

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГОМОЦИСТЕИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ ПРИ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ

Т.С. Березовская, Н.А. Миromanова

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

### Diagnostic meaning of determination of homocystein in the blood serum in children with neuroinfections

T.S. Berezovskaya, N.A. Miromanova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

#### Резюме

*Цель:* определить уровень гомоцистеина в сыворотке крови у детей при нейроинфекциях.

*Материалы и методы:* методом иммуноферментного анализа проведено исследование сыворотки крови 60 детей с вирусными и бактериальными нейроинфекциями для оценки гомоцистеинемии как маркера эндотелиальной дисфункции.

*Результаты:* при интерпретации результатов установлен средний уровень гипергомоцистеинемии у пациентов при бактериальных и вирусных нейроинфекциях. Наибольшие показатели гомоцистеина в сыворотке крови отмечены при бактериальных нейроинфекциях, особенно при наличии признаков менингоэнцефалита и пневмококковой этиологии заболевания. Зависимости изменения уровня гомоцистеинемии от пола больных детей не выявлено.

*Заключение:* нейроинфекции у детей, независимо от причины, сопровождаются гипергомоцистеинемией, свидетельствуя о наличии активации эндотелия при данной патологии, более выраженной в случае бактериальной этиологии инфекционного процесса и сочетанном поражении оболочек и вещества головного мозга.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, дисфункция эндотелия, нейроинфекции, дети.

#### Введение

До настоящего времени сохраняется актуальность углубленного изучения нейроинфекций, что связано с высоким риском развития тяжелых и осложненных форм, большим процентом инвалидизации пациентов и возможным летальным исходом [1, 2]. Тяжесть нейроинфекций зависит как от этиологии заболевания, так и от возраста пациента. Наиболее тяжело нейроинфекции протекают у детей раннего возраста ввиду быстрого развития у них осложнений, таких как отек головного мозга и судорожный синдром. На течение и исход данного заболевания в детском возрасте существенное влияние оказывает выраженность интратекального воспаления, обуславливающего гембликвороциркуляторные и ишемические нарушения мозга [3]. Состояние сосудов центральной нервной системы,

#### Abstract

*The aim of the study was to determine the serum level of homocysteine in children with neuroinfections.*

*Materials and methods:* A blood serum assay of 60 children with viral and bacterial neuroinfections was performed using the enzyme immunoassay to evaluate homocysteinemia as a marker of endothelial dysfunction.

*Results:* In interpreting the results, the average level of hyperhomocysteinemia in patients with bacterial and viral neuroinfections was established. The highest homocysteine levels in serum were observed in bacterial neuroinfections, especially in the presence of signs of meningoencephalitis and pneumococcal etiology of the disease. Dependence of changes in the level of homocysteinemia from the sex of sick children was not revealed.

*Conclusion:* Neuroinfections in children, regardless of the cause, are accompanied by hyperhomocysteinemia, indicating the presence of endothelial activation in this pathology, more pronounced in the case of a bacterial etiology of the infectious process and the combined lesion of the soft dura mater and the brain substance.

**Key words:** homocysteine, endothelial dysfunction, neuroinfections, children.

прежде всего сосудистого эндотелия, также играет ведущую роль в формировании защитных и патологических процессов при нейроинфекциях.

В настоящее время эндотелий рассматривается как активная метаболическая система, поддерживающая сосудистый гомеостаз путем осуществления разнообразных функций (модуляция сосудистого тонуса, регуляция хемотаксических, репаративных и воспалительных процессов в ответ на локальное повреждение, формирование внеклеточного матрикса) [4]. Принимая во внимание широкий спектр причин, приводящих к изменению нормального функционирования сосудистого эндотелия, на сегодняшний момент удалось установить, что эндотелиальная дисфункция является неизменным патогенетическим звеном широкого круга заболеваний и состояний [5–7].

Одним из маркеров дисфункции эндотелия является изменение уровня гомоцистеина, представляющий собой заменимую цитотоксичную и нейротоксичную аминокислоту, которая присутствует во всех клетках организма и плазме крови в незначительном количестве. Гомоцистеин — продукт реакции трансметилирования; в плазме крови приблизительно 80% его находится в связанном с альбумином состоянии, около 1% в свободной форме, остальная часть присутствует в виде дисульфидов с цистеином, гомоцистеином (гомоцистин) и другими соединениями. Все гомоцистеин-содержащие производные определяются понятием «общий гомоцистеин» плазмы крови [8]. Уровень содержания гомоцистеина в плазме крови человека зависит от возраста, пола, питания и наследственных факторов. Известно, что у мужчин показатели данной аминокислоты выше, чем у женщин; во время беременности уровень гомоцистеина снижается в два раза и восстанавливается до обычного уровня только после родов. У детей содержание гомоцистеина в плазме крови значительно ниже, чем у взрослых: так, у детей до 12 лет, независимо от пола, физиологической нормой считается уровень до 5 мкмоль/л. В период полового созревания уровень гомоцистеинемии составляет у девочек до 6 мкмоль/л, у мальчиков до 7 мкмоль/л.

Для оценки рисков развития патологических состояний принято выделять величины гомоцистеинемии: низкий уровень — содержание гомоцистеина в плазме крови  $\leq 7$  мкмоль/л, средний — от 8 до 11 мкмоль/л, высокий — от 12 до 16 мкмоль/л и очень высокий — более 17 мкмоль/л [8]. Нарушения утилизации данной аминокислоты при воздействии патологических факторов приводят к накоплению в организме продуктов окисления гомоцистеина и развитию патологических эффектов, прежде всего к быстрой травматизации клеток эндотелия с развитием их дисфункции [9]. Роль гомоцистеинемии доказана при гипертонии, атеросклерозе, патологии плода и плаценты [10], а также панкреатите и панкреонекрозе [11, 12]. Таким образом, современные данные свидетельствуют о том, что уровень гомоцистеинемии может служить самостоятельным маркером патогенетических изменений при некоторых нозологических едини-

цах. Однако исследование данного показателя при нейроинфекциях у детей остается изученным недостаточно.

**Цель исследования** — определить уровень гомоцистеина в сыворотке крови у детей при нейроинфекциях.

#### Материалы и методы

Исследовано 60 образцов сыворотки крови детей с нейроинфекциями вирусной и бактериальной этиологии (по 30 человек в каждой группе), получавших лечение в Краевой клинической инфекционной больнице (г. Чита, Забайкальский край) в период с 2008 по 2014 г. Контрольную группу составили 20 здоровых детей аналогичного возраста (табл. 1).

*Характеристика группы с бактериальными нейроинфекциями.* Поражение нервной системы чаще протекало с изолированным воспалением оболочек головного мозга, признаки менингоэнцефалита наблюдались в 16,6% случаев (5 больных). Этиологические причины бактериальных нейроинфекций: *Neisseria meningitidis* (*N.meningitidis*) — 56,7% (17 пациентов), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) — 6,7%, *Haemophilus influenzae b* (*Hib*) — 6,7%, сочетание *N. meningitidis* и *S. pneumoniae* — 3,3%. В 26,6% (8 случаев) этиологию бактериальной нейроинфекции установить не удалось. При менингококковой инфекции наблюдалось сочетание поражения нервной системы с септициемией (15 больных). При пневмококковой, гемофильной и в случае не верифицированных нейроинфекций наблюдалось только изолированное поражение оболочек головного мозга и/или вещества головного мозга. Изменения цереброспинальной жидкости характеризовались выраженным цитозом ( $1115 \pm 693$  клетки в мкл), нейтрофильного характера ( $80 \pm 10,9\%$ ), уровень белка составил  $0,29 \pm 0,06$  г/л.

*Характеристика группы с вирусными нейроинфекциями.* Этиологическими агентами вирусных нейроинфекций являлись неполиомиелитные энтеровирусы — (93,3%): Коксаки А9 — 7,1%, ЕСНО 6 — 21,4%, Коксаки В4 — 10,7%, Коксаки с комбинацией серотипов В2 и В4 — 3,6%, в остальных случаях типирования энтеровирусов не про-

Таблица 1

#### Клиническая характеристика групп исследуемых, Ме $\pm$ SD

Группа	Количество, n	Средний возраст, мес.	Распределение по полу (абс. ,%)	
			Девочки	Мальчики
Бактериальные нейроинфекции	30	16 $\pm$ 7,8	17 (56,7%)	13 (43,3%)
Вирусные нейроинфекции	30	72 $\pm$ 17,9	11 (36,7%)	19 (63,3%)
Контроль	20	60 $\pm$ 15,5	10 (50%)	10 (50%)

водилось. Поражение нервной системы в этой группе протекало в виде поражения оболочек головного мозга. В половине случаев, помимо серозного менингита, у больных наблюдалось поражение слизистой оболочки ротоглотки (герпетическая ангина, фарингит). Изменения цереброспинальной жидкости характеризовались невысоким цитозом ( $94,5 \pm 33,2$  клетки в 1 мкл), нейтрофильным характером ( $68 \pm 18,9\%$ ) и нормальным содержанием белка  $0,165 \pm 0,05$  г/л.

