

СИСТЕМНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Проф. И. А. ГРИГОРОВА

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

В обзоре представлены основные положения концепции, подтверждающей системные нарушения при рассеянном склерозе. Уделено внимание нарушениям иммунной, вегетативной, сосудистой систем, состоянию гематоэнцефалического барьера и коморбидным заболеваниям у больных с рассеянным склерозом.

Ключевые слова: рассеянный склероз, иммунная, автономная, сосудистая системы, гематоэнцефалический барьер, коморбидные состояния.

Во всем мире одним из наиболее распространенных аутоиммунно-демиелинизирующе-дегенеративных заболеваний нервной системы у лиц молодого возраста является рассеянный склероз (РС). Изучение различных аспектов РС представляет собой важную медико-социальную проблему в связи с его непрерывным ростом, инвалидизацией лиц молодого возраста, отсутствием единого взгляда на лечение [1–6]. В последнее время получила определенное развитие проблема патогенеза РС, исследователи подчеркивают не только многоочаговый характер процесса, происходящего при данном заболевании в центральной и периферической нервных системах, а и вовлечение в него различных систем, органов на тканевом, структурном и ультраструктурном уровнях [7–12]. В ряде исследований убедительно доказана ведущая роль иммунологических реакций в патогенезе, диагностике и лечении РС. Иммунный дисбаланс при данном заболевании характеризуется нарушением неспецифических факторов защиты, клеточного и гуморального иммунитета с образованием аутоантител, иммунных комплексов с нарушением равновесия между различными звеньями иммуногенеза, в том числе равновесия между активностью комплемента и антителообразованием [13–16]. Очень важным является изучение иммунологических данных параллельно с клиническими, магниторезонансно-томографическими показателями, типом течения РС для индивидуального подхода к его лечению.

РС — мультифакторное заболевание, в инициации которого огромную роль играют вирусные инфекции, генетическая предрасположенность. Так, известны эпидемиологические вспышки РС, а также связь дебюта или обострения заболевания с вирусной инфекцией, идентификацией антигенов вируса и противовирусных антител у больных РС [17, 18].

Многие авторы предполагают такую последовательность в возникновении каскада аутоиммунного ответа: антиген (вирусная инфекция, суперантиген, поврежденный миелин), прони-

мая в периферическую кровь, фагоцитируется макрофагами, которые презентуют его на своей поверхности в составе рецепторов главного комплекса гистосовместимости (HLA). Именно структура HLA-молекул вызывает аутоиммунный ответ на миелиновые антигены. На этой начальной патогенетической фазе антиген распознается Т-хелперными лимфоцитами, среди которых различают две субстанции: CD4-хелперы, которые секретируют провоспалительные цитокины, и CD8-хелперы. Антиген в составе HLA-комплекса распознается CD8-лимфоцитами, основная функция которых — торможение аутоиммунного процесса на его начальных стадиях у больных РС. Вследствие дисбаланса в иммунной системе этот процесс нарушается, происходит трансформация CD8-лимфоцитов супрессоров-индукторов на цитотоксические CD8-лимфоциты супрессоры-эффекторы. Они, в свою очередь, усиливают продукцию цитокинов — универсальных посредников межклеточного взаимодействия в иммунной системе [19–21].

При клинико-инструментально-иммунологическом обследовании у всех больных с РС выявлена активность иммунопатологических реакций, которая была более выражена при прогрессивном типе течения заболевания, о чем свидетельствовало выраженное повышение активированных лимфоцитов с фенотипом CD25. У больных с ремиттирующим типом течения РС отмечена повышенная экспрессия маркера рецептора апоптоза (CD25), что свидетельствует о готовности иммунной системы к апоптотичному снижению активированных клеток, что можно считать реакцией компенсации со стороны иммунной системы.

