

Враховуючи результати обстеження дітей із ЗПР, були вироблені більш індивідуальні програми як медикаментозної терапії, так і корекційного навчання. З урахуванням ступеня затримки розвитку та інших проявів застосовували різну частоту й інтенсивність лікування з призначенням ноотропних препаратів, регулювали частоту й інтенсивність розвиваючих занять із логопедом та психологом.

У даному дослідженні була показано доцільність застосування запропонованої клінічної шкали в неврологічній практиці. Шкала показала себе як простий, швидкий, діагностично коректний метод оцінки когнітивних порушень у дітей дошкільного віку, що особливо корисно в умовах масового поліклінічного прийому. Шкалу можна рекомендувати до застосування в практиці не тільки дитячого невролога, але й інших фахівців (педіатрів, реабілітологів та інших), що поліпшить раннє звертання батьків дітей з ЗПР до фахівців і поліпшить перебіг захворювання.

ТАНЦУРА Людмила Миколаївна, доктор медичних наук, завідувача відділом дитячої психоневрології та пароксизмальних станів Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків, e-mail: _tantsura@ukr.net

САЛО Сергій Володимирович, молодший науковий співробітник відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів ДУ «ІНПН НАМН України», e-mail: sergeysalo@ukr.net

Список літератури

1. Сухарева Г. Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста / Г. Е. Сухарева. Т. II. — М.: Медгиз, 1959.
2. Wechsler, D. Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence — Revised. — San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1989.
3. Емелина, Д. А. Задержки темпа психического развития у детей (обзор литературных данных) / Д. А. Емелина, И. В. Макаров // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. — 2011. — № 3. — С. 11—16.
4. Юрьева Л. Н. Динамика распространения психических и поведенческих расстройств в мире и в Украине / Л. Н. Юрьева // Медицинские исследования. — 2001. — Т. 1, вып. 1. — С. 32—33.
5. Задержки психического развития у детей и принципы их коррекции (обзор) / [Шумилина М. В., Скоромец А. П., Крюкова И. А. и др.] // Лечащий врач. — 2011. — № 5. — С. 53—57.
6. Клиническая детская неврология / под ред. А. С. Петрухина: руководство. — М.: ОАО «Изд-во Медицина», 2008. — 1088 с.
7. Shea S. E. Intellectual disability (mental retardation) / S. E. Shea // *Pediatr Rev.* — 2012 Mar; 33(3): 110—21.
8. Prevalence of pervasive developmental disorders. A review / [Lenoir P., Bodier C., Desombre H., et al.] // *Encephale.* — 2009 Feb; 35(1): 36—42. Epub 2008 Sep 23. Review. French.

Надійшла до редакції 27.08.2013 р.

TANTSURA Lyudmyla Mykolaivna, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of child psychoneurology and paroxysmal states of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, e-mail: _tantsura@ukr.net

SALO Sergiy Volodymyrovych, Junior Researcher of the Department of child psychoneurology and paroxysmal states of the SI "INPN of the NAMS of Ukraine", e-mail: sergeysalo@ukr.net

УДК 616.832-004.2-008.9-08

М. Е. Черненко

РОЛЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

М. Е. Черненко

РОЛЬ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРА ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ

М. Е. Chernenko

ROLE OF BLOOD-BRAIN BARRIER IN MULTIPLE SCLEROSIS

Была изучена проницаемость гематоэнцефалического барьера при разных типах течения рассеянного склероза, а также влияние на нее разных экзо-, и эндогенных факторов. Обследовано 135 больных с разными типами течения рассеянного склероза и на разных стадиях патологического процесса. Гематоэнцефалический барьер, являясь «мишенью» для клеток иммунной системы на начальных стадиях заболевания, в дальнейшем может определять стадию патологического процесса. Назначение адекватной своевременной терапии с учетом фактора проницаемости гематоэнцефалического барьера, возможно, влияет не только на стадию патологического процесса, но и на тип течения заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, гематоэнцефалический барьер, альбумин, иммуноглобулин G

Була вивчена проникність гематоенцефалічного бар'єра при різних типах перебігу розсіяного склерозу, а також вплив на неї різних екзо-, та ендогенних чинників. Досліджено 135 хворих з різними типами розсіяного склерозу та на різних стадіях патологічного процесу. Гематоенцефалічний бар'єр є «мішенню» для клітин імунної системи на початкових стадіях захворювання, у подальшому можуть визначати стадію патологічного процесу. Призначення адекватної своєчасної терапії з урахуванням фактора проникності гематоенцефалічного бар'єра, можливо, впливає не тільки на стадію патологічного процесу, але і на тип перебігу захворювання.