Для определения концентрации гомоцистеина (мкмоль/л) в крови пациентов проводилось исследование методом ИФА с использованием наборов фирмы «Axis-Shield» (Норвегия). Забор материала осуществлялся однократно в 1–2-е сут госпитализации. Исследования проводились в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии. Полученные результаты статистически обработаны в соответствии с рекомендациями по обработке данных медико-биологических исследований [13]. Количественные показатели выражены в виде среднего значения (Me) и стандартного отклонения (SD). Достоверность различий между двумя независимыми совокупностями оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни. Различия показателей считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Установлено, что уровень гомоцистеина в сыворотке крови повышался относительно контроля во всех группах исследуемых (табл. 2).

Однако уровень гомоцистеина у пациентов при бактериальных нейроинфекциях регистриро-

вался на более высоких значениях по сравнению с группой больных при вирусных нейроинфекциях ( $9,1 \pm 0,66$  мкмоль/л,  $p = 0,01$ ).

Интересным фактом нашего исследования явилась констатация повышения уровня гомоцистеина и в группе здоровых детей, составив  $5,14 \pm 0,71$  мкмоль/л. Данный показатель по общепринятой классификации гипергомоцистеинемии находится на пограничных значениях нормы и повышения, что требует дополнительных исследований для уточнения причин данного состояния у здоровых детей. При анализе показателей уровня гомоцистеина в сыворотке крови здоровых детей в зависимости от пола выявлено его повышение у мальчиков ( $5,8 \pm 1,6$  мкмоль/л) относительно показателя девочек, который составил  $4,2 \pm 1,14$  мкмоль/л,  $p < 0,01$  (табл. 3).

Уровень гомоцистеинемии у мальчиков при бактериальных нейроинфекциях не отличался от показателей девочек (см. табл. 3).

Учитывая разнообразие этиологических причин бактериальных нейроинфекций, особый интерес представляло изучение содержания гомоцистеина в зависимости от вида возбудителя и клинических проявлений. Благодаря этому удалось выявить, что при изолированном менингококковом менингите содержание гомоцистеина составило  $10,19 \pm 0,62$  мкмоль/л, что отличалось от аналогичных показателей у детей в случае развития комбинированных форм менингококковой инфекции ( $8,91 \pm 0,64$  мкмоль/л,  $p \leq 0,05$ ). При Ниб-ассоциированном поражении центральной нервной системы гомоцистеинемия составила  $9,34 \pm 1,3$  мкмоль/л, гнойных менингитах неуточненной этиологии –  $8,31 \pm 0,98$  мкмоль/л. Более

Таблица 2

### Содержание гомоцистеина в сыворотке крови у детей при нейроинфекциях, Me $\pm$ SD

Показатель	Бактериальные нейроинфекции, n = 30	Вирусные нейроинфекции, n = 30	Контроль, n = 20
Гомоцистеин, мкмоль/л	$9,1 \pm 0,66$	$8,42 \pm 0,53$	$5,14 \pm 0,71$
p	0,0001	0,0001	
p1		0,01	

p – статистическая значимость различий с группой контроля;

p1 – статистическая значимость различий между группами с вирусными и бактериальными нейроинфекциями.

Таблица 3

### Уровень гомоцистеинемии в исследуемых группах в зависимости от пола, Me $\pm$ SD

Группа	Гомоцистеин, мкмоль/л		Статистическая значимость, p
	Девочки	Мальчики	
Бактериальные нейроинфекции, n = 30	$9,04 \pm 1,42$	$8,99 \pm 0,54$	0,05
Вирусные нейроинфекции, n = 30	$8,5 \pm 0,52$	$8,42 \pm 0,96$	0,05
Контроль, n = 20	$4,2 \pm 1,14$	$5,8 \pm 1,6$	0,01

высокие показатели гомоцистеина наблюдались при пневмококковой инфекции: так, его уровень в среднем составил  $16,05 \pm 6,7$  мкмоль/л, значительно отличаясь не только от группы контроля, но и от показателей пациентов с иной этиологией нейроинфекции ( $p < 0,001$ ). Максимальные значения гипергомоцистеинемии выявлены у пациента с клиникой менингоэнцефалита пневмококковой этиологии ( $22,79$  мкмоль/л). Кроме того, содержание гомоцистеина в случае развития бактериального менингоэнцефалита ( $17,2 \pm 3,9$  мкмоль/л) превышало аналогичные показатели пациентов с признаками изолированного бактериального менингита в 2 раза ( $p < 0,001$ ), что может свидетельствовать о более интенсивном вовлечении в патологический процесс церебральных сосудов.

