

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.832-004.2-053-097-02

АНАЛИЗ ВОЗМОЖНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА ДЕБЮТА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И ОСОБЕННОСТЕЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА



Сепиханова Марина Мурадисовна,
sepichanova@mail.ru

Сепиханова М.М., Соколова Л.И.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Ключевые слова: рассеянный склероз фактор риска, иммунология

Введение. Рассеянный склероз (РС) является распространенным хроническим демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы с не выясненными до конца аспектами этиологии и патогенеза и выраженной клинической гетерогенностью [7]. РС считается многофакторным заболеванием [5]. Его развитию способствуют инфекционные, токсические, генетические, сосудистые, иммунологические и другие факторы. В качестве пускового момента патологического процесса выделяют перенесенные инфекционные заболевания [15]. Среди вирусных агентов роль триггеров могут выполнять вирусы кори, краснухи, ретровирусы, вирус Эпштейна-Барр, вирус герпеса VI типа, JC-вирус и другие [9]. Предполагается, что наличие черепно-мозговых травм в анамнезе предрасполагает к развитию РС. Это может быть связано с повреждением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), доказательством чего является прямая зависимость между тяжестью травмы, и соответственно, степенью повреждения гематоэнцефалического барьера и вероятностью последующего развития РС [16]. Не выявлено зависимости скорости прогрессирования РС от возраста, в котором была получена ЧМТ. Также не найдено связи длительности периода от момента ЧМТ до появления первых клинических симптомов РС [1]. Широко обсуждается роль дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и стрессовой реакции в развитии РС [12]. В последние годы наблюдается растущий интерес исследователей к роли витамина D как фактора, оказывающего влияние на возникновение и течение рас-

сеянного склероза. В исследовании Smolders J. и соавт. (2008) было отмечено, что районы с высокой интенсивностью воздействия солнечного света, который является основным индуктором синтеза витамина D, имеют относительно низкую распространенность РС и наоборот [10].

Полагают, что существует определенная связь между месяцем рождения и риском развития РС. Было показано, что чем больше времени в детстве и подростковом возрасте проводилось на свежем воздухе в летние месяцы, тем меньше риск развития РС [8]. В другом исследовании установлено, что риск связанной с РС смерти уменьшается с увеличением профессионального воздействия солнечного излучения. Лица, работающие на свежем воздухе, имеют более низкий риск развития РС, но только в регионах с повышенным уровнем ультрафиолета. Авторы выдвигают гипотезу, что солнечный свет играет предупредительную роль в развитии РС [3].

Достижения современной нейроиммунологии, нейрогенетики, нейрофизиологии позволили установить, что в основе развития РС лежит разрушение нормально синтезированного миелина под влиянием различных внутренних и внешних воздействий [2]. Современные диагностические критерии не требуют дополнительного исследования иммунологических параметров [6]. Однако при уже установленном диагнозе исследование иммунологического профиля позволяет уточнить степень активности иммунопатологического процесса, верифицировать обострение и ремиссию; адекватный иммуно-

логический мониторинг обеспечивает своевременное выявление иммунных нарушений, предшествующих клиническим проявлениям и сопутствующим иммунодефицитным состояниям; диагностика экспрессии цитокинов предопределяет возможную эффективность иммуномодулирующей терапии; в совокупности клиническими и МРТ-критериями. Информативными показателями для оценки указанных параметров являются исследование субпопуляций лимфоцитов в периферической крови с измерением их активности, оценка показателей гуморального иммунитета и определение цитокинового статуса [4].

Исследования последних лет свидетельствуют о следующих современных особенностях РС: вариабельность показателей распространенности внутри одного региона, связь клинических характеристик РС с внешними факторами, изменение возраста дебюта заболевания с повышением частоты раннего (до 16-18 лет) и позднего (старше 45 лет) начала РС [14,11]. На наш взгляд углубленное исследование инициальных проявлений рассеянного склероза в различные возрастные периоды позволит существенно расширить представления об этиологических и патогенетических механизмах его развития, будет способствовать разработке терапевтических стратегий в лечении этого тяжелого заболевания.

