

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгушин И.И. Роль нейтрофилов в регуляции антимикробной резистентности. // Вестник Российской Академии Медицинских наук. — 2002. — №3 — С. 16-21.
2. Кудин А.П. Содержание дефензинов у детей с генерализованными формами менингококковой инфекции. // Российский педиатрический журнал. — 2001. — №5. — С. 9-11.
3. Кокряков В.Н., Ковальчук Л.В., Алешина Г.М., Шамова О.В. Катионные противомикробные пептиды как молекулярные факторы иммунитета: мультифункциональность. // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. — 2006. — №2. — С. 98-105.
4. Кокряков В.Н. Биология антибиотиков животного происхождения. — СПб., Наука, 1999.
5. Кравцов А.Л., Шмельников Т.П., Лоцманова Е.Ю., Клюева С.Н., Шуковская Т.Н. Феномен внеклеточной бактерицидности нейтрофилов и механизмы защиты бактерий от действия лейкоцитарной эластазы. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2007. — №1. — С. 49-52.
6. Маянский А.Н., Викеман М.Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: Метод, рекомендации. — Казань, 1979.
7. Попонникова Т.В., Пиневиц О.С. Современные особенности клещевых микс-инфекций у детей. // Сибирский консилиум. — 2006. — №4. — С. 39-43.
8. Попонникова Т.В., Вахрамеева Т.Н., Галиева Г.Ю. Изменения кислород зависимой биоцидности и морфологических особенностей лейкоцитов крови при микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза у детей. // Актуальные проблемы клещевых нейроинфекций. // Медицина в Кузбассе. — 2008. — №5. — С. 121-125.
9. Ganz T. Antimicrobial polypeptides. // J. Leukoc. Biol. — 2004. — 75. — P. 34-38.
10. Yang D., Biragyn A., Hoover D.M., et al. Multiple roles of antimicrobial defensins, cathelicidins, and eosinophil-derived neurotoxin in host defense. // Annu. Rev. Immunol. — 2004. — Vol.22. — P. 170-175.

© ГАЛИЕВА Г.Ю., ПОПОННИКОВА Т.В., ВАВИН Г.В. — 2008

НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЕНОЛАЗА И БЕЛОК NS-100 КАК ВОЗМОЖНЫЕ МАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОСТРЫХ КЛЕЩЕВЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

Г.Ю. Галиева, Т.В. Попонникова, Г.В. Вавин

(Кемеровская областная клиническая больница, Кемеровская государственная медицинская академия)

Резюме. Исследованы концентрации нейронспецифической енолазы и белка NS-100 в сыворотке крови и ликворе в остром периоде клещевых инфекций у 60 детей в возрасте от 4-х до 16 лет. Увеличение концентрации белка NS-100 в сыворотке крови и ликворе отмечено при всех формах клещевых инфекций. Значительное увеличение содержания белка NS-100 в сыворотке крови и ликворе соответствовало тяжелому течению менингеальных и менингоэнцефалитических форм клещевых инфекций. Полученные данные свидетельствуют о связи уровня концентрации белка NS-100 с тяжестью поражения ЦНС и клиническими проявлениями болезни.

Ключевые слова: острые клещевые нейроинфекции, дети, нейронспецифическая енолаза, белок NS-100.

NEURON-SPECIFIC ENOLASE AND PROTEIN NS-100 AS POSSIBLE MARKERS OF DAMAGE OF NERVOUS SYSTEM IN TICK-BORNE INFECTIONS IN CHILDREN

G. Galieva, T. Poponnikova, G.V. Vavin

(Kemerovo Regional Hospital, Kemerovo State Medical Academy, Russia)

Summary. We evaluated clinical and laboratory findings in 60 patients of 4-16 years old. Data showed that in all forms of tick-borne infections NS-100 concentration increased. In meningeal forms of tick-borne infections the NS-100 level was highest in cases of prolonged progression. The results let conclude that increasing of NS-100 concentration in all clinical forms of tick-borne infections reflexes the severity of CNS disturbances and their correlation with clinical manifestations.

Key words: tick-borne infections of nervous system, children, neuron-specific enolase, protein NS-100.

