

Патогенетичні аспекти розсіяного склерозу

Н.С. Сич

Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги

У роботі наведено патогенетичні аспекти розсіяного склерозу, проаналізовано причини його виникнення. Показано, що ключовим компонентом патогенезу розсіяного склерозу є аутоімунне запалення.

Ключові слова: розсіяний склероз, патогенез, цитокіни, протеоліпідний протеїн, основний білок мієліну, мієлін-олігодендроцитарний глікопротеїн.

Проблема демієлінізуючих захворювань та, перш за все, розсіяного склерозу (РС) залишається однією із актуальних у сучасній неврології. РС — запальне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), яке призводить до деструкції мієліну та втрати аксонів.

Причини виникнення РС і на сьогодні точно не з'ясовані. Нині найбільш розповсюджена гіпотеза мультифакторіальної етіології РС. Припускається, що комбінація зовнішніх факторів діє на генетично схильних осіб, викликає хронічне запалення, аутоімунні реакції та демієлінізацію (Гусев Е.И. и соавт., 2004; Євтушенко С.К., 2006). Дослідження показали, що для розвитку РС необхідна комбінація як зовнішніх, так і спадкових факторів. Особи, які змінили зони ризику РС до пубертатного віку придали ризик захворювання нової зоні проживання, тоді як ті люди, які переїхали після пубертатного віку — зберегли ризик зони крайні народження. Велике значення у формуванні спадковості може мати певний набір алелів генів головного комплексу гістосумісності (HLA-системи), що розташований на 6-й хромосомі. У хворих на РС частіше, ніж у здорових людей, виявляють набір алелів генів HLA-системи DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602. Це поєднання алелів часто наслідується зчеплено та називається гаплотипом DR2абоДw2 (Ford C. et al., 2003; Шмідт Т.Е., Яхно Н.Н., 2010).

На сьогодні немає переконливих даних на користь того, що причиною РС може бути той чи інший зовнішній агент. Найбільша увага приділяється можливості інфекційного початку РС. Як можливі кандидати на роль «збудника» РС розглядалися віруси, особливо вірус кору та інших дитячих інфекцій, ретровіруси, вірус Епштейна — Барра, герпесу. Однак не виявлено різниця між вмістом вірусів в активних вогнищах демієлінізації та патоморфологічно зміненою тканиною мозку (Giess R. et al., 2002). Існує думка, що вірус може тривалий час знаходитись у тканині мозку у вигляді дефектних форм або інтегрувати в геном клітини-господаря (Никифорова И.Г., 2003; Dalton C.M. et al., 2004).

Ключовим компонентом патогенезу РС є аутоімунне запалення. Відбувається активування Т-лімфоцитів під впливом тригерних факторів. Потім імунні клітини прони-

кають через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), де запускають складний каскад запальних реакцій, переважно за участю Т-хелперів 1-го типу, які призводять до демієлінізації нервових волокон та пошкодження аксонів (Никифорова И.Г., 2003).

Активовані Т-клітини, макрофаги та мікроглія продукують прозапальні цитокіни: інтерферон- γ , фактор некрозу пухлини- α , лімфотоксин, які призводять до розвитку запального реагію. Зростання рівня запальних медіаторів (цитокінів, активних форм кисню, ейкозаноїдів) приводить до швидкого руйнування мікросередовища, в подальшому відбувається пошкодження ГЕБ та вторинне проникнення запальних клітин у ЦНС. При цьому мікроглії відводиться провідна роль у формуванні імунної відповіді у ЦНС (Peterleit H.F. et al., 2003).

Пошкодження мієліну та олігодендроцитів виникає в результаті імунологічних та біохімічних порушень. На більш пізніх етапах патологічного процесу активуються неспецифічні механізми: фагоцитоз пошкоджених структур та проліферація гліальних елементів (Trapp B.D. et al., 1999; Waxman S.G., 2001a).

Гетерогенність демієлінізуючого процесу може бути зумовлена, перш за все, різноманіттям енцефалітогенних пептидів, які ініціюють імунопатологічні реакції при РС, а також індивідуальними особливостями будови та метаболізму мієліну у різних хворих (Waxman S.G. et al., 2001b). На сьогодні доведено, що різні білки та ліпіди нервової системи є енцефалітогенними, при цьому спектр цих з'єднань постійно розширяється. Найбільш вивченими білками є протеоліпідний протеїн (ПЛП), основний білок мієліну (ОБМ), мієлін-олігодендроцитарний глікопротеїн (МОГ). МОГ специфічний лише для ЦНС, на відміну від ОБМ та ПЛП, що, можливо, зумовлює його високу енцефалітогенність. Енцефалітогенний пептид МОГ35–55 є важливим фактором розвитку антитіло-індукованої демієлінізації за участю системи комплемента. Багатьма авторами доведено, що локалізація пошкодження асоціюється з типом аутоантитіга (Johnson K.P. et al., 2005).