При ремиттирующем характере РС установлена позитивная корреляционная связь между Т-лимфоцитами-хелперами (индукторами (CD4)) и В-лимфоцитами (CD20) при высоком показателе уровня IgG. Это свидетельствует об активации гуморального звена иммунитета, направленного на угнетение суперактивной цитотоксичности, что можно рассматривать в качестве благоприятного

признака. В отличие от ремиттирующего, при прогрессивном типе течения РС такая корреляция отсутствует, что свидетельствует об активации деструктивных цитотоксических реакций с крайне низким или вообще нулевым подключением гуморального иммунитета. Это, очевидно, в какой-то мере может объяснить отсутствие ремиссии у данного контингента больных.

При ремиттирующем типе течения РС установлена как экспрессия, так и достаточная активация рецепторов апоптоза. Об этом свидетельствует повышение главного комплекса гистосовместимости HLA-DR (активированных клеток с фенотипом HLA в сыворотке крови) и CD25 (уровень экспрессии рецепторов к интерлейкину-2). Эти данные свидетельствуют о готовности к апоптозу аутореактивных иммунных клеток, что можно считать реакцией компенсации. Поскольку при прогрессивном типе течения заболевания нет корреляции между маркерами рецептора апоптоза с клетками, являющимися его потенциальными носителями, при этом практически отсутствует защитное действие апоптоза. При ремиттирующем типе течения РС авторами обнаружена корреляция между количеством очагов размерами до 10 мм, количеством Т-лимфоцитов-хелперов (индукторов CD4) и содержанием активированных клеток (HLA-DR) в сыворотке крови, что указывает на постоянную поточную поликлональную активацию иммунокомпетентных клеток. Это приводит как к увеличению размеров очагов демиелинизации, так и к появлению новых очагов, что объясняет, по-видимому, развитие вторично-ремиттирующего типа течения заболевания.

У больных с прогрессивным типом течения РС связь между описанными иммунологическими показателями отсутствует, что, очевидно, объясняется переходом на качественно новый уровень патологического процесса, связанного с полисистемным характером заболевания, при котором выраженные нарушения метаболизма выходят на первый план, а первично развившиеся иммунологические реакции — на второй [22, 23]. Это свидетельствует о значительной вариабельности и непрерывности иммунопатологического процесса при РС.

Исследователи указывают на необходимость тщательного изучения динамики клинко-МРТ-иммунных показателей даже у лиц с ремиттирующим типом течения РС при назначении превентивной терапии (ПИТЕРС) [24–26].

Каскад рассмотренных иммунных изменений вызывает повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В настоящее время признана бесспорной связь между нейроиммунными процессами и состоянием ГЭБ. Сохранение постоянства среды мозга обеспечивается двумя системами барьеров: неспецифической, к которой принадлежит ГЭБ, и специфической — иммунным мозговым барьером [27, 28]. «Иммунным барьером мозга» считаются три системы клеток, которые отлича-

ются как морфологически, так и функционально. Первая система представлена лимфоидными клетками цереброспинальной жидкости (Т-, В-клетки и их субпопуляции, моноциты и макрофаги), вторая — клетками нервной ткани (макроглия, астрациты, олигодендроциты); третья — гуморальными факторами, пептидами, медиаторами, цитокинами [29]. Вследствие повреждения ГЭБ аутореактивные Т-лимфоциты с CD4-фенотипом к антигену основного белка миелина (ОБМ), а также противоллипидного протеина или миелолипоолигодендроцитарного гликопротеина проникают в центральную нервную систему из периферической крови. В свою очередь, в мозговой ткани они реактивируются цитотоксичными Т-лимфоцитами. При этом увеличивается синтез провоспалительных цитокинов — гамма-интерферона, некротического фактора — альфа опухоли (TNF α) лимфотоксина, интерлейкинов (IL): IL-1, IL2, IL1, IL-12, IL-15, аутоантител протеиназ, хемокинов, свободных радикалов, оксида азота (NO) и одновременно снижается синтез противовоспалительных цитокинов — IL-4, IL-10, бета-интерферона. Считается, что взаимодействие NO со свободными кислородными радикалами и другими продуктами липидной перекисидации способствует образованию токсических для нервной системы веществ, которые, в свою очередь, при взаимодействии с глутаматными рецепторами вызывают агрессивную нейротоксичность (эксайтотоксичность). Это приводит к еще более глубоким нарушениям структур ГЭБ, к повышению его проницаемости, что способствует дополнительной активации В-клеток и всех остальных составляющих гуморального иммунитета, системы комплемента и моноцитарно-макрофагального взаимодействия [30–32].

