

УДК 616.832-004.2-091.818.1-074(470.53-25)

ПРОАПОПТОТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

А.В. Желнин

*Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница,
Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия*

PROAPOPTOTIC MARKERS IN DISSEMINATED SCLEROSIS

A.V. Zhelnin

*“Order of the Badge of Honour” Perm Regional Clinical Hospital,
Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University, Russian Federation*

Цель. Исследовать количественное содержание sAPO-1/FAS в сыворотке крови пациентов с рассеянным склерозом и у здоровых взрослых.

Материалы и методы. Проанализированы данные 1084 больных рассеянным склерозом (РС) в Пермском крае. На основании большой выборки сделаны выводы о факторах риска развития заболевания. У 46 пациентов, не отличающихся от массивной выборки по полу, возрасту, степени инвалидизации, тяжести и типу течения заболевания, проведено исследование эмоционального статуса и количественного содержания sAPO-1/FAS.

Результаты. Распространенность РС в Пермском крае составила на 01.01.2014 г. 41,2 случая на 100 тыс. населения. Факторами риска развития РС являются: вирусные инфекции как «запускающие» начало и обострение РС, хронический тонзиллит и перенесенная коревая инфекция в анамнезе, возраст матери от 31 до 40 лет, контакт с красками и металлами после достижения 15-летнего возраста, длительная работа на компьютере, а также проживание в непосредственной близости от химического производства. У больных рассеянным склерозом наблюдается высокая степень реактивной и личностной тревожности, коморбидная с доклинической стадией депрессии. Среднее содержание sAPO-1/Fas (sCD-95) в сыворотке крови пациентов с РС превышает показатели здоровых лиц и коррелирует со степенью инвалидизации по шкале EDSS.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют об участии провоспалительного реактивного фактора апоптоза sAPO-1/Fas (sCD-95) в механизмах нейродегенеративного процесса при РС.

Ключевые слова. Рассеянный склероз, маркеры апоптоза, sAPO-1/Fas, факторы риска.

Aim. To study the quantitative content of blood serum sAPO-1/FAS in patients with disseminated sclerosis (DS) and healthy adults.

Materials and methods. The data from 1084 patients with disseminated sclerosis, residents of Perm Krai, were analyzed. Risk factors for the development of this disease were determined on the basis of a large sampling. Emotional status and quantitative sAPO-1/FAS content was studied in the group of patients consisting of 46 persons, who did not differ from a massive sampling by sex, age, disability degree, severity and type of disease course.

Results. Disseminated sclerosis prevalence in Perm Krai was 41,2 cases per 100 thousand of the population (01.01.2014). Risk factors for DS development are the following: viral infections as factors “triggering” the

© Желнин А.В., 2016

тел. +7 902 472 27 70

e-mail: zhelna54@mail.ru

[Желнин А.В. – кандидат медицинских наук, заведующий неврологическим отделением, ассистент кафедры неврологии им. В.П. Первушина].

onset and exacerbation of DS, chronic tonsillitis and measles in anamnesis, mother's age ranging 31 to 40 years, contact with dyes and metals after reaching the age of 15, durable work using computer as well residence near chemical plants.

Conclusions. Patients with disseminated sclerosis have a high degree of reactive and personal anxiety, comorbid with preclinical stage of depression. A mean content of blood serum sAPO-1/FAS in DS patients exceeds the healthy persons' parameters and correlates with disability degree by EDSS scale. The obtained data prove participation of proinflammatory reactive factor of sAPO-1/FAS (sCD-95) apoptosis in mechanisms of DS neurodegenerative process.

Key words. Disseminated sclerosis, apoptotic markers, sAPO-1/FAS, risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

Современное состояние учения о рассеянном склерозе (РС) позволяет рассматривать его как модель взаимодействия иммунной, нервной и эндокринной систем в условиях прогрессивного течения патологического процесса, что придает проблеме фундаментальное значение [7]. Рассеянный склероз – аутоиммунное заболевание нервной системы, характеризующееся образованием множественных очагов демиелинизации в головном и спинном мозге, с неуклонно прогрессирующими неврологическими симптомами и быстрой инвалидизацией больных [1]. Интерес к РС обусловлен выраженной клинической вариабельностью, непредсказуемостью прогноза, неизвестной этиологией и недостаточно изученным патогенезом заболевания [7, 9].

За последние годы отмечается существенный рост заболеваемости РС во многих странах мира, в том числе и в ряде регионов Российской Федерации, что, на наш взгляд, связано с открытием специализированных центров [1–3, 7, 12]. В России заболеваемость РС колеблется от 30 до 100 случаев на 100 тыс. населения [2, 7]. Распространенность рассеянного склероза в Пермском крае составила на 01.01.2014 г. 41,2 случая на 100 тыс. населения, что позволяет отнести наш регион к зоне среднего риска развития РС [3]. По данным Всемирной организации здраво-

охранения, РС является основной причиной необратимой утраты трудоспособности лиц молодого возраста. До 50 % больных через 10 лет после начала РС имеют трудности в выполнении профессиональных обязанностей, через 15 лет – в самостоятельном передвижении, а при длительности более 20 лет – проблемы в самообслуживании [2, 7, 12]. В связи с этим изучение патогенеза РС, маркеров клеточной гибели при данном заболевании является чрезвычайно важным и может способствовать поиску новых методов лечения.

Одним из предполагаемых механизмов запуска процессов демиелинизации при РС является активация провоспалительных цитокинов. К одному из таких цитокинов относится растворимый Fas-антиген sAPO-1/Fas. Данные о корреляциях sAPO-1/Fas с полом и возрастом у здоровых лиц противоречивы [4], что требует дальнейших исследований больших выборок лиц в широком возрастном диапазоне и при тщательном исключении заболеваний, способных вызывать изменение уровня sAPO-1/Fas, среди которых рак толстой кишки, новообразование матки, молочных желез, щитовидной железы. [6]. Апоптоз – программируемая гибель клеток, представляющая собой одну из форм физиологических реакций организма, направленных на элиминацию генетически чужеродных клеток и поддержание гомеостаза [6]. Регуляция апоптоза в нервной

системе осуществляется многочисленными сигнальными системами. При этом пути реализации этого процесса могут быть различными: модуляция активности ферментов, модуляция факторов транскрипции (р 53, AP-1, NF-κB), прямая активация генов раннего немедленного ответа (c-jun, c-fos). В настоящее время выделены три фазы апоптоза: инициация (индукция), эффекторная и деградация [4, 6]. Апоптоз может быть запущен путем активации поверхностно-экспрессируемых «рецепторов смерти», относящихся к надсемейству фактора некроза опухоли (TNF) (внешний путь), или нарушениями функции внутриклеточных органелл (внутренний путь). Триггером наружного пути апоптоза является связывание лигандов с одним экспрессируемым на мембране «рецептором смерти» или более. Лиганды для этих рецепторов включают TNFα, FAS-лиганд и апоптозиндуцирующий лиганд рецептора TNF (TNF-receptor apoptosis-inducing ligand – TRAIL) [8].

Цель работы – исследовать количественное содержание sAPO-1/FAS в сыворотке крови пациентов с рассеянным склерозом и у здоровых взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2006 по 2016 г. проанализированы данные 1084 больных рассеянным склерозом, среди них 677 женщин (62,5 %) и 407 мужчин (37,5 %). Возраст больных рассеянным склерозом варьировался от 17 до 68 лет, в среднем $44,5 \pm 4,5$ г. Из общего количества больных 38,6 % (419 чел.) составили городские жители, 61,4 % (665 чел.) – жители других территорий Пермского края. Начало заболевания пришлось на возраст $32,57 \pm 5,6$ г. Длительность болезни колебалась от 0,1

до 32 лет, в среднем $8,8 \pm 10,7$ г. Суммарный балл инвалидизации по шкале EDSS больных основной группы составил $4,46 \pm 1,56$. Заболевание расценено как легкое у 37,5 % больных, средней тяжести – у 56,1 %, тяжелое – у 6,4 %. На основании большой выборки сделаны выводы о факторах риска развития РС.

Проведено исследование эмоционального статуса и количественного содержания sAPO-1/FAS 46 пациентов, не отличающихся от массивной выборки по полу, возрасту, степени инвалидизации, тяжести и типу течения заболевания. У 36 человек установлен ремиттирующий РС, у 8 – вторично-прогрессирующий, у 2 – первично-прогрессирующий типы течения. Большинство больных имели инвалидность (61,5 %).

Диагноз рассеянного склероза устанавливался на основании международных критериев [9, 10], оценки неврологического статуса, данных магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга, которая проводилась на низкопольном МР-томографе Magnetom-Open (Siemens Medical) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т в соответствии с общепринятым протоколом. Тяжесть клинического состояния определялась по системе Kurtzke, включающей оценку по шкале функциональных систем и по расширенной шкале инвалидизации (EDSS).

К группе здоровых относились взрослые без клинических признаков серьезных текущих заболеваний центральной нервной системы или неврологического дефицита, без клинически значимых патологических отклонений по данным общего анализа крови и мочи, общетерапевтического биохимического анализа крови, без тяжелых соматических заболеваний, признаков острых инфекционных заболеваний. Трех взрослым из группы здоровых выполнена магнитно-

резонансная томография головного мозга по стандартному протоколу (1,5 T) в режимах T1, T2, FLAIR, DWI (очаговые изменения вещества мозга выявлены не были).

Количественное определение sAPO-1/FAS проводилось в человеческой сыворотке методом иммуноферментного анализа. Для исследования использовался иммуноферментный набор для количественного определения sAPO-1/FAS «Human sAPO-1/Fas Platinum ELISA» (BMS245) производства «Bender MedSystems GmbH (eBioscience)», Vienna, Austria.

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 с использованием описательной статистики (определение выборочного среднего M и среднего квадратичного отклонения σ), непараметрических методов (сопоставление независимых групп с использованием критерия Манна–Уитни). Анализ зависимостей осуществлялся с помощью рангового коэффициента корреляции r Спирмена. При $p < 0,05$ различия считались достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного нами исследования в популяции пациентов с РС в Пермском крае были выявлены следующие факторы риска развития заболевания: вирусные инфекции ($p < 0,005$) как факторы, «запускающие» начало и обострение РС, наличие в анамнезе хронического тонзиллита ($p < 0,008$), перенесенная коревая инфекция, возраст матери от 31 до 40 лет ($p < 0,04$), контакт после достижения 15-летнего возраста с красками ($p < 0,002$), металлами ($p < 0,001$), а также проживание в непосредственной близости от химического производства ($p < 0,01$).

В клинической картине рассеянного склероза у пациентов ($n = 46$) доминировали мозжечковые (69 %), пирамидные (76 %), сенсорные (32 %), тазовые (67 %) и зрительные (22 %) нарушения. При оценке эмоциональных нарушений у больных РС уровень депрессии по шкале Бека составил $10,32 \pm 4,12$ балла, что существенно ($p = 0,001$) превышало контрольные значения. Полученные значения реактивной и личностной тревоги также превышали контрольные показатели и составили $41,24 \pm 3,28$ и $44,88 \pm 5,12$ балла соответственно, достигая высокого уровня.

Среднее содержание sAPO-1/Fas (sCD-95) в сыворотке крови пациентов с РС составило $389,6 \pm 20,8$, что отличается ($p = 0,02$) от группы здоровых лиц ($310,16 \pm 26,7$). Отсутствие значимых различий между группами по среднему возрасту и соотношению мужчин и женщин, отсутствие корреляций с данными факторами в контрольной группе позволяет предположить отсутствие влияния пола и возраста на результаты исследования.

У пациентов с РС выявлена прямая корреляционная связь ($R = 0,41$, $p = 0,044$) между степенью инвалидизации по шкале EDSS и количественным содержанием сывороточного sAPO-1/Fas (sCD-95). Также в результате корреляционного анализа получена прямая зависимость между степенью реактивной тревоги и депрессии пациентов ($R = 0,76$, $p = 0,000$). Нарастание неврологического дефицита с оценкой его по шкале EDSS также сопровождается увеличением выраженности тревожно-депрессивных расстройств, что закономерно, так как именно эти симптомы максимально влияют на качество жизни больных и их функциональные возможности.

Анализ связи количественного содержания сывороточного sAPO-1/Fas (sCD-95) с выраженностью нарушений различных

функций нервной системы, оцененных по EDSS, показал, что существует прямая зависимость проапоптотического маркера с выраженностью пирамидных ($R = 0,37, p = 0,034$), координаторных ($R = 0,57, p = 0,004$) и когнитивных ($R = 0,40, p = 0,049$) нарушений.

Выводы

Полученные результаты продемонстрировали, что у больных рассеянным склерозом наблюдается высокая степень реактивной и личностной тревожности, коморбидная с доклинической стадией депрессии. Наличие прямой корреляционной связи между степенью инвалидизации по шкале EDSS и количественным содержанием сывороточного sAPO-1/Fas (sCD-95) позволяет предположить участие провоспалительного реактивного фактора апоптоза sAPO-1/Fas (sCD-95) в патогенезе развития аутоиммунного процесса при рассеянном склерозе. Полученные научные данные о запуске внешнего пути апоптоза активацией поверхностно-экспрессируемых «рецепторов смерти», в том числе Fas-лиганда, могут способствовать поиску новых препаратов в лечении рассеянного склероза.

Библиографический список

1. *Бойко А.Н.* Сравнительный анализ клинико-демографических параметров рассеянного склероза с ранним дебютом в двух популяциях (Москва, Россия и Ванкувер, Канада). *Нейроиммунология* 2003; 1: 38–44.
2. *Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., Жученко Т.Д.* Анализ распространенности рассеянного склероза в некоторых регионах Российской Федерации. *Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов. Казань 2001*; 66.
3. *Каракулова Ю.В., Желнин А.В., Трушников Т.Н.* Эпидемиология и география рассеянного склероза в Пермском крае. *Вестник Росздравнадзора* 2013; 2: 32–35.
4. *Пророков В.В., Кусаинов Г.Х., Делекторская В.В., Перевошиков А.Г.* Растворимый Fas-антиген у больных раком толстой кишки. *Сибирский онкологический журнал* 2007; 1: 21–25.
5. *Трушников Т.Н., Байдина Т.В.* Тревожно-депрессивные расстройства и серотонин периферической крови у больных рассеянным склерозом при лечении бетафероном. *Бюллетень сибирской медицины* 2008; 5 (2): 424–427.
6. *Широкова А.В.* Апоптоз. Сигнальные пути и изменение водного и ионного баланса клетки. *Цитология* 2007; 5 (49): 385–394.
7. *Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н.* Рассеянный склероз. М.: МЕДпресс-информ 2010; 272.
8. *Hensball D.C., Simon R.P.* Epilepsy and apoptosis pathways. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2005; 25: 1557–1572
9. *Kira J.* Multiple sclerosis in Japanese population. *Lancet Neurol* 2003; 2: 117–127.
10. *McDonald W.I., Compston A., Edan G.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–127.
11. *Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227–231.
12. *Riise T., Wolfson C.* The epidemiologic study of exogenous factors in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49 (2): 1–84.

Материал поступил в редакцию 3.10.2016