

ВИЗНАЧЕННЯ НЕЙРОСПЕЦИФІЧНИХ АНТИГЕНІВ У ХВОРИХ ІЗ МАНІФЕСТНИМИ ФОРМАМИ НЕЙРОСИФІЛІСУ

Баркалова Е. Л.

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Резюме. У хворих із маніфестними формами нейросифілісу визначені рівні аутоантитіл до нейроспецифічних білків в сироватці крові. Встановлено вірогідне підвищення їх до нейроспецифічної енолази, білка S100 і основного білка мієліна. Це дозволяє оцінювати ступінь ураження нервової системи і прогнозувати перебіг захворювання.

Ключові слова: нейроспецифічні антигени, маніфестний нейросифіліс

Ступінь ушкодження й загибелі нервових клітин визначає клінічний перебіг і прогноз нейросифілісу (НС) [3]. Тому, вивчення патогенетичних механізмів НС із використанням сучасних методів дослідження стану нервової системи є необхідним для підвищення якості діагностики з подальшим прогнозуванням ризику розвитку та перебігу патологічного процесу хворих із різними формами НС. Сучасні інструментальні методи прижиттєвої візуалізації мозку не здатні чітко характеризувати стан нервової тканини, тому одним із методів вибору є визначення цитоплазматичних нейроспецифічних білків (НСБ) або аутоантитіл (ААТ), що виробляються до них. [1, 2, 9, 16].

Специфічність білків для нервової тканини визначається такими критеріями: а) наявністю їх переважно в нервовій тканині, причому їх кількість повинна істотно перевищувати таку в інших тканинах живого організму; б) участю цих білків у реалізації специфічних функцій нервової системи, наприклад, у процесах генерації

і проведення нервового імпульсу, встановленні міжклітинних контактів у нервовій тканині, регуляції проникності іонних каналів, механізмах навчання і формуванні пам'яті; в) тісним взаємозв'язком між біоактивністю НСБ і функціональним станом нервової системи [11].

Вивчення фізико-хімічних властивостей, локалізації у відділах мозку, клітинах і субклітинних структурах нервової тканини, особливостей метаболізму НСБ або термінів їх появи в процесі онтогенезу дозволяє наблизитися до розуміння фундаментальних механізмів функціонування мозку. Встановлено зв'язок НСБ з деякими патологічними станами організму, головним чином, з розвитком нервово-психічних захворювань. Виявлення деяких НСБ у лікворі або сироватці крові може розглядатися як індикатор ушкодження нервової тканини [2, 4, 5, 6, 8, 9, 12, 13, 15].

До НСБ відноситься специфічний білок нервової тканини (астроцитарної глії), що названий білком Мура, або білком S 100. Астрогліальні клітини – це найбільш чис-

ленні клітини мозкової тканини, що утворюють тривимірну мережу, яка є опорним каркасом для нейронів. Останніми роками визначення цього білка усе більш активно використовується як маркер ушкодження тканини мозку. При різних клінічних ситуаціях відзначається підвищення його рівня у СМР з вивільненням в кров. Визначення S 100 при неврологічних порушеннях порівнюють з визначенням С-реактивного білка при системному запаленні. S 100 може бути виявлений у пацієнтів з ушкодженнями мозку різного походження, включаючи травми і інсульти [1, 11, 13, 14]. Нині є думка про те, що визначення білка S 100 в лікворі має очевидну діагностичну цінність при аналізі багатьох неврологічних і психічних захворювань, особливо в комплексі з іншими НСБ [2].

Наступним НСБ, що характеризує поразку нервових клітин є нейроспецифічна єнолаза (НСЄ), яка є внутрішньоклітинним ферментом центральної нервової системи, що присутній в клітинах нейроектодермального походження (нейронах головного мозку і периферичної нервової тканини), і є єдиним відомим нині загальним маркером усіх диференційованих нейронів [2, 14, 15].

Застосування основного білка мієліну (ОБМ) в якості маркера деструкції мієліну відкрило новий напрям у невробіології, присвячений дослідженню значущості цього АГ в діагностиці демієлінізуючих захворювань. Приведені дані досить інформативно показують цінність ОБМ як маркера імунохімії олігодендрогліоцитів і шваннівських клітин при фундаментальних і клінічних дослідженнях [2, 11].

Відсутність даних про комплексні дослідження нейроспецифічних АГ у хворих на маніфестний НС обґрунтувало доцільність нашого дослідження, **ціллю** котрого є – визначення рівнів аутоантитіл (ААТ) до НСБ у хворих на маніфестний НС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріалом дослідження були власні спостереження за 47 хворими на маніфестний НС (МНС), які склали основну дослідну групу і 30 хворими на сифіліс із супутніми неврологічними захворюваннями (СБСНЗ), які увійшли в контрольну групу. З цих груп виключали пацієнтів із позитивними реакціями на ВІЛ.

Рівень ААТ до білка S 100, НСЕ, ОБМ, загального мозкового АГ (ЗМАГ) в сироватці крові визначали методом ІФА в лабораторії нейроімунології Інституту нейрохірургії ім.акад. А.П.Ромоданова НАМН України, м. Київ за методикою Черенько Т.М. [10].

Принцип методу полягає в тому, що АТ зразка, що тестують, взаємодіють з імобілізованим на твердій фазі АГ, потім фіксують на собі антивидові АТ (вторинні), кон'юговані з ферментом пероксидазою хрому. Кількість пов'язаного кон'югата визначається за допомогою хромогенного субстрату, причому інтенсивність забарвлення, що розвивається, пропорційна кількості АТ у зразках.

Аналіз результатів дослідження проводився з використанням методів статистичного аналізу [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Із табл. 1 видно, що у хворих на МНС середній рівень ААТ до НСЕ склав $30,15 \pm 0,37$ ум.од., що вірогідно ($p < 0,05$) вище у порівнянні з групою хворих на ССНЗ ($26,33 \pm 0,47$ ум.од.) і нормальним значенням ($23,10 \pm 0,35$ ум.од.).

Середній рівень ААТ до білка S 100 у першій основній групі склав $17,24 \pm 0,77$ ум.од. при вірогідній ($p < 0,05$) відмінності від першої групи порівняння ($15,17 \pm 0,42$ ум.од.) і норми ($12,60 \pm 0,11$ ум.од.).

Середні значення рівнів аутоантитіл в сироватці крові хворих на маніфестний нейросифіліс

Тип мозкових антигенів (ум.од.)	Групи		Норма
	перша основна, n=32	перша контрольна, n=30	
НСС	30,15±0,37*♦	26,33±0,47♦	23,10±0,35
S100	17,24±0,77*♦	15,17±0,42♦	12,60±0,25
ОБМ	33,41±1,34*♦	30,46±0,98♦	26,05±1,50
ЗМАГ	24,17±0,96♦	23,58±1,01♦	29,00±1,50

Примітка: наведені середні значення та стандартна помилка (M±m);

** – вірогідна відмінність по відношенню до першої контрольної групи, p<0,05;*

♦ – вірогідна відмінність по відношенню до норми, p<0,05.

Вміст ААТ до ОБМ у першій основній і першій контрольній групах був, відповідно, 33,41±1,34 і 30,46±0,98 ум.од. при вірогідній (p<0,05) відмінності як між ними, так і від нормальних показників (26,05±1,50 ум. од.).

ААТ до ЗМАГ в обстежуваних групах були вірогідно (p<0,05) знижені, порівняно з нормою (29,00±1,50 ум.од.), і склали, відповідно, 24,17±0,96 і 23,58±1,01 ум.од.

Детальніший розподіл рівнів ААТ у сироватці крові хворих із маніфестними формами НС представлено у табл. 2.

Встановлено, що вміст ААТ до НСС був вищий за норму у двадцяти одного (65,6±8,4%) хворого. З них у дванадцяти пацієнтів, які в анамнезі мали гострі та минулі порушення мозкового кровообігу як прояви МВС, були найвищі значення з максимальним підвищенням до 36,7 ум.од. У шістьох (18,8±6,9%) пацієнтів рівень ААТ був нижчий за норму, і варто відмітити, що усі вони мали симптоми психо-органічного синдрому. У п'ятьох (15,6±6,4%) хворих із проявами менінгорадикуліту, мієлополірадикулоневриту, менінго-мієліту показники ААТ до НСС були у межах норми.

Таблиця 2

Розподіл рівнів аутоантитіл до нейроспецифічних білків у сироватці крові хворих на маніфестний нейросифіліс

Рівень ААТ до НСБ (ум.од.):	Групи хворих			
	перша основна, n=32		перша контрольна, n=30	
	абс.	M±m (%)	абс.	M±m (%)
НСС				
- до 23,10±0,35	6	18,8±6,9	8	26,7±8,1
- в межах 23,10±1,0	5	15,6±6,4	7	23,3±7,7
- вище за 23,10±0,35	21	65,6±8,4	15	50,0±9,1
S 100				
- до 12,60±0,25	6	18,7±6,9	10	33,3±8,6
- в межах 12,60±0,25	4	12,5±5,8	8	26,7±8,1
- вище за 12,60±0,25	22	68,8±8,2	12	40,0±8,9

ОБМ				
- до 26,05±1,50	7	21,9±7,3	10	33,3±8,6
- в межах 26,05±1,50	6	18,7±6,9	9	30,0±8,4
- вище за 26,05±1,50	19	59,4±8,7	11	36,7±8,8
ЗМАГ				
- до 29,00±1,50	22	68,8±8,2	16	53,3±9,1
- в межах 29,00±1,50	3	9,4±5,2	9	30,0±8,4
- вище за 29,00±1,50	7	21,9±7,3	5	16,7±6,8

Цей показник у хворих на ССНЗ був вищим за норму у 15 (50,0±9,1%) пацієнтів з максимальним значенням – 30,12 ум.од. і у 15 (50,0±9,1%) – знаходився в нормальних межах або був дещо нижчим.

Вищий за норму (12,60±0,25 ум.од.) рівень ААТ до білка S 100 був виявлений у 22 (68,8±8,2%) хворих першої основної групи. З них у десяти пацієнтів, які мали психічні порушення як прояви МВС, показники були максимально високими і досягали 26,37 ум.од. У шістьох (18,7±6,9%) пацієнтів рівень ААТ був нижчий за референтне значення, а у чотирьох (12,5±5,8%) – в межах норми. У 18 (60±8,8%) хворих першої групи порівняння цей показник знаходився в межах референтного значення або був дещо нижчим.

Рівень ААТ до ОБМ у 19 (59,4±8,7%) хворих на МНС був вищим за нормальне значення, при цьому у десяти з них – перебільшував 30,23 ум.од. з максимальним результатом – 41,61 ум.од. З неврологічних симптомів у цих пацієнтів переважали ураження черепних нервів. Низький рівень ААТ до ОБМ був виявлений у пацієнтів віком понад 60 років.

У 11 (36,7±8,8%) хворих на ССНЗ рівень ААТ до ОБМ був вищим за норму з максимальним значенням – 34,6 ум.од., причому термін захворювання у них встановити було неможливо, а шестеро з них раніше лікувалися з приводу сифілісу.

Рівні ААТ до ЗМАГ у більшості хворих з першої основної і групи порівняння були нижчими за референтне значення

і склали, відповідно, 22 (68,8±8,2%) і 16 (53,3±9,1%), імовірно, наявність патології нервової системи пригноблює імунну систему і викликає зменшене утворення ААТ до ЗМАГ.

На основі підвищення рівнів ААТ до білка S100, НСЄ, ОБМ і ЗМАГ доведено ушкодження власне нейронів, астроцитів і олігодендроцитів у хворих із різними формами НС що свідчить про раннє залучення до патологічного процесу нервової та імунної систем. Нейроаутоімунні реакції, що виникають при НС, мають проградієнтний перебіг і можуть змінювати патогенез і клінічну картину захворювання. Важливим на нашу думку, є також факт, що коли трепонема повністю елімінує з організму в процесі лікування, аутоімунні реакції, що були запущені раніше, як клітинного, так і гуморального типу можуть продовжувати діяти на клітини нервової системи і сприяти розвитку патологічного процесу.

З іншого боку, виявлення факту розвитку аутоімунних реакцій до певних НСБ, наприклад НСЄ або S 100, вказує, які нервові клітини найбільш постраждали, які психоневрологічні зміни і чому виникли, а також яких порушень слід очікувати в перспективі. Нарешті, за вмістом ААТ до НСБ у сироватці крові можна прогнозувати ступінь ураження нервової системи. Крім того, за рівнем спрямованості їх можна судити про ефективність лікування й ступені відновлення функцій нервової та імунної систем.

ВИСНОВКИ

Доведено ушкодження власне нейронів, астроцитів і олігодендроцитів як при МНС, так і у частини хворих на сифіліс без специфічних патологічних змін у лікворі. Підвищення рівнів ААТ до нейроспецифічної енолази показує міру залучення до патологічного процесу нейронів і свідчить про високу ві-

рогідність маніфестації процесу з гострими або минушими порушеннями мозкового кровообігу, а також про давнину сифілітичного процесу. ААТ до білка S 100 підвищуються у хворих на МНС з психоорганічним синдромом і свідчить про ураження речовини мозку. Збільшення кількості ААТ до основного білка мієліну підтверджує ушкодження цілісності мієлінових оболонки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белок S100 В и аутоантитела к нему в диагностике поврежденный мозга при черепно-мозговых травмах у детей / Е.Г. Сорокина, Ж.Б. Семенова, О.К. Гранстрем и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – № 8. – С. 30-35.
2. Иммуноферментный анализ нейроспецифических белков в диагностике нервно-психических заболеваний / В.П. Чехонин, И.А. Гурина, И.А. Рябухин // Российский психиатрический журнал. – 2000. – № 4. – С. 15-19.
3. Казаков В.М. Особенности течения манифестного нейросифилиса / В.М. Казаков, Е.Л. Баркалова, И.В. Свистунов // Дерматология та венерология. – 2011. – № 1 (51). – С. 31-36.
4. 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.
5. Лісяний М.І. Механізми імунонейропатологічних процесів при дії радіаційного опромінення / М.І. Лісяний, Л.Д. Любич. – К., 2001. – 198 с.
6. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat / [Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А.]. – Д.: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.
7. Полетаев А.Б. Изучение эндогенных белковых лигандов мозгоспецифических белков группы S 100 / А.Б. Полетаев, М.А. Грудень // Биохимия. – 1982. – Т. 47, № 8. – С. 1349-1353.
8. Скрининг содержания нейроспецифической енолазы в сыворотке крови у пациентов с хроническими неврологическими заболеваниями / О.В. Гребенюк, В.М. Алиферова, Н.Г. Жукова // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Приложение 1. – С. 208-211.
9. Уровень нейроспецифической енолазы и аутоантител к ней в сыворотке крови при аутоиммунных тиреопатиях / Н.Н. Цыбиков, А.А. Зуев, Е.Б. Жигжитов и др. // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 1-2. – С. 147-150.
10. Черенько Т.М. Сенсibilизация к нейроспецифическим белкам у больных с закрытой черепно-мозговой травмой: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.05 «Нейрохірургія» / Т.М. Черенько. – К., 1989. – 26 с.
11. Чехонин В.П. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов / Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. – М.: Медицина, 2000. – 414 с.
12. Элиминация нейроспецифических белков из ЦНС (Патогенетические и методические аспекты) / В.П. Чехонин, С.В. Лебедев, О.И. Гурина и др. // Вестник Российской АМН. – 2006. – № 6. – С. 3-12.
13. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans / B. W. Böttiger, S. Möbes, R. Glätzer et al. // Circulation. – 2001. – Vol 103. – P. 2694.

14. Electroconvulsive therapy and biomarkers of neuronal injury and plasticity: Serum levels of neuron-specific enolase and S-100b protein. / J. Palmio, M. Huuhka, S.Laine // *Psychiatry Res.* – 2010. – Vol. 177, №1-2. – P. 97-100.

15. 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. – T.49, № 2. – С. 138-145.

16. Jankovic B.D., Djordjijevic D. Differential appearance of autoantibodies to human brain S100 protein, neuron specific enolase and myelin basic protein in psychiatric patients // *Int. J. Neurosci.* – 1991. – Vol.60. – P. 119-127.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ
НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ
АНТИГЕНОВ У БОЛЬНЫХ
МАНИФЕСТНЫМИ
ФОРМАМИ
НЕЙРОСИФИЛИСА**

Баркалова Э. Л.

*Донецкий национальный
медицинский университет
им. Максима Горького*

Резюме. У 47 больных манифестными формами нейросифилиса изучены уровни антител к нейроспецифическим антигенам в сыворотке крови и установлено достоверное повышение их к нейроспецифической енолазе, белку S100 и основному белку миелина. Это позволяет оценивать степень поражения нервной системы и прогнозировать течение заболевания.

Ключевые слова: нейроспецифические антигены, манифестный нейросифилис

**ANALYZE OF THE
NEUROSPECIFIC
PROTEINS AT THE
PATIENTS WITH
SYMPTOMATIC FORM OF
NEUROSYPHILIS**

Barkalova E. L.

*Donetsk National Medical
University of Maxim Gorky*

Abstract. In 32 patients with symptomatic form of neurosyphilis studied the content of antibodies to neurospecific proteins in blood serum and found a significant rise to neurospecific enolase, protein S100 and myelin basic protein. This allows us to assess the degree of damage to the nervous system, to predict the course of the disease.

Key words: neurospecific proteins, symptomatic neurosyphilis,