

Нейроспецифическая енолаза как индикатор поражения нервной системы при разных формах нейросифилиса

Баркалова Э. Л.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

НЕЙРОСПЕЦИФИЧНА ЕНОЛАЗА ЯК ІНДИКАТОР УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ НЕЙРОСИФІЛІСУ Баркалова Е. Л.

У 65 хворих на різні форми нейросифілісу та сифілісу встановлено достовірне підвищення рівня антитіл до нейронспецифічної енолази в сироватці крові, що дозволяє оцінювати ступінь ураження нервової системи, прогнозувати перебіг захворювання та судити о давнині патологічного процесу.

NEUROSPECIFIC ENOLASE AS AN INDICATOR OF NERVOUS SYSTEM LESIONS UNDER DIFFERENT FORMS OF NEUROSYPHILIS Barkalova E. L.

In 65 patients with various forms of neurosyphilis and syphilis the significant increase in levels of antibodies to neurospecific enolase in blood serum has been determined, that allows evaluating the degree of nervous system lesion, predicting the course of the disease and judging the prescription of the pathological process.

Несмотря на непрерывное совершенствование методов диагностики и лечения сифилиса, включающих большие дозы пенициллина и других альтернативных антибиотиков, проблемы лечения и критерии излеченности остаются нерешенными. Свидетельством этому является увеличение количества публикаций, указывающих на трудности течения инфекции в виде висцеральных форм и нейросифилиса (НС). Клиническая картина НС весьма разнообразна и может характеризоваться как отсутствием неврологических симптомов, так и выраженными неврологическими и психическими расстройствами, которые зачастую мимикрируют различные заболевания. Следует отметить, что лабораторная диагностика, основанная на серологических исследованиях крови и ликвора, не всегда является достоверной. По этой причине клиницисты испытывают значительные трудности в постановке диагноза, а современные исследователи пытаются найти новые высокоинформативные методы диагностики НС [1, 3, 4].

Нейроспецифическая енолаза (НСЕ) – это внутриклеточный фермент центральной нервной системы, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения (нейронах

головного мозга и периферической нервной ткани) и являющийся единственным известным в настоящее время общим маркером всех дифференцированных нейронов. При заболеваниях, сопряженных с непосредственным вовлечением нервной ткани в патологический процесс, качественное и количественное определение этого белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) или сыворотке крови дает ценную информацию о степени повреждения нейронов и нарушения общей целостности гематоэнцефалического барьера. В современной литературе показана возможность использования НСЕ как клинико-диагностического критерия для оценки степени поражения нейронов головного мозга при ишемических и геморрагических инсультах [2, 8]. Исследователи обнаружили повышение концентрации НСЕ в сыворотке крови больных с ишемическими инсультами, причем концентрация антигена положительно коррелировала с тяжестью патологического процесса. К серии работ, посвященных диагностической значимости НСЕ, относится публикация Г. Ш. Бурбаевой, исследовавшей возможность использования НСЕ при диагностике психических заболеваний [6].

В исследовании, проведенном В. П. Чехони-

ным с соавт., антитела (АТ) к НСЕ обнаруживались [6]:

- в сыворотке крови больных:
 - 1) менингитом (41-48 % случаев);
 - 2) энцефалитом (52 %);
- при черепно-мозговых травмах (32-47 %);
- при инсультах (26-43 %);
- при обострениях рассеянного склероза (41 %);
- при критических состояниях, обусловленных:
 - 1) фебрильной шизофренией;
 - 2) нейролепсией;
 - 3) острой алкогольной энцефалопатией;
 - 4) тяжелым алкогольным делирием, – (33-50 % случаев).

Имеются данные об эффективности тестов НСЕ при:

- церебральной патологии у детей раннего возраста для оценки тяжести поражения и прогноза [6, 8];
- аутоиммунных тиреопатиях [7].

Вместе с тем в литературе отсутствуют сведения о значении НСЕ при поражении нервной системы бледной спирохетой. Поскольку НСЕ является нейроспецифическим маркером, а НС – полисиндромное заболевание с патологическим процессом как в сосудистой, так и нервной системах, определение концентрации НСЕ может быть использовано как диагностический тест.

Цель исследования – изучение уровня АТ к НСЕ в сыворотке крови у больных разными формами НС.

Материалы и методы исследования. В работе представлены результаты обследования 65 больных разными формами НС и сифилиса, получавших лечение в стационарах Донецка за период с 2004 по 2010 гг.