Ключові слова: розсіяний склероз, гематоенцефалічний бар'єр, альбумін, імуноглобулін G

Permeability of blood-brain barrier was studied at the different types of course of the multiple sclerosis, and also influence on it different exo-, and endogenous factors. It was investigated 135 patients with the different types of course of the multiple sclerosis and on the different stages of pathological process. Blood-brain barrier, being a "target" for the cages of the immune system on the initial stages of disease, in future can determine the stage of pathological process. Setting of adequate timely therapy taking into account the factor of permeability of blood-brain barrier, possibly, influences not only on the stage of pathological process but also on the type of course of disease.

Keywords: multiple sclerosis, blood-brain barrier, albumin, immunoglobulin G

Рассеянный склероз (РС) — наиболее распространенное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое становится причиной стойкой инвалидизации людей молодого возраста [1]. В последние годы данные, полученные с помощью морфологических, иммунологических и нейровизуализационных методов исследования, в значительной степени изменили традиционные представления о рассеянном склерозе как о заболевании ЦНС, имеющем ремиттирующее течение и приводящем к разрушению только миелина проводников головного и спинного мозга [2]. При РС происходит образование фокальных очагов, характеризующихся демиелинизацией, воспалением, аксональным повреждением и глиозом, а также диффузной аксональной дегенерацией в ЦНС [1]. В развитии патологического процесса при РС выделяют доклиническую (так называемый радиологически изолированный синдром) и клиническую (клинически изолированный синдром с последующим формированием определенного типа течения РС) фазы [3]. В патогенезе рассеянного склероза условно выделяют три стадии: активация Т-клеточного ответа, проникновение активированных Т-клеток через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и комплекс иммунопатологических процессов непосредственно в ЦНС [1, 4, 5, 14]. Одним из важных факторов патологического процесса, как на доклинической стадии, так и при клинически развернутом РС, является фактор проницаемости ГЭБ, являющегося физиологическим барьером между кровеносной системой и центральной нервной системой (ЦНС). Главная функция ГЭБ — поддержание гомеостаза мозга. ГЭБ защищает нервную ткань от циркулирующих в крови микроорганизмов, токсинов, клеточных и гуморальных факторов иммунной системы, которые при определенных условиях воспринимают ткань мозга как чужеродную. ГЭБ выполняет функцию высокоселективного фильтра, через который из кровеносного русла в мозг поступают питательные вещества, а в обратном направлении выводятся продукты жизнедеятельности нервной ткани [4, 5, 13].

Доказано, что ГЭБ обладает специфической проницаемостью для определенного вида молекул, которая практически обратно пропорциональна их молекулярной массе [6, 7]. Возможно, проницаемость ГЭБ зависит от таких особенностей, как жирорастворимость и ионизированность вещества, молекулярная масса и гидродинамический радиус (радиус Stokes-Einstein), способность к образованию комплексов с другими протеинами, гликопротеинами, липидами, неорганическими веществами, концентрация плазмы и плазмолиторный градиент [7].

Изучение протеиновой системы ликвора позволяет не только уточнить характер патологического процесса, но и оценить функциональное состояние ГЭБ [8, 9]. Индикатором проницаемости ГЭБ является альбумин (Alb). Это связано с тем, что синтез альбумина происходит только в печени и, в отличие от иммуноглобулина G (IgG), Alb не синтезируется интратекально. Проницаемость ГЭБ меняется при различных патологических процессах и под влиянием комплекса как экзогенных, так и эндогенных факторов [10, 12].

Вопрос состояния ГЭБ при рассеянном склерозе чрезвычайно важен в процессе получения интегрированного представления о механизмах возникновения и развития заболевания, условиях трансформации

благоприятного типа течения в злокачественный (прогрессирующий), а также, возможно, в объяснении случаев фармакорезистентных форм РС.

Было обследовано 135 человек (мужчин — 54, женщин — 81) разного возраста (от 18 до 67 лет), больных рассеянным склерозом (диагноз установлен в соответствии с критериями McDonald 2010 г.) с различными типами течения заболевания и на различных стадиях активности патологического процесса.

