

УДК 616.832.9-002.1-022.7-008.8-078:57.083.3:547.96

Abstract**A. V. Sokhan,***Kharkiv National Medical University, 4 Nauky ave., Kharkiv 61000, Ukraine***GLIAL FIBRILLARY ACIDIC PROTEIN (GFAP) IN THE CEREBROSPINAL FLUID OF PATIENTS WITH ACUTE PNEUMOCOCCAL MENINGITIS**

Introduction. Previous studies have indicated that the brain-specific astroglial protein GFAP is a biomarker candidate indicative of astroglial damage in patients with CNS diseases. It is proved that the increase in GFAP content in CSF indicates destruction of glial cells and breach the blood-brain barrier function. At the same time, diagnostic and prognostic significance GFAP changes in CSF of patients with acute neuroinfections not well understood, practically no data on GFAP levels in CSF of patients with acute bacterial meningitis.

Purpose. The aim of study was to evaluate the diagnostic and prognostic role of GFAP level in CSF of patients with pneumococcal meningitis in the course of the disease.

Materials and Methods. In patients with acute pneumococcal meningitis were identified GFAP levels in the CSF on admission and after 10–12 days of treatment. As a comparison group were examined 12 patients with respiratory infection and meningism. GFAP levels in the CSF of patients were determined by sandwich ELISA method using the "BioVendor" company test system, Czech Republic. 26 cases of acute pneumococcal meningitis were analyzed. Among them, 7 (26.92 %) showed disease of moderate severity, in 19 (73.08 %) – severe course. In 5 (19.23 %) patients, the disease ended lethally. Severity was mainly due to the development of cerebral edema, an infectious- toxic shock, neurological symptoms.

Discussion. It is shown that levels of glial fibrillary acidic protein in the acute period of the disease was significantly increased, depending on the severity of the disease. This indicator can be used to evaluate the severity and prognosis of the disease.

Keywords: pneumococcal meningitis, glial fibrillary acidic protein, CSF.

Corresponding author: *antonsokhan@gmail.com***Резюме****A. В. Сохань,***Харківський національний медичний університет, проспект Науки, 4, м. Харків, Україна, 61000***РІВЕНЬ ГЛІАЛЬНОГО ФІБРИЛЯРНОГО КИСЛОГО ПРОТЕЇНУ (GFAP) ЦЕРЕБРОСПІНАЛЬНОЇ РІДИНИ ХВОРИХ НА ГОСТРІ ПНЕВМОКОКОВІ МЕНІНГІТИ**

Метою дослідження було вивчення діагностичної і прогностичної ролі рівня нейроспецифічного білка GFAP у ЦСР пацієнтів з пневмококовим менінгітом у динаміці захворювання. Матеріали і методи: окрім рутинних лабораторних методів обстеження пацієнтів із гострими пневмококовими менінгітами проводився аналіз рівня GFAP у ЦСР при надходженні до стаціонару і через 10–12 днів лікування. Як група порівняння були обстежені 12 пацієнтів із ГРВІ та менінгізмом. Показано, що рівень гліального фібрилярного кислого протеїну в гострому періоді захворювання достовірно під-

вищується залежно від ступеня тяжкості хвороби. Цей показник може бути використаний для оцінювання ступеня тяжкості і прогнозу захворювання.

Ключові слова: пневмококовий менингіт, гліальний фібрилярний кислий протеїн, цереброспінальна рідина.

Резюме

А. В. Сохань,
Харьковский национальный
медицинский университет,
проспект Науки, 4, г. Харьков,
Украина, 61000

УРОВЕНЬ ГЛИАЛЬНОГО ФИБРИЛЛЯРНОГО КИСЛОГО ПРОТЕИНА (GFAP) ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ПНЕВМОКОККОВЫМИ МЕНИНГИТАМИ

Целью исследования было изучение диагностической и прогностической роли уровня нейроспецифического белка GFAP в ЦСЖ пациентов с пневмококковым менингитом в динамике заболевания. Материалы и методы: помимо рутинных лабораторных методов обследования пациентам с острыми пневмококковыми менингитами проводился анализ уровня GFAP в ЦСЖ при поступлении в стационар и через 10–12 дней лечения. В качестве группы сравнения были обследованы 12 пациентов с ОРВИ и менингизмом. Показано, что уровень глиального фибриллярного кислого протеина в остром периоде заболевания достоверно повышается в зависимости от степени тяжести болезни. Данный показатель может быть использован для оценки степени тяжести и прогноза заболевания.