В настоящее время, благодаря улучшению серологической диагностики клещевых инфекций происходит расширение спектра изучаемых клещевых инфекций, увеличивается количество выявляемых микст-форм клещевых инфекций [4,6,7]. В Кузбассе ежегодно регистрируется клинически манифестная клещевая микст-инфекция инфекция у детей в 12-33% случаев [6,7]. Последние десятилетия в нейроиммунологии активно изучаются функции нейронспецифических белков (НСБ) в качестве маркеров поражения нервной системы. Нейронспецифические белки, в частности нейронспецифическая енолаза (НСЕ) и белок NS-100

выполняют одновременно несколько функций: участвуют в миелинообразовании, синаптической передаче нервного импульса, катализируют специфический метаболизм, обеспечивают работу транспортных систем клеток ионных каналов, молекулярные механизмы обучения и памяти [5]. Иммуногистохимические исследования на основе моноклональных антител к НСЕ выявили этот антиген только в нейронах. Это позволяет рассматривать НСЕ как высокоспецифический маркер нейронов [1]. Значительное количество работ посвящено роли НСЕ при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера,

паркинсонизм, эпилепсия, опухоли и травматические поражения нервной системы, а также при сосудистых заболеваниях головного мозга. В педиатрической практике изучается роль НСБ при гипоксически-ишемических энцефалопатиях новорожденных [8,9]. Проводились исследования НСБ в сыворотке крови и ликворе у взрослых пациентов при клещевом энцефалите (КЭ) и иксодовом клещевом боррелиозе (ИКБ) [2]. У детей до настоящего времени при клещевых инфекциях не исследовалась динамика показателей нейронспецифических белков (НСБ) в сыворотке крови и ликворе, что и определило цель данного исследования.

Цель исследования — изучение взаимосвязи между концентрацией нейронспецифической енолазы и белка NS-100 в крови и ликворе и степенью поражения нервной системы у детей с клещевыми инфекциями.

Материалы и методы

Проведено обследование 60 детей с клещевыми инфекциями в возрасте от 4 до 16 лет, находившихся на лечении в клинике нервных болезней Кемеровской медицинской академии с 2004 по 2007 г. Средний возраст детей обследуемой группы составил $10,4 \pm 1,8$ лет. Клещевые инфекции подтверждены у всех пациентов результатами серологического исследования парных сывороток крови.

Определение антител к *Borrelia burgdorferi* осуществлялось методом ИФА (ELISA), определение антител к вирусу клещевого энцефалита в реакции торможения гемагглютинации и ИФА. При подозрении на менингеальную форму клещевой инфекции исследовался ликвор с определением антител к антигену вируса клещевого энцефалита методом ИФА.

Диагностика анаплазмоза (ГАЧ) и эрлихиоза (МЭЧ) проводилась методом ИФА с применением тест-системы производства ООО «Омникс», г. Санкт-Петербург.

Исследование концентрации нейронспецифической енолазы (НСЕ) и белка NS-100 (S100A1B + S100BB) в парных сыворотках крови и ликворе проводилось диагностическими наборами CanAg-Diagnostics: S100B версия 2007 — 02, и NSE EIA версия 2007-02 (Швеция). Данный метод является твердофазным, неконкурентным, основанным на использовании двух видов мышинных моноклональных антител, специфически распознающих два разных эпитопа молекулы NS-100, без перекрестной реактивности с другими формами NS-100 и двух различных антигенных детерминант в молекуле НСЕ. Исследование проводилось в иммунологической лаборатории Кемеровской Областной клинической больницы. Данные представлены в виде средних и среднеквадратичных отклонений ($M \pm S$). Статистическая обработка проводилась в программе Statistica v.6.0. Значимы различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клещевые инфекции по этиологии и клиническим формам в обследуемой группе детей были представлены следующим образом. У пациентов с

моно-инфекцией КЭ — 17 детей (28,3%) наиболее часто встречалась менингеальная форма — 10 человек (16,6%). У 1 пациента диагностирована менингоэнцефалитическая форма — 1,6%. Лихорадочная форма клещевого энцефалита представлена 6 случаями (10%).