Распределение больных на группы было проведено по типу течения заболевания — больные с ремиттирующе-рецидивирующим (РРТ), вторично-прогрессирующим (ВПТ) и первично-прогрессирующим (ППТ) типами течения рассеянного склероза (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных рассеянным склерозом

| Параметр | Тип течения РС | | |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | РРТ (n = 71) | ВПТ (n = 49) | ППТ (n = 15) |
| Возраст, лет | 35,97 ± 0,93 | 41,18 ± 1,40 | 42,20 ± 2,59 |
| Пол: мужчины/женщины, % | 40,85/59,15 | 36,73/63,27 | 46,67/53,33 |
| Длительность заболевания, лет | 8,81 ± 0,74 | 14,67 ± 1,09 | 8,75 ± 1,27 |
| Шкала EDSS, баллы | 2,89 ± 0,13 | 6,13 ± 0,15 | 6,77 ± 0,36 |

Одним из наиболее значимых эндогенных факторов, влияющих на проницаемость ГЭБ, является уровень матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), которая вырабатывается Т-лимфоцитами и влияет на процессы ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса [11].

Наибольшие значения ММП-9 наблюдались в группе больных с РРТ на стадии обострения заболевания (381,54 ± 22,19). На стадии ремиссии уровень ММП-9 находился в пределах нормы и составлял 122,05 ± 7,82. На стадиях активности заболевания при ВПТ и ППТ были получены повышенные уровни ММП-9: 169,98 ± 15,64 и 147,03 ± 6,78 соответственно (табл. 2).

Полученные данные подтверждают, что воспалительные реакции при ВПТ более выражены, чем при ППТ, при котором ведущую роль играют процессы нейродегенерации. При анализе уровня ММП-9 на стадиях стабилизации были получены более высокие уровни при ППТ (121,96 ± 10,90), чем при ВПТ (114,64 ± 8,43). Это может быть объяснено достаточно большой разницей в количестве больных в группах — в группе ППТ на стадии стабилизации в три раза меньше больных по сравнению с группой на стадии стабилизации ВПТ.

Таблица 2

Уровень ММП-9 в зависимости от типа течения и стадии болезни

| Тип течения | Стадия болезни | Количество больных (n) | Уровень ММП-9 (m ± M) |
|-------------|------------------|------------------------|-----------------------|
| РРТ | обострение | 26 | 381,54 ± 22,19 |
| | ремиссия | 45 | 122,05 ± 7,82 |
| ВПТ | прогрессирование | 28 | 169,98 ± 15,64 |
| | стабилизация | 21 | 114,64 ± 8,43 |
| ППТ | прогрессирование | 8 | 147,03 ± 6,78 |
| | стабилизация | 7 | 121,96 ± 10,90 |

При изучении зависимости между уровнем ММП-9 и показателями проницаемости ГЭБ была выявлена (табл. 3) обратная высоко достоверная корреляция между альбумином сыворотки крови и уровнем матричной металлопротеиназы ($r = -0,751; p < 0,001$) и обратная статистически значимая корреляция между альбумином сыворотки крови и ММП-9 при ВПТ РС ($r = -0,229; p < 0,05$). Статистически значимых взаимосвязей между альбумином крови и ММП-9 при ППТ РС выявлено не было. Между содержанием альбумина в ликворе и уровнем ММП-9 при РРТ и ВПТ РС были выявлены прямые корреляции, высоко достоверные при РРТ РС и достоверные при ВПТ РС ($r = 0,868; p < 0,001$ и $r = 0,449; p < 0,01$). При ППТ РС статистически значи-

мой корреляции между альбумином ликвора и содержанием ММП-9 в сыворотке крови выявлено не было. При оценке взаимосвязи альбуминового коэффициента и содержания ММП-9 была выявлена высоко достоверная прямая корреляция у группы РРТ РС ($r = 0,886; p < 0,001$) и достоверная прямая корреляция в группе ВПТ РС ($r = 0,411; p < 0,01$). В группе ППТ статистически значимой корреляции выявлено не было.

На всех этапах изучения проблемы рассеянного склероза интерес к возможному участию инфекционного агента, как этиологического фактора и/или как фактора, влияющего на течение процесса, прослеживается постоянно. Однако окончательный ответ на этот вопрос в настоящее время не найден [15].

