

Нейроспецифические белки в патогенезе нейроинфекций у детей

Алексеева Л.А., Бессонова Т.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства». 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9.

Neurospecific proteins in the pathogenesis of neuroinfections in children

Alekseeva L.A., Bessonova T.V.

Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Professor Popov Str. 9, St. Petersburg 197022, Russian Federation

В патогенезе нейроинфекций ведущую роль играют процессы повреждения мозговой паренхимы, маркерами которых являются нейроспецифические белки (НСБ): нейронспецифическая енолаза (NSE), белок S100, глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP). Установлена взаимосвязь нервной, эндокринной и иммунной систем, нарушение которой может воздействовать на характер течения и исходы различных заболеваний, включая нейроинфекционные. В современной литературе данные о наличии НСБ в биологических жидкостях при нейроинфекциях у детей и их роли в патогенезе единичны.

Цель работы – провести сравнительное исследование динамики уровня НСБ в сыворотке крови и ликворе при бактериальных и вирусных нейроинфекциях у детей и определить их значение в диагностике и патогенезе.

Материалы и методы. Проведено клинико-лабораторное обследование 128 детей, из которых у 21 установлен диагноз бактериальный гнойный менингит (БГМ), у 44 – вирусный энцефалит (ВЭ), у 38 – вирусный менингит (ВМ), у 25 – острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) вирусной этиологии. Исследование уровня НСБ в сыворотке крови и ликворе осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе «INFINITI» (TECAN, Австрия). Для определения нейронспецифической енолазы и белка S-100 использовали тест-системы фирмы FUJIREBIO Diagnostics, Швеция, для определения глиального фибриллярного кислого белка – фирмы BioVendor, Чехия. Проведена статистическая обработка данных с оценкой средних значений (M) в группах с различными нозологическими формами на разных стадиях заболевания. Достоверность различий установлена с использованием t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни.

Результаты. При исследовании уровней НСБ в сыворотке крови в остром периоде не выявлено достоверных отличий между нозологическими формами. Так, уровень NSE составил $4,61 \pm 0,69$ нг/мл; $6,28 \pm 0,56$ нг/мл; $5,56 \pm 0,61$ нг/мл при БГМ, ВЭ и ОДЭМ соответственно, уровень белка S-100 – $40,9 \pm 3,97$

нг/л; $67,83 \pm 13,34$ нг/л; $61,22 \pm 13,3$ нг/л при БГМ, ВЭ и ОДЭМ соответственно. Максимальное увеличение НСБ выявлено при крайне тяжелом течении ВЭ с обширным поражением мозговой паренхимы и летальным исходом у больного П-ва в возрасте 1 год 5 мес. В остром периоде заболевания (за месяц до летального исхода) в сыворотке крови этого больного концентрация NSE достигала 137,0 нг/мл, белка S-100 – 1435,0 нг/л. В стадии реконвалесценции при БГМ и ВЭ отмечена тенденция к увеличению концентраций NSE ($7,07 \pm 2,19$ нг/мл при БГМ; $10,57 \pm 1,47$ нг/мл при ВЭ) и белка S-100 ($80,5 \pm 23,6$ нг/л при БГМ; $124,6 \pm 35,7$ нг/л при ВЭ), что может свидетельствовать о пролонгированных изменениях метаболизма и повреждении нервной ткани с поступлением в системный кровоток белков, характерных для нейронов и астроглии.

При исследовании ликвора максимальное увеличение концентрации NSE и белка S-100 в остром периоде выявлено при ВЭ и ОДЭМ (уровень NSE составил $3,98 \pm 0,67$ нг/мл и $4,27 \pm 0,64$ нг/мл; уровень белка S-100 – $477,3 \pm 88,7$ нг/л и $549,0 \pm 66,7$ нг/л соответственно), концентрации GFAP – при БГМ ($6,49 \pm 3,23$ нг/мл). В стадии реконвалесценции при ВЭ отмечено снижение уровня NSE, при вирусных и бактериальных менингитах он оставался практически неизменным. Уровень GFAP к стадии реконвалесценции снижался при БГМ и оставался неизменным при ВМ. Такая же картина наблюдалась при исследовании белка S-100: достоверное снижение уровня при ВЭ и незначительные изменения при БГМ и ВМ.

При сопоставлении уровней НСБ в сыворотке крови и ликворе у детей с БГМ и ВЭ установлены приблизительно равные концентрации нейронспецифической енолазы, тогда как концентрация белка S-100 была значительно выше в ликворе, чем в сыворотке крови.

Для определения значимости НСБ для дифференциальной диагностики использованы показатели NSE и GFAP в ликворе детей с БГМ и объединенной группы детей с генерализованными вирусными нейроинфекциями (ВЭ+ОДЭМ). Установлены точки отсече-

ния: для NSE – 3,0 нг/мл, для GFAP – 1,0 нг/мл, для белка S-100 – 200,0 нг/л. Максимальной чувствительностью и специфичностью обладает определение в ликворе GFAP. Его увеличение выше 1,0 нг/мл со специфичностью 91,7% указывает на нейроинфекции бактериальной природы (БГМ)

Для определения значимости НСБ в диагностике степени поражения мозговой паренхимы сопоставили уровни НСБ в ликворе при ВМ и ВЭ. Обнаружено, что при ВМ в остром периоде у подавляющего большинства обследованных детей (97,0%), уровень NSE был меньше 3,0 нг/мл, при ВЭ – у 53,8 % детей. При исследовании содержания GFAP в ликворе в остром периоде у 78,8 % детей с ВМ значение GFAP было меньше 0,4 нг/мл, тогда как при ВЭ уровень GFAP больше 0,4 нг/мл наблюдался у 66,7 % детей. При анализе данных определения белка S-100 в ликворе в остром периоде выявлено, что его значение меньше 200,0 нг/л обнаружено у 78,8 % детей с ВМ, тогда как при ВЭ у 75,9 % детей его уровень превышал 200,0 нг/мл. Результаты свидетельствуют о максимальной чувствительности и специфичности уровня белка S-100 в ликворе для определения тяжести поражения мозговой парен-

химы. Увеличение этого нейроспецифического белка в ликворе свыше 200 нг/л является характерным для ВЭ. Учитывая, что в группу ВЭ были включены дети с судорогами, вероятно, этот белок ассоциируется с повреждением нервной ткани при генерализованных нейроинфекциях.

Заключение. На основании полученных данных выявлены различия в динамике НСБ в зависимости от нозологической формы, этиологии и тяжести повреждения мозговой паренхимы, что определяет их значение в этиопатогенезе и диагностике острых нейроинфекций у детей. Наиболее значимыми маркерами повреждения мозговой паренхимы при вирусном энцефалите и диссеминированном энцефаломиелите выступают нейронспецифическая енолаза и белок S-100, в то время как при бактериальном гнойном менингите – глиальный фибриллярный кислый белок. Выявленное нарастание НСБ к стадии реконвалесценции, возможно, указывает на пролонгированное повреждение мозговой паренхимы даже при санации ликвора, что должно учитываться при дальнейших наблюдениях за состоянием здоровья и развитием перенесших острые нейроинфекции детей.