

## ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ТРОМБОЦИТАРНОГО СЕРОТОНИНА У БОЛЬНЫХ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ

О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева

Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера, Пермь

### The change of level trombocyte serotonin at patient with tick – borne encephalitis

O.N. Sumlivaya, N.N. Vorobyeva

Perm State Medical Academy named by academician E.A. Vagner, Perm

**Резюме.** Представлены результаты изучения характера изменения тромбоцитарного серотонина у больных в остром периоде клещевого энцефалита. Выявлено достоверное снижение уровня серотонина в тромбоцитах крови у больных клещевым энцефалитом в разгар заболевания и в период ранней реконвалесценции относительно контрольных значений. При более тяжелой паралитической (очаговой) форме количественные показатели тромбоцитарного серотонина были существенно ниже, чем при непаралитической (лихорадочной и менингеальной). Наличие достоверной разницы между показателями тромбоцитарного серотонина при этих формах клещевого энцефалита позволяет использовать данный параметр в качестве прогностического для оценки развития тяжести заболевания.

**Ключевые слова:** клещевой энцефалит, тромбоцитарный серотонин.

### Введение

Последняя четверть XX столетия отмечена небывалым ростом случаев клещевого энцефалита (КЭ) в России. Анализ заболеваемости этой инфекцией по отдельным субъектам Российской Федерации свидетельствует о том, что наибольшую тревогу вызывают Западно-Сибирский, Восточно-Сибирский и Уральский регионы [1 – 3].

Патогенетические механизмы поражения центральной нервной системы (ЦНС) при КЭ, в основе которых лежит нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), обусловлены как особенностями возбудителя, так и ответными патофизиологическими реакциями организма [4]. При этом существенным звеном в реакции головного мозга на повреждение является изменение метаболизма нейромедиаторов, в том числе серотонина. К настоящему времени известно, что серотонинергическая нейромедиаторная система — одна из активно функционирующих нейротрансмиттерных систем, обеспечивающих множественные физиологические эффекты в организме [5, 6]. Она активно включается в патогенетические

**Abstract.** The result of this study represented nature of the change of trombocyte serotonin at patient with acute period of tick-borne encephalitis. It was investigated that level of trombocyte serotonin was reliable reduced at patient with tick-borne encephalitis in to peak of the disease and to period early recovery, unlike control meanings.

The quantitative factors of trombocyte serotonin were greatly lower upon more heavy paralytic (local) form, than at nonparalytic (febrile and meningeal). Presence of reliable difference between parameter of trombocyte serotonin upon these forms of tick-borne encephalitis allows using his as prediction for estimation of the development to gravity of the disease.

**Key words:** tick-borne encephalitis, trombocyte serotonin.

процессы при различных заболеваниях нервной системы: эпилепсии, паркинсонизме, рассеянном склерозе, инсульте, мигрени, черепно-мозговой травме, мышечной дистонии [7 – 9].

По мнению ряда авторов [10, 11], низкая концентрация серотонина и его метаболитов в крови и спинномозговой жидкости больных с поражением нервной системы может быть как следствием угнетения активности серотонинергической системы, так и, напротив, отражать компенсаторное ингибирование синтеза серотонина в результате чрезмерного усиления серотонинергической передачи в мозге. Рядом авторов отмечено истощение содержания серотонина в мозговых структурах, ликворе и крови при длительном болевом синдроме [12].

Кроме того, известно о выраженном иммуномодулирующем действии серотонина, который снижает содержание в крови провоспалительных и повышает концентрации противовоспалительных цитокинов [13]. Все вышеизложенное позволяет предполагать участие серотонинергической системы в патогенезе нейроиммунных взаимодействий и при КЭ.

Аналогом серотонинергического нейрона по ряду морфологических, цитологических, биохимических и фармакологических характеристик является тромбоцит [14]. Он находится за пределами ЦНС, в кровеносном русле и поэтому может служить удобной периферической моделью серотонинергического синапса. До настоящего времени исследование серотонина в тромбоцитах у больных при КЭ не проводилось.

**Цель исследования** — изучить характер изменения тромбоцитарного серотонина (ТС) у больных в остром периоде КЭ.

### Материалы и методы

На базе краевой клинической инфекционной больницы г. Перми в эпидсезон 2011 г. обследовано 44 больных с острым течением КЭ, из них — 24 мужчины и 20 женщин в возрасте от 18 до 71 года ( $44,3 \pm 15,8$  лет). Больные были разделены на две группы в зависимости от клинической формы заболевания. Первая группа включала 35 пациентов с непаралитической формой КЭ (у 19 человек — лихорадочная форма, у 16 — менингеальная). Во вторую группу вошли 9 человек с паралитической (очаговой формой) КЭ. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц.

