



УДК 616. 831.9 – 002 616.832.9 – 002 – 022.3 – 053.2 – 07

В.П. Молочный¹, Т.Е. Макарова², Н.Ф. Головкова¹, Г.Г. Обухова¹

НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЕНОЛАЗА И ГЛИОФИБРИЛЯРНЫЙ КИСЛЫЙ ПРОТЕИН КРОВИ И ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ КАК МАРКЕР ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНИ МОЗГА ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТАХ У ДЕТЕЙ

¹Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;
²Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения,
680009, ул. Краснодарская, 9, e-mail: rec@ipkszh.khv.ru, г. Хабаровск

Резюме

В статье представлены данные о содержании нейроспецифических белков (НСБ) в крови и цереброспинальной жидкости детей (ЦСЖ), больных бактериальными гнойными менингитами (БГМ) различной этиологии. Обследовано 57 больных БГМ и 10 условно здоровых детей. Больные были разделены на три группы в зависимости от тяжести поражения мозга, его отека. Были изучены активность нейроспецифической енолазы (НСЕ) и концентрация глиофибрилярного кислого протеина (ГФКП), которые содержатся только в ткани мозга. Нами было установлено, что при развитии гнойного воспаления оболочек мозга в остром периоде болезни активность НСЕ и содержание ГФКП в крови и ликворе детей повышались пропорционально тяжести поражения мозга. Различия показателей были достоверными при сравнении их между группами больных и в сравнении со средними показателями, полученными у здоровых детей. В период реконвалесценции указанные показатели в крови и ликворе больных оставались существенно выше нормы у больных 2 и 3 групп, хотя и значительно уменьшились по сравнению с острым периодом болезни. Данные показатели рекомендуется использовать в качестве критериев тяжести поражения мозга у детей, больных бактериальными гнойными менингитами.

Ключевые слова: бактериальный гнойный менингит, дети, нейроспецифическая енолаза, глиофибрилярный кислый протеин.

V.P. Molochniy¹, T.E. Makarova², N.F. Golovkova¹, G.G. Obukhova¹

NEUROSPECIFIC ENOLASE AND GLIOFIBRILAR ACID PROTEIN OF BLOOD AND CEREBROSPINAL FLUID AS A MARKER OF CEREBRAL TISSUE DAMAGE IN BACTERIAL PURULENT MENINGITIS IN CHILDREN

¹Far Eastern state medical university;
²Institute of post diploma and continuing education for healthcare providers, Khabarovsk

Summary

The article presents the data on neurospecific proteins (NSP) content in blood and cerebrospinal fluid (CSF) in children with purulent bacterial meningitis (PBM) of different etiology. 57 patients with PBM and 10 relatively healthy children were examined. All the patients were divided into three groups depending on severity of brain damage and its edema. We studied activity of neurospecific enolase (NSE) and glyofibrillar acid protein (GFAP) concentration contained in the cerebral tissue. Our findings demonstrate that in purulent process developing in brain membranes in the acute stage of the disease, NSE activity and GFAP content in children blood and liquor increase being consistent with cerebral damage severity. Indexes differences were reliable having been compared in the groups of meningeal patients and healthy children. During convalescence, the studied indexes in patients with meningitis remained significantly higher than in the patients of the II and

III groups although they had dramatically decreased compared with the acute stage of the disease. These indexes are recommended to be used as criteria for brain damage severity determination in patients with purulent bacterial meningitis,

Key words: purulent bacterial meningitis, children, neurospecific enolase, glycofebrile acid protein.

Бактериальные гнойные менингиты (БГМ) занимают особое место в структуре острых нейроинфекций. Эти заболевания отличаются не только высокими показателями заболеваемости, летальности, но и частыми осложнениями у детей [3, 4].

В качестве маркеров тканевого повреждения мозга в последние годы предлагается использовать ряд нейроспецифических белков, входящих в состав нервной и глиальной ткани и появляющихся в крови в повышенных концентрациях при различных повреждениях мозга, возникших на фоне инсультов и других заболеваний [1, 2]. Для оценки степени поражения мозга у детей, больных БГМ, мы выбрали определение в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) содержания нейроспецифической енолазы (НСЕ) и глиофибрилярного кислого протеина (ГФКП).