Таблица 3

Зависимость между уровнем ММП-9 и показателями проницаемости ГЭБ (r)

| Показатели | Тип течения РС | | |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| | РРТ (n = 71) | ВПТ (n = 49) | ППТ (n = 15) |
| Корреляция альбумин сыворотки крови — уровень ММП-9 | -0,751* | -0,299*** | -0,362 |
| Корреляция альбумин ликвора — уровень ММП-9 | 0,868* | 0,449** | 0,343 |
| Корреляция альбуминовый коэффициент — уровень металлопротеиназы | 0,886* | 0,411** | 0,366 |
| Корреляция IgG сыворотки крови — уровень металлопротеиназы | 0,778* | 0,413** | 0,592*** |
| Корреляция IgG ликвора — уровень металлопротеиназы | 0,853* | 0,123 | 0,375 |
| Корреляция иммуноглобулиновый коэффициент — уровень металлопротеиназы | 0,762* | 0,143 | 0,143 |

Примечание. Статистическая значимость различий: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,05$

Присутствие инфекционного агента с высокой достоверностью ($p < 0,001$) влияет на показатели содержания альбумина и иммуноглобулина G в крови и в ликворе больных с РРТ РС и на соответствующие коэффициенты (табл. 4). Влияние инфекционных агентов на содержание альбуминов, иммуноглобулина G и коэффициентов альбумина и иммуноглобулина G было высоко достоверным у больных с ВПТ РС ($p < 0,001$).

У больных с ППТ 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 также достоверным ($p < 0,001$). Статистически значимого влияния на иммуноглобулиновый коэффициент инфекционные агенты при ППТ РС не оказывали.

Таблица 4

Влияние инфекционного фактора на состояние ГЭБ

| Показатель | Тип течения/наличие инфекционного фактора (ИФ) | | | | | |
|---------------------|--|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
| | РРТ | | ВПТ | | ППТ | |
| | Позитивный ИФ | Негативный ИФ | Позитивный ИФ | Негативный ИФ | Позитивный ИФ | Негативный ИФ |
| Alb сыворотки (г/л) | 29,95 ± 0,55* | 38,39 ± 0,73* | 31,94 ± 0,37* | 37,70 ± 0,67* | 32,65 ± 0,87** | 37,15 ± 0,64** |
| Alb ликвора (г/л) | 0,56 ± 0,02* | 0,28 ± 0,01* | 0,45 ± 0,02* | 0,28 ± 0,01* | 0,41 ± 0,02* | 0,27 ± 0,02* |
| Alb коэффициент | 19,16 ± 0,94* | 7,65 ± 0,49* | 14,29 ± 0,69* | 7,68 ± 0,45* | 12,69 ± 0,85* | 7,26 ± 0,57* |
| IgG сыворотки (г/л) | 21,02 ± 0,44* | 14,92 ± 0,39* | 18,34 ± 0,26* | 15,17 ± 0,56* | 16,38 ± 2,07** | 10,48 ± 0,70** |
| IgG ликвора (г/л) | 0,93 ± 0,11* | 0,10 ± 0,02* | 0,24 ± 0,05* | 0,05 ± 0,00* | 0,12 ± 0,05** | 0,03 ± 0,00** |
| IgG коэффициент | 2,06 ± 0,22* | 0,68 ± 0,08* | 1,00 ± 0,17* | 0,44 ± 0,03* | 0,55 ± 0,17 | 0,39 ± 0,03 |

Примечание. Статистическая значимость различий: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$

Известно, что во всех популяциях у женщин РС встречается несколько чаще, начинается в среднем на 1—2 года раньше, но у мужчин выше вероятность развития неблагоприятного первично-прогредиентного течения РС [14]. Нами была предпринята попытка выявить гендерные особенности функционирования ГЭБ.

Полученные данные содержания альбумина, иммуноглобулина G в крови и в ликворе, а также их коэффициенты больных РС представлены в таблице 5. Статистически достоверных гендерных различий в по-

казателях проницаемости ГЭБ у больных с РРТ РС и ППТ РС выявлено не было.

У больных с ВПТ РС статистически значимое различие между мужчинами и женщинами было определено только в случае оценки иммуноглобулинового коэффициента, по всем остальным параметрам гендерных различий выявлено не было (см. табл. 5).

Можно сделать вывод, что на проницаемость ГЭБ при различных типах течения заболевания пол пациента влияния не оказывает.

Таблиця 5

Содержание альбумина, иммуноглобулина G в крови и в ликворе в зависимости от пола больных РС

| Показатель | Тип течения РС/ пол больного | | | | | |
|--------------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| | РРТ | | ВПТ | | ППТ | |
| | мужской (n = 29) | женский (n = 42) | мужской (n = 18) | женский (n = 31) | мужской (n = 7) | женский (n = 8) |
| Альбумин сыворотки | 35,76 ± 1,12 | 34,78 ± 0,89 | 35,81 ± 0,89 | 34,52 ± 0,74 | 37,00 ± 1,02 | 35,04 ± 1,00 |
| Альбумин ликвора | 0,37 ± 0,03 | 0,40 ± 0,03 | 0,33 ± 0,02 | 0,38 ± 0,02 | 0,29 ± 0,03 | 0,32 ± 0,03 |
| Альбуминовый коэффициент | 11,37 ± 1,32 | 12,48 ± 1,04 | 9,61 ± 0,95 | 11,46 ± 0,80 | 7,87 ± 0,97 | 9,45 ± 1,21 |
| IgG сыворотки | 16,90 ± 0,78 | 17,47 ± 0,56 | 15,78 ± 0,66 | 17,16 ± 0,48 | 11,87 ± 1,65 | 12,21 ± 1,29 |
| IgG ликвора | 0,41 ± 0,11 | 0,42 ± 0,08 | 0,08 ± 0,02 | 0,18 ± 0,04 | 0,05 ± 0,02 | 0,06 ± 0,02 |
| IgG коэффициент | 1,14 ± 0,19 | 1,25 ± 0,17 | 0,45 ± 0,04* | 0,85 ± 0,13* | 0,45 ± 0,08 | 0,41 ± 0,07 |

Примечание. Статистическая значимость различий: * — $p < 0,05$

Была выявлена взаимосвязь между длительностью течения заболевания и показателями проницаемости ГЭБ (табл. 6). Выявлена достоверная обратная связь между иммуноглобулином G ликвора и длительностью

течения заболевания ($r = -0,805$; $p < 0,001$). Подобная зависимость может свидетельствовать об истощении интратекального синтеза иммуноглобулинов G с увеличением времени заболевания.

Таблиця 6

Связь между показателями проницаемости ГЭБ и длительностью течения заболевания (r)

| Показатели | Тип течения РС | | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| | РРТ (n = 71) | ВПТ (n = 49) | ППТ (n = 15) |
| Альбумин сыворотки крови — длительность течения болезни | -0,054 | -0,163 | 0,394 |
| Альбумин ликвора — длительность течения болезни | 0,005 | -0,035 | -0,273 |
| Альбуминовый коэффициент — длительность течения болезни | -0,007 | 0,039 | -0,290 |
| IgG сыворотки крови — длительность течения болезни | -0,026 | 0,075 | -0,805* |
| IgG ликвора — длительность течения болезни | -0,165 | 0,152 | -0,493 |
| Имуноглобулиновый коэффициент — длительность течения болезни | -0,153 | 0,154 | -0,280 |

Примечание. Статистическая значимость различий: * — $p < 0,001$

Проанализирована взаимосвязь между возрастом и проницаемостью ГЭБ. Ни в одной из групп больных не было выявлено статистически значимой зависимости между возрастом и проницаемостью ГЭБ (табл. 7).

Таблиця 7

Связь между возрастом и проницаемостью ГЭБ (r)

| Показатели | Тип течения РС | | |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| | РРТ (n = 71) | ВПТ (n = 49) | ППТ (n = 15) |
| Альбумин сыворотки крови — возраст | -0,080 | 0,062 | 0,018 |
| Альбумин ликвора — возраст | 0,000 | -0,057 | -0,107 |
| Альбуминовый коэффициент — возраст | 0,012 | -0,079 | -0,116 |
| IgG сыворотки крови — возраст | 0,103 | -0,021 | -0,174 |
| IgG ликвора — возраст | 0,016 | -0,083 | -0,103 |
| Имуноглобулиновый коэффициент — возраст | 0,057 | 0,033 | 0,014 |

На «активных» стадиях патологического процесса — обострения и прогрессирования заболевания — наблюдалось снижение уровня альбумина в сыворотке крови при РРТ РС ($28,77 \pm 0,70$) и нормальные значения — на стадиях прогрессирования при ВПТ и ППТ РС (табл. 8).

