

УДК 616.832-004.2:616.831-002.151

Н. П. Волошина, д-р мед. наук, проф., зав. отделом нейроинфекций и рассеянного склероза, В. В. Васильевский, М. Е. Черненко
 ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины (г. Харьков)

ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО ФАКТОРА НА СОСТОЯНИЕ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА У БОЛЬНЫХ РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ

Был исследован ликвор 135 больных рассеянным склерозом на наличие возбудителей нейротропных инфекций, а также с целью уточнения влияния инфекционных агентов на проницаемость гематоэнцефалического барьера. Доказано, что наличие инфекционного фактора увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера при различных типах течения заболевания и может служить неблагоприятным прогностическим критерием течения рассеянного склероза. Верифицированный инфекционный агент является основанием к проведению специфической терапии.

Ключевые слова: рассеянный склероз, гематоэнцефалический барьер, инфекционный агент

Несмотря на более чем 160-летнюю историю изучения, рассеянный склероз (РС) до сих пор остается заболеванием с невыясненной этиологией. В настоящее время наиболее распространена гипотеза мультифакторной этиологии рассеянного склероза. Допускается, что комбинация внешних факторов действует на генетически предрасположенных лиц, вызывая хроническое воспаление, аутоиммунные реакции и демиелинизацию [2, 3, 5, 6].

На всех этапах изучения проблемы рассеянного склероза интерес к возможному участию инфекционного агента, как этиологического фактора и/или как фактора, влияющего на течение процесса, отслеживается постоянно. Однако окончательный ответ на этот вопрос в настоящее время не найден [1].

Начальные события цепи патогенеза РС разворачиваются не в центральной нервной системе (ЦНС), а в периферической крови, где происходит специфическое распознавание внешних антигенов Т-лимфоцитами. В результате активации Т-лимфоциты становятся способными «защищать» организм не только от чужеродных антигенов, но и атаковать собственные антигены (аутоантигены), т. е. становятся аутоагрессивными [1, 4, 9]. Следующим этапом является проникновение активированных Т-лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в ЦНС и взаимодействие с антигенами собственного миелина, в результате чего в паренхиме головного и спинного мозга развивается воспалительный ответ. Это приводит, в конечном итоге, к повреждению миелина [7—9].

Рассмотрение роли нейроиммунных процессов при РС возможно лишь в связи с состоянием ГЭБ. Сохранение постоянства внутренней среды мозга обеспечивается двумя системами барьеров: неспецифический — ГЭБ и специфический — иммунный барьер мозга [7, 8].

Ключевым этапом развития иммунопатологического процесса является нарушение ГЭБ и проникновение CD⁺Т-клеток в ЦНС. Выход лейкоцитов из сосудистого русла осуществляется посредством селектив-

опосредованной адгезии, интегрин-опосредованной адгезии, диапедеза и миграции к очагу воспаления при участии хемокинов [4, 5, 7].

Разнообразие типов течения и клинических форм РС может быть обусловлено гетерогенностью миелина. В различных отделах ЦНС олигодендроциты способны формировать различные молекулярные типы миелина, отличающиеся физико-химическими и иммунохимическими свойствами [7, 8]. По данным различных исследователей при РС возможно имеется исходная незрелость миелина, что делает его особенно уязвимым к различным медиаторам воспаления и активным формам кислорода. Так, отмечается изменение физико-химических свойств липидного слоя и снижение критической температуры фазового перехода, которая при РС на 20°C ниже нормы и составляет 43°C. Нельзя исключить, что в ряде случаев патохимические нарушения миелина предшествуют развитию иммунопатологических реакций [8, 9].

Было обследовано 135 больных рассеянным склерозом (54 мужчин и 81 женщин) в возрасте от 20 лет до 61 года с различными типами течения заболевания. Всем больным была проведена люмбальная пункция с последующим исследованием ликвора с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие нейротропных агентов.

Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Наличие инфекционного фактора у больных с разными типами течения РС (%)

Инфекционный фактор	Тип течения РС		
	РРТ (n = 71)	ВРТ (n = 49)	ППТ (n = 15)
Присутствует	38,03	46,94	26,67
Отсутствует	61,97	53,06	73,33

Примечания: РРТ — ремиттирующе-рецидивирующий тип течения, ВРТ — вторично-прогрессирующий тип течения, ППТ — первично-прогрессирующий тип течения

При РРТ наиболее часто выявлялся VZV — в 40,85 % случаев, на втором месте по частоте встречаемости — HSV1,2 (в 23,94 %), далее следуют CMV (5,63 %), EBV (4,23 %), *Borrelia burgdorferi* (1,41 %). *Rubella* и *Toxoplasma gondii* при РРТ РС выявлены не были. У больных РС с ВРТ инфекционные агенты распределены следующим образом: HSV1,2 — в 18,37 %, VZV — в 10,20 %, CMV 6,12 %, EBV (4,23 %), *Borrelia burgdorferi* (1,41 %). *Rubella* и *Toxoplasma gondii* были выявлены в 1 % случаев. Возбудители при ППТ встречались в следующих соотношениях: HSV1,2 и VZV были выявлены у 13,33 % больных, остальные возбудители выявлены не были (табл. 2).

Таблиця 2

Характеристика виявляемості інфекційного агента

Возбудитель	Тип течення РС		
	PPT, % (n = 71)	ВПТ, % (n = 49)	ППТ, % (n = 15)
HSV1,2	23,94 %	18,37 %	13,33 %
VZV	40,85 %	10,20 %	13,33 %
EBV	4,23 %	4,08 %	—
CMV	5,63 %	6,12 %	—
Rubella	—	2,04 %	—
Borrelia Burgdorferi	1,41 %	4,08 %	—
Toxoplasma gondii	—	2,04 %	—
Не виявлен	61,97 %	53,06 %	73,33 %

Була предпринята попытка выяснит, каким образом влияет наличие инфекционного агента на проницаемость ГЭБ при разных типах течения РС. В качестве показателей проницаемости ГЭБ были исследованы уровни альбумина и иммуноглобулина G в сыворотке крови и в ликворе. Как следует из полученных данных для PPT РС (табл. 3), присутствие инфекционного агента с высокой достоверностью ($p < 0,001$) влияет на показатели содержания альбумина и иммуноглобулина G в крови и в ликворе больных с PPT РС и на соответствующие коэффициенты.

Таблиця 3

Влияние инфекционного фактора на показатели содержания белков в крови и в ликворе при PPT РС ($m \pm M$)

Показатель	Инфекционный фактор		Статистическая значимость различий
	присутствует (n = 27)	отсутствует (n = 44)	
Альбумин сыворотки	29,95 ± 0,55	38,39 ± 0,73	$p < 0,001$
Альбумин ликвора	0,56 ± 0,02	0,28 ± 0,01	$p < 0,001$
Альбуминовый коэффициент	19,16 ± 0,94	7,65 ± 0,49	$p < 0,001$
IgG сыворотки	21,02 ± 0,44	14,92 ± 0,39	$p < 0,001$
IgG ликвора	0,93 ± 0,11	0,10 ± 0,02	$p < 0,001$
IgG коэффициент	2,06 ± 0,22	0,68 ± 0,08	$p < 0,001$

Влияние наличия инфекционных агентов на содержание альбуминов, иммуноглобулина G и коэффициентов альбумина и иммуноглобулина G было высоко достоверным ($p < 0,001$) у больных с ВПТ РС (табл. 4).

Таблиця 4

Влияние инфекционного фактора на показатели содержания белков в крови и в ликворе при ВПТ РС ($m \pm M$)

Показатель	Инфекционный фактор		Статистическая значимость различий
	присутствует (n = 23)	отсутствует (n = 26)	
Альбумин сыворотки	31,94 ± 0,37	37,70 ± 0,67	$p < 0,001$
Альбумин ликвора	0,45 ± 0,02	0,28 ± 0,01	$p < 0,001$
Альбуминовый коэффициент	14,29 ± 0,69	7,68 ± 0,45	$p < 0,001$
IgG сыворотки	18,34 ± 0,26	15,17 ± 0,56	$p < 0,001$
IgG ликвора	0,24 ± 0,05	0,05 ± 0,00	$p < 0,001$
IgG коэффициент	1,00 ± 0,17	0,44 ± 0,03	$p < 0,001$

У больных с ППТ РС наблюдалась в целом та же картина (табл. 5): на содержание альбумина в крови, иммуноглобулина G крови и ликвора инфекционные агенты оказывали достоверное влияние ($p < 0,01$); влияние на содержание альбуминов ликвора и альбуминовый коэффициент было высоко достоверным ($p < 0,001$). Статистически значимого влияния на иммуноглобулиновый коэффициент инфекционные агенты при ППТ РС не оказывали.

Таблиця 5

Влияние инфекционного фактора на показатели содержания белков в крови и в ликворе при ППТ РС ($m \pm M$)

Показатель	Инфекционный фактор		Статистическая значимость различий
	присутствует (n = 4)	отсутствует (n = 11)	
Альбумин сыворотки	32,65 ± 0,87	37,15 ± 0,64	$p < 0,01$
Альбумин ликвора	0,41 ± 0,02	0,27 ± 0,02	$p < 0,001$
Альбуминовый коэффициент	12,69 ± 0,85	7,26 ± 0,57	$p < 0,001$
IgG сыворотки	16,38 ± 2,07	10,48 ± 0,70	$p < 0,01$
IgG ликвора	0,12 ± 0,05	0,03 ± 0,00	$p < 0,01$
IgG коэффициент	0,55 ± 0,17	0,39 ± 0,03	—

Инфекционный фактор оказывает значительное влияние на ГЭБ, увеличивая его проницаемость, при всех типах течения болезни и на разных стадиях патологического процесса, что делает целесообразным проведение специфической противовирусной или антибактериальной терапии при верификации возбудителя. Наличие фармакорезистентных штаммов возбудителя делает прогноз заболевания неблагоприятным за счет постоянной антигенной стимуляции, а также прямого повреждающего действия инфекционных агентов на ЦНС. Инфекционный фактор, возможно, является одним из предикторов формирования прогрессивного течения болезни.

Список литературы

1. Волошина Н. П. Применение гевирана (ацикловира) в комплексном лечении пациентов с рассеянным склерозом / Н. П. Волошина, В. В. Василевский // Український вісник психоневрології. — 2004. — Т. 12, вип. 2(39). — С. 5—7.
2. Эпидемиологические исследования рассеянного склероза: методические рекомендации МЗ РФ № 2003/82 / [Гусев Е. И., Бойко А. Н., Завалишин И. А., и др.]. — М., 2003. — 80 с.
3. Кичерова О. А. Рассеянный склероз / Кичерова О. А., Рейхарт Л. И., Быченко С. М. — Тюмень: Сити-пресс, 2007. — 152 с.
4. Self reported stressful events and exacerbations in multiple sclerosis: prospective study / [Buljevac D, Hop WC, Reedecker W, et al.] // BMJ. — 2003, 20; 327: 646—652.
5. Christensen T. Human herpesviruses in MS / T. Christensen // Int. MS J. — 2007. — Vol. 14, № 2. — P. 41—47.
6. Flachenecker P. Epidemiology of neuroimmunological diseases / P. Flachenecker // J. Neurol. — 2006. Vol. 253 (Suppl.5). — P. 2—8.
7. Osmotic bloodbrain barrier opening to IgM monoclonal antibody in the rat / [Neuwelt E. A., Minna J., Frenkel E. et al.] // Am. J. Physiol. — 1986. — Vol. 250. — P. 875—883.
8. Soldan M. M. P. Heterogeneity of pathogenesis in multiple sclerosis: implications for promotion of remyelination / M. M. P. Soldan, M. Rodrigues // J. Infect. Dis. — 2002, 186 (Suppl. 2): 248—253.
9. Zassman H. Histopathology and the blood cerebrospinal fluid barrier in multiple sclerosis / Zassman H., Suchenek G., Ozowa K. // Ann. Neurol. — 1994. — Vol. 36, Suppl. 1. — P. 42—46.

Надійшла до редакції 10.01.2013 р.

Н. П. Волошина, В. В. Васильовський, М. Е. Черненко
 ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
 НАМН України» (м. Харків)

Вплив інфекційного фактору на стан гематоенцефалічного бар'єру у хворих на розсіяний склероз

Був досліджений ліквор 135 хворих на розсіяний склероз на наявність збудників нейротропних інфекцій, а також з метою уточнення впливу інфекційних агентів на проникність гематоенцефалічного бар'єру. Доведено, що наявність інфекційного фактору збільшує проникність гематоенцефалічного бар'єру при різних типах перебігу захворювання та може бути несприятливим прогностичним критерієм перебігу розсіяного склерозу. Верифікований інфекційний агент є підставою к проведенню специфічної терапії.

Ключові слова: розсіяний склероз, гематоенцефалічний бар'єр, інфекційний агент.

N. P. Voloshyna, V. V. Vasylovskiy, M. E. Chernenko
 State institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology
 of the NAMS of Ukraine" (Kharkiv)

Influence of infectious factor on the condition of blood-brain barrier in patients with multiple sclerosis

Was investigated liquor of 135 patients with multiple sclerosis on the presence of causative agents of neurophilic infections, and similarly with the purpose of clarification influence of pathogens on permeability of blood-brain barrier. It is well-proven that the presence of infectious factor increases permeability of blood-brain barrier at the different types of course of disease and can serve as the unfavorable prognostic criterion of course of multiple sclerosis. The verified pathogen is a founding of prescription of specific therapy.

Key words: multiple sclerosis, blood-brain barrier, infectious agent.

УДК 616.8-056.7:616.36:577.11

И. К. Волошин-Гапонов

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» (г. Харьков)

ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ ТАУ-ПРОТЕИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ

Цель исследования — изучение возможности использования тау-протеина как биологического маркера для определения времени и степени аксонального повреждения нервной системы у больных гепатоцеребральной дегенерацией (ГЦД). Результаты проведенных исследований показали, что у больных ГЦД в невропатологической стадии болезни имеется достоверное повышение содержания тау-протеина в сыворотке крови. Отмечена зависимость содержания тау-протеина от фазы, длительности и тяжести течения заболевания.

Ключевые слова: гепатоцеребральная дегенерация, тау-протеин, биологические маркеры, аксональное повреждение, диагноз

Гепатоцеребральная дегенерация (ГЦД), или болезнь Вильсона — Коновалова — тяжелое наследственное прогрессирующее заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которого лежит нарушение метаболизма меди. ГЦД характеризуется более чем 400 мутациями гена АТР7В, расположенного на длинном плече 13-й хромосомы. Ген АТР7В экспрессируется преимущественно клетками печени. Дефект же кодируемой им АТФ-азы приводит к тому, что свободные ионы меди после «переполнения» буферных систем печени начинают поступать в кровоток и избыточно накапливаются в головном мозге, особенно в его базальных ганглиях.[4—6, 15]

По мере накопления меди в структурах головного мозга преневрологическая стадия заболевания переходит в невропатологическую с развитием различных неврологических и психопатологических синдромов, а также колец Кайзера — Флейшера.

Согласно данным литературы и нашим наблюдениям, ГЦД встречается значительно чаще, чем диагностируется. Несмотря на длительную историю изучения этого заболевания, диагностика ГЦД запаздывает в среднем на 3—15 лет. Это объясняется выраженным

клиническим полиморфизмом, неспецифичностью основных клинических синдромов, а также тем, что широкий круг врачей, в том числе неврологов и психиатров, имеют недостаточную настороженность в отношении ГЦД. [2, 4, 7]

Неврологическая стадия заболевания ГЦД приобретает хронический ремиттирующий нейродегенеративный характер, в основе чего лежит нарушение метаболизма и изменение конформации клеточных белков с их последующим накоплением и агрегацией в определенных группах нейронов. К таким белкам, изменяющим структуру при нейродегенеративных заболеваниях, относится и тау-белок.

В многочисленных экспериментальных работах показано, что физиология и морфология нейрона во многом определяется архитектурой его цитоскелета. Тепловой тау-белок участвует в создании микротрубочек цитоскелета нейрона, регуляции роста аксонов и дендритов, а также принимает участие в проведении потенциала действия [10, 14].

Способность тау-протеина регулировать рост аксонов и дендритов зависит от уровня его фосфорилирования, что может играть и патологическую роль. В качестве физиологического эффекта нормально фосфорилированного тау-протеина является стимуляция роста нейрона, регуляция аксонального транспорта, управление динамикой сборки и поддержание стабильности микротрубочек. Гиперфосфорилирование этого белка манифестирует агрегацией с образованием токсичных олигомеров, выход его из микротрубочек с дальнейшей дезорганизацией последних, что в результате способствует апоптозу нейрона за счет развития гипоксии и оксидантного стресса. Последнее определяется тем, что в митохондриях, лишенных бесперебойной доставки по микротрубочкам субстратов окисления и кислорода, наступает разобщение дыхательной цепи.