

УДК 616.8-078.73:616.72-002.77

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЯ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ****Е.В. Баранов¹, О.В. Парамонова², И.П. Гонтарь¹, Л.А. Маслакова¹, И.А. Зборовская²,**¹ФГБУ РАМН «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии», г. Волгоград,²ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»*Маслакова Лариса Александровна – e-mail: lar_mas73@mail.ru*

Известна взаимосвязь патологии нервной и иммунной систем. Иммунные нарушения, проявляясь образованием аутоантител к различным компонентам тканей организма, имеют разнообразное клиническое проявления, вызывая в том числе поражение нервной системы. Целью исследования явилось усовершенствование иммунодиагностики аутоиммунных заболеваний соединительной ткани (в частности – ревматоидного артрита) с помощью иммобилизованных магнитоуправляемых сорбентов на основе основного белка миелина (ОБМ) и белка S-100. Повышенные уровни антител (АТ) к ОБМ выявлены у 39,4% больных ревматоидным артритом (РА), а АТ к белку S-100 у 32,4% больных РА. Во всех случаях исследуемый показатель коррелировал со степенью активности патологического процесса. Высокие уровни АТ к ОБМ и к белку S-100 при РА ассоциировались с поражением центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС). Снижение содержания сывороточных АТ к ОБМ и к белку S-100 в процессе лечения позволяет использовать данный показатель в качестве дополнительного критерия для оценки его эффективности.

Ключевые слова: основной белок миелина, белок S-100, ревматоидный артрит, антитела, иммобилизованные магнитосорбенты.

The interrelation of a pathology nervous and immune systems is known. Immune infringements, being shown by formation autoantibodies to various components of fabrics of an organism have various clinical displays, causing including defeat of nervous system. A research objective was improvement immunodiagnosis of autoimmune diseases of connective tissue (in particular – rheumatoid arthritis) using magnetically immobilized sorbents on the basis of the myelin basic protein and protein S-100. The raised levels of antibodies (AB) to myelin basic protein are revealed at 39,4% patients with rheumatoid arthritis, and AB to protein S-100 at 32,4% of patients PA. In all cases the investigated indicator correlated with degree of activity of pathological process. High levels antibodies to myelin basic protein and to protein S-100 in rheumatoid arthritis associated with defeat of the central nervous system and peripheral nervous system. Maintenance decrease serum AB to myelin basic protein and to protein S-100 in the course of treatment allows to use the given indicator as additional criterion for an estimation of its efficiency.

Key words: myelin basic protein, protein S-100, rheumatoid arthritis, antibodies, magnetically immobilized sorbents.

Как известно, все главные интегративные и адаптивные системы организма – нервная, эндокринная, иммунная – находятся в теснейшем функциональном и трофическом взаимодействии. Иммуноциты обладают рецепторами к различным нейромедиаторам, а иммунная система испытывает регулирующие нервные влияния. Наряду с этим, элементы иммунной системы продуцируют вещества, которые

используются нервной системой как трофогены или источники трофогенов. Поэтому заболевания нервной системы нередко обусловлены иммунными расстройствами, которые в некоторых случаях могут быть первичными [1].

Иммунная система – уникальная саморегулирующаяся организация, состоящая из различных популяций и субпопуляций лимфоидных клеток, постоянно взаимодействующих

между собой. Однако их жизнедеятельность, активация, пролиферация и дифференцировка во многом зависят от других систем организма, в первую очередь, от нервной. Между иммунной и нервной системами сложилось и постоянно осуществляется взаимодействие, с помощью которого они взаимно контролируют свои функции. Интеграция их со всеми другими функциями и обеспечивает существование организма как единого целого. Особое внимание исследователей привлекает участие медиаторов иммунитета в нейроиммунном взаимодействии. Считается, что помимо выполнения своих специфических функций внутри иммунной системы, медиаторы иммунитета могут осуществлять и межсистемные связи. Об этом говорит наличие рецепторов к иммуноцитокинам в нервной системе. Наибольшее количество исследований посвящено участии ИЛ-1, который не только является ключевым элементом иммунорегуляции на уровне иммунокомпетентных клеток, но и играет существенную роль в регуляции функции ЦНС [1].

Цитокин ИЛ-2 также оказывает множество различных эффектов на иммунную и нервную систему, опосредуемых путем аффинного связывания с соответствующими рецепторами клеточной поверхности. Тропность множества клеток к ИЛ-2 обеспечивает ему центральное место в формировании как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. Активирующее влияние ИЛ-2 на лимфоциты и макрофаги проявляется в усилении антителозависимой цитотоксичности этих клеток с параллельной стимуляцией секреции ФНО-альфа. ИЛ-2 индуцирует пролиферацию и дифференцировку олигодендроцитов, влияет на реактивность нейронов гипоталамуса, повышает уровень АКТГ и кортизола в крови. Клетками-мишенями для действия ИЛ-2 служат Т-лимфоциты, В-лимфоциты, НК-клетки и макрофаги. Помимо стимуляции пролиферации, ИЛ-2 вызывает функциональную активацию этих клеточных типов и секрецию ими других цитокинов. Изучение влияния ИЛ-2 на НК-клетки показало, что он способен стимулировать их пролиферацию с сохранением функциональной активности, увеличивать продукцию НК-клетками ИНФ-гамма и дозозависимо усиливать НК-опосредованный цитолитизис [2].

Существуют данные о продукции клетками центральной нервной системы (микроглией и астроцитами) таких цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-альфа. Продукция ФНО-альфа непосредственно в ткани мозга специфична для типичного нейроиммунологического заболевания – рассеянного склероза (РС). Повышение продукции ФНО-альфа в культуре изолированных ЛПС-стимулированных моноцитов/макрофагов наиболее отчетливо выявляется у больных с активным течением заболевания [2].

Установлена возможность участия в продукции интерферонов клеток мозга, в частности нейроглии или эпендимы, а также лимфоидных элементов сосудистых сплетений.

В процессе формирования иммунного ответа включаются нервные окончания в соответствующих лимфоидных органах. Иницирующие сигналы могут передаваться от иммунной системы в нервную гуморальным путем, в том числе, когда продуцируемые иммунокомпетентными клетками цитокины непосредственно проникают в нервную ткань и изменяют функциональное состояние определен-

ных структур и описано проникновение через неповрежденный ГЭБ самих иммунокомпетентных клеток с последующей модуляцией функционального состояния нервных структур.

Влияние иммунной и нервной систем друг на друга реализуется через рецепторные структуры клеток, взаимодействие которых создает связи «рецептор-рецептор» и таким образом организует молекулярный механизм совместной работы обеих систем [1, 2].

Функционирование клеток и сигнальная информация обеспечиваются медиаторами и нейротрансмиттерами в обеих системах, между нервной и иммунной системой происходит взаимообмен информацией с помощью цитокинов, стероидов и нейропептидов [3].

Таким образом, доказана общность и взаимосвязь нервной и иммунной систем, сходство между их структурами и функциями и развитие нового направления современной иммунологии – нейроиммунологии [1, 2]. Широкий диапазон неврологических симптомов при аутоиммунных системных заболеваниях позволяет рассматривать их как модельные системы для изучения патогенетической роли иммунных механизмов поражения центральной и периферической нервной системы [4].

Потенциальными мишенями для аутоиммунной агрессии могут быть различные антигены нервной ткани, включая миелин, в том числе ассоциированный с гликопротеином, и его основной белок, ганглиозиды, белок ядер нейрональных клеток и другие [4].

Патология нервной системы при ревматических заболеваниях (РЗ) нередко определяет прогноз, клиническую картину заболевания и качество жизни больных, а также требует обязательного сочетанного применения базисной противовоспалительной терапии, ангио- и нейропротекторов. При ревматоидном артрите наиболее угрожающие центральные неврологические осложнения в виде шейной миелопатии, гидроцефалии и вертебробазиллярной окклюзии с нарушением функции стволовых структур возникают в результате атлантаксиального смещения артритически пораженного одноименного сустава, причем степень подвывиха атланта-осевых суставов более выражена у больных РА, получающих кортикостероиды [5].

Поражение нервной системы при ревматоидном артрите проявляется и в виде периферической полинейропатии. У больных развиваются парестезии, чувство жжения в области нижних и верхних конечностей, снижается тактильная и болевая чувствительность, появляются двигательные расстройства. При активном течении ревматоидного артрита иногда наблюдаются симптомы полиневрита с сильными болями в конечностях, чувствительными или двигательными нарушениями, атрофией мышц. Возможны нарушения вегетативной нервной системы, проявляющиеся гипер- или гипотермией, повышенным потоотделением, трофическими расстройствами.

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении указанной патологии, задача своевременной постановки диагноза, назначения адекватной терапии и контроля за ее эффективностью часто бывает осложнена. Вариабельность клинической картины осложняет диагностику, что, в свою очередь, не позволяет выработать оптимальную терапевтическую тактику.

Антителообразование к антигенам нервной ткани при РЗ представляет собой малоизученную проблему. Выбор их не случаен.

Одним из механизмов возможно образование аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов к этим структурам. Подобные механизмы играют роль в экспериментальном энцефаломиелите. В связи с этим, нам кажется интересным изучение антителообразования к основным антигенам нервной ткани. Миелиновая оболочка – существенный элемент нервной ткани. Она окружает аксоны и дендриты периферической нервной системы, клеточные тела в нервных ганглиях, нервные волокна белого вещества центральной нервной системы.

Белки миелиновой оболочки – основной белок (30% от общего белка миелина) и протеолипидная белковая фракция (до 50%). Молекула основного белка состоит из одной цепи (170 аминокислотных остатков, последовательность установлена). Роль основного белка весьма существенна. Это следует из наблюдений над животными, у которых такой белок блокировали специфическими антителами или синтетическим октапептидом с совпадающей последовательностью аминокислот (в положении от 114 по 121). Блокада вызывает воспалительный процесс в мозге, демиелинизацию и паралич конечностей (экспериментальный аллергический энцефаломиелит). Протеолипидная белковая фракция представлена группой родственных молекул (от 12,5 до 35 кДа) и связанными с ними липидами (смесь равных количеств фосфоглицеридов и цереброзидов). Основной белок и протеолипиды представляют собой интегральные компоненты миелиновой мембраны [1, 6].

Целью исследования явилось усовершенствование иммунодиагностики неврологических проявлений ревматоидного артрита с помощью иммобилизованных магнитоуправляемых сорбентов на основе основного белка миелина.

Материалы и методы

Исследовалась сыворотка 36 практически здоровых лиц (доноров Областной станции переливания крови), 94 больных РА с поражениями нервной системы. Все больные были женского пола в возрасте от 17 до 45 лет (средний возраст составил 35 лет) и являлись пациентами ревматологических отделений МУЗ ГБ № 25 г. Волгограда и МУЗ ГБ № 1 г. Волжского. Длительность заболевания составила от 6 месяцев до 25 лет. I степень активности выявлена у 13 пациентов; II степень активности – у 51, а III – у 8. ФНС I – у 8 больных, ФНС II – у 65, а ФНС III – у 22. На 1-м месте наблюдалась симптоматика со стороны периферической нервной системы. Так, мононейропатии были выявлены у 29 пациентов; полинейропатии – у 65; радикулопатии у 80; цервикокраниалгии – у 51, а невралгии тройничного нерва – у 14 больных РА. Диагностированы признаки поражения центральной нервной системы (ЦНС): нарушение сна (29), расстройство памяти (58), фиксационная амнезия (43 из 94), забывание давно прошедших событий (14), вовлечение в патологический процесс кортиконуклеарных путей (37), дизартрия (22), атаксия мозжечкового генеза (72), вовлечение лобной доли и эпилептиформные припадки (14), явления дисциркуляции в бассейне позвоночных и основной артерий (87), переходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК) (14 больных РА).

АТ к основному белку миелина (ОБМ) определяли иммуноферментным методом с использованием иммобилизованных магнитосорбентов [7]. Полученные значения выