нг/л.

Обсуждение

В патогенезе ВЭ ведущее значение имеет повреждение мозговой паренхимы, обусловленное как непосредственно вирусом, так и запуском целого ряда патобиохимических процессов, оказывающих влияние на структурное повреждение головного мозга. В последние годы в литературе обсуждается возможность объективной оценки происходящих процессов не только при КТ- или МРТ-визуализации головного мозга, но и с применением более доступного анализа биохимичес-

ких маркеров в биологических жидкостях, в частности, НСБ. В большинстве работ положительно оценивается исследование НСБ в биологических средах для диагностики тяжести поражения, прогнозирования неблагоприятных исходов, однако имеются существенные различия, касающиеся диагностической эффективности того или иного НСБ, выбора биологической жидкости. Различаются и полученные авторами значения НСБ, что, возможно, определяется особенностями когорты пациентов, различиями в этиологии заболевания, возрастом пациентов и используемыми тест-системами. Единичны исследования НСБ у детей с ВЭ. В нашей более ранней работе [17] показаны различия в уровне некоторых НСБ в ликворе в зависимости от нозологической формы (бактериальные гнойные и вирусные менингиты), отмечено нарастание уровня NSE в ликворе при вирусных менингитах, что предполагает возможность формирования в дальнейшем отклонений в неврологическом статусе переболевших пациентов.

В ходе проведенного в настоящее время исследования установлено увеличение в сыворотке крови и в ЦСЖ уровня 2 белков — NSE и белка S-100, свидетельствующее о повреждении как структур, формирующих ГЭБ, так и нейронов при ВЭ у детей. Установлена связь уровня исследованных белков с этиологией (ветряночный или герпес-вирусный энцефалит), тяжестью клинического состояния в остром периоде, наличием судорожного синдрома, исходом заболевания. Полученные результаты согласуются с выводами работы Shaik [21], касающимися увеличения уровня NSE у пациентов с острыми заболеваниями центральной нервной системы, протекающими с судорогами, по сравнению с пациентами без судорог. Можно полагать, что у детей с судорогами имеется более серьезное повреждение мозговой паренхимы, что даже при клиническом выздоровлении может стать причиной отдаленных последствий для здоровья и развития ребенка. Установлено, что высокие уровни НСБ в сыворотке крови связаны с более тяжелым неврологическим дефицитом в исходе заболевания, указывают на распространенное повреждение мозговой паренхимы, являющееся причиной формирования стойкого неврологического дефицита в резидуальном периоде.

Заключение

В ходе проведенного исследования установлено, что NSE и белок S-100 участвуют в патогенезе вирусных энцефалитов у детей, а их определение в биологических жидкостях имеет диагностическое и прогностическое значение. В совокупности с клиническими данными определение НСБ в сыворотке крови и ликворе может быть использовано для дальнейшей разработки моделей диа-

гностики и прогноза, новых стратегий терапии, направленных непосредственно на НСБ, в частности, на опосредованные ими сигнальные пути.

Литература

1. Горелик, Е.Ю. Острые нейроинфекции и симптоматическая эпилепсия у детей: причинно-следственные связи (обзор литературы) / Е.Ю. Горелик [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 3. — С. 5–13.
2. Скрипченко, Н.В. Нейроинфекции у детей в современных условиях. Практическая медицина. / Н.В. Скрипченко [и др.] // 2017. — № 10 (111). — С. 7–15.
3. Алексеева, Л.А. Цитокины и нейроспецифические белки при вирусных энцефалитах и судорожном синдроме у детей. I. Вирусные энцефалиты. / Л.А. Алексеева [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2020; Т.10, № 4. — С. 625–638.
4. Haque A, Polcyn R, Matzelle D, Banik NL. New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuro-Inflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection. Brain Sci. 2018 Feb; 8(2): 33.
5. Gonzalez L L, Garrie K, Turner MD. Role of S-100 proteins in health and disease. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2020 Jun; 1867(6):118677.
6. Sreejit G, Flynn MC, Patil M, Krishnamurthy P, et al. Adv Clin Chem. 2020; 98: 173-231.
7. Allgwer C, Kretz A-L, Karstedt S, et al. Friend or Foe: S-100 Proteins in Cancer. Cancers (Basel). 2020 Jul 24; 12(8):2037.
8. Yao S, Yang X, An J, et al. Role of the S-100 protein family in liver disease (Review). Int J Mol Med. 2021 Sep; 48(3):166.
9. Roh JS, Sohn DH. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. Immune Netw. 2018 Aug 13; 18(4):e27.
10. Xia C, Braunstein Z, Toomey AC, et al. S-100 Proteins as an Important Regulator of Macrophage Inflammation. Front Immunol. 2018; 8:1908.
11. Трайлин, А.В. Белок S-100B: нейробиология, значение при неврологической и психиатрической патологии / А.В. Трайлин, О.А. Левада // Международный неврологический журнал. — 2009. — №1. — С.166–175.
12. Kozlyuk N, Monteith A. J, Garcia V, et al. S-100 Proteins in the Innate Immune Response to Pathogens. Methods Mol Biol. 2019; 1929: 275-290.
13. Sarkulova Zh, Tokshilykova A, Sarkulov M, et al. The level of S-100 in blood serum as a prognostic factor of outcome in secondary brain lesions. Georgian Med News. 2021 Dec; (321):162-168.
14. Канюченко, Е.А. Сопоставительный анализ содержания нейроспецифических белков и цитокинов в сыворотке крови пациентов в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга / Е.А. Канюченко [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2014. — Т.7, № 5. — С. 974–979.
15. Tokshilykova AB, Sarkulova N Zh, Kabdrakhmanova G B, et al. Neuron-Specific Markers and their Correlation with Neurological Scales in Patients with Acute Neuropathologies. J Mol Neurosci. 2020; 70(8):1267-1273.
16. Liu B, Xie Z, Liu G, et al. Elevated neuron-specific enolase and S-100 calcium-binding protein B concentrations in cerebrospinal fluid of patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. Clin Chim Acta. 2018 May; 480:79-83.
17. Алексеева, Л.А. Маркеры повреждения нейронов и глии в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей / Л.А. Алексеева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. — Т. 62, № 4. — С. 204–210.
18. Feng Q, Wu L, Ai YH, et al. The diagnostic value of neuron-specific enolase, central nervous system specific protein and interleukin-6 in sepsis-associated encephalopathy. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2017 Oct 1; 56(10):747-751.
19. Au AK, Bell MJ, Fink EL, et al. Brain-Specific Serum Biomarkers Predict Neurological Morbidity in Diagnostically Diverse Pediatric Intensive Care Unit Patients Observational Study/ Neurocrit Care. 2018 Feb; 28(1):26-34.
20. Алексеева, Л.А. Цитокины и нейроспецифические белки при вирусных энцефалитах и судорожном синдроме у детей. II. Судорожный синдром / Л.А. Алексеева [и др.] // Инфекция и иммунитет. 2021. — Т.11, № 3. — С.433–446.
21. Shaik AJ, Reddy K, Mohammed N, et al. Neuron specific enolase as a marker of seizure related neuronal injury. Neurochem Int. 2019 Dec; 131:104509.
22. Hanin A, Demeret S, Denis JA, et al. Serum neuron-specific enolase: a new tool for seizure risk monitoring after status epilepticus. Eur J Neurol. 2022 Mar; 29(3):883-889.
23. Hanin A, Denis JA, Frazzini V, et al. Neuron Specific Enolase, S-100-beta protein and progranulin as diagnostic biomarkers of status epilepticus. Neurol. 2022 Jul; 269(7):3752-3760.
24. Simani L, Sadeghi M, Ryan F, et al. Elevated Blood-Based Brain Biomarker Levels in Patients with Epileptic Seizures: A Systematic Review and Meta-analysis. ACS Chem Neurosci. 2020 Dec 16; 11(24):4048-4059.
25. Studahl M, Rosengren L, Gnther G, Hagberg L. Difference in pathogenesis between herpes simplex virus type 1 encephalitis and tick-borne encephalitis demonstrated by means of cerebrospinal fluid markers of glial and neuronal destruction. J Neurol. 2000; 247(8): 636-642.
26. Горелик, Е.Ю. Новые аспекты диагностики и лечения герпетического энцефалита у детей раннего возраста / Е.Ю. Горелик, М.Н. Сорокина, Т.Н. Трофимова, М.В. Иванова // Детские инфекции. — 2003. — №3. — С.30–35.
27. Сорокина, М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: руководство для врачей / М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2004 — 416с.

References

1. Gorelik E.Ju., Vojtenkov V.B., Skripchenko N.V., et al. Zhurnal Infektologii. 2017; 9 (3): 5-13 (in Russian).
2. Skripchenko N.V., Vil'nic A.A., Skripchenko E.Ju., et al. Prakticheskaja medicina. 2017; 10 (111): 7-15 (in Russian).
3. Alekseeva L.A., Zheleznikova G.F., Gorelik E.Ju., et al. Infekcija i immunitet. 2020; 10 (4): 625–638 (in Russian).
4. Haque A, Polcyn R, Matzelle D, Banik NL. New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuro-Inflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection. Brain Sci. 2018 Feb; 8(2): 33.
5. Gonzalez L L, Garrie K, Turner MD. Role of S-100 proteins in health and disease. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2020 Jun; 1867(6):118677.
6. Sreejit G, Flynn MC, Patil M, Krishnamurthy P, et al. Adv Clin Chem. 2020; 98: 173-231.
7. Allgwer C, Kretz A-L, Karstedt S, et al. Friend or Foe: S-100 Proteins in Cancer. Cancers (Basel). 2020 Jul 24; 12(8):2037.
8. Yao S, Yang X, An J, et al. Role of the S-100 protein family in liver disease (Review). Int J Mol Med. 2021 Sep; 48(3):166.
9. Roh JS, Sohn DH. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. Immune Netw. 2018 Aug 13; 18(4):e27.
10. Xia C, Braunstein Z, Toomey AC, et al. S-100 Proteins as an Important Regulator of Macrophage Inflammation. Front Immunol. 2018; 8:1908.
11. Trailin A.V., Levada O.A. Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal. 2009; 1:166-175 (in Russian).

12. Kozlyuk N, Monteith A. J, Garcia V, et al. S-100 Proteins in the Innate Immune Response to Pathogens. *Methods Mol Biol.* 2019; 1929: 275-290.
13. Sarkulova Zh, Tokshilykova A, Sarkulov M, et al. The level of S-100 in blood serum as a prognostic factor of outcome in secondary brain lesions. *Georgian Med News.* 2021 Dec; (321):162-168.
14. Kanjuchenko E.A., Ul'janov V.Ju., Puchin'jan D.M., et al. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2014; 7(5): 974-979 (in Russian).
15. Tokshilykova AB, Sarkulova N Zh, Kabdrakhmanova G B, et al. Neuron-Specific Markers and their Correlation with Neurological Scales in Patients with Acute Neuropathologies. *J Mol Neurosci.* 2020; 70(8):1267-1273.
16. Liu B, Xie Z, Liu G, et al. Elevated neuron-specific enolase and S-100 calcium-binding protein B concentrations in cerebrospinal fluid of patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Clin Chim Acta.* 2018 May; 480:79-83.
17. Alekseeva L.A., Skripchenko N.V., Bessonova T.V., et al. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika.* 2017; 62 (4): 204 – 210.
18. Feng Q, Wu L, Ai YH, et al. The diagnostic value of neuron-specific enolase, central nervous system specific protein and interleukin-6 in sepsis-associated encephalopathy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2017 Oct 1; 56(10):747-751.
19. Au AK, Bell MJ, Fink EL, et al. Brain-Specific Serum Biomarkers Predict Neurological Morbidity in Diagnostically Diverse Pediatric Intensive Care Unit Patients Observational Study/ *Neurocrit Care.* 2018 Feb; 28(1):26-34.
20. Alekseeva L.A., Zheleznikova G.F., Gorelik E.Ju., et al. *Infekcija i immunitet.* 2021; 11(3): 433 – 446 (in Russian).
21. Shaik AJ, Reddy K, Mohammed N, et al. Neuron specific enolase as a marker of seizure related neuronal injury. *Neurochem Int.* 2019 Dec; 131:104509.
22. Hanin A, Demeret S, Denis JA, et al. Serum neuron-specific enolase: a new tool for seizure risk monitoring after status epilepticus. *Eur J Neurol.* 2022 Mar; 29(3):883-889.
23. Hanin A, Denis JA, Frazzini V, et al. Neuron Specific Enolase, S-100-beta protein and progranulin as diagnostic biomarkers of status epilepticus. *Neurol.* 2022 Jul; 269(7):3752-3760.
24. Simani L, Sadeghi M, Ryan F, et al. Elevated Blood-Based Brain Biomarker Levels in Patients with Epileptic Seizures: A Systematic Review and Meta-analysis. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Dec 16; 11(24):4048-4059.
25. Studahl M, Rosengren L, Gnther G, Hagberg L. Difference in pathogenesis between herpes simplex virus type 1 encephalitis and tick-borne encephalitis demonstrated by means of cerebrospinal fluid markers of glial and neuronal destruction. *J Neurol.* 2000; 247(8): 636-642.
26. Gorelik, E.Ju. Sorokina M.N., Trofimova T.N., Ivanova M.V. *Detskie infekcii.* 2003; 3: 30-35 (in Russian).
27. Sorokina M.N., Skripchenko N.V. *Virusnye jencefality i meningity u detej: rukovodstvo dlja vrachej.* – Moskva: Medicina, 2004 – 416s (in Russian).

Авторский коллектив:

Алексеева Лидия Аркадьевна – заведующий научно-исследовательским отделом клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.б.н.; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru

Скрипченко Наталья Викторовна – заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей факультета переподготовки и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)234-10-38, e-mail: snv@niidi.ru

Бессонова Татьяна Валерьевна – научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8 (812)234-34-18, e-mail: bioximiya@mail.ru

Горелик Евгений Юрьевич – старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-19-01; e-mail: e.gorelik@mail.ru

Скрипченко Елена Юрьевна – заведующий научно-исследовательским отделом нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета переподготовки и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: wwave@yandex.ru

Жирков Антон Анатольевич – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-90-06, e-mail: ant-zhirkov@yandex.ru

Железникова Галина Фёдоровна – ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-90-06, e-mail: zheleznikova.galina@gmail.com

Монахова Нина Евгеньевна – научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-90-06, e-mail: immidi@yandex.ru