Ключевые слова: пневмококковый менингит, глиальный фибриллярный кислый протеин, цереброспинальная жидкость.

Автор, відповідальний за листування: antonsokhan@gmail.com

Введение

Актуальность нейроинфекционных заболеваний, прежде всего бактериальных гнойных менингитов (БГМ), определяется тяжестью их течения, частым развитием угрожающих жизни церебральных и экстрацеребральных осложнений, стойкими резидуальными последствиями, а также сохраняющейся высокой летальностью [1]. Исследования последних лет показывают одинаковые эпидемиологические данные в Европе, Южной и Северной Америке. Наиболее распространенной этиологией бактериальных менингитов у детей и взрослых являются *S. Pneumoniae* и *N. Meningitidis* [2–4]. В Европе и Северной Америке до 61 % всех бактериальных менингитов вызваны *S. Pneumoniae* [5–7]. Летальность при менингококковых и пневмококковых менингитах, отличающихся своей тяжестью и частым развитием церебральных осложнений, во всем мире остается высокой и достигает 20–50 % [8]. Неудовлетворительный клинический исход обусловлен как физиологическим несовершенством иммунной системы тканей центральной нервной системы (ЦНС), поражением гематоэнцефалического барьера

(ГЭБ), так и недостаточной изученностью особенностей патогенеза БГМ, а также отсутствием четких ранних критериев для определения степени тяжести заболевания и оценки адекватности проводимого лечения [2, 4, 6].

Работы по изучению диагностики и патогенеза острых нейроинфекций у взрослых немногочисленны и не позволяют определить ранние диагностические и прогностические критерии поражения ЦНС. В настоящее время актуальным направлением в изучении патогенеза и диагностики поражений ЦНС является изучение уровней различных нейроспецифических белков в ЦСЖ и крови пациентов. Так, доказано диагностическое и прогностическое значение повышения уровней нейрон-специфической энлазы, основного белка миелина, глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) при инсультах, черепно-мозговых травмах, поражениях ЦНС у новорожденных [9–12]. GFAP является одним из главных иммуноцитохимических маркеров астроцитов – важнейшего представителя макроглии в центральной нервной системе млекопитающих. В качестве маркера астроцитов он широко применяется в диагностических



целях и в экспериментальных работах при исследовании функций нервной системы в норме и при патологии [9, 11, 12]. Постоянно возрастающее число работ, посвященных астроцитам, связано с многообразием функций, которые, как установлено за последние два десятилетия, выполняют в центральной нервной системе эти клетки. Одной из ключевых и наиболее исследуемых функций астроцитов является их участие в организации и регуляции проницаемости барьерной системы мозга (гематоэнцефалического и ликвороэнцефалического барьеров) [9]. Известно, что именно накопление GFAP связано с обеспечением астроцитами барьерных функций [12]. Доказано, что повышение содержания GFAP в ЦСЖ свидетельствует о гибели глиальных клеток и нарушении гематоэнцефалического барьера [11]. Поражение астроглии и нарушение функции гематоэнцефалического барьера способствует развитию дисфункции ЦНС, снижает компенсаторные возможности клеток ЦНС за счет проникновения токсических для ЦНС молекул из крови [12, 13, 14].

В то же время диагностическая и прогностическая значимость изменений лабораторных показателей ЦСЖ с острыми нейроинфекциями недостаточно хорошо изучены, практически отсутствуют данные об уровнях нейроспецифических белков в ЦСЖ пациентов с острыми бактериальными менингитами. Это обуславливает необходимость исследования роли показателей ЦСЖ для комплексной оценки степени тяжести заболевания, назначения адекватной терапии и определения прогноза.

Целью исследования было изучение диагностической и прогностической роли уровня нейроспецифического белка GFAP в ЦСЖ пациентов с пневмококковым менингитом в динамике заболевания.

Материалы и методы. Помимо клинического анализа ЦСЖ 26 пациентам с острыми пневмококковыми менингитами проводился анализ уровня GFAP в ЦСЖ при поступлении в стационар и через 10–12 дней лечения. Включение пациентов в программу исследования проводилось по специально разработанным критериям отбора. Критерии включения: 1) наличие клиники заболевания, характерной для острого бактериального менингита; 2) этиологическое подтверждение пневмококковой этиологии заболевания бактериологическими методами или методом ПЦР ЦСЖ; 3) возраст больных от 16 до 65 лет; 4) добровольное согласие пациента на

участие в исследовании. Критерии исключения: 1) наличие сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на уровень нейронспецифических белков (ВИЧ-инфекция, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, гематологические заболевания, злокачественные новообразования, поражение печени или почек в стадии декомпенсации и так далее; 3) отказ пациента от участия в исследовании.

В качестве группы сравнения были обследованы 12 пациентов с ОРВИ и менингизмом. Набор ЦСЖ у пациентов с менингизмом проводился только при поступлении в стационар с целью дифференциальной диагностики с менингитом. Уровень GFAP в ЦСЖ пациентов определялся методом сэндвич-ELISA с помощью тест-системы фирмы “BioVendor”, Чешская Республика. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы «BioStat2009». Для обработки цифровых показателей вычисляли среднее арифметическое (M), среднеквадратическое отклонение (σ), ошибку средней величины (m), степень вероятности (p) по распределению Стьюдента – Фишера.

Результаты. Было проанализировано 26 случаев острых пневмококковых менингитов, менингоэнцефалитов. Среди них у 7 (26,92 %) наблюдалось заболевание средней тяжести, у 19 (73,08 %) тяжелое течение. У 5 (19,23 %) пациентов заболевание закончилось летально. Тяжесть течения была преимущественно обусловлена развитием отека головного мозга, инфекционно-токсического шока, очаговой неврологической симптоматикой. У всех пациентов с тяжелым течением заболевания на момент поступления наблюдались явления отека головного мозга различной степени выраженности.

Полученные данные демонстрируют значительное повышение уровня GFAP в ЦСЖ в остром периоде заболевания. Уровень GFAP зависел от степени тяжести заболевания – наивысшие уровни наблюдались у пациентов, заболевание которых закончилось летально (см. табл. 1). Так, в группе средней тяжести уровень GFAP составил ($3,51 \pm 0,33$) нг/мл, при тяжелом течении – ($8,94 \pm 1,35$) нг/мл ($P < 0,01$), у пациентов с летальным исходом – ($14,78 \pm 1,28$) нг/мл ($P < 0,001$ и $P < 0,01$ соответственно). У всех пациентов с пневмококковым менингитом в остром периоде уровень GFAP был достоверно выше, чем в группе контроля ($P < 0,05$). Повышение уровня GFAP у пациентов с



острыми пневмококковыми менингитами в зависимости от степени тяжести заболевания демонстрирует наличие повреждения клеток астроглии, что, возможно, является одной из при-

чин изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера, трофических и метаболических расстройств в тканях ЦНС.

Таблица 1 – Уровень GFAP в ЦСЖ пациентов с острым пневмококковым менингитом в динамике заболевания

Пневмококковый менингит	GFAP, нг/мл	
	1-й день лечения	10–12-й день лечения
Средней тяжести (n = 7)	3,51 ± 0,33	2,81 ± 0,23
Тяжелое течение (n = 19)	8,94 ± 1,35	4,60 ± 0,78
Крайне тяжелое течение с летальным исходом (n = 5)	14,78 ± 1,28	–
ОРВИ с менингизмом (n = 12)	2,27 ± 0,12	–

Через 10–12 дней лечения на фоне улучшения состояния пациентов уровень GFAP значительно снижался – (4,60 ± 0,78) нг/мл у больных с тяжелым течением и (2,81 ± 0,23) нг/мл у пациентов с заболеванием средней тяжести (P < 0,05). Таким образом, у пациентов средней степени тяжести на фоне улучшения состояния уровень GFAP снижался почти до уровня группы контроля, в то время как при тяжелом течении данный показатель был достоверно выше как по сравнению с пациентами средней тяжести, так и с группой контроля (P < 0,05). Достоверно более высокий уровень GFAP у пациентов

с тяжелым течением пневмококкового менингита отражает тяжесть и длительность заболевания.

В экспериментальных и клинических исследованиях была доказана прямая корреляция уровня GFAP в ЦСЖ в зависимости от степени повреждения глиальных клеток, нарушения поведенческих реакций [15, 16], повышение уровня GFAP соответственно тяжести и типа инсульта [17]. Уровень GFAP у пациентов с острым пневмококковым менингитом также зависит от тяжести заболевания.

Выводы

Таким образом, нарушение функции ГЭБ не является процессом, характерным для того или иного заболевания, а является универсальным признаком повреждения ЦНС, имеющим важное патогенетическое значение и во много определяющим тяжесть заболевания. Динами-

ческое определение уровня GFAP в ЦСЖ больных с пневмококковыми менингитами имеет важное дифференциально-диагностическое и прогностическое значение. Уровень GFAP в ЦСЖ больного выше 10,0 нг/мл является одним из критериев неблагоприятного исхода заболевания.

References (список литературы)

1. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D, et al. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010;23:467–492
2. Giorgi R, Mantovani PJ, Ferroni E, Forcina A, Stanghellini E, Curtale F, and Borgia P. Incidence of bacterial meningitis (2001–2005) in Lazio, Italy: the results of integrated surveillance system. *BMC Infectious Diseases*. 2009;9:13
3. Mishal J, Embon A, Darawshe A, Kidon M, and Magen E. Community acquired acute bacterial meningitis in children and adults: an 11-year survey in a community hospital in Israel. *European Journal of Internal Medicine*. 2008;19:421–426
4. Van de Beek D, J de Gans, McIntyre P, and Prasad K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*. 2004;4:139–143
5. Arda B, Sipahi OR, Atalay S, and Ulusoy S, et al. Pooled analysis of 2,408 cases of acute adult purulent meningitis from Turkey. *Medical Principles and Practice*. 2008;17:76–79
6. Thigpen MC, NE Rosenstein, CG Whitney, R Lynfield, et al. Bacterial meningitis in the United States – 1998–2003. *43-rd Annual Meeting Infectious Diseases Society of America*. 2005; San Francisco, CA.
7. Hsu, HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal



- meningitis. *New England Journal of Medicine*. 2009;360:244–56
8. Nudelman Y. Bacterial meningitis: epidemiology, pathogenesis and management update. *Drugs*. 2009;Vol. 69, (18) 2577–2596
 9. Takano R, Misu T, Takahashi T, Sato S, Fujihara K, Itoyama Y, et al. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology*. 2010;Jul 20; 75(3):208–16
 10. Blinov DV [GFAP level in the serum after cerebral ischemia in the perinatal period]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;(1): 6–11
 11. Brunkhorst R, Pfeilschifter W, Foerch C, et al. Astroglial Proteins as Diagnostic Markers of Acute Intracerebral Hemorrhage-Pathophysiological Background and Clinical Findings. *Translational Stroke Research*. 2010;1(4): 246–51
 12. Christoph A. Mayer, Robert Brunkhorst, Marion Niessner, et al. *Blood Levels of Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) in Patients with Neurological Diseases*. // PLoS One. 2013;8(4) Published online 2013 Apr 23. Retrieved from:<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0062101>
 13. Dhandapani MK, Mahesh VB, Brann DW, et al. Astrocytes and brain function. Implications for reproduction. *Experimental Biology and Medicine*. 2003; (228): P. 253–260
 14. Gules I, Satoh M, Nanda A, Zhang JH, et al. Apoptosis, blood-brain barrier, and subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochirurgica Supplement*. 2003;V. 86., P. 483–487
 15. Gormley S, Rouine J, Mcintosh A, Kerskens C, et al. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) immunoreactivity correlates with cortical perfusion parameters determined by bolus tracking arterial spin labelling (bt-asl) magnetic resonance (MR) imaging in the wistar kyoto rat. *Physiology & Behavior*. 2016;Apr 8. pii: s0031-9384(16)30142–1
 16. Rahati M, Nozari M, Eslami H, Shabani M, Basiri M, et al. Effects of enriched environment on alterations in the prefrontal cortex GFAP- and S100B-immunopositive astrocytes and behavioral deficits in MK-801-treated rats. *Neuroscience*. 2016;Apr 5. pii: S0306–4522(16)30052–5
 17. Ren C, Kobeissy F, Alawieh A, Li N, Li N, Zibara K, et al. Assessment of Serum UCH-L1 and GFAP in acute stroke patients. *Scientific Reports*. 2016;Apr 14;6:24588.

(received 18.04.2016, published online 28.06.2016)

(одержано 18.04.2016, опубліковано 28.06.2016)