Замечено, что при РС воспалительные очаги расположены прежде всего периваскулярно, особенно возле венозных синусов, что, с одной стороны, усугубляет показатели церебральной гемодинамики (особенно с увеличением возраста больных и длительности заболевания) [33], а с другой — способствует быстро развивающейся воспалительной реакции с деструкцией миелина и аксональным повреждением. Токсические продукты, образовавшиеся при распаде миелина, поддерживают процесс сенсibilизации. Это способствует развитию не только аутоиммунно-демиелинизирующих, а и нейродегенеративных процессов, что подтверждают современные методы нейровизуализации, биохимии и клинко-психодиагностические шкалы. Поэтому сложные взаимосвязи между иммунопатологическими и нейродегенеративными процессами лежат в основе не только разнообразных клинических форм, типов течения РС, но и в какой-то мере способствуют возникновению полиорганной недостаточности и частому развитию коморбидных состояний.

С иммунной системой анатомически и функционально связана автономная. Так, при РС

выявлено нарушение автономной регуляции в зависимости от пола, возраста, фазы развития неврологической симптоматики. У больных РС с возрастом удлиняются кардиоинтервалы, снижаются показатели их вариабельности (BPC) с напряжением регуляторных механизмов, прежде всего с активностью подкорковых симпатических центров. Гендерные различия характеризуются большей длительностью сердечного цикла, выраженностью BPC, более высоким тонусом сегментарного звена обоих отделов автономной нервной системы у мужчин по сравнению с женщинами, что подтверждается вегетативными пробами. При этом нарастание неврологического дефицита сопровождается более выраженной вагусной активностью, напряжением и степенью синхронизации регуляторных механизмов и значением периода максимальной напряженности высококачественного диапазона. В фазе стабилизации на высоте клинического улучшения отмечаются увеличение парасимпатического влияния и уменьшение степени синхронизации регуляторных механизмов, а также относительная активность подкорковых парасимпатических центров [26, 34]. Дисрегуляцией автономной нервной системы можно объяснить особенности нарушения цикла «сон — бодрствование» у больных с разными типами течения РС. По данным спектрального и когерентного анализа электроэнцефалографических изменений электрической активности мозга в период дневного бодрствования и ночного сна нарушение активности десинхронизирующих и синхронизирующих

систем мозга с развитием тормозных процессов днем и активностью ночью обусловлено нарушением корково-подкорковых, внутрикортикальных и межкортикальных взаимоотношений у пациентов с РС. Отмечено, что у 61,5% больных с ремиттирующим типом течения и у 68,4% пациентов с РС и прогрессивным типом течения наблюдается активация симпатoadrenalовой системы (повышение частоты сердечных сокращений и увеличение BPC как в дневное, так и в ночное время) [35, 36]. Возникшую диссомию также можно отнести к коморбидным состояниям при РС.

Безусловно, коморбидные состояния, наблюдающиеся у больных с РС, зависят от слаженности вегетативно-трофических функций нервной системы, типа питания (особенно недостатка витамина D), региона проживания, экологических вредностей, стресса, пола, беременности, количества родов, генетической предрасположенности и частоты использования агрессивных методов лечения [37–39]. Среди наиболее частых соматических заболеваний при РС встречаются нарушения функций желудочно-кишечного тракта: желудка, поджелудочной железы, почек, печени, сердца, органов дыхания, костно-мышечной системы и соединительной ткани, эндокринной системы [40–42], что еще раз подчеркивает тезис о том, что РС — это системное заболевание. Все ранее изложенное необходимо учитывать при ведении больных с РС на разных этапах заболевания, что будет способствовать улучшению его течения, прогноза и качества жизни пациентов.

Список литературы

1. Дзяк А. А. Рассеянный склероз: актуальные вопросы эпидемиологии и этиопатогенеза / А. А. Дзяк // *НейроNews*.— 2013.— № 4.— С. 27–34.
2. Проблема патології нервової системи в Україні та стан вітчизняної неврологічної служби на межі десятиріччя / М. К. Хобзей, М. О. Зінченко, М. В. Голубчиков, Т. С. Міщенко // *Здоров'я України*.— 2010.— № 3 (14).— С. 3–4.
3. Распространенность рассеянного склероза в мире / Э. Б. Пажигова, С. М. Карпов, П. П. Шевченко, Н. И. Бурнус // *Международ. журн. экспериментального образования*.— 2014.— № 1.— С. 78–82.
4. Шмидт Т. Е. Рассеянный склероз / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Лахно.— М.: Медресс-информ, 2010.— 272 с.
5. Bezzini D. Multiple sclerosis epidemiology in Europe / D. Bezzini, M. A. Battaglia // *Advances in Experimental Medicine and Biology*.— 2017.— Vol. 958.— P. 141–159.
6. Ochi H. Demyelination diseases in Asia / H. Ochi, K. Fujihara // *Current Opinion in Neurology*.— 2016.— Vol. 29, issue 3.— P. 222–228.
7. Сепехри Нур Сепиде. Клинико-неврологические и магнитно-резонансно-томографические особенности клинически изолированного синдрома / Сепиде Сепехри Нур // *Укр. науково-практичний молодіжний журн.*— 2012.— № 4.— С. 65–68.
8. Мяловицкая Е. А. Клинически изолированный синдром: клинико-инструментальная характеристика, прогноз трансформации в рассеянный склероз / Е. А. Мяловицкая, Т. А. Кобысь, Сепиде Сепехри Нур // *Сімейна медицина*.— 2012.— № 4.— С. 79–84.
9. Criste G. Axonal loss in multiple sclerosis: causes and mechanisms / G. Criste, B. Trapp, R. Dutta // *Hand book of clinical neurology*.— 2014.— Vol. 122.— P. 101–113.
10. Kutzelnigg A. Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases / A. Kutzelnigg, H. Lassmann // *Handbook of clinical neurology*.— 2014.— Vol. 122.— P. 15–58.
11. Lubetzki C. Demyelination in multiple sclerosis / C. Lubetzki, B. Stankoff // *Handbook of clinical neurology*.— 2014.— Vol. 122.— P. 89–99.
12. Trapp B. D. Multiple sclerosis an immune or neurodegenerative disorder / B. D. Trapp, K. A. Nave // *Ann. rev. of neurosci.*— 2008.— Vol. 31.— P. 247–269.
13. Вінничук С. М. Лікарєві про розсіяний склероз / С. М. Вінничук // *Нова медицина*.— 2001.— № 2.— С. 20–29.
14. Завалишин И. А. Современные возможности патогенетического лечения рассеянного склероза / И. А. Завалишин // *Лечение нервных болезней*.— 2001.— № 2.— С. 2–6.
15. Негрич Т. І. Діагностична та прогностична роль здат-

- ності моноядерних лімфоцитів периферійної крові продукувати оксид азоту при розсіяному склерозі / Т. І. Негрич // Лікарська справа.— 2003.— № 3.— С. 52–56.
16. Фракціонування ДНК моноядерних клітин периферійної крові хворих на РС як відображення цитодеструктивних процесів при розсіяному склерозі / Т. І. Негрич, Р. С. Стойка, П. Г. Скочій, О. Я. Панчишин // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.— 2004.— № 1.— С. 68–72.
 17. The epimagic role of viruses in multiple sclerosis: molecular mimicry or disturbed immune surveillance? / J. Geginal, M. Paroni, M. Pagani [et al.] // Trends in Immunology.— 2017.— Vol. 38, issue 7.— P. 498–512.
 18. *Virtanen J. O.* Viruses and multiple sclerosis / J. O. Virtanen, S. Jacobson // CNS Neurological Disorders Drug Targets.— 2012.— Vol. 12, Iss. 5.— P. 528–544.
 19. Cytotoxic CD4+T Cells Drive Multiple Sclerosis Progression / L. M. Peeters, M. Vanheusden, V. Somers [et al.] // Frontiers in Immunology.— 2017.— Vol. 8.— Article. 1160.
 20. *Пивнева Т. А.* Механізми демієлінізації при розсіяному склерозі / Т. А. Пивнева // Нейрофізіологія.— 2009.— Т. 41, № 1.— С. 429–237.
 21. *Broux B.* Which immune cells matter? The immunopathogenesis of multiple sclerosis / B. Broux, P. Stinissen, N. Hellings // Crit. Rev. Immunology.— 2013.— Vol. 33, issue 4.— P. 283–306.
 22. *Пелехова О. Л.* Клинико-иммунологические показатели при рассеянном склерозе / О. Л. Пелехова // Укр. вісн. психоневрології.— 2003.— Т. 11, вип. 1 (34).— С. 63–66.
 23. *Яворская В. А.* Иммунопатологические различия при ремиттирующем и прогрессивном типах течения рассеянного склероза / В. А. Яворская, О. Л. Пелехова // Укр. вісн. психоневрології.— 2003.— Т. 11, вип. 4 (37).— С. 6–39.
 24. *Коляда Т. І.* Порівняльна характеристика імунного статусу при різних типах перебігу розсіяного склерозу / Т. І. Коляда, М. П. Волошина, Т. В. Негреба // Укр. вісн. психоневрології.— 2004.— № 12.— С. 88–94.
 25. *Соколова Л. І.* Сучасні аспекти імунопатогенезу розсіяного склерозу та терапії бетаференом / Л. І. Соколова, М. І. Лісяний // Нова медицина.— 2002.— № 2.— С. 40–43.
 26. *Воробьев К. П.* Зависимость характеристик variability ритма сердца при рассеянном склерозе от возраста, половой принадлежности и тяжести состояния / К. П. Воробьев, Ю. Н. Сорокин // Укр. мед. часопис.— 2006.— № 2.— С. 89–94.
 27. *Мазейлис М. Я.* Современные представления о гематоэнцефалическом барьере: нейрофизиологические и нейрохимические аспекты / М. Я. Майзелис // Журн. высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова.— 1986.— Т. 36, вып. 4.— С. 611–626.
 28. *Волошина Н. П.* Влияние инфекционного фактора на состояние гематоэнцефалического барьера у больных рассеянным склерозом / Н. П. Волошина, В. В. Васильевский, М. Е. Черненко // Укр. вісн. психоневрології.— 2013.— Т. 21, вип. 1 (74).— С. 5–6.
 29. Гематоэнцефалический барьер открыт / Н. Гольдштейн, Р. Гольдштейн, Д. Тертеров [и др.] // Биохимия.— 2012.— Т. 77, вып. 5.— С. 525–532.
 30. *Antel J.* Multiple sclerosis and neuroglia / J. Antel, D. Arnold.— N. Y.: Oxford Univ. Publ., 2005.— P. 489–500.
 31. Nitric oxide synthase expression and enzymatic activity in multiple sclerosis / H. Broholm, B. Andersen, B. Wanscher [et al.] // Acta neurolog. Scand.— 2004.— Vol. 109, issue 4.— P. 261–269.
 32. White matter astrocytes, axonal energy metabolism and axonal degeneration in multiple sclerosis / M. Cambron, M. D'Haeseleer, G. Laureys [et al.] // J. of cerebral blood flow and metabolism.— 2012.— Vol. 32, Iss. 3.— P. 413–424.
 33. *Мищенко Т. С.* Состояние церебральной гемодинамики у больных рассеянным склерозом / Т. С. Мищенко, А. В. Линская, И. К. Гапонов // Міжнарод. неврологічний журн.— 2010.— № 4 (34).— С. 24–29.
 34. *Сорокин Ю. Н.* Характеристика вегетативной регуляции в динамике развития клинической картины при рассеянном склерозе / Ю. Н. Сорокин // Международ. неврологический журн.— 2009.— № 6.— С. 69–72.
 35. *Сухоруков В. В.* Особливості функціонування неспецифічних регуляторних систем головного мозку при розсіяному склерозі / В. В. Сухоруков // Міжнарод. неврологічний журн.— 2015.— № 2 (72).— С. 169–175.
 36. *Сухоруков В. В.* Особенности церебрального электрогенеза у больных рассеянным склерозом / В. В. Сухоруков // Експериментальна і клінічна медицина.— 2015.— № 3 (68).— С. 107–114.
 37. *Соколова Л. І.* Ретроспективний аналіз дебюту і можливих факторів ризику виникнення розсіяного склерозу у пацієнтів різного віку / Л. І. Соколова, М. М. Сепіханова // Матеріали 12-го з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства, 5–7 вересня 2013 р., Київ.— К., 2013.— С. 178.
 38. *Оринчак Л. Б.* Зміни концентрації вітаміну D у сироватці крові хворих на розсіяний склероз залежно від клінічних характеристик захворювання / Л. Б. Оринчак // Укр. неврологічний журн.— 2013.— № 4 (29).— С. 53–57.
 39. *Негрич Т. І.* Особливості перебігу розсіяного склерозу у жінок залежно від народження дітей / Т. І. Негрич, Л. Б. Оринчак // Міжнарод. неврологічний журн.— 2005.— № 5 (75).— С. 45–52.
 40. *Бельская Г. Н.* Характеристика дисфункции желудочно-кишечного тракта при рассеянном склерозе / Г. Н. Бельская, Е. И. Лузанова, С. Б. Степанова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.— 2014.— № 11.— С. 80.
 41. *Чуприна Г. М.* Кардіоваскулярна коморбідність у хворих з розсіяним склерозом і розповсюдженість та особливості впливу на перебіг захворювання / Г. М. Чуприна // Ліки України.— 2015.— № 2 (23).— С. 61–63.
 42. *Гичка К. М.* Характеристика коморбідних захворювань у пацієнтів із розсіяним склерозом залежно від його дебюту / К. М. Гичка // Міжнар. неврологічний журн.— 2018.— № 2 (96).— С. 63–67.

СИСТЕМНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

І. А. ГРИГОРОВА

В огляді подано основні положення концепції, що підтверджує системні порушення при розсіяному склерозі. Прیدілено увагу порушенням імунної, вегетативної, судинної систем, стану гематоенцефалічного бар'єру та коморбідним захворюванням у хворих на розсіяний склероз.

Ключові слова: розсіяний склероз, імунна, автономна, судинна системи, гематоенцефалічний бар'єр, коморбідні стани.

SYSTEMIC DISORDERS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

I. A. HRYHOROVA

The review presents the main provisions of the concept confirming systemic disorders in multiple sclerosis. Attention is paid to disorders of the immune, autonomic, vascular systems, the state of the blood-brain barrier and comorbid diseases in multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, immune, autonomic, vascular systems, blood-brain barrier, comorbid states.

Поступила 16.07.2018