Первую основную группу составили 22 больных с клиническими (манифестными) формами НС; диагнозы распределены таким образом:

- ранний сифилитический менингит – 3 случая;
- ранний церебральный менинговаскулярный сифилис – 14.

В этой группе больных наблюдались:

- следствие ишемического инсульта – у шести больных;
- дисциркуляторная энцефалопатия – у восьми;
- деменция – у восьми;
- ранний спинальный менинговаскулярный

сифилис – у трёх, в том числе:

- 1) в виде менингоградикулита – у одного;
 - 2) миелополирадикулоневрита – у одного;
 - 3) менингомиелимита – у одного;
- поздний менинговаскулярный сифилис – у одного;
 - прогрессивный паралич, дементная форма – у одного больного.

Во вторую группу вошли 23 больных скрытым (асимптомным) НС, у которых отсутствовали неврологические симптомы, но были положительные специфические тесты на сифилис и изменения в клиническом анализе ликвора.

Группу сравнения составили 20 больных сифилисом без сопутствующих неврологических заболеваний, у которых серологические реакции на сифилис в ликворе были отрицательные, а показатели клинического анализа (цитоз, количество белка, реакция Панди) соответствовали норме. Диагноз НС устанавливался на основании неврологической симптоматики и специфических изменений в СМЖ. Все группы больных были репрезентативны по возрасту и полу.

Уровень АТ к НСЕ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа по способу Т. М. Черенько [5] в лаборатории нейрориммунологии Института нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины.

Результаты исследований обрабатывались при помощи алгоритмов базовой статистики: U Тест Mann–Whitney [9].

Результаты и их обсуждение. Средний уровень АТ в группе больных с манифестными формами НС составил $28,7 \pm 0,28$ нг/мл при достоверном ($p < 0,05$) отличии как от группы больных сифилисом без неврологических симптомов ($22,93 \pm 0,56$ нг/мл), так и от нормальных показателей ($23,10 \pm 0,35$ нг/мл) (табл. 1).

При более детальном рассмотрении данный показатель был выше нормы у 15 (68,16 %) больных (табл. 1), из них:

- у шести больных, которые в анамнезе имели острые нарушения мозгового кровообращения как проявления менинговаскулярного сифилиса, были самые высокие значения с максимальным повышением до 36,7 нг/мл;
- у четырех (18,18 %) больных уровень АТ был ниже референтных значений (стоит отметить,

Таблица 1 - Уровень антител к нейроспецифической енолазе в сыворотке крови

Показатель	Группы больных					
	Первая (n = 22)		Вторая (n = 23)		Сравнения (n = 20)	
Средний уровень антител к НСЕ (нг/мл) (норма – 23,10 ± 0,35)	28,74 ± 0,28*♦		25,75 ± 0,33*♦		22,93 ± 0,56	
Распределение уровней антител к НСЕ в группах больных	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 23,10 ± 0,35	4	18,18	3	13,04	3	15
В пределах 23,10 ± 1,0	3	13,64	2	8,69	12	60
Свыше 23,10 ± 0,35	15	68,18	18	78,26	5	25

ПРИМЕЧАНИЕ: * – достоверное различие по отношению к группе сравнения, $p < 0,05$;

♦ – достоверное различие по отношению к норме, $p < 0,05$.

что все они имели выраженные психические расстройства);

- у трёх (13,64 %) больных, которые имели проявления в виде менингоградикулита, миелополирадикулоневрита, менингомиелита, уровень АТ был в пределах нормы.

Средний уровень АТ в группе больных со скрытым сифилитическим менингитом составил 25,75 ± 0,33 нг/мл; он достоверно ($p < 0,05$) отличался и от группы больных сифилисом без неврологических симптомов (22,93 ± 0,56 нг/мл), и от нормальных показателей (23,10 ± 0,35 нг/мл).

При детальном изучении уровень АТ был выше нормы у 18 (78,26 %) больных; из них:

- у четырёх значения АТ достигали 30 нг/мл и выше; эти больные имели большой срок заболевания – более 5 лет, они уже получали курс противосифилитического лечения пролонгированными препаратами пенициллина, а НС у них развился на фоне серорезистентности;

- у трёх (13,04 %) больных уровень АТ к НСЕ был незначительно снижен до (18,4 нг/мл);

- у двух (8,69 %) больных – находился в пределах референтного значения.