Коэффициент Фишера — Снедекора (F), характеризующий степень влияния стадии заболевания на

содержание альбумина, составил $97,68$ ($p < 0,001$), в то время как при расчете влияния типа течения заболевания на содержание альбумина $F = 11,94$ ($p < 0,001$). Таким образом, стадия заболевания оказывает значительно большее влияние на проницаемость ГЭБ по сравнению с типом течения заболевания.

Нарушения проницаемости ГЭБ при РРТ РС, при котором доминируют воспалительные процессы, более выражены по сравнению с ВПТ и ППТ РС. Содержание иммуноглобулина G на стадиях обострения и прогрессирования заболевания было повышенным до $1,03 \pm 0,06$ при РРТ РС, $0,22 \pm 0,03$ — при ВПТ РС и $0,07 \pm 0,02$ при ППТ РС.

При расчете коэффициента F влияния стадии заболевания на содержание иммуноглобулина G $F = 9,158$, $p < 0,0017$. Коэффициент влияния типа течения заболевания — $9,468$, $p < 0,001$.

Таким образом, можно сделать вывод, что на содержание иммуноглобулина G в крови и в ликворе достоверно влияет как стадия, так и тип течения заболевания. Определение иммуноглобулина G в ликворе может быть использовано при верификации диагноза Рассеянный склероз на разных стадиях заболевания и при разных типах течения.

Был проведен анализ взаимосвязи состояния ГЭБ и степени инвалидизации по шкале EDSS (табл. 9).

Таблиця 8

Уровень альбумина и иммуноглобулина G в крови и ликворе в зависимости от типа течения и стадии болезни

| Показатели | Тип течения/стадия болезни | | | | | |
|-------------------|----------------------------|--------------|------------------|--------------|------------------|--------------|
| | РРТ | | ВПТ | | ППТ | |
| | Обострение | Ремиссия | Прогрессирование | Стабилизация | Прогрессирование | Стабилизация |
| Alb крови (г/л) | 28,77 ± 0,70 | 38,88 ± 0,68 | 33,74 ± 0,57 | 37,73 ± 0,54 | 32,95 ± 0,74 | 38,49 ± 0,72 |
| Alb ликвора (г/л) | 0,58 ± 0,02 | 0,28 ± 0,03 | 0,42 ± 0,02 | 0,28 ± 0,01 | 0,36 ± 0,02 | 0,25 ± 0,03 |
| Alb коэффициент | 20,20 ± 0,80 | 7,31 ± 0,79 | 13,17 ± 0,62 | 7,60 ± 0,64 | 10,66 ± 0,79 | 6,48 ± 0,76 |
| IgG крови (г/л) | 21,42 ± 0,46 | 14,82 ± 0,45 | 18,36 ± 0,39 | 14,38 ± 0,40 | 14,38 ± 0,99 | 9,40 ± 0,97 |
| IgG ликвора (г/л) | 1,03 ± 0,06 | 0,06 ± 0,07 | 0,22 ± 0,03 | 0,04 ± 0,03 | 0,07 ± 0,02 | 0,02 ± 0,04 |
| IgG коэффициент | 2,34 ± 0,13 | 0,55 ± 0,11 | 0,94 ± 0,09 | 0,38 ± 0,07 | 0,43 ± 0,05 | 0,43 ± 0,06 |

Таблиця 9

Взаимосвязи между баллом инвалидизации по шкале EDSS и показателями проницаемости ГЭБ (r)

| Показатели | Тип течения РС | | |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| | РРТ (n = 71) | ВПТ (n = 49) | ППТ (n = 15) |
| Корреляция альбумин сыворотки крови — балл инвалидизации (EDSS) | -0,525* | -0,120 | 0,014 |
| Корреляция альбумин ликвора — балл инвалидизации (EDSS) | 0,492* | -0,086 | 0,111 |
| Корреляция альбуминовый коэффициент — балл инвалидизации (EDSS) | 0,500* | -0,022 | 0,093 |
| Корреляция IgG сыворотки крови — балл инвалидизации (EDSS) | 0,458* | 0,183 | 0,067 |
| Корреляция IgG ликвора — балл инвалидизации (EDSS) | 0,417* | 0,088 | 0,209 |
| Корреляция иммуноглобулиновый коэффициент — балл инвалидизации (EDSS) | 0,406* | -0,033 | 0,179 |

Примечание. Статистическая значимость различий: * — p < 0,001

При анализе корреляций между показателями проницаемости ГЭБ и баллом инвалидизации у больных с РРТ РС были получены данные с высокой степенью достоверности. Обратная корреляция с высокой достоверностью была установлена между содержанием альбумина в сыворотке крови и баллом EDSS (r = -0,525; p < 0,001). Между содержанием альбумина, альбуминовым коэффициентом в ликворе и баллом EDSS была определена прямая корреляция с высокой достоверностью (r = 0,492; p < 0,001 и r = 0,500; p < 0,001 соответственно). Были установлены прямые корреляции с высокой достоверностью между содержанием иммуноглобулина G в крови, в ликворе, иммуноглобулиновым коэффициентом и баллом по шкале EDSS (r = 0,458; p < 0,001, r = 0,417; p < 0,001 и r = 0,406; p < 0,001 соответственно).

В группах с прогрессивными типами течения РС статистически значимых корреляций между показателями проницаемости ГЭБ и баллом EDSS выявлено не было. Это, очевидно, объясняется тем, что при РРТ РС более выражен аутоиммунный воспалительный процесс, при нарастании активности которого на стадиях обострения заболевания увеличивается проницае-

мость ГЭБ, возрастает выраженность воспалительных изменений в ЦНС, что влечет за собой увеличение степени выраженности инвалидизации. При прогрессивных типах течения РС степень инвалидизации пациентов во многом обусловлена аутоиммунными нейродегенеративными компонентами заболевания, при которых проницаемость ГЭБ имеет меньшее значение.

Всем больным было проведено МРТ-исследование головного мозга на томографе с мощностью магнитного поля 1,5 Т с внутривенным контрастным усилением. Полученные данные (табл. 10) свидетельствуют, что наибольшее количество активных очагов наблюдалось на «активных» стадиях патологического процесса — обострении или прогрессировании РС. На стадиях стабилизации при прогрессивных типах течения «острых» очагов выявлено не было. Наличие активных очагов на стадии клинической ремиссии РРТ РС, возможно, объясняется наличием «ножниц» между МР-томографической картиной заболевания и клиникой, когда на фоне клинического благополучия сохраняется субклиническая активность воспалительного процесса, сопровождающаяся нарушением проницаемости ГЭБ.

Таблиця 10

Количество активных очагов в зависимости от стадии течения заболевания

| Показатель | Тип течения, стадия | | | | | |
|----------------------------|------------------------|----------------------|------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| | РРТ | | ВПТ | | ППТ | |
| | Обострение (n = 26) | Ремиссия (n = 45) | Прогрессирование (n = 28) | Стабилизация (n = 21) | Прогрессирование (n = 8) | Стабилизация (n = 7) |
| Количество активных очагов | 4,96 ± 0,36* | 0,02 ± 0,02* | 1,00 ± 0,15* | 0,00 ± 0,00* | 0,25 ± 0,16* | 0,00 ± 0,00* |

Примечание. Статистическая значимость различий: * — p < 0,001

В настоящее время все большее внимание уделяется доклинической стадии РС и вопросам возможной профилактики развития этого заболевания [3]. Особое место занимает «немая» стадия заболевания, когда имеются только лишь МР-томографические признаки демиелинизирующего поражения ЦНС без клинических проявлений — радиологически изолированный синдром. На этой стадии невролог может оказаться в затруднительном положении в отношении тактики ведения такого больного. Изучение динамики состояния ГЭБ на стадии радиологически изолированного синдрома, возможно, позволит прогнозировать развитие клинически изолированного синдрома и РС. В дальнейшем, по мере развития болезни, мониторинг показателей проницаемости ГЭБ может оказать помощь в выборе тактики лечения. Для РС характерно наличие своеобразных «ножниц» между клиническими и МР-томографическими данными, когда на фоне клинического благополучия наблюдается нейровизуализационная активность процесса и наоборот. Выбор тактики терапии в ряде случаев является предметом дискуссии. Дальнейшее изучение особенностей проницаемости ГЭБ на разных стадиях заболевания может оказать помощь в выборе адекватной терапии и, возможно, в профилактике развития неблагоприятных типов течения РС.

Состояние ГЭБ, зависящее от степени активности иммунопатологического процесса, формирующегося в периферической крови на начальных стадиях патогенеза РС, в дальнейшем может становиться основополагающим в выраженности поражения структур центральной нервной системы, определять стадию патологического процесса и характеризовать тип течения заболевания.

Определение уровня ММР-9 может служить дополнительным критерием наличия обострения заболевания и функционального состояния ГЭБ.

Хроническая персистирующая инфекция является своеобразным маркером нарушения функционирования иммунной системы. Кроме того инфекционные агенты могут оказывать как прямое повреждающее действие на структуру ЦНС, так и опосредованное, через антигенную стимуляцию. В любом случае, при верификации инфекционного агента целесообразно проведение курса специфической терапии.

Комплексная оценка состояния ГЭБ позволяет своевременно корректировать назначенную патогенетическую терапию. При превалировании нейродегенеративных процессов над воспалительными назначение препаратов группы интерферонов представляется менее целесообразным.

Список литературы

1. Multiple sclerosis / [Noseworthy J. H., Lucchinetti C., Rodriguez M., Weinshenker B. G.] // *N. Engl. J. Med.* — 2000; 343: 938—52.
2. Гусев Е. И. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения / Е. И. Гусев, А. Н. Бойко. — М.: Губернская медицина, 2001. — 101 с.
3. Paty D. W. Multiple sclerosis / D. W. Paty, G. C. Ebers. — Philadelphia: F. A. Davis Company, 1998.
4. Dhib-Jalbut S. Pathogenesis of myelin/oligodendrocyte damage in multiple sclerosis / S. Dhib-Jalbut // *Neurology.* — 2007. — Vol. 68 (Suppl. 3). — P. S22—31.
5. Hawkins B. T. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease / B. T. Hawkins, T. P. Davis // *Pharmacol. Rev.* — 2005. — № 57. — С. 173—185.
6. Alcohol consumption and blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction in man / [J. Kornhuber, C. H. Kaiserauer, A. W. Kornhuber et al.] // *Neuroscience Letters.* — 2003. — Vol. 79. — P. 218—222.
7. Farrell C. L. Normal and abnormal development of the blood-brain barrier / C. L. Farrell, W. Risau // *Microsc. Res. Tech.* — 2006. — Vol. 27 (6). — P. 495—506.
8. Protein analyses in cerebrospinal fluid. Influence of concentration gradients for proteins on cerebrospinal fluid/serum albumin ratio / [K. Blennow, P. Fredman, A. Wallin et al.] // *European Neurology.* — 2008. — Vol. 33. — P. 126—128.
9. Reiber H. External quality assessment in clinical neurochemistry: survey of analysis for cerebrospinal fluid (CSF) proteins based on CSF/serum quotients / H. Reiber // *Clinical Chemistry.* — 2005. — Vol. 41. — P. 256—263.
10. Thompson E. J. The CSF Proteins: A Biochemical Approach / E. J. Thompson. — Amsterdam: Elsevier, 2005. — P. 541.
11. Matrix metalloproteinases and diseases of the CNS / [Yong V. W., Krekoski C. A., Forsyth P. A. et al.] // *Trends Neurosci.* — 1998. — Vol. 21. — P. 75—80.
12. Бровченко М. С. Нейроімунні взаємозв'язки при ішемічних ураженнях головного мозку / М. С. Бровченко, С. С. Бичкова // *Український неврологічний журнал.* — 2007. — № 1. — С. 26—29.
13. Царенко С. В. Нейрореаніматологія. Інтенсивна терапія черепно-мозгової травми / С. В. Царенко — [2-е изд., исправленное]. — М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2006. — 352 с.
14. Волошина Н. П. Гендерные особенности преморбидного анамнеза и дебютов при прогрессивных типах течения рассеянного склероза / [Волошина Н. П., Негреба Т. В., Терещенко Л. П. и др.] // *Український вісник психоневрології.* — 2011. — Т. 19, вип. 2 (67). — С. 13—16.
15. Волошина Н. П. Применение гевирана (ацикловира) в комплексном лечении пациентов с рассеянным склерозом / Н. П. Волошина, В. В. Васильевский // *Там само.* — 2004. — Т. 12, вып. 2 (39). — С. 5—7.

Надійшла до редакції 23.07.2013 р.

ЧЕРНЕНКО Максим Евгеньевич, научный сотрудник отдела нейроинфекций и рассеянного склероза Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков, e-mail: mchernenko78@mail.ru

CHERNENKO Maksym Evgenievich, Researcher of the Department of neuroinfections and multiple sclerosis of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, e-mail: mchernenko78@mail.ru