Диагноз КЭ устанавливался на основании эпидемиологических (присасывание клеща или посещение леса в сроки, соответствующие инкубационному периоду), клинических (наличие интоксикационного, менингеального, очагового синдромов) и серологических данных (обнаружение в сыворотке крови специфических IgM к антигену вируса клещевого энцефалита).

Концентрацию ТС крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора Serotonin ELISA Fast Track (LDN, Германия). Исследование выполнялось в динамике заболевания: в периоды разгара (первые 2–4 дня болезни) и ранней реконвалесценции.

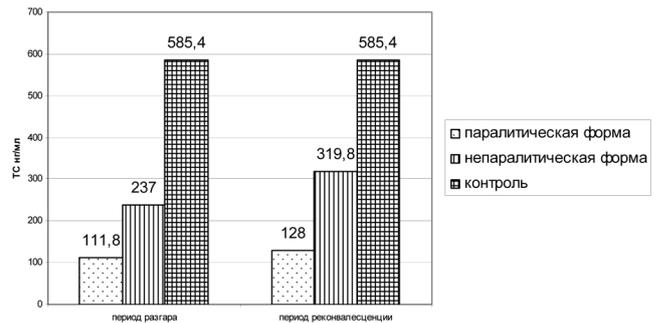
Для статистического анализа использовали программу STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, USA) с применением способов непараметрической статистики. Результаты исследования выражали в виде среднего значения и его стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Выявление статистически значимых различий выборок по количественным показателям в независимых группах проводили с помощью U-критерия Манна — Уитни, в зависимых — по критерию Вилкоксона, различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Исследование количественного содержания серотонина тромбоцитов крови у всех больных в остром периоде КЭ, независимо от клиниче-

ской формы, выявило достоверное снижение данного показателя относительно контрольных значений. Средний уровень ТС в целом составил  $203,7 \pm 107,1$  нг/мл, что достоверно ниже, чем в группе контроля —  $585,4 \pm 258,8$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).

Анализ концентрации ТС, проведенный в разгар заболевания, позволил установить более низкий показатель при паралитической форме ( $111,8 \pm 40,1$  нг/мл), чем при непаралитической ( $237,1 \pm 97,7$  нг/мл,  $p < 0,05$ ) (рис.).



**Рис.** Уровни ТС у больных с паралитической и непаралитической формами в динамике острого периода КЭ

При сравнении значений ТС имело место достоверное различие между очаговой и лихорадочной ( $p < 0,05$ ), очаговой и менингеальной формами ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что концентрации ТС при лихорадочной и менингеальной формах колебались в одних и тех же пределах, составляя  $230,9 \pm 99,9$  нг/мл и  $245,45 \pm 98,9$  нг/мл ( $p > 0,05$ ) соответственно, но были значительно (в 2 раза) ниже, чем у здоровых лиц.

В качестве примера приводим выписку из истории болезни. *Больная В., 52 лет, поступила на второй день болезни с жалобами на повышение температуры тела, сильную головную боль, слабость. Эпиданамнез — за 14 дней до заболевания посещала лес, было присасывание клеща в область живота, клещ исследован — вирусофорность +++++. С профилактической целью введен противэнцефалитный иммуноглобулин в титре 1:160 — 3,0 мл внутримышечно. Против КЭ не вакцинирована. Заболела остро, повысилась температура до  $39,0^\circ\text{C}$ , беспокоили головная боль, слабость, миалгии. Объективно: состояние средней тяжести, температура тела  $39,0^\circ\text{C}$ . Гиперемия лица, инъекция сосудов склер, гиперемия ротоглотки. АД 120/70 мм рт. ст. Пульс — 100 в мин. Ригидность затылочных мышц умеренно выражена, очаговых неврологических симптомов нет. В общем анализе крови: эритроциты —  $4,3 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин — 135 г/л, тромбоциты —  $340 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты —  $8,8 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p$  — 4%,  $s$  — 76%,  $l$  — 16%,  $m$  — 4%, СОЭ — 11 мм/ч.*

Проведена люмбальная пункция, ликвор прозрачный, реакция Панди положительная, плеоцитоз лимфоцитарный — 52 клетки/мкл, белок 470 мг/л, сахар — 3,2 ммоль/л. В ИФА сыворотки крови обнаружены IgM к вирусу КЭ. Тромбоцитарный серотонин — 174,7 нг/мл. Диагноз: клещевой энцефалит, менингеальная форма.

Определение незначительно сниженного уровня ТС позволило уже в первые дни заболевания с высокой вероятностью говорить о том, что у данной пациентки поражение вещества головного мозга отсутствует и с учетом клинических и лабораторных данных диагностировать менингеальную форму заболевания.

В период ранней реконвалесценции уровень ТС в группе больных КЭ в целом повышался до  $281,6 \pm 138,2$  нг/мл, но оставался в два раза ниже, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ). На основании более детального исследования установлено, что при паралитической форме показатель ТС достоверно не изменялся, составляя  $128,0 \pm 30,9$  нг/мл ( $p > 0,05$ ), что в 5 раз ниже контрольных значений; при непаралитической форме он увеличивался до  $319,8 \pm 127,3$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), но был в 2 раза ниже, чем у здоровых лиц.

Анализ величины ТС у пациентов с различными исходами КЭ показал, что его концентрация достоверно ниже при заболеваниях, закончившихся летально —  $90,4 \pm 43,8$  нг/мл, чем при благоприятном течении инфекции, —  $290,1 \pm 136,5$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).

В качестве иллюстрации приводим наблюдение. Больная X., 61 г., пенсионерка, поступила на 3-й день болезни с жалобами на высокую температуру, сильную головную боль в затылочной области, слабость, боли в мышцах и суставах. Эпиданамнез — за 12 дней до заболевания было присасывание клеща в область шеи, клещ не исследован, от КЭ не вакцинирована. Заболела остро, температура  $38,8^\circ\text{C}$ , озноб, головная боль, артралгии, миалгии, рвота. Объективно: состояние средней тяжести, температура  $39,3^\circ\text{C}$ , больная в сознании, гиперемия лица, инъекция сосудов склер, легкая гиперемия ротоглотки. АД 160/100 мм рт.ст. Пульс — 96 в мин. Ригидность затылочных мышц и симптом Кернига умеренно выражены. В общем анализе крови: эритроциты —  $3,5 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин — 106 г/л, тромбоциты —  $240 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты —  $8,0 \times 10^9/\text{л}$ , п — 3%, с — 86%, л — 7%, м — 4%, СОЭ — 32 мм/ч. Проведена люмбальная пункция, ликвор прозрачный, реакция Панди резко положительная, лимфоцитарный плеоцитоз 725 клеток/мкл, белок 1240 мг/л, сахар — 1,72 ммоль/л. В ИФА сыворотки крови обнаружены IgM к вирусу КЭ. Тромбоцитарный серотонин — 59,4 нг/мл. Диагноз: клещевой энцефалит. В последующие дни состояние ухудшилось, появились очаговые симптомы, больная была переведена для лечения в реанимационное отделение,

где через 14 дней наступил летальный исход. Заключительный диагноз: клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма.

Обнаружение резко сниженного содержания ТС у данной пациентки на 3-й день заболевания (в день поступления в стационар) позволило с высокой степенью вероятности предполагать развитие тяжелого поражения ЦНС с возможностью неблагоприятного исхода заболевания, что подтвердилось в последующем наблюдении.

Исходя из результатов исследования отечественных и зарубежных авторов, свидетельствующих о том, что содержание серотонина в тромбоцитах периферической крови может рассматриваться в качестве показателя, отражающего в определенной степени его концентрацию в нейронах головного мозга [9, 12, 14], нами установлено снижение активности церебральных серотонинергических структур в остром периоде КЭ.

Анализ уровня ТС крови у больных в остром периоде нейроинфекции выявил достоверное снижение данного показателя относительно контрольных значений. Причем при паралитической (очаговой) форме КЭ количественные показатели ТС были существенно ниже, чем при непаралитической (лихорадочной и менингеальной).

Клиницистам известно, что первые 2–4 дня заболевания КЭ еще не определяют его клинической формы и степени тяжести [2]. Ведущим в это время бывает общеинфекционный синдром, а неврологические проявления могут развиваться позднее. Клиническая симптоматика не всегда отражает истинную степень поражения ЦНС. Этим можно объяснить тот факт, что исход заболевания, в том числе и неблагоприятный, становится очевидным в более поздние сроки. Поэтому остается актуальным поиск ранних маркеров тяжести инфекции.

Наличие достоверной разницы между тяжелой паралитической и менее тяжелой непаралитической формой КЭ в разгар болезни позволило нам высказать предположение о возможности использования данного показателя в качестве прогностического для оценки развития тяжести заболевания. Кроме того, было установлено, что низкие значения уровня ТС являются прогностическим маркером неблагоприятного исхода. Анализ полученных результатов дает возможность инфекционистам и неврологам уже в первые дни болезни прогнозировать формирование определенной формы, назначить адекватную терапию и уменьшить количество осложнений.

### Заключение

Исследование нейротрансммиттера серотонина у больных КЭ в остром периоде представляет теоретический и практический интерес, поскольку позволяет оценить степень возможного поврежде-

ния нервной ткани при воспалительном процессе и прогнозировать исход инфекции.

#### Литература

1. Злобин, В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: современное состояние проблемы и стратегия профилактики / В.И. Злобин // Вопросы вирусологии. — 2005. — № 3. — С. 32–36.
2. Иерусалимский, А.П. Клещевой энцефалит: руководство для врачей / А.П. Иерусалимский. — Новосибирск: Государственная медицинская академия МЗ РФ, 2001. — 360 с.
3. Волкова, Л.И. Клещевой энцефалит на Среднем Урале / Л.И. Волкова // Нейроиммунология. — 2005. — № 2. — С. 7.
4. Studahl, M. 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 / M. Studahl [et al.] // J. Neurol. — 2000. — V. 247 (8). — P. 636–642.
5. Бархатова, В.П. Нейротрансмиттерная организация двигательных систем головного мозга в норме и патологии / В.П. Бархатова, И.А. Завалишин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2004. — № 8. — С. 77–80.
6. Девойно, Л.А. Нейромедиаторные системы в психонейроиммуномодуляции / Л.А. Девойно, Р.Ю. Ильиченко. — Новосибирск: ЦЭРИС, 1993. — 280 с.
7. Метелица, Т.В. Серотонин и его физиологическая и патофизиологическая роль. Кетансерин / Т.В. Метелица // Кардиология. — 1989. — № 9. — С. 120–124.
8. Губанова, Н.Б. Роль серотонинергической нейротрансмиттерной системы в патогенезе и лечении идиопатической генерализованной эпилепсии / Н.Б. Губанова, Ю.В. Каракулова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2011. — № 10. — С. 20–22.
9. Иззати-заде, К.Ф. Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы / К.Ф. Иззати-заде, А.В. Баша, Н.Д. Демчук // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2004. — № 9. — С. 62–70.
10. Maes, M. The serotonin hypothesis of major depression. // Psychopharmacol: The forth generation of progress / M. Maes, H.Y. Meltzer. — New York: Raven Press, 1995. — P. 933–944.
11. Скворцова, В.И. Постинсультное генерализованное тревожное расстройство: соотношение с депрессией, факторы риска, влияние на восстановление утраченных функций, патогенез, лечение / В.И. Скворцова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2010. — № 10. — С. 4–7.
12. Шутков, А.А. Место серотонинергической системы в патогенезе хронических болевых синдромов / А.А. Шутков [и др.] // Пермский медицинский журнал. — 2011. — № 6. — С. 5–10.
13. Ставинская, О.А. Влияние гистамина и серотонина на регуляцию иммунологической реактивности: автореф. дис. ... канд. биол. наук / О.А. Ставинская. — Архангельск, 2008. — 17 с.
14. Stahl, S.M. Platelets as pharmacological models for the receptors and biochemistry of monoaminergic neurons the platelets / S.M. Stahl // Physiology and Pharmacology. — Academic Press, INC, 1985. — P. 308–334.

#### Авторский коллектив:

*Сумливая Ольга Николаевна* — доцент кафедры инфекционных болезней Пермской государственной медицинской академии им. академика Е.А. Вагнера, к.м.н.; тел.: 8-912-780-97-66, e-mail: son-2005@yandex.ru;

*Воробьева Наталья Николаевна* — заведующая кафедрой инфекционных болезней Пермской государственной медицинской академии им. академика Е.А. Вагнера, д.м.н., профессор; тел.: 8 (342)236-46-39, e-mail: infect-perm@mail.ru