Отдельно стоит отметить, что у 5 (25 %) больных группы сравнения, в которую вошли больные с сифилисом без сопутствующих неврологических заболеваний, уровень АТ к НСЕ был выше референтных значений, а в общем анализе ликвора отмечено повышение клеточного состава. Нельзя исключить начинающееся поражение нервной системы у этих больных, когда количество трепонем в нервной системе недостаточно для позитивации тестов.

По локализации и характеру тканевого процесса различают две формы НС:

- ранний, или мезенхимный, т. е. поражение мозговых оболочек и сосудов;

- поздний, или паренхиматозный, т. е. поражение нервных клеток, нервных волокон и глии.

Первоначальная локализация специфического процесса в центральной нервной системе в значительной степени может быть объяснена путями распространения инфекции, соответствующими ходу кровеносных сосудов и периваскулярных лимфатических пространств. Деление на мезенхимный и паренхиматозный НС полностью не определяет всех сторон морфологической картины этих форм, т. к. при мезенхимном НС вторично страдают также элементы нервной паренхимы и, наоборот, при паренхиматозных формах постоянно выражена в той или иной степени реакция со стороны мозговых оболочек и сосудов [3].

НСЕ – это фермент гликолитической цепи, который выявляется главным образом в нейронах и нейроэндокринных клетках нервной системы. Вследствие этого в результате повреждения клеток мозга при неврологических заболеваниях наблюдается повышение уровня нейроспецифических энзимов и их изоферментов во внеклеточной среде. Поэтому о тяжести структурно-функциональных нарушений биомембран в центральной нервной системе можно судить по степени повышения НСЕ в мозговой ткани. В результате деструктивных процессов в клетках мозга увеличивается поступление НСЕ в ток крови и, как следствие, выработка к ней АТ [6-8].

Таким образом, в нашем исследовании было показано достоверное увеличение уровня АТ к НСЕ в сыворотке крови при НС, что имеет высокую диагностическую ценность.

Выводы

1. Анализ содержания данных АТ у больных как скрытыми, так и манифестными формами заболевания позволяет не только оценить степень поражения нервной ткани, прогнозировать течение заболевания, но и судить о давности патологического процесса.

2. У больных сифилисом без сопутствующих неврологических заболеваний при повышении уровня АТ к НСЕ необходимо тщательное обследование нервной системы на предмет сифилитического поражения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркалова Э. Л. Клинические особенности современного нейросифилиса / Э. Л. Баркалова // Университетская клиника. - 2008. - Т. 4, № 2. - С. 86-90.
2. Карякина Г.М. Нейронспецифическая енолаза как индикатор поражения мозговой ткани при ишемических инсультах / Г. М. Карякина, М. В. Надеждина, М. А. Хинко // Неврологический вестник. - 2007. - Т. XXXIX, Вып. 1. - С. 41-44.
3. Красносельских Т. В. Нейросифилис // Суставной синдром в практике врача дерматовенеролога. Нейросифилис / Под ред. Е. В. Соколовского. – СПб.: Сотис, 2001. - С. 269-272.
4. Родиков М. В. Нейросифилис / М. В. Родиков, В. В. Шпрах // Журнал неврологии и психиатрии - 2009. - № 2. - С. 78–81.
5. Черенько Т. М. Сенсibilизация к нейроспецифическим белкам у больных с закрытой черепно-мозговой травмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.05 «Нейрохірургія» / Т. М Черенько. - К., 1989. - 26 с.
6. Чехонин В. П. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов / В. П. Чехонин, Т. Б. Дмитриева, Ю. А. Жирков. - М.: Медицина, 2000. - 414 с.
7. Уровень нейроспецифической енолазы и аутоантител к ней в сыворотке крови при аутоиммунных тиреопатиях / Н. Н. Цыбиков, А. А. Зувев, Е. Б. Жигжитов и др. // Медицинская иммунология. - 2010. - Т.12, № 1-2. - С. 147-150.
8. Gitlits V. M. Disease association, origin, and clinical relevance of autoantibodies to the glycolytic enzyme enolase / V. M. Gitlits, B. H. Toh, J. W. Sentry // J. Investig. Med. - 2001. - Vol. 49, No 2. - P. 138-145.
9. Luminance and spatial attention effects on early visual processing / S. Johannes, T.F. Mante, H.J. Heinze *et al* // Brain. Res. Cogn. Brain. Res. - 1995. - Vol. 2, No 3. - P.189-205.