Материалы и методы

Нами обследовано 57 детей, больных БГМ, в остром периоде болезни и в периоде реконвалесценции. У 37 больных диагностирован менингококковый менингит, у 12 – гемофильный и у 8 – пневмококковый менингиты. Все обследованные дети были разделены на три группы по величине отека мозга. Для установления величины отека мозга мы использовали критерии, предложенные Ю.В. Лобзиным и др. (2003). В 1 группу вошли 24 ребенка с клиникой отека головного мозга (ОГМ) I стадии, во 2 – 25 больных с ОГМ II стадии, в 3 – 8 детей, у которых был диагностирован ОГМ III стадии. Сопоставимая группа включала 10 детей, больных ОРВИ, протекающей с энцефалической реакцией, у которых менингит был исключен с помощью люмбальной пункции. Нам не удалось провести сквозное обследование всех наблюдавшихся больных из-за недостаточного количества получаемой крови и ликвора. Количество изученных проб крови и ликвора показано в табл. 1 и 2.

В возрастной структуре БГМ преобладали дети раннего возраста (82%). У 10,3% больных был диагностирован менингоэнцефалит. Степень тяжести БГМ определялась выраженностью общемозгового (ОМС), менингеального (МС) и энцефалитического (ЭС) синдромов. При анализе ЦСЖ у всех детей плеоцитоз был нейтрофильным, из них у 44,8% детей цитоз не поддавался подсчету, у 36,2% – он был тысячным и у 19,5% – сотенным. Сроки санации ликвора зависели от этиологии заболевания. При менингококковом менингите они составили $8,6 \pm 0,50$ дня, при гемофильном – $9,8 \pm 0,42$ дня, при пневмококковом – $18,7 \pm 0,91$ дня. НСЕ и ГФАП в крови и СМЖ определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) в ЦНИЛ ДВГМУ (зав. – проф. С.С.Тимошин).

Результаты и обсуждения

Данные о содержании нейроспецифической енолазы (НСЕ) представлены в табл. 1.

Таблица 1

Содержание нейроспецифической енолазы (НСЕ) в крови и цереброспинальной жидкости детей, больных бактериальными гнойными менингитами (нг/мл)

Группы обследованных детей	НСЕ			
	Острый период		Период реконвалесценции	
	кровь	ЦСЖ	кровь	ЦСЖ
1 группа, n=23	$7,9 \pm 0,29$ $p_1 < 0,001$	$2,1 \pm 0,25$ $p_1 > 0,25$	$0,8 \pm 0,12$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$	$1,6 \pm 0,14$ $p_1 > 0,5$ $p_3 < 0,02$
2 группа, n=14	$9,7 \pm 0,25$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	$4,8 \pm 0,36$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$1,9 \pm 0,38$ $p_1 < 0,002$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$2,5 \pm 0,37$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,001$
3 группа, n=8	$11,3 \pm 0,25$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	$6,7 \pm 0,49$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,002$	$2,6 \pm 0,19$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 > 0,1$ $p_5 < 0,001$	$3,9 \pm 0,19$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,002$ $p_5 < 0,001$
Сопоставимая группа, n=10	$0,5 \pm 0,03$	$1,7 \pm 0,21$	$0,5 \pm 0,03$	$1,7 \pm 0,21$

Примечания. n – количество обследованных детей; p_1 – достоверность различий между показателями, полученными у детей, больных БГМ, и показателями, выявленными у детей сопоставимой группы; p_2 – достоверность различий между показателями, полученными у детей 1 группы, и показателями, выявленными у детей 2 группы; p_3 – достоверность различий между показателями, полученными у детей 1 группы, и показателями, выявленными у детей 3 группы; p_4 – достоверность различий между показателями, полученными у детей 2 группы, и показателями, выявленными у детей 3 группы; p_5 – достоверность различий между показателями, полученными у детей в остром периоде болезни, и показателями, выявленными у детей в периоде реконвалесценции.