В случаях моно-инфекции ИКБ преобладал общеинфекционный синдром — 6 человек (10%). Мигрирующая кольцевидная эритема отмечена в 3 случаях (5%).

Клещевые микст-инфекции в обследуемой группе детей выявлены в 53,3% случаев (32 ребенка). Сочетание КЭ и ИКБ отмечалось в 23,3% (14 детей), из них 9 человек перенесли лихорадочную форму инфекции, а в пяти случаях диагностирована менингеальная форма. КЭ в сочетании с МЭЧ составил 8,3% случаев — 5 детей, из них 4 случая представлены лихорадочной формой и 1 — менингеальной. КЭ в сочетании с ГАЧ выявлен в 6,6% (4 ребенка, из них у 1 — лихорадочная, у 3 — менингеальная форма). Микст-инфекция ИКБ и ГАЧ диагностирована в 5% случаев (3 детей, из них два ребенка перенесли лихорадочную форму, один — поражение периферической нервной системы в виде нейропатии лицевого нерва). Сочетание КЭ, МЭЧ, ГАЧ наблюдалось в 8,3% случаев (5 детей, из них трое перенесли лихорадочную форму, двое — менингоэнцефалитическую). У одного ребенка выявлено сочетание ИКБ и МЭЧ (1,7%), протекающего в виде лихорадочной формы.

Из клинических проявлений при микст-инфекции на первый план выступал выраженный общеинфекционный синдром — у 20 человек (33,3% всех выявленных случаев), картина которого неспецифична с преобладанием жалоб на слабость, недомогание, снижение аппетита, головную боль, миоартралгии, повышение температуры до $39,0^\circ\text{C}$. У 7 детей (35%) данной группы при этом был выражен менингеальный синдром, без воспалительных изменений в ликворе. Менингеальная форма представлена 9 случаями (15%), менингоэнцефалитическая — 2 (3,3%).

Таким образом, среди клинических форм клещевых моно- и микст-инфекций преобладали лихорадочная у 34 (56,7%) и менингеальная формы — у 19 (31,7%) детей. Очаговые формы составили 5% (3 человека).

Группу контроля составили 10 здоровых детей. Средний возраст детей контрольной группы составил $11 \pm 1,5$ лет. Содержание нейронспецифической енолазы в сыворотке крови у детей данной группы $5,9 \pm 1,7$ мкг/л. Содержание белка NS-100 $64,5 \pm 8,1$ нг/л, что не превышает нормативные показатели.

В норме НСБ присутствуют в ликворе в интерстициальном пространстве и сыворотке крови в низких концентрациях — порядка нескольких нг/л вследствие естественной и/или индуцированной гибели нервных клеток.

В нашем исследовании концентрация нейронспецифической енолазы в ликворе и сыворотке превысила нормативные показатели при менингеальной форме клещевой микст-инфекции и составила $18,7 \pm 1,2$ мкг/л. В остальных случаях заметна тенденция к повышению НСЕ в сыворотках крови, взятых на 14 день болезни, то есть в период разгара клинических проявлений.

Белок NS-100 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 $119,5 \pm 2,9$ нг/л на 16 день болезни ($p < 0,05$). В клинике к 16 дню заболевания наблюдалось нормализация температуры, улучшение самочувствия, регресс общеинфекционного синдрома. Более значимое увеличение концентрации NS-100 наблюдается при менингеальных формах моно — и микст-клещевых инфекций. Концентрация NS-100 при менингеальной форме КЭ составила $148 \pm 22,9$ нг/л в первой порции сыворотки, повышаясь на 16 день до $159 \pm 26,9$ нг/л ($p < 0,05$). У пациентов с менингеальной формой микст-инфекции в первой сыворотке крови содержание NS-100 составило $126 \pm 24,2$, во второй сыворотке $119,7 \pm 9,8$ нг/л ($p < 0,05$).

В ликворе при менингеальной форме моноинфекции КЭ, взятом в первые дни болезни содержание белка NS-100 достигало $169 \pm 40,8$ нг/л, повышаясь на 15-16 день болезни $317 \pm 107,5$ нг/л. При менингеальной форме микст-инфекции концентрация NS-100 в первом ликворе составила $193,2 \pm 49,6$ нг/л, во втором ликворе содержание белка повысилось до $351,3 \pm 128,8$ нг/л.

Максимальные концентрации белка NS-100 отмечены в случаях затяжного течения менингеальных у 9 (15%) и менингоэнцефалитических форм клещевых микст-инфекций у 2 (3,33%) человек. В ликворе на 18 день болезни у детей с менингоэнцефалитической формой клещевой микст-инфекции концентрация NS-100 повысилась в одном случае до 342 нг/л, во втором случае — до 579 нг/л. В клинической картине у данной группы детей от-

мечался более длительный лихорадочный период ($11,9 \pm 1,9$ дней), в сравнении с менингеальной формой моно-инфекций ($9,4 \pm 1,1$ дней), длительное сохранение менингеальных знаков ($14 \pm 1,5$ дней), в то время как при очаговой форме моно-инфекции КЭ менингеальный симптомокомплекс сохранялся в течение $11,1 \pm 1,4$ дней. Необходимо отметить, что при очаговых формах клещевой микст-инфекции наблюдался медленный регресс очаговой неврологической симптоматики.

Повышенное содержание нейроспецифических белков в спинно-мозговой жидкости и сыворотке крови традиционно рассматривается в качестве признака повреждения отдельных видов нервных клеток — нейронов, астроцитов, олигодендроцитов [1,2,3].

Учитывая, что белок NS-100 имеет глиальное происхождение, увеличение его концентрации при клещевых нейроинфекциях свидетельствует о преимущественном нарушении нейроглиальных отношений [5].

Таким образом, выявленное в данном исследовании повышение концентрации белка NS-100 в сыворотке крови и ликворе у детей с различными формами клещевых инфекций свидетельствует о патогенетической роли данной группы белков в течение заболевания. Более значимое повышение концентрации белка NS-100 наблюдалось при очаговых формах клещевых микст-инфекций, что требует дальнейшего изучения диагностической значимости данного показателя. Исследование поддержано грантом Президента РФ МД-3485.2007.7

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамов В.В.* Интеграция иммунной и нервной систем. // Новосибирск: Наука. Сибирское Отделение, 1991. — 168с. — С. — 126-134.
2. *Беляева И.А.* Нейроспецифические белки в крови и ликворе при клещевых нейроинфекциях (клинико-диагностические и прогностические аспекты): Автореф. диссерт. канд. мед. наук. — М., 1995. — С. 21-22.
3. *Ковалева Т.А., Сачек М.М.* Нейроспецифические белки и антитела к белкам мозга у больных с нейроинфекциями // Общая клиническая фармакология. Вестник фармации. — 2004. — №2. — С. 65-68.
4. *Коренберг Э.И.* Изучение и профилактика микстинфекций, передающихся иксодовыми клещами // Вестник РАМН. — 2001. — №11. — С 41-45.
5. *Полетаев А.Б.* Мозгоспецифические белки группы S-100, их эндогенные акцепторы и лиганды и регуляция метаболических процессов в нервной
- ткани: Автореф. диссерт. докт. мед. наук. — М., 1987. — С. 20-23.
6. *Попонникова Т.В.* Клинические аспекты микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза у детей // Журнал инфекционной патологии. — 2004. — Т.11, №3-4. — С. 85-87.
7. *Попонникова Т.В., Субботин А.В.* Особенности клинических проявлений острого периода сочетанной инфекции клещевого энцефалита и ИКБ у детей // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2005. — №1. — С. 7.
8. *Levin S.D., Hoyle N.R., et al.* Cerebrospinal fluid myelin basic protein immunoreactivity as an indicator of brain damage in children // Dev. Med. Child. Neurol. — 1985. — Vol. 27(6). — P. 807-813.
9. *Nagdyman N, Grimmer I, Scholz T., et al.* Predictiv value of brain-specific proteins in serum for neurodevelopmental outcome after birth asphyxia // *Pediatr. Res.* — 2003. — Vol.54(2). — P. 270-275.

Адрес для переписки: Галиева Галина Юрьевна — врач-невролог, заведующая детским неврологическим отделением Кемеровской областной клинической больницы г. Кемерово, т. (384) 51-16-89, 8-913-307-04-35, e-mail: galiev@kemcity.ru