Так, енцефалітогенні пептиди ОБМ та ПЛП визивають демієлінізацію переважно у спинному мозку та стовбуру головного мозку, тоді як МОГ — розвиток демі-

лінізації переважно перивентрикулярних вогнищ та білої речовини мозочку.

На моделі експериментального алергічного енцефаломеліту встановлено, що не лише білки мієліну можуть бути потенційними аутоантитігами при РС, але й астроцитарний Ca^{2+} -зв'язувальний протеїн S100 (Korglek B. et al., 2001).

За думкою А. Corthals, визначення РС як порушення обміну речовин допомагає пояснити багато загадкових аспектів цього захворювання, зокрема, чому РС вражає в більшості випадків жінок, ніж чоловіків. Основна причина РС може бути пов'язана з порушенням процесів катаболізму та анаболізму ліпідів. Подібна патологія нерідко призводить до підвищення вмісту в крові ліпопротеїдів низької щільноти («поганого» холестерину, який погано розчиняється та схильний до випадання в осад), що призводить до утворення атеросклеротичних бляшок. Накопичення бляшок, у свою чергу, викликає імунну відповідь, яка призводить до запалення та утворення сполучної тканини (рубців). Коли порушення ліпідного обміну пов'язані з відкладанням холестерину в артеріях, розвивається атеросклероз. Якщо ж подібна патологія відбувається в нервовій системі, розвивається РС (Eurasia Review, 2011).

В літературі обговорюється питання про участь аксонального ушкодження у прогресуванні РС та розвитку стійкого неврологічного дефіциту (Trapp B.D. et al., 1999). Прямим підтвердженням цього є достовірні кореляції між ступенем вираженості неврологічних порушень та атрофією спинного мозку, мозочку, кори великих півкуль, що підтвердженні даними магнітно-резонансної томографії та морфологічними дослідженнями, а також зниженням нейронального маркера N-ацетиласпартату (Paolillo A. et al., 2004).

J.J. Brevé та співавторами (2008), F. Fazekas та співавторами (2001) показано, що аксональне пошкодження можливе на різних етапах демієлінізуючого процесу як у гострих, так і у хронічних активних вогнищах, та в незмінній білій речовині. При цьому на ранніх етапах захворювання спостерігається аксональне розщеплення, тоді як на пізніх стадіях — дегенерація Тюрка — Валлера. Одним із ранніх маркерів аксонального пошкодження є імуностохи-

мічна ідентифікація в гострих бляшках РС амілоїдного попередника протеїну (amyloid precursor protein) (Fazekas F. et al., 2001). Клінічним підтвердженням аксонального пошкодження в дебюті захворювання є атрофія зорових нервів, яка швидко розвивається після єдиного епізоду оптичного невриту (Comi G., 2009).

Другим важливим аспектом аксонально-гліальних взаємодій є вплив трофічних факторів. У хворих із раннім і тяжким РС виявлено мутації, які призводили до відсутності міліарного нейротрофічного фактора (Никифорова І.Г., 2003). Аналогічний вплив на перебіг захворювання описано у пацієнтів з алелем S4 аполіпопротеїну Е, у яких відзначали ранній початок, більш високу частоту загострень та більш швидке прогресування захворювання (Fazekas F. et al., 2001). Все це свідчить про те, що, незалежно від імуноспередкованого пошкодження міеліну та аксонів, генетично детермінована структура та молекулярна цілісність аксонально-гліальних взаємодій має більше значення при деміелінізації процесу.

Таким чином, розвиток неврологічного дефіциту при РС розглядається з точки зору двох патогенетичних механізмів: при загостренні при ремітуючому перебігу РС із подальшою ремісією домінует зворотна стійка запальна деміелінізація, при вторинно-прогресуючому перебігу переважає незворотна аксональна дегенерація (Dalton C.M. et al., 2004).

Так, при ремітуючому перебігу встановлено прямий зв'язок між ступенем сенсибілізації до ОБМ та антигену нейрональних мембрани і ступенем нейросенсибілізації до білка S100 та галактоцереброзидів, а при вторинно-прогресуючому перебігу — прямий кореляційний зв'язок між ступенем сенсибілізації до мембрanozного антигену та галактоцереброзидів. При первинному варанті виявлено прямий зв'язок між кількістю вогнищ деміелінізації, кількістю перенесених загострень, тривалістю і тяжкістю захворювання, кількістю та загальним обсягом вогнищ деміелінізації та рівнем сироваткового інтерферону-γ. Інша картина спостерігається при вторинно-прогресуючому типі, при якому має місце прямий зв'язок між обсягом вогнищ деміелінізації та тяжкістю (за шкалою EDSS (Expanded Disability Status Scale)), обсягом вогнищ та рівнем інтерферонів. При обох типах РС встановлено зворотний зв'язок між кількістю та обсягом вогнищ та нейросенсибілізацією до ОБМ (Никифорова І.Г., 2003; Никифорова І.Г. і соавт., 2003).

Таким чином, патологічний атоімунний процес, який призводить до розвитку РС, розвивається у індивідів із генетичним неудосконаленням регуляції імунної сис-

теми, зазвичай, хронічною перsistуючою інфекцією, що діє виснажливо на імунну систему, призводить до порушення регуляції природних атоімунних реакцій, виходу з-під контролю імунної системи та клональної активації специфічних атоімунних лейкоцитів. Тобто розвивається атоімунна агресія проти власної нервової тканини, переважно міеліну, яка зумовлена розвитком утворення клону атореактивних імунокомпетентних клітин.

Клінічними проявами активного імуно-запального процесу є загострення РС, а також поява нових вогнищ та накопичення контрасту, що відображає порушення гематоенцефалічного бар'єру, що визначається при проведенні магнітно-резонансної томографії.

Список використаної літератури

Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. (2004) Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Миклухо, Москва, 540 с.
Євтушенко С.К. (2006) Рассеянный склероз: 25-летний опыт диагностики и лечения. Міжнар. неврол. журн., 3: 29–37.

Никифорова И.Г. (2003) Особенности взаимосвязи нейроиммунологических нарушений и демиелинизирующего поражения при рассеянном склерозе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Санкт-Петербург, 22 с.

Никифорова И.Г., Ильвес А.Г., Вотинцева М.В. и др. (2003) Иммунологические исследования в диагностике рассеянного склероза. Неврол. журн., 8(5): 9–14.

Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. (2010) Рассеянный склероз: руководство для врачей. МЕДпресс-информ, Москва, 272 с.

Brevé J.J., Drukarch B., van Strien M., van Dam A.M. (2008) Validated sandwich ELISA for the quantification of tissue transglutaminase in tissue homogenates and cell lysates of multiple species. J. Immunol. Methods, 332(1–2): 142–150.

Comi G. (2009) Shifting the paradigm toward earlier treatment of multiple sclerosis with interferon beta. Clin. Ther., 31(6): 1142–1157.

Dalton C.M., Chard D.T., Davies G.R. et al. (2004) Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. Brain, 127(Pl. 5): 1101–1107.

Eurasia Review (2011) Multiple Sclerosis Not Disease Of Immune System? (<http://www.eurasiareview.com/23122011-multiple-sclerosis-not-disease-of-immune-system/>).

Fazekas F., Strasser-Fuchs S., Kollegger H. et al. (2001) Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with rapid progression of multiple sclerosis. Neurology, 57(5): 853–857.

Ford C., Johnson K., Brooks B. et al. (2003) Sustained efficacy and tolerability of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients for over 10 years. Proceedings of the 19th Annual Meeting of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Milan, Italy, 485 p.

Giese R., Mäurer M., Linker R. et al. (2002) Association of a null mutation in the CNTF gene with

early onset of multiple sclerosis. Arch. Neurol., 59(3): 407–409.

Johnson K.P., Ford C.C., Lisak R.P., Wolinsky J.S. (2005) Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. Acta. Neurol. Scand., 111(1): 42–47.

Kornek B., Storch M.K., Bauer J. et al. (2001) Distribution of a calcium channel subunit in dystrophic axons in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. Brain, 124(Pl. 6): 1114–1124.

Paolillo A., Piattella M.C., Pantano P. et al. (2004) The relationship between inflammation and atrophy in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: a monthly MRI study after triple-dose gadolinium-DTPA. J. Neurol., 251(4): 432–439.

Peteriteit H.F., Pukrop R., Fazekas F. et al. (2003) Low interleukin-10 production is associated with higher disability and MRI lesion load in secondary progressive multiple sclerosis. J. Neurol. Sci., 206(2): 209–214.

Trapp B.D., Ransohoff R.M., Fisher E., Rudick R.A. (1999) Neurodegeneration in multiple sclerosis: Relationship to neurological disability. Neurosci., 5: 48–57.

Waxman S.G. (2001a) Loss and restoration of impulse conduction in disorders of myelin. Handbook of multiple sclerosis. S.D. Cook (Ed.), 3rd ed. Marcel Dekker Inc., pp. 257–288.

Waxman S.G. (2001b) Transcriptional channopathies: an emerging class of disorders. Nat. Rev. Neurosci., 2(9): 652–659.

Патогенетические аспекты рассеянного склероза

Н.С. Сич

Резюме. В работе представлены патогенетические аспекты рассеянного склероза, проанализированы причины его возникновения. Показано, что ключевым компонентом патогенеза рассеянного склероза является атоиммунное воспаление.

Ключевые слова: рассеянный склероз, патогенез, цитокины, протеолипидный протеин, основной белок миелина, миелин-олигодендроцитарный гликопротеин.

Pathogenetic aspects of multiple sclerosis

N.S. Sych

Summary. The article represents the pathogenetic aspects of multiple sclerosis and the reasons for its occurrence. It was shown that the autoimmune inflammation is a key component of the pathogenesis of multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, patogenesis, cytokines, proteolipid protein, myelin basic protein, myelin oligodendrocyte glycoprotein.

Адреса для листування:

Сич Наталія Сергіївна
02660, Київ, вул. Братиславська, 3
Київська міська лікарня швидкої медичної допомоги