Анализируя данные табл. 1, можно сделать вывод, что в острый период болезни у всех больных БГМ в крови достоверно повышалось содержание НСЕ. У больных 1 группы уровень НСЕ в крови больных был выше показателей сопоставимой группы в 15,8 раза, во 2 группе – в 19,4 раза и в 3 группе – в 22,6 раза по сравнению с показателями сопоставимой группы ($p_1 < 0,001$ во всех группах). При сравнении средних показателей НСЕ в крови у больных 1, 2 и 3 групп между собой нами было установлено их существенное различие.

Концентрация НСЕ в ЦСЖ больных БГМ, находившихся в остром периоде заболевания, также достоверно повышалась у больных 2 и 3 групп ($p_1 < 0,001$). При этом концентрация данного белка в ЦСЖ была существенно выше у больных 3 группы по сравнению с показателями, обнаруженными у детей 1 и 2 групп.

У детей, находившихся в периоде реконвалесценции болезни, нами было выявлено достоверное снижение уровня НСЕ в крови больных БГМ по сравнению с острым периодом. При этом у детей всех трех групп данный показатель все еще существенно отличался от показателей, зарегистрированных у детей из группы сравнения. Уровень НСЕ, исследованный в ЦСЖ больных БГМ, находившихся в периоде реконвалесценции, достоверно снизился по сравнению с этим же показателем, обнаруженным в остром периоде заболевания. При этом у детей 1 группы данный показатель достиг

значения сопоставимой группы ($p_1 > 0,5$), у больных 2 и 3 групп он все еще существенно превышал показатель условной нормы ($p_1 < 0,001$), что свидетельствовало о сохраняющихся метаболических нарушениях в ЦНС у больных с исходно выраженным поражением головного мозга.

Проведенное нами изучение содержания глиофибрилярного кислого протеина (ГФАП) в крови и ЦСЖ больных БГМ отражено в табл. 2.

Таблица 2

Содержание глиофибрилярного кислого протеина (ГФАП) в крови и цереброспинальной жидкости детей, больных бактериальными гнойными менингитами (нг/мл)

Группы обследованных детей	ГФАП			
	Острый период		Период реконвалесценции	
	кровь	ЦСЖ	кровь	ЦСЖ
1 группа, n=16	1,5±0,07 $p_1 < 0,001$	0,4±0,07 $p_1 < 0,001$	0,9±0,04 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	0,2±0,07 $p_1 > 0,25$ $p_5 < 0,001$
2 группа, n=10	2,9±0,09 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,5±0,04 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,5$	1,2±0,06 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	0,3±0,06 $p_1 > 0,5$ $p_2 > 0,02$ $p_5 < 0,01$
3 группа, n=6	4,5±0,11 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	0,8±0,07 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	1,3±0,1 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,01$ $p_5 < 0,001$	0,5±0,06 $p_1 < 0,02$ $p_3 > 0,001$ $p_4 > 0,25$ $p_5 > 0,25$
Сопоставимая группа, n=8	0,3±0,07	0,2±0,08	0,3±0,07	0,2±0,08

Примечания. n – количество обследованных детей; p_1 – достоверность различий между показателями, полученными у детей, больных БГМ, и показателями, выявленными у детей сопоставимой группы; p_2 – достоверность различий между показателями, полученными у детей 1 группы, и показателями, выявленными у детей 2 группы; p_3 – достоверность различий между показателями, полученными у детей 1 группы, и показателями, выявленными у детей 3 группы; p_4 – достоверность различий между показателями, полученными у детей 2 группы, и показателями, выявленными у детей 3 группы; p_5 – достоверность различий между показателями, полученными у детей в остром периоде болезни, и показателями, выявленными у детей в периоде реконвалесценции.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, уровень ГФАП в крови больных БГМ, обследованных в остром периоде заболевания, оказался существенно увеличенным по сравнению с показателем условной нормы. У детей 1 группы концентрация ГФАП в крови превышала показатели сопоставимой группы в 5 раз, 2 группы – в 6,3 раза и 3 группы – в 8,1 раза. При сравнении концентраций ГФАП в крови детей разных групп нами было установлено, что более высокий уровень белка был у больных 3 группы, по сравнению с величиной этого показателя, выявленного у детей 1 и 2 групп.