Уровень гомоцистеинемии у пациентов с изолированным поражением оболочек головного мозга, ассоциированного с вирусными агентами, составил  $8,44 \pm 0,56$  мкмоль/л и не отличался от такового при комбинации серозного менингита с другими проявлениями энтеровирусной инфекции ( $8,32 \pm 0,36$  мкмоль/л,  $p \geq 0,05$ ). Известно, что повреждение сосудистого русла при нейроинфекционных заболеваниях является обязательным патогенетическим звеном в связи с преимущественно гематологическим путем распространения возбудителей [14]. Однако проникновение микроорганизмов через гематоэнцефалический барьер и их гематогенная интратекральная циркуляция могут обуславливать прямое или опосредованное поражение церебральных вен и артерий, приводя к развитию васкулопатий или васкулитов с признаками сосудистой дисфункции, играющей ключевую роль в характере течения и исходов патологического процесса. Выявленное нами повышение уровня гомоцистеина у детей при нейроинфекциях, даже при изолированном поражении вещества и оболочек головного мозга, подтверждают имеющиеся данные об активации эндотелия, вероятно, как результат развития церебральных васкулитов или васкулопатий [15]. Особую роль при этом играют агенты бактериального происхождения, так как имеют значительные факторы агрессии, благодаря которым они реализуют свои патогенные свойства и вызывают бурную ответную реакцию организма, в том числе и активацию эндотелия. В результате этого нарушается утилизация гомоцистеина и его производных, которые накапливаются в сосудистом русле и способствуют еще большему поражению сосудистого эндотелия. Поврежденные эндотелиальные клетки начинают потенцировать процессы тромбообразования, возникает тромбогенная активация всех компонентов системы гемостаза (сосудистой стенки, тромбоцитов, плазменно-коагуляционных звеньев), усугубляющие в конечном итоге ишемию тканей.

Полученные результаты свидетельствуют, что уровень гомоцистеина в сыворотке крови детей при нейроинфекциях может служить одним из диагностических критериев развития эндотелиальной дисфункции, в том числе для оценки тяжести течения инфекционного процесса.

### Выводы

1. При бактериальных и вирусных нейроинфекциях повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови у детей свидетельствует об активации эндотелия.

2. Наибольший уровень гомоцистеинемии регистрировался у детей при бактериальных нейроинфекциях, особенно ассоциированных с *Streptococcus pneumoniae*, а также в случае сочетанного поражения оболочек и вещества головного мозга.

3. Гипергомоцистеинемия у детей при бактериальных и вирусных нейроинфекциях не зависит от пола.

### Литература:

1. Нейроинфекции у детей / под ред. Н. В. Скрипченко. — СПб.: Тактик-Студио, 2015. — 856 с.
2. Скрипченко, Н.В. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы / Н.В. Скрипченко [и др.] // Российский вестник перинатологии. — 2016. — 4. — С. 9-22.
3. Сорокина, М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей / М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2004. — 346 с.
4. Марков, Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х.М. Марков // Кардиология. — 2005. — Т. 45, № 12. — С. 62–72.
5. Малеев, В.В. Система гемостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии / В.В. Малеев [и др.] // Инфекционные болезни. — 2009. — Т. 7, № 1. — С. 11–15.
6. Азаренок, А.А. Роль вируса гриппа и его поверхностных белков в развитии дисфункции эндотелия : автореф. дис. канд. биол. Наук / А.А. Азаренок. — СПб., 2014. — 29 с.
7. Мироманова, Н.А. Маркеры дисфункции эндотелия при осложненных и неосложненных формах гриппа у детей / Н.А. Мироманова, А.М. Мироманов // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 4 — С. 66–71.
8. Наумов, А.В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы: монография / А.В. Наумов. — Минск: Професиональные издания, 2013. — 311 с.
9. Наумов, А.В. Гомоцистеин в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений / А.В. Наумов, Т.Н. Гриневиц, В.М. Найдина // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2012. — Т. 49, № 4 — С. 9–19.
10. Клинические аспекты гиперцистеинемии: монография / под ред. В.А. Снежицкого, В.М. Пырочкина [и др.]. — ГрГМУ, 2011. — 292 с.
11. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / M. Besselink [et al.] // Pancreatology. — 2013. — 13. — Р. 1-15
12. Дунаевская, С.С. Значение гомоцистеинемии в оценке тяжести острого панкреатита / С.С. Дунаевская, Ю.С. Винник, Д.А. Антюфриева // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. — 2015. — №3. — С. 13–16.
13. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. — СПб.: ВМедА, 2005. — 292 с.



14. Скрипченко, Н.В. Клинико-лучевая диагностика церебральных васкулитов при нейроинфекциях у детей / Н.В. Скрипченко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2010. — №1. — С.101–106.

15. Скрипченко, Н.В. Инфекционные васкулиты: их роль в органной патологии / Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова, Е.С. Егорова // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, № 1. — С. 7–17.

#### References

1. Neuroinfections in children / Ed. N. V. Skripchenko. — SPb.: Tactic-Studio, 2015. — 856 p (in Russian).

2. Skripchenko, N.V. Neuroinfections in children: trends and perspectives. N.V. Skripchenko, M.V. Ivanova, A.A. Vilnitz, E.Yu. Skripchenko // Russian herald of perinatology. — 2016. — 4. — С.9-22 (in Russian).

3. Sorokina, M.N. Viral encephalitis and meningitis in children / M.N. Sorokina, N.V. Skripchenko. — Moscow: Medicine, 2004. — 346 p (in Russian).

4. Markov, H.M. Molecular mechanisms of vascular endothelial dysfunction / Kh.M. Markov // Cardiology. — 2005. — Т. 45, №12. — P. 62–72 (in Russian).

5. Maleev, V.V. The system of hemostasis and the state of the endothelium in infectious pathology / V.V. Maleev [and others] // Infectious diseases. — 2009. — Т.7, No. 1. — P. 11-15 (in Russian).

6. Azarenok, A.A. The role of the influenza virus and its surface proteins in the development of endothelial dysfunction: author's abstract. dis. Cand. Biol. Sciences / A.A. Azarenok. — St. Petersburg, 2014. — 29 p (in Russian).

7. Miromanova, N.A. Markers of endothelial dysfunction in complicated and uncomplicated forms of influenza in children

/ N.A. Miromanova, A.M. Mironov // Journal of Infectology. — 2016. — Т. 8, №4 — P. 66–71 (in Russian).

8. Homocysteine. Medico — biological problems: monograph / A.V. Naumov. — Minsk: Professional publications, 2013. — 311 s (in Russian).

9. Naumov, A.V. Homocysteine in the pathogenesis of microcirculatory and thrombotic complications / A.V. Naumov, TN Grinevich, V.M. Naidina // Thrombosis, hemostasis and rheology. — 2012. — Vol. 49, No. 4 — P. 9-19 (in Russian).

10. Clinical aspects of hypercysteinemia: monograph / ed. V.A. Snezhitsky, V.M. Pyrochkina [and others] — GrGMU, 2011. — 292p (in Russian).

11. Working Group IAP / APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP / APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / M. Besselink [et al.] // Pancreatology. — 2013. — 13. — R. 1-15

12. Dunaevskaya, S.S. The importance of homocysteinemia in assessing the severity of acute pancreatitis / S.S. Dunaevskaya, Yu.S. Vinnik, D.A. Antyufrieva // ENI Transbaikal Medical Herald. — 2015. — № 3. — P. 13–16 (in Russian).

13. Yunkerov, V.I. Mathematico — statistical processing of medical research data. Yunkerov, S.G. Grigoryev. — SPb.: VM-EDA, 2005. — 292 p (in Russian).

14. Skripchenko, N.V. Clinical and radiation diagnosis of cerebral vasculitis in neuroinfections in children / N.V. Skripchenko, TN. Trofimova, E.S. Egorova, N.V. Morgatsky, E.A. Kosmacheva // Russian herald of perinatology and pediatrics. — 2010. — №1. — P.101-106 (in Russian).

15. Skripchenko, N.V. Infectious vasculitis: their role in organ pathogens / N.V. Skripchenko, TN. Trofimova, E.S. Egorova // Journal of Infectology. — 2010. — Т.2, №1. — P. 7–17 (in Russian).

#### Авторский коллектив:

*Березовская Татьяна Сергеевна* — ассистент кафедры детских инфекций Читинской государственной медицинской академии; тел.: 8(3022)35-43-24, факс 8(3022)32-30-58, e-mail: baranchygovats@mail.ru

*Мироманова Наталья Анатольевна* — заведующая кафедрой детских инфекций Читинской государственной медицинской академии, д.м.н., доцент; тел.: 8(3022)35-43-24, факс 8(3022)32-30-58, e-mail: detinf-chita@mail.ru