

УДК 616-832-004.2-055-078.33-092(470.53-25)

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

*Т.В. Байдина<sup>1\*</sup>, Е.М. Куклина<sup>2</sup>, Т.Н. Трушников<sup>1,3</sup>, Ю.А. Пичкалева<sup>1</sup>,  
Н.В. Сурсыкова<sup>1</sup>, И.Ю. Данченко<sup>3</sup>, Е.Л. Медведева<sup>4</sup>, А.В. Фотеева<sup>5</sup>*

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера,

<sup>2</sup>Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН, г. Пермь,

<sup>3</sup>Центр рассеянного склероза, г. Пермь,

<sup>4</sup>Городская клиническая больница № 4, г. Пермь,

<sup>5</sup>ООО «Парма Клиникал», г. Пермь, Россия

## PATHOGENETIC AND CLINICAL PECULIARITIES OF DISSEMINATED SCLEROSIS

*T.V. Baidina<sup>1\*</sup>, E.M. Kuklina<sup>2</sup>, T.N. Trushnikova<sup>1,3</sup>, Yu.A. Pichkaleva<sup>1</sup>,  
N.V. Sursyakova<sup>1</sup>, I.Yu. Danchenko<sup>3</sup>, E.L. Medvedeva<sup>4</sup>, A.V. Foteeva<sup>5</sup>*

<sup>1</sup>Perm State Medical University named after E.A. Wagner,

<sup>2</sup>Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of RAS Ural Branch, Perm,

<sup>3</sup>Center of Dissaminated Sclerosis, Perm,

<sup>4</sup>City Clinical Hospital № 4, Perm,

<sup>5</sup>Parma Clinic Ltd, Perm, Russian Federation

**Цель.** Изучение структуры гендера, особенностей синдрома усталости и депрессивных расстройств у пациентов с рассеянным склерозом; определение цитокинового статуса, состояния нейротрофических механизмов, серотонинэргической системы и системы семафорина Sema4D (CD100) при изучаемом заболевании.

**Материалы и методы.** Обследованы пациенты с достоверным диагнозом рассеянного склероза согласно критериям МакДональда 2010 г. с ремитирующим типом течения заболевания. Использованы клинический метод, психометрическое тестирование, метод иммуноферментного анализа, иммунологический метод.

**Результаты.** В процессе течения рассеянного склероза гендер пациентов смещается в сторону феминности. Усталость и эмоциональные расстройства являются неотъемлемыми симптомами заболевания. Нейрохимия рассеянного склероза характеризуется серотонинэргической недостаточностью и дефицитностью нейротрофических механизмов, воспалительный процесс не стихает в фазу клинической ремиссии, а в формировании иммунопатологических реакций участвует система семафорина.

---

© Байдина Т.В., Куклина Е.М., Трушников Т.Н., Пичкалева Ю.А., Сурсыкова Н.В., Данченко И.Ю., Медведева Е.Л., Фотеева А.В., 2016

тел. 8 (912) 481-26-40

e-mail: tatiana\_baidina@mail.ru

[Байдина Т.В. (контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии им. В.П. Первушина; Куклина Е.М. – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник; Трушников Т.Н. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии им. В.П. Первушина, заведующая; Пичкалева Ю.А. – аспирант кафедры неврологии им. В.П. Первушина; Сурсыкова Н.В. – аспирант кафедры неврологии им. В.П. Первушина; Данченко И.Ю. – кандидат медицинских наук, невролог; Медведева Е.Л. – кандидат медицинских наук, невролог; Фотеева А.В. – кандидат медицинских наук].

**Выводы.** Клинические и патогенетические характеристики рассеянного склероза дополнены новыми данными, которые могут стать предметом следующих исследований.

**Ключевые слова.** Гендер, усталость, рассеянный склероз, цитокины, нейротрофический фактор, серотонин, семафорин.

**Aim.** The aim of the study was to investigate the gender structure, peculiarities of fatigue syndrome and depressive disorders in patients with disseminated sclerosis (DS); to determine the cytokine status and neurotrophic mechanism, serotonergic, semaphorin Sema4 (CD100) statuses of the above mentioned disease.

**Materials and methods.** Patients with a reliable diagnosis of disseminated sclerosis were examined according to McDonald 2010 criteria with remittent type of disease course. Clinical method, psychometric testing, immune-enzyme analysis, immunological methods were used.

**Results.** In process of disseminated sclerosis, patients' gender shifts to femininity. Fatigue and emotional disorders are inseparable symptoms of this disease. Neurochemistry of disseminated sclerosis is characterized by serotonergic insufficiency and deficiency of neurotrophic mechanisms; inflammatory process does not stop in the phase of clinical remission, but semaphorin system is participating in formation of immunopathological reactions.

**Conclusions.** Clinical and pathogenetic characteristics of disseminated sclerosis are supplemented by new data, which can be the targets of new therapeutic strategies.

**Key words.** Gender, fatigue, disseminated sclerosis, cytokines, neurotrophic factor, serotonin, semaphorin.

---

### ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – заболевание, различные аспекты которого активно изучаются. Однако многие вопросы, касающиеся его патогенеза, клинических особенностей и лечения, остаются нерешенными, вследствие чего болезнь остается неизлечимым, инвалидизирующим процессом. Вследствие этого актуальным представляется изучение нейрохимических [2, 4], иммунопатологических [3, 5] аспектов болезни в их сопряженности с клиническими проявлениями РС [1] для определения новых терапевтических мишеней. Нуждаются также в разработке вопросы эффективности и переносимости уже имеющихся лекарственных препаратов, используемых для лечения РС.

*Целью исследования* явилось изучение структуры гендера, особенностей синдрома усталости и депрессивных расстройств у пациентов с РС; определение цитокинового статуса, состояния нейротрофических механизмов, серотонинэргической системы и системы семафорина Sema4D (CD100) при изучаемом заболевании.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основную группу исследования составили пациенты с достоверным диагнозом рассеянного склероза (РС) согласно пересмотренным критериям МакДональда 2010 г. с ремиттирующим типом течения заболевания. Диагноз РС был подтвержден магнитно-резонансной томографией головного мозга на томографе мощностью 1,5 Тесла. Группу сравнения составили здоровые испытуемые. Пациентам с РС была проведена оценка уровня инвалидизации по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale). Психометрическое тестирование включало следующие шкалы: шкала MSIS-29 (Multiple Sclerosis Impact Scale) для оценки влияния заболевания на физическое и психическое состояние, опросник FAMS (Functional Assessment of Multiple Sclerosis, функциональная оценка РС) для оценки качества жизни. Тестирование когнитивных функций включало слуховой тест на сложение в заданном темпе PASAT-3 (Paced Auditory Serial Addition Test). Для оценки синдрома усталости

были использованы шкала оценки выраженности утомляемости (Fatigue Severity Scale – FSS), шкала оценки влияния утомляемости на разные сферы жизни пациента (Fatigue Impact Scale – FIS). Оценка диссомнических нарушений проводилась при помощи Эпвортской шкалы сонливости (Epworth sleepiness scale – ESS). Выраженность депрессии оценивалась по шкале Бека, реактивной и личностной тревоги – по тесту Спилбергера. Гендер пациентов был определен при помощи полоролевого опросника Сандры Бэм. Количественное определение серотонина, мозгового нейротрофического фактора (BDNF), интерлейкина 4 (ИЛ-4), интерферона-гамма (ИФН- $\gamma$ ), фактора некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке венозной крови проводилось иммуноферментным анализом с применением стандартного набора реактивов ELISA и ЗАО «Вектор-Бест». Методом иммуноферментного анализа определен также тромбоцитарный серотонин и уровень растворимого семафорина. Оценивали экспрессию Sema4D (CD100) Т-лимфоцитов *ex vivo* и рецептора Sema4D – CD72 – на В-лимфоцитах (CD19<sup>+</sup> клетках).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Описательные характеристики количественных признаков представлены в виде медианы с верхней и нижней квартилью. Сравнительный анализ данных в двух независимых группах выполнен с использованием *U*-критерия Манна–Уитни. При сравнении частот бинарных качественных признаков в двух независимых группах применены критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. При сравнении двух зависимых групп использован критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ произведен с использованием рангового коэффициента Спирмена (*R*). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При значении *p* меньше 0,01 производили указание в формате *p* = 0,000.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гендерные особенности были изучены у 84 пациентов с РС. Обследованные в основном были фемининного и андрогинного гендерных типов. У данных гендеров при сравнении с больными других типов подтверждены худшее качество физического функционирования ( $R = -0,23$ ,  $p = 0,04$ ), меньшая активность ( $R = 0,25$ ,  $p = 0,02$ ) и более выраженная инвалидизация ( $R = 0,24$ ,  $p = 0,03$ ), особенно по пирамидной и корковой системам. Давность дебюта и степень инвалидизации коррелировали с индексом Сандры Бэм. Таким образом, возрастание длительности РС и тяжести заболевания приводит к отклонению гендера в сторону увеличения числа женственных характеристик.

Особенности синдрома усталости анализировались по результатам психометрического тестирования 66 пациентов, которое выявило синдром усталости более чем у половины обследованных (по шкале MFIS – у 53 %, по шкале FSS – у 38 %) – у 57,6 % больных. Среднее значение усталости по MFIS у больных РС составило 39,5 (24–53) балла, что существенно ( $p = 0,001$ ) превысило контрольное значение (12; 8–26 баллов), по шкале FSS – 39,5 (23–55) (в контрольной группе – 16; 15–26 баллов,  $p = 0,000$ ). При одинаковой частоте встречаемости у мужчин и женщин синдром усталости у женщин был более выражен. Установлена прямая корреляционная связь синдрома усталости с возрастом больных ( $R = 0,47$ ,  $p = 0,000$ ) и длительностью заболевания ( $R = 0,43$ ,  $p = 0,000$ ). Нарастание неврологического дефицита сопровождалось увеличением выраженности усталости по шкалам MFIS ( $R = 0,43$ ,  $p = 0,000$ ) и FSS ( $R = 0,28$ ,  $p = 0,024$ ). Анализ связи синдрома усталости с выраженностью нарушений различных функций нервной системы, оцененных по EDSS, показал, что усталость ассоциируется с пирамидными ( $R = 0,41$ ,  $p = 0,000$ ), координаторными

( $R = 0,28$ ,  $p = 0,025$ ), тазовыми ( $R = 0,45$ ,  $p = 0,000$ ) симптомами и когнитивными ( $R = 0,47$ ,  $p = 0,000$ ) расстройствами. Выявлена прямая корреляционная связь между усталостью и эмоциональными нарушениями (с депрессией –  $R = 0,76$ ,  $p = 0,000$ ; с реактивной тревогой –  $R = 0,50$ ,  $p = 0,000$ ; с личностной тревогой –  $R = 0,67$ ,  $p = 0,000$ ).

Анализ результатов исследования эмоционального состояния 287 больных РС показал, что при этом заболевании имеются аффективные нарушения в виде депрессии и тревоги, развивающиеся на фоне особенностей личностного реагирования и часто имеющие субклинический, маскированный характер. Выраженность их зависит от пола, возраста, образования, социальной занятости больных, а также от особенностей заболевания – длительности, тяжести, типа течения, наличия и выраженности основных неврологических синдромов. Анализ связи психометрических параметров с выраженностью нарушений различных функций нервной системы, оцененных по EDSS, показал, что тревожно-депрессивные расстройства ассоциируются с пирамидными, координаторными, тазовыми симптомами. Такая связь кажется закономерной, так как именно эти симптомы максимально влияют на качество жизни больных, ограничивая их функциональные возможности.

Содержание серотонина в сыворотке крови определено у 71 больного РС. Средняя концентрация этого нейромедиатора у пациентов с РС ( $210,11 \pm 134,19$  нг/мл) была достоверно ( $p = 0,014$ ) ниже, чем в группе контроля. Дефицит гуморального серотонина был характерен для обоих полов и для всех возрастных групп, но более отчетливое его снижение произошло в возрастной группе старше 50 лет ( $56,1 \pm 47,0$  нг/мл). Это может свидетельствовать как о нарастающих изменениях в веществе головного мозга (увеличение количества и размеров очагов и общей площади атрофии в процессе забо-

левания), так и об истощении физиологической активности серотонинэргической системы с возрастом. Свидетельством продолжающихся и нарастающих изменений в серотонинэргической системе, выраженных уже при легкой степени тяжести заболевания (содержание серотонина в сыворотке крови  $209,3 \pm 132,6$ ;  $p = 0,044$ ), является то, что серотонин был особенно низким при тяжелом течении заболевания ( $57,51 \pm 40,7$  нг/мл;  $p = 0,001$ ;  $p = 0,033$  и  $p = 0,023$ ) при сравнении с контролем и разными степенями тяжести соответственно. При корреляционном анализе выявлена обратная связь сывороточного серотонина с балльной оценкой зрительных расстройств по EDSS ( $R = -0,25$ ;  $p = 0,037$ ). У пациентов со зрительными, тазовыми расстройствами и спастичностью гуморальный серотонин был ниже, чем у больных без патологии этих систем. Проведено сопоставление серотонина и выраженности эмоциональных нарушений у больных РС. Установлено, что у пациентов с низким его содержанием в крови ( $< 50$  нг/мл) тревожные расстройства выражены сильнее.

Концентрация серотонина в тромбоцитах определена у 60 больных РС, среднее ее значение составило  $206,1$  ( $124-334,6$ ) нг/ $10^9$ , что было достоверно ( $p = 0,000$ ) ниже, чем в группе контроля ( $641,7$ ;  $611,5-712,9$  нг/ $10^9$ ). Анализ концентрации серотонина в крови больных не выявил различий между мужчинами ( $150,2$ ;  $115,3-335,1$  нг/ $10^9$ ) и женщинами ( $230,9$ ;  $135,5-334,6$  нг/ $10^9$ ) по этому признаку ( $p = 0,230$ ). Содержание серотонина в тромбоците у больных РС не зависело от возраста ( $R = -0,14$ ,  $p = 0,257$ ) и продолжительности заболевания ( $R = -0,04$ ,  $p = 0,748$ ). По содержанию серотонина в тромбоците пациенты были разделены на две группы: с низкими значениями серотонина  $\leq 100$  нг/ $10^9$  (первая группа) и с содержанием тромбоцитарного серотонина  $>100$  нг/ $10^9$  (вторая). В первой группе усталость по FSS была достоверно ( $p = 0,046$ ) выше, чем во второй

(средний балл по FSS 53; 45–59 и 37; 19–53 соответственно). Выявленная взаимосвязь дефицитарности серотонинэргической системы с синдромом усталости демонстрирует роль данного нейротрансмиттера в патогенезе и симптомообразовании этого тяжелого клинического проявления заболевания.

Уровень противо- и провоспалительных цитокинов определен у 39 больных РС. Среднее значение ИЛ-4 у пациентов было ниже, чем в группе сравнения ( $0,21 \pm 0,50$  пг/мл,  $p = 0,001$ ). Низкие его значения отмечены как в фазу ремиссии ( $0,27 \pm 0,62$  пг/мл,  $p = 0,002$ ), так в фазу обострения ( $0,13 \pm 0,20$  пг/мл,  $p = 0,004$ ) заболевания. Значения провоспалительных цитокинов у больных РС были выше (ИФН- $\gamma$  –  $4,3 \pm 2,79$  пг/мл,  $p = 0,003$ , ФНО- $\alpha$  –  $1,38 \pm 2,57$  пг/мл,  $p = 0,003$ ), чем в группе сравнения. Это повышение отмечено в обе фазы патологического процесса: при ремиссии (ИФН- $\gamma$  –  $3,87 \pm 2,91$  пг/мл,  $p = 0,05$ , ФНО- $\alpha$  –  $0,93 \pm 0,46$  пг/мл,  $p = 0,02$ ) и при обострении ( $5,53 \pm 2,39$  пг/мл,  $p = 0,000$  и  $3,04 \pm 5,02$  пг/мл,  $p = 0,001$  соответственно). Сравнительный анализ цитокинового статуса у больных с ремитирующим РС в различные фазы патологического процесса показал, что уровни провоспалительных цитокинов в фазу обострения ( $p = 0,048$ ,  $p = 0,02$ ) выше, чем в период ремиссии заболевания.

Определена концентрация BDNF в сыворотке крови у 82 пациентов с РС. Индивидуальные значения этого показателя колебались в диапазоне от 0,64 до 34,88 нг/мл, его среднее значение составило 14,68 нг/мл (7,14–21,95) при контрольном – 27,79 нг/мл. Исследуемый параметр не зависел от возраста пациентов ( $R = 0,05$ ,  $p = 0,64$ ) и их возраста в начале заболевания ( $R = 0,13$ ,  $p = 0,25$ ). Не выявлено взаимосвязи содержания BDNF и таких характеристик болезни, как скорость прогрессирования ( $R = -0,08$ ,  $p = 0,48$ ) и длительность РС ( $R = -0,08$ ,  $p = 0,47$ ). Не обнаружено достоверной связи BDNF с количеством очагов на МРТ в режиме T1

( $R = -0,03$ ,  $p = 0,89$ ), в режиме T2 ( $R = 0,16$ ,  $p = 0,55$ ), а также с количеством очагов, накапливающих контрастное вещество ( $R = 0,13$ ,  $p = 0,60$ ). Проведенный корреляционный анализ выявил обратную связь стволовых функций ( $R = 0,23$ ,  $p = 0,039$ ) и амбулаторного индекса ( $R = 0,26$ ,  $p = 0,016$ ) с содержанием BDNF в сыворотке крови: чем хуже были стволовые функции и ходьба (выше балл), тем ниже концентрация BDNF.

Изучение экспрессии мембранной и растворимой формы семафорина Sema4D/CD100 у 76 пациентов с РС показало, что как в стадию ремиссии, так и в стадию обострения этого заболевания имеется повышенный уровень экспрессии семафорина Sema4D/CD100 на мембране Т-лимфоцитов при оценке *ex vivo*, а также более интенсивное отщепление этой молекулы от мембраны в случае активации клеток в культуре. Уровень растворимого семафорина (sSema4D) повышен в плазме крови у пациентов с РС и растет в условиях, моделирующих иммунный ответ (при активации клеток в 18-часовой клеточной культуре). Кроме того, у таких больных снижена экспрессия рецептора для Sema4D/CD100, CD72, на мембране В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup> клеток), что, учитывая негативную роль молекулы CD72 в активации В-клеток, может быть одним из механизмов их гиперактивации при данной патологии. Sema4D/CD72-зависимый сигнал задействован в контроле продукции цитокинов В-лимфоцитами, индуцируя у пациентов с РС синтез провоспалительных цитокинов и препятствуя синтезу противовоспалительных цитокинов. Уровень экспрессии мембранной формы семафорина Sema4D/CD100 ассоциирован со значением FS2 стволовых функций, а концентрация растворимого семафорина в плазме крови имеет обратную корреляцию с продолжительностью заболевания у больных с РС в стадии ремиссии и прямую – с количеством контрастируемых очагов в головном мозге у таких пациентов в стадии обострения болезни.

## Выводы

Известные клинические данные о рассеянном склерозе могут быть дополнены новыми характеристиками: заболевание характеризуется не только численным преобладанием женщин, но и высокой распространенностью гендерных типов с превосходством фемининных черт или равной долей маскулинных и фемининных характеристик среди больных обоих полов. Выраженность фемининности возрастает с увеличением продолжительности заболевания и усилением неврологического дефицита.

Один из тяжелых симптомов заболевания – усталость, которая при РС является самостоятельным (первичным) симптомом. Усталость более выражена у женщин, ее проявления усиливаются при увеличении длительности и тяжести рассеянного склероза и ассоциируются с наличием и выраженностью пирамидных, координаторных и тазовых симптомов. Имеющиеся у пациентов с рассеянным склерозом аффективные расстройства часто носят маскированный характер. Особого внимания требуют больные старших возрастных групп с исходно более высокими значениями показателей тревоги и депрессии, с выраженным неврологическим дефицитом.

Одной из нейрохимических особенностей рассеянного склероза является сниженная концентрация гуморального и тромбоцитарного серотонина, которая ассоциируется с рядом клинических характеристик заболевания – усталостью, эмоциональными нарушениями, выраженностью зрительных, тазовых симптомов и спастичностью. Дефицитность серотонинэргической системы, таким образом, участвует в механизмах симптомообразования рассеянного склероза.

Исследование цитокинового профиля пациентов с рассеянным склерозом подтверждает известные данные о том, что воспалительный ответ при этом заболевании

опосредован преобладанием Тх1-ответа на фоне недостаточной активности Тх2-клеточного звена и дополняет их представлением о продолжении воспалительных реакций в фазу клинической ремиссии.

У больных рассеянным склерозом имеется нейротрофическая несостоятельность, которая сопряжена с неблагоприятным течением заболевания.

В качестве одного из вероятных звеньев иммунопатологии РС можно рассматривать белковые молекулы семафорины и их рецепторы

## Библиографический список

1. Акинцева Ю.В., Трушниковая Т.Н., Байдина Т.В. Влияние синдрома усталости на качество жизни больных с рассеянным склерозом. Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева 2010; 42 (1): 132.
2. Байдина Т.В., Акинцева Ю.В., Трушниковая Т.Н. Тромбоцитарный серотонин при рассеянном склерозе и его связь с синдромом усталости. Нейрохимия 2013; 30 (3): 254.
3. Куклина Е.М., Байдина Т.В., Данченко И.Ю., Некрасова И.В. Семафорин Sema4D в иммунной системе при рассеянном склерозе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2014; 157 (2): 198–201.
4. Трушниковая Т.Н., Медведева Е.Л., Байдина Т.В., Данилова М.А. Мозговой и цилиарный нейротрофические факторы у больных рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014; 114 (10–2): 33–36.
5. Трушниковая Т.Н., Байдина Т.В., Данченко И.Ю., Куклина Е.М., Некрасова И.В. Экспрессия семафорина CD100 на лимфоцитах периферической крови пациентов с ремитирующим течением рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013; 113 (10–2): 47–51.

Материал поступил в редакцию 23.05.2016