Одновременно с этим нами было обнаружено, что концентрация ГФАП в ЦСЖ больных БГМ, находившихся в остром периоде заболевания, достоверно увеличивалась у больных всех групп. При этом содержание ГФАП в ЦСЖ больных БГМ 3 группы было в 2,0 раза выше, чем в ЦСЖ больных 1 группы, и в 1,6 раза выше, чем у больных 2 группы.

Результаты, полученные при обследовании больных, находившихся в периоде реконвалесценции, свидетельствуют о достоверном снижении содержания ГФАП в крови всех детей по сравнению с острым периодом болезни ($p_5 < 0,001$ во всех группах). Однако концентрация ГФАП в крови больных 1, 2, 3 групп все еще достоверно превышала сопоставимые показатели ($p_1 < 0,001$ во всех группах).

В периоде реконвалесценции концентрация ГФАП в ЦСЖ больных БГМ достоверно снижалась у больных 1 и 2 групп по сравнению с показателями, зарегистрированными в остром периоде заболевания ($p_5 < 0,01$). У больных 3 группы не выявлено достоверного снижения ГФАП в ЦСЖ ($p_5 > 0,25$). При этом данный показатель в 1 и 2 группе практически не отличался от показателей сопоставимой группы ($p_1 > 0,25$, $p_1 > 0,5$). В 3 группе уровень ГФАП оставался в 2,5 раза выше значений условной нормы ($p_1 < 0,02$).

Мы попытались провести корреляционный анализ между содержанием нейроспецифических белков в крови и ЦСЖ и выраженностью основных синдромов при БГМ. Корреляционный анализ показал наличие прямой связи между уровнем НСЕ в крови и в ЦСЖ и выраженностью общемозгового синдрома (ОМС) у больных с ОГМ 3 стадии ($r = +0,53$, $r = +61$, $p < 0,001$). Установлена также прямая положительная связь между содержанием НСЕ в крови и выраженностью менингеального синдрома (МС) у больных 2 и 3 групп ($r = +0,41$, $p < 0,05$; $r = +0,59$, $p < 0,01$). Корреляционный анализ, проведенный между концентрацией НСЕ в крови больных 2 и 3 групп и степенью энцефалитического синдрома (ЭС), показал, что уровень НСЕ в крови больных БГМ зависит от степени проявлений энцефалитического синдрома ($r = +0,52$, $r = +0,63$, $p < 0,001$). При сравнении показателей НСЕ, обнаруженных в ЦСЖ у больных 3 группы, выявлена умеренная положительная зависимость ($r = +0,43$, $p < 0,001$) между содержанием этого фермента и степенью МС, а также прямая сильная связь между уровнем НСЕ в ЦСЖ и ЭС ($r = +0,65$, $p < 0,001$).

Содержание ГФАП в крови больных 2 и 3 групп находилось в прямой зависимости от величины ОМС ($r = +0,56$, $p < 0,001$; $r = +0,42$, $p < 0,002$). Аналогичные корреляции у больных 2 и 3 групп мы обнаружили между концентрацией ГФАП в ЦСЖ и выраженностью ЭС ($r = +0,64$, $p < 0,01$; $r = +0,67$, $p > 0,001$).

Обнаружена также прямая связь между концентрацией НСЕ в крови и ЦСЖ больных БГМ, степень тесноты которой зависела от тяжести поражения ЦНС. Так, у больных 1 группы она была слабой ($r = +0,28$, $p < 0,05$), у больных 2 группы – средней ($r = +0,46$, $p < 0,02$) и у больных 3 группы – тоже средней ($r = +0,52$, $p < 0,01$). Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что чем выше содержание НСЕ в ЦСЖ, тем большее количество данного фермента появляется в крови у больных БГМ. Подобные закономерности были также установлены между содержанием ГФАП в крови и ЦСЖ у больных БГМ.

Как следует из материалов проведенного исследования, у больных с БГМ 2 и 3 групп, соответствующих стадии отека мозга, наблюдается максимальное нако-

пление нейроспецифических белков в крови и ЦСЖ детей, свидетельствуя о закономерном и пропорциональном разрушении ткани мозга, коррелирующее с ОГМ, ЭС.

Выводы

При БГМ у детей целесообразно и перспективно определение НСЕ и ГФАП в крови и в ЦСЖ. Повышение содержания НСБ в крови и в ЦСЖ детей указывает на повреждение нервной ткани вследствие гнойного

воспаления оболочек мозга. Учитывая известное мнение, что увеличение содержания НСБ в крови является следствием повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [1, 3], можно сделать вывод о том, что определение НСБ в крови и ликворе позволяет использовать показатели содержания НСЕ и ГФАП в качестве критериев определения тяжести поражения мозга и повышения проницаемости ГЭБ у детей, больных БГМ.

Литература

1. Голосная Г.С. Роль нейроспецифических белков в диагностике тяжелых поражений мозга у новорожденных детей // Актуальные вопросы диагностики и фармакотерапии в педиатрии: лекции для практикующих врачей [под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, Г.А. Самсыгина]. - М., 2004.- С. 189-207.

2. Лобзин Ю.В., Громыко Ю.Н., Пилипенко В.В. Менингиты и энцефалиты.- СПб.: Фолиант, 2003. - 128 с.

3. Камчатова П.Р., Рулева Н.Ю., Дугин С.Ф. и др. Содержание нейроспецифических белков и аутоантител к ним в сыворотке крови больных с острым ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. - Т. 109, № 5. - Вып. 2. - С. 69-72.

4. Сорокина М.Н, Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. - М.: Медицина, 2004. - 424 с.

Координаты для связи с авторами: Молочный Владимир Петрович – доктор мед. наук, зав. кафедрой детских инфекционных болезней, тел.: 8 (4212) 30-53-11; Макарова Татьяна Евгеньевна – зав. кафедрой туберкулеза и инфекционных заболеваний Института повышения квалификации специалистов здравоохранения, тел.: 8 (4212) 72-87-15; Головова Нина Филипповна – канд. мед. наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней ДВГМУ, тел.: 8 (4212) 54-56-95; Обухова Галина Григорьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ЦНИЛ, тел.: 8 (4212) 32-99-64.



УДК 616. 831 – 005.98 – 07-02 616.831.9 – 002 – 053.2.3–616.832.9-002-053.2

Т.Е. Макарова¹, В.П. Молочный²

ЗНАЧЕНИЕ БАЛЛЬНОЙ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТАХ У ДЕТЕЙ

¹Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, 680009, ул. Краснодарская, 9, тел./факс: 8 (4212) 72-87-15, e-mail: rec@ipkszh.khv.ru;

²Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел./факс: 8 (4212) 30-53-11, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Заболеваемость бактериальными гнойными менингитами (БГМ) у детей остается высокой и составляет в среднем 4 – 10% на 100 тыс. детского населения. При этом наиболее высокая заболеваемость регистрируется у детей раннего возраста (до 89%). Сохраняется высокая летальность при бактериальных гнойных менингитах у детей. Причиной летальных исходов является отек головного мозга. В работе представлены материалы по изучению выраженности клинических проявлений бактериального гнойного менингита у 276 больных различной этиологии, выраженные в баллах, в зависимости от стадий отека головного мозга. У 164 больных диагностирован менингококковый менингит, у 28 детей - НiВ-менингит, у 27 - пневмококковый, у 29 - стрептококковый, у 17 - стафилококковый менингит, и у 11 детей изучены проявления гнойного менингита смешанной этиологии. Средний возраст больных составил 16,7±0,3 мес. Бактериальный гнойный менингит характеризуется основными синдромами – общетоксическим (ОТС), общемозговым (ОМС), менингеальным (МС), энцефалитическим синдромом (ЭС) и синдромом двигательных нарушений (СДН). В целях облегчения машинной обработки полученного материала, клинические симптомы каждого синдрома были формализованы, а их величина выражена в баллах.

Ключевые слова: бактериальный гнойный менингит, дети, отек головного мозга, балльная оценка, общетоксический синдром, общемозговой синдром, менингеальный синдром, энцефалитический синдром, синдром двигательных нарушений.