Цель исследования: провести анализ возможных факторов риска РС и иммунного профиля у больных с дебютом РС в молодом и старшем возрасте.

Материал и методы исследования. Обследовано 120 пациентов с РС в возрасте от 20 до 65 лет. Первая группа (I) состояла из 60 больных молодого возраста (20-35 лет), дебют заболевания у которых в среднем приходился на $24,0 \pm 3,5$ года. Вторая группа (II) – из 60 пациентов старшего возраста (35-60 лет), дебют РС у которых приходился в среднем на $41 \pm 5,3$ год. У всех пациентов I группы диагностирован ремитирующий тип течения РС. Во II группе РРС определен у 42 больных, вторично-прогрессирующий – у 11 и первично-прогрессирующий – у 7 человек.

Обследование пациентов включало детальный опрос с последующим анализом и изучением медицинской документации, данных анамнеза заболевания и провоцирующих факторов риска дебюта, таких как психоэмоциональный стресс (ПЭС), ОРВИ, беременность, переохлаждение, переутомление, ЧМТ. Определяли месяц рождения пациента (для выявления различий возникновения РС между группами в зависимости от действия инсоляции). Также оценивался временной интервал (ВИ) между проявлениями возможных факторов риска и дебютом заболевания у больных обследуемых групп.

Оценка иммунного статуса проводилась в период ремиссии у 40 больных РС (20 пациентов I группы и 20 пациентов II группы). Для изучения иммунного профиля, использовали общепринятые методики исследования клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Определялись следующие показатели: общее число лимфоцитов, количество зрелых Т-лимфоцитов – CD3, основных субпопуляций – хелперов CD4, киллеров-супрессоров

CD8, естественных киллеров CD16, В-лимфоцитов – CD20; иммунорегуляторный индекс (ИРИ) – отношение CD4/CD8; концентрация в плазме крови циркулирующих иммунных комплексов; чувствительность (сенсбилизацию) лейкоцитов к нейроспецифическим белкам – альбумину, а также основному белку миелина (ОБМ), к белкам нейроспецифической энзолазы (NSE), аутоантитела к ОБМ. Иммунологические исследования проводились в лаборатории нейроиммунологии Института нейрохирургии АМН Украины им. А.П. и на базе Украинского центра клинической иммунологии. Показатели иммунного статуса у исследуемых больных сравнивались с референтными нормами, которые были определены у большой группы доноров и приняты считаться контрольными.

Для статистической обработки использовался пакет прикладных программ STATISTICA-6.0 в среде WINDOWS XP. Оценка результатов проводилась с учетом средних значений и стандартного отклонения. Для оценки применялись методы непараметрической статистики – критерий χ^2 (критерий Пирсона), и U-критерий Манна-Уитни.

Результаты. При анализе возможных факторов риска начала РС у всей популяции больных было выявлено, что из провоцирующих факторов заболевания наиболее часто указывали на ПЭС и ОРВИ – 47 пациентов (39,2%) и 19 больных (15,8%) соответственно. Связь с ЧМТ отмечали – 5 (4,1%) пациентов, с переохлаждением – 1 (1,7%) больной. Физическое переутомление, как вероятный фактор риска развития РС, называли 14 (11,6%) обследованных пациентов; беременность, роды – 3 из 68 (4,4%) женщин. 31 (25,8%) больной РС отрицал наличие какого-либо фактора риска развития заболевания. Таким образом, было определено значимое преобладание пациентов указывавших на ПЭС и ОРВИ, причем количество больных, отмечавших на ПЭС, было достоверно выше ($p=0,004$). Сравнение между разными возрастными группами показало, что среди больных первой группы 14 (23,3%) пациентов отмечали связь ОРВИ с началом заболевания, что достоверно выше, нежели у пациентов II группы – 5 (8,3%) ($p=0,045$). Больные второй группы чаще провоцирующим фактором называли психотравмирующую ситуацию (29 (48,3%) пациентов), по сравнению с больными первой группы (18 (30,0%)) ($p=0,04$). В отношении других факторов риска существенных различий между группами выявлено не было. Пациенты первой группы чаще, чем больные второй группы, не могли связать начало заболевания с каким-либо перечисленным фактором, однако значения не достигали достоверных различий: у 17 (28,3%) и 14 (23,3%) обследованных, соответственно (табл. 1).

При определении ВИ между факторами риска и началом заболевания у всей когорты пациентов было выявлено, что разница между интервалами для ОРВИ (в среднем $17,6 \pm 5,6$ дней) и для ПЭС ($72,0 \pm 44,9$ дней) была статистически достоверной ($p=0,001$). Сравнение ВИ в обследуемых группах показало, что интервал между перенесенными ОРВИ и появлением первых симпто-

мов заболевания был одинаковым для пациентов обеих групп. Так, в I группе он составил $17,8 \pm 6,5$ дней, во второй группе $17,2 \pm 3,1$ дней. Этот факт, на наш взгляд, представляет особый интерес, так как может отражать период активации иммунопатологического (аутоиммунного) процесса для больных обеих групп. Появление симптомов РС после ПЭС происходило с разным временным интервалом у больных I и II групп. Так, в I группе заболевание развивалось практически в два раза быстрее, чем у больных II группы ($46,0 \pm 27,1$ и $87,2 \pm 46,6$ дней соответственно), что было статистически достоверно ($p=0,0018$) (рис. 1). Вероятно, стрессовый фактор, вызывая иммунную реакцию и повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера, обуславливает формирование иммунопатологического процесса и его развитие по более длительному пути.

В исследовании Willer С. J. показана зависимость развития РС от месяца рождения. Так, в северном полушарии было определено большее количество людей с РС, рожденных в мае, чем в ноябре, что связывают с меньшей инсоляцией в период беременности [17]. Согласно нашим данным, пик рождения всех обследуемых больных РС приходился на весенне-летний период (76 из 120 (63,3%)). Достоверно значимых различий достигали месяцы март, май, и июнь (рис. 2).

При проведении сравнительного анализа между группами, было выявлено, что у больных РС I группы

май, июнь и июль были критическими, так как наибольшее количество пациентов (35 из 60 (58,3%)) родились именно в эти месяцы, однако достоверные различия были определены только для мая ($p=0,048$) (рис. 3).

В группе больных РС старшего возраста наиболее частыми месяцами рождения были март, июнь и декабрь, но статистические различия были определены для больных, рожденных в марте (26,6%) ($p=0,003$) (рис. 4).

При сравнении показателей иммунного профиля у пациентов обеих возрастных групп наблюдалось достоверное снижение общего количества лимфоцитов по отношению к показателям нормы. На фоне нормального содержания зрелых CD3 лимфоцитов, отмечалось незначительно увеличенное количество CD4 и CD8 лимфоцитов ($36,1 \pm 8,06\%$ и $27,8 \pm 4,9\%$ у пациентов I группы и $36,1 \pm 8,06\%$ и $28,7 \pm 5,4\%$ у пациентов II группы соответственно). ИРИ (CD4/CD8) при этом был в пределах нормы $1,3 \pm 0,4$. Следует отметить, что у больных обеих возрастных групп нами выявлено достоверно значимое по отношению к показателям нормы снижение CD16 лимфоцитов ($p=0,03$), $14,3 \pm 5,2\%$ у пациентов I группы и $15,2 \pm 6,9\%$ у больных II группы, однако, статистически достоверных различий между группами выявлено не было. Снижение содержания Т-лимфоцитов в периферической крови больных РС, очевидно является отражением вторичного иммунодефицита. У больных I и II группы отмечалась тенденция к повышению содержа-

Таблица 1.

Удельный вес факторов, предшествующих началу рассеянного склероза (РС), в обследуемых группах (абс. числа, %)

Факторы риска	Количество больных					
	Все пациенты n=120		I группа n=60		II группа n=6	
	абс.	(%)	абс.	(%)	абс.	(%)
Психоэмоциональный стресс	47*	39,2*	18	30	29**	48,3**
ОРВИ	19*	15,8*	14	23,3**	5	8,3
ЧМТ	5	4,1	3	5,0	2	3,3
Переохлаждение	1	0,8	1	1,7	-	-
Физическое переутомление	14	11,6	5	8,3	9	15,0
Беременность, роды	3/68	4,4	2/35	5,7	1/33	3,03
Отсутствие фактора риска	31	25,8	17	28,3	14	23,3

* Статистически значимая разница между показателями у всех обследуемых ($p < 0,05$, – критерий χ^2)

** Статистически значимая разница между показателями в обследуемых группах ($p < 0,05$, – критерий χ^2)

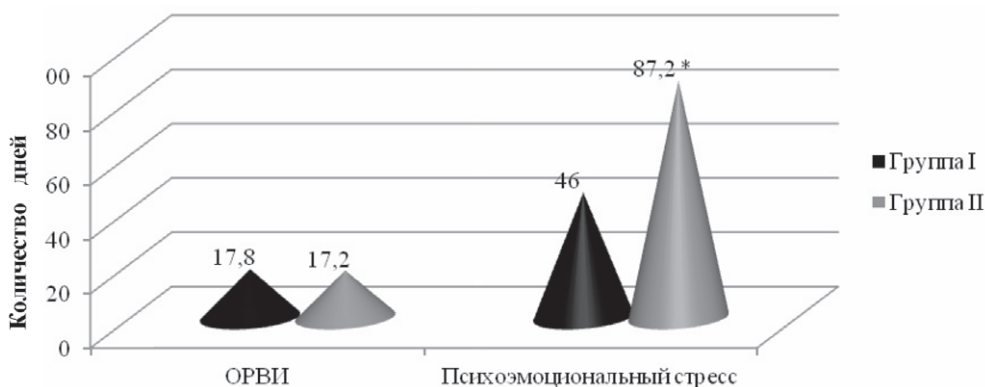


Рис. 1. Анализ ВИ между фактором риска и дебитом заболевания, в обследуемых группах

* Статистически значимая разница между показателями ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни)

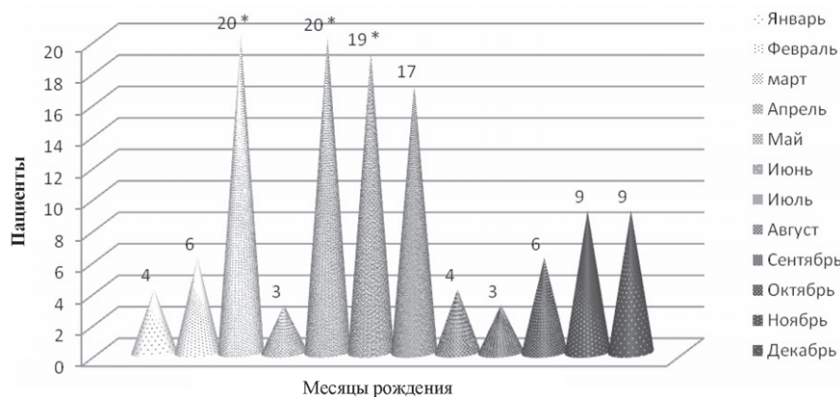


Рис.2. Распределение всех пациентов по месяцам рождения (абс.)

* Статистически значимая разница ($p < 0,05$, – критерий χ^2)

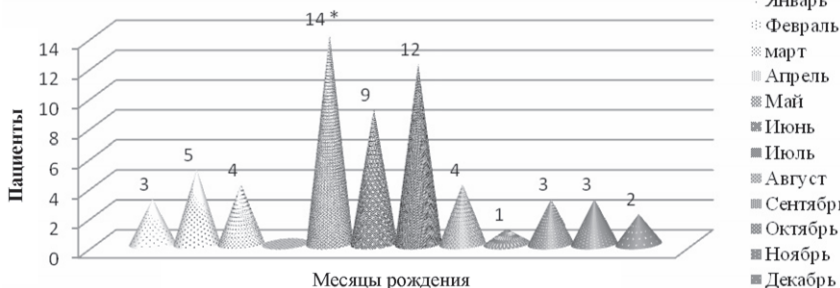


Рис.3. Распределение пациентов I группы по месяцам рождения (абс.)

* Статистически значимая разница ($p < 0,05$, – критерий χ^2)

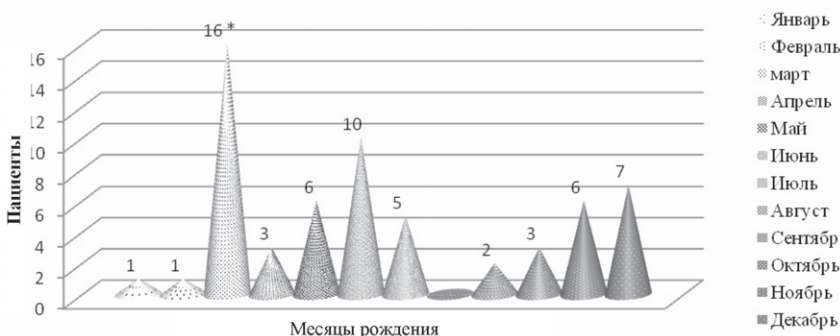


Рис. 4. Распределение пациентов II группы по месяцам рождения (абс.)

* Статистически значимая разниция ($p < 0,05$, критерий χ^2)

ния в крови CD20 лимфоцитов $10,4 \pm 3,4\%$ и $10,5 \pm 3,7\%$ соответственно. Содержание ЦИК в крови обеих групп оказалось достоверно повышенным по отношению к показателям нормы ($p=0,002$). Однако у пациентов старшей группы определялось статистически значимое ($p=0,007$) преобладание содержания ЦИК в крови ($147,3 \pm 32,8$) над показателями больных первой группы ($116 \pm 7,2$). Показатели сенсибилизации нейтрофилов к альбумину у пациентов РС молодой группы соответствовали верхней границе нормы ($10,0 \pm 5,1\%$), тогда как у больных второй группы было определено достоверно значимое повышение показателей ($13,7 \pm 4,3$), ($p=0,020$). Показатели сенсибилизации к ОБМ и NSE были статистически значимо повышены по отношению к показателям нормы у всех обследуемых больных РС. У пациентов I группы эти значения достигали достоверных различий $23,7 \pm 5,2$ – ОБМ и $24,4 \pm 6,0$ – NSE в I группе, и во II группе $19,7 \pm 5,1$ и $20,3 \pm 5,5$ соответственно ($p=0,017$), ($p=0,028$). Количество аутоантител к ОБМ оказалось статистически значимо повышенным у всех обследуемых больных РС и не достигало достоверных различий между группами. Средние значения составляли в I первой группе $30,8 \pm 9,8$ ($p=0,017$) во II группе – $30,5 \pm 7,1$ ($p=0,001$) (табл. 2).

Таким образом, в нашей работе подтверждены общие закономерности нарушений иммунного статуса при РС, проявляющиеся активацией ауто-

Таблица 2.

Сравнительный анализ иммунных показателей крови обследуемых больных РС

Показатели	Норма	Пациенты	
		I группа n=20	II группа n=20
Лимфоциты, %	30-36	$27,7 \pm 8,2$ *	$27,6 \pm 7,4$ *
CD 3, %	56-65	$65,5 \pm 11,0$	$65,8 \pm 8,7$
CD 4, %	25-35	$36,1 \pm 8,6$	$36,2 \pm 7,7$
CD 8, %	22-26	$27,8 \pm 4,9$	$28,7 \pm 5,4$
ИРИ CD 4 CD8	1,2-1,4	$1,3 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,4$
CD 20, %	8-10	$10,4 \pm 3,4$	$10,5 \pm 3,7$
CD 16, %	17-20	$14,3 \pm 5,2$ *	$15,2 \pm 6,9$ *
ЦИК, у.е.	70-80	$116,0 \pm 37,2$ *	$147,3 \pm 32,8$ #
Сенсиб. нейтрофилов к альбумину, %	5-10	$10 \pm 5,1$	$13,7 \pm 4,3$ #
Сенсиб. к ОБМ, %	5-7	$23,7 \pm 5,2$ #	$19,7 \pm 5,1$ *
Сенсиб. к NSE, %	3-6	$24,4 \pm 6,0$ #	$20,3 \pm 5,5$ *
Аутоантител к ОБМ	$26,05 \pm 1,5$	$30,8 \pm 9,8$ *	$30,5 \pm 7,1$ *

* Статистически значимая разница между показателями нормы ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни)

Статистически значимая разница между группами ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни)

иммунных реакций и вторичной иммуносупрессией, которые в определенной степени зависят от возраста больных и сроков начала заболевания.

Выводы. В результате проведенного исследования нами было показано, что у больных РС наиболее частыми факторами риска являются ПЭС и ОРВИ, причем у пациентов молодого возраста заболеванию чаще предшествовала ОРВИ, а в старшем возрасте – ПЭС.

Проанализированный нами временной интервал между воздействием провоцирующего фактора и развитием заболевания значительно короче в случае ОРВИ, чем при ПЭС. Разница более очевидна среди пациентов старших возрастных групп.

На фоне снижения общего количества лимфоцитов и субпопуляции CD16 у всех больных отмечалось повышение уровня CD 20 лимфоцитов и сенсibilизации лимфоцитов к нейробелкам и уровня аутоантител к ОБМ. При этом показатели ЦИК крови достоверно выше у больных старшего возраста, а степень сенсibilизации лимфоцитов и уровень аутоантител – у пациентов молодого возраста.

Рецензент: д.мед.н., профессор Курченко А.И.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние черепно-мозговой травмы на риск развития и скорость прогрессирования рассеянного склероза / И. В. Смагина, А. С. Федянин, С. А. Ельчанинова [и др.] // Неврол. журнал. – 2011. – № 2. – С. 11–13.
2. Виничук С. М. Спорные и нерешенные вопросы патогенеза рассеянного склероза / С. М. Виничук // Журн. практ. лікаря. – 2003. – № 1. – С. 50–53.
3. Клинико-эпидемиологические аспекты рассеянного склероза на Южном Урале / Н. В. Кутепова, Г. Н. Бельская, И. Г. Лукашевич, Л. И. Николаева // Неврол. вестник. – 2010. – № 1. – С. 18–22.

4. Никифорова И.Г. Особенности взаимосвязи нейроиммунологических нарушений и демиелинизирующего поражения при рассеянном склерозе: дисс...канд. / Никифорова Ирина Григорьевна; Российская академия наук. Институт мозга человека. – СПб., 2003. – 230 с. 28
5. Рассеянный склероз: клиническое руководство / под ред. Е. И. Гусева, И. А. Завалишина, А. Н. Бойко. – М.: Реал Тайм, 2011. – 520 с.
6. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы. / Под ред. Томпсона А.Д.; пер с англ. Н.А.Томолян. – СПб.: Политехника, 2001. – 235с.
7. Рассеянный склероз: руководство / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 146 с.
8. Шмидт Т. Е. Финголимод (Гилениа) – новый пероральный препарат для лечения ремиттирующего рассеянного склероза / Т. Е. Шмидт // Рус. мед. журнал. – 2012. – Т. 20, № 8. – С. 409–412.
9. A population-based case-control study on viral infections and vaccinations and subsequent multiple sclerosis risk / C. Ahlgren, K. Torun, A. Odun, O. Andersen // Eur. J. Epidemiol. – 2009. – Vol. 24, N 9. – P. 541–552.
10. Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod / N. S. Roskell, E. A. Zimovetz, C. E. Rycroft [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2012. – Vol. 28, N 5. – P. 767–780.
11. Charles J. Multiple sclerosis / J. Charles, L. Valenti, H. Britt // Aust. Fam. Physician. – 2011. – Vol. 40, N 12. – P. 947.
12. Hypothalamic involvement in multiple sclerosis / A. Darlix, G. Mathey, M. L. Monin [et al.] // Rev. Neurol. – 2012. – Vol. 168, N 5. – P. 434–443.
13. Healy B.C., Ali E.N., Guttmann C.R. et al. (2009) Smoking and disease progression in multiple sclerosis. Arch. Neurol., 66(7): 858–864.
14. Loma I. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment / I. Loma, R. Heyman // Curr. Neuropharmacol. – 2011. – Vol. 9, N 3. – P. 409–416.
15. Pawate S. The role of infections in the pathogenesis and course of multiple sclerosis / S. Pawate, S. Sriram // Ann. Indian Acad. Neurol. – 2010. – Vol. 13, N 2. – P. 80–86.
16. Risk of multiple sclerosis after head injury: record linkage study / M. J. Goldacre, J. D. Abisgold, D. G. Yeates, V. Seagroatt // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2006. – Vol. 77, N 3. – P. 351–353.
17. Willer C.J., Dymont D.A., Sadovnick A.D. et al.; Canadian Collaborative Study Group (2005) Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. BMJ, 330(7483): 120.

АНАЛІЗ МОЖЛИВИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ДЕБЮТУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ ТА ОСОБЛИВОСТЕЙ ІМУНОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ У ПАЦІЄНТІВ РІЗНОГО ВІКУ

Сепиханова М.М., Соколова Л.І.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Резюме. При проведенні порівняльного аналізу між групами, було виявлено, що у хворих I групи травень, червень і липень були критичними, оскільки найбільше пацієнтів народилося саме в ці місяці, однак достовірні відмінності були визначені тільки для травня. У групі хворих з РС старшого віку найбільш частими місяцями народження були березень, червень і грудень, але статистичні відмінності визначено для пацієнтів, народжених в березні.

У результаті проведеного дослідження показано, що у хворих з РС найбільш частими факторами ризику є ПЕС та ГРВІ, причому у пацієнтів молодого віку захворюванню частіше передує ГРВІ, а в більш старшому віці – ПЕС. На тлі зниження загальної кількості лімфоцитів і субпопуляції CD16 у всіх хворих відмічено підвищення рівня CD20 лімфоцитів і сенсibilізації лімфоцитів до нейробілків та рівня аутоантитіл до загального білка мієліну. При цьому показники циркулюючих імунних комплексів крові достовірно вищі у хворих старшого віку, а ступінь сенсibilізації лімфоцитів і рівень аутоантитіл – у пацієнтів молодого віку.

Ключові слова: розсіяний склероз фактор ризику, імунологія.

ANALYSIS OF POSSIBLE RISK FACTORS FOR MULTIPLE SCLEROSIS ONSET AND IMMUNOLOGICAL PROFILE IN PATIENTS IN DIFFERENT AGE

M.M. Sepichanova, L.I. Sokolova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. A comparative analysis between groups revealed that May, June and July were critical in Group I MS patients, as the greatest number of patients were born during these months, however, the significant differences were determined only for May. In the group of older MS patients the most common months of birth were March, June and December, but statistical differences were identified for patients born in March.

The general patterns of immune status disorders in MS which manifest as activation of autoimmune reactions and secondary immune suppression were confirmed in our study which to a certain extent depends on the age of patients and the terms of the disease onset.

Both decrease of total lymphocyte count and CD16 subpopulation, increase of CD20 lymphocytes and lymphocyte sensitization to neuroproteins and the level of total protein autoantibodies to myelin were observed in all patients. Moreover, the levels of circulating immune complexes were significantly higher in older patients and the degree of sensitization of lymphocytes and the level of autoantibodies were significantly higher in younger patients.

Key words: multiple sclerosis, risk factor, immunology.