

УДК 616-074:577.112

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ
К НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКОМУ БЕЛКУ НСВ-S100B-20,1 ПРИ ТОКСИЧЕСКИХ
ПОРАЖЕНИЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ШИЗОФРЕНИИ**

**Н.Л. Сергейчик Гомельский государственный
медицинский университет**

В статье представлены результаты качественного определения антител к нейроспецифическому белку НСВ-S100B-20,1 в сыворотке крови пациентов, страдающих шизофренией и токсическими поражениями центральной нервной системы (ЦНС), в зависимости от длительности болезни, а также показано их клиничко-диагностическое значение. Установлено, что выявление антител к НСВ-S100B-20,1 при токсических поражениях ЦНС зависит от длительности приема алкоголя и наркотических средств, тогда как при шизофрении такой зависимости не наблюдается.

Ключевые слова: нейроспецифический белок НСВ-S100B-20,1, токсические поражения ЦНС, шизофрения, клиническая лабораторная диагностика.

**CLINICO-DIAGNOSTICS IMPORTANCE OF NEUROSPECIFIC PROTEIN
NSP-S100B-20,1 ANTIBODIES REVELATION AT TOXIC AFFECTIONS
OF CNS AND SCHIZOPHRENIA.**

N.L. Sergeichik

The article represents the results of qualitative determination of antibodies to neurospecific protein NSP-S100B-20,1 in the blood serum of patients suffering from schizophrenia and toxic affections of CNS depending upon the duration of disease, and its clinico-diagnostics importance. It has been established that detection of NSP-S100B-20,1 antibodies at toxic affections of CNS depends on the duration of intake of alcohol and drugs, apart from absence of such dependence at schizophrenia.

Key words: neurospecific protein NSP-S100B-20,1, toxic affections of CNS, schizophrenia, clinical laboratory diagnostics.

Введение

Течение и прогрессирование патологического процесса в центральной нервной системе происходит, как правило, при повреждении гематоэнцефалического барьера. Характер и глубина этого процесса не только определяют особенности течения заболевания, но и позволяют выбрать адекватную и своевременную терапию [1,2,3]. Но для неврологии, а особенно для психиатрии, до сих пор не существует специфического маркера, с помощью которого

можно было бы как диагностировать патологический процесс, так и говорить о прогнозе заболевания для каждого конкретного пациента. Данное утверждение полностью согласуется с принципами доказательной медицины, согласно которым любой патологический процесс должен быть подтвержден. В данном аспекте огромный интерес представляют нейроспецифические белки группы S100. Впервые эти белки в таком качестве были использованы в Витебском филиале НИКИ радиационной медицины и эндокринологии, где под руководством

профессора С.В. Жаворонка [7] велись работы по изучению аутоиммунных реакций при менингитах и менингоэнцефалитах. Эти научные исследования положили начало развитию нейроиммунохимии в нашей стране. Исследования продолжились в Гомельском государственном медицинском университете: был выделен отдельный представитель нейроспецифических белков группы S100 (НСБ-S100B-20,1) и доказана его роль в участии аутоиммунных реакций при шизофрении и токсических поражениях ЦНС.

Материалы и методы

В исследовании использованы методы: физико-химические, биотехнологические, иммунологические, клинические (интервьюирование, психологические методы), клинико-биохимические, с помощью которых был выделен и идентифицирован нейроспецифический белок НСБ-S ЮОВ-20,1, а также статистические (критерий % с поправкой Йейтса и двусторонний точный критерий Фишера).

Выделение и очистку белка можно представить в виде следующих этапов: гомогенизация аутопсийного мозгового материала, двухступенчатое солевое осаждение, гель-фильтрация, ионообменная хроматография, электрофорез в полиакриламидном геле, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), иммуноферментный анализ (ИФА). На основе полученного белка НСБ-S ЮОВ-20,1 была создана иммуноферментная тест-система для качественного определения антител к нему [5,6,8]. Предварительную клиническую апробацию тест-системы проводили с использованием сывороток крови пациентов с шизофренией и токсическими поражениями ЦНС.

Результаты и обсуждение

Были обследованы 56 пациентов с токсическими поражениями ЦНС (алкогольного и наркотического генеза) и 39 больных шизофренией, находившихся на стационарном лечении в Гомельской областной клинической психиатрической больнице №1, а также 46 безвозмездных доноров крови. У пациентов и доноров была получена сыворотка крови для последующего проведения иммуноферментного анализа с целью выявления антител к нейроспецифическому белку НСБ-S100B-20,1.

Пациенты, страдающие шизофренией, были объединены в одну группу ввиду общности патогенетических механизмов.

Соматоневрологический статус пациентов с шизофренией без особенностей. Клинико-лабораторные параметры в пределах референтного диапазона. Больные данной группы при поступлении доступны формальному контакту, ориентировка у них сохранена, сознание не помрачено. Отвечали на вопросы коротко, преимущественно односложно, после длительной паузы. Речь фразовая, бедная. В процессе обследования выявлялись различные актуальные бредовые идеи, обманы восприятия. На первый план выступали снижение волевых побуждений, эмоциональная грубость, нивелировка тонких эмоций.

Пациенты в алкогольном делирии дезориентированы во времени и месте, высказывали идеи преследования, реагировали на обманы восприятия (видят животных, что-то постоянно с себя стращивают). Присутствовало эмоциональное напряжение, аффект страха, склонность к неожиданным действиям, отсутствовала критика к состоянию. В неврологическом статусе наблюдался установочный нистагм, тремор конечностей, границы сухожильно-надкостничных рефлексов расширены, координаторные пробы нечеткие. В соматическом статусе — признаки токсического гепатита (гепатомегалия, повышение активности аминотрансфераз).

Пациенты в состоянии отмены наркотических средств находились в сознании с сохраненной ауто- и аллопсихической ориентировкой. Доступны контакту, инфантильны. Обманов восприятия и бредовых идей не высказывали. Отмечалась эмоциональная лабильность, склонность к аффективным вспышкам. Присутствовала тяга к наркотическим веществам. Предъявляли жалобы на слабость, потливость, головные боли, головокружение, тошноту. Объективно обнаруживались артериальная гипертензия, тремор конечностей.

Установлено, что антитела к НСБ-S 100B-20,1 у больных с шизофренией выявлялись в 84,6% случаев (оптическая плотность — $1,380 \pm 0,490$), в группе пациентов с токсическими поражениями ЦНС — в 64,3% случаев (оптическая плотность — $1,343 \pm 0,314$). Таким образом, различия в выявлении антител к НСБ-S ЮОВ-20,1 у пациентов с патологией ЦНС и безвозмездных доноров крови (2,2%, оптическая плотность $0,154 \pm 0,117$) статистически значимы ($p < 0,05$). [4].

Кроме того, проведен анализ результатов выявления антител к НСВ-S100B-20,1 в зависимости от длительности заболевания. У пациентов с шизофренией наблюдалась высокая частота обнаружения антител к НСВ-S ЮОВ-20,1 вне зависимости от давности болезни (до 5 лет — в 81,8% случаев, после 5 лет — 85,7% случаев, $p > 0,05$). Совершенно иная картина выявлена у пациентов, употребляющих алкоголь и наркотические вещества: при приеме их менее 5 лет антитела обнаруживаются только в 11,1% случаев, более 5 лет — в 89,5% случаев ($p < 0,05$). Диагностическую значимость ИФА как качественного метода определения антител к НСВ группы S100 оценивали по критериям диагностической чувствительности, диагностической специфичности, прогностической значимости отрицательных результатов, прогностической значимости положительных результатов и диагностической эффективности, которые составили 72,6%, 97,8%, 63,4%, 98,6% и 80,8% соответственно [7]. Факт обнаружения антител к нейроспецифическому белку S100B-20,1 позволяет говорить об участии аутоиммунных реакций к нему в патогенезе токсических поражений центральной нервной системы и шизофрении. Причем при шизофрении, в отличие от токсических поражений ЦНС, выявление антител к выделенному белку не зависит от длительности течения заболевания, антитела обнаруживаются как на начальных, так и на поздних стадиях заболевания. Этиология и патогенез шизофрении до сих пор остаются открытыми: нет единой концепции относительно причин возникновения болезни. Можно предположить, что некоторые структурные нарушения в мозге больных шизофренией (изменение формы, размеров и ориентации нейронов, их элиминация, отсутствие глиоза) формируются в периоде внутриутробного развития. Эти изменения могут возникать под влиянием как экзогенных (вирусные инфекции, стресс, акушерские осложнения и др.), так и эндогенных, включая генетические дефекты, факторов, которые способствуют манифестации аутоиммунного деструктивного процесса путем изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и повреждения мозговой ткани. Структурные компоненты ЦНС через поврежденный ГЭБ попадают на периферию и становятся доступными иммунокомпетентным клеткам. Аутоиммунная реакция не может нормальным образом ос-

тановиться, потому что аутоантиген (в данном случае НСВ-S100B-20,1) не исчезает до тех пор, пока вся ткань, его экспрессирующая, не будет разрушена и выброшена из организма [9,10,11,12]. Отмечено, что некоторые формы шизофрении трудно поддаются традиционным методам лечения. Возможно, что в данных случаях имеют место ярко выраженные аутоиммунные реакции, в результате чего формируются стойкие психические дефекты. Поэтому выявление у таких пациентов антител к НСВ-S100B-20,1 может стать основанием для назначения иммуномодулирующей терапии, что повышает качество жизни таких пациентов.

Таким образом, при шизофрении и токсических поражениях ЦНС имеют место признаки вторичной иммунной недостаточности в гуморальном звене иммунитета, которые проявляются гиперпродукцией специфических антител к конкретным представителям нейроспецифических белков группы S100, в частности, к НСВ-S100B-20,1.

Выводы

1. С использованием созданного ИФА-набора для качественного определения антител к нейроспецифическому белку S100B-20,1 установлены показатели диагностической чувствительности и диагностической специфичности теста.

2. Частота обнаружения антител к НСВ-S100B-20,1 при шизофрении не зависит от длительности заболевания. Наличие антител к НСВ-S100B-20,1 у больных с шизофренией и токсическими поражениями ЦНС может указывать на участие аутоиммунных реакций к данному белку в их патогенезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гервазиева В.Б.* Иммуноферментный метод количественного определения IgG-антител к основному белку миелина // Иммунология. — 2000. — № 2. — С. 52—56.
2. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика.: пер. с англ. Ю.А. Данилова / под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова: — М.: Практика, 1999. — 459 с.
3. *Грудень М.Л., Дектярев Д.И., Шумова Е.А. и др.* Аутоантитела к нейротрофическим факторам и перинатальные нарушения деятельности мозга у детей // Вестник РАМН. — 1998. — № 2. — С. 30—33.
4. *Досои Р.* Справочник биохимика. — М.: Мир. — 1991. — 544 с.

5. *Захаренко О.М., Ключник Т.П., Козловский И.А., Козловская Г.В.* Аутоантитела к фактору роста нервов в сыворотке крови матерей больных шизофренией детей и детей из группы высокого риска // *Ж. неврол. и псих. им. С.С.Корсакова*. — 1999. — Т. 99, № 3. — С. 44-46.
6. *Камышников В.С.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. Т. 1. — Мн.: Беларусь, — 2000. — 495 с.
7. *Ковалева Т.А., Сачек М.М., Сергеевич Н.Л., Жаворонок С.В.* II Актуальные вопросы медицины и новые технологии медицинского образования: Материалы междунаучно-практич. конф., посвященной 10-летию образования Гомельского гос. мед. ин-та. — 2000. — Т.1.—С.315—317.
8. *Сергейчик Н.Л., Жаворонок С.В., Тарасюк И.В.* Выделение антигенно-активного нейроспецифического белка группы S100B и создание иммуноферментного диагностического набора для выявления антител к нему // *Вести НАН РБ, серия медико-биологических наук*. — 2003. — №4. — С. 108—113.
9. *Azmitia E.C., Dolan K., Whitaker-Azmitia P.M.* S100(3 but not NGF, EGF, insulin or calmodulin is a CNS serotonergic growth factor // *Brain Res.* — 1990. — Vol. 516. — P. 354—356.
10. *Baudier J., Labourdette G., Gerard D.* Ratbrain S100B protein: purification, characterization, and ion binding properties. A comparison with bovine S100B protein // *J. Neurochem.* — 1985. — Vol. 44. — P. 76—84.
11. *Donato R.* Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1999. — Vol. 1450, № 3 — P. 191—231.
12. *Heizmann C.W.* Ca²⁺-binding S100 proteins in the central nervous system // *Neurochem. Res.* — 1999. — Vol. 24, №9. — P. 1097—1100.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 614.2

ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ПРИНЦИПА БЕСПЛАТНОСТИ И ОБЩЕДОСТУПНОСТИ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ БССР (1921—1941 гг.)

М.Е. Абраменко

Гомельский государственный медицинский университет

В статье исследуется реализация принципа бесплатности и общедоступности в здравоохранении БССР в 1921—1941 гг.

Ключевые слова: советское здравоохранение, медицинское обслуживание, бесплатная медицинская помощь, конституционное право.

IMPLEMENTATION OF FREE AND ACCESSIBLE MEDICAL ASSISTANCE PRINCIPLE IN BELARUSSIAN SOVIET SOCIALIST REPUBLIC (1921—1941).

M.E. Abramenko

The article analyses implementation of free and accessible medical assistance principle in Belarussian Soviet Socialist Republic in 1921—1941.

Key words: soviet public health care, free medical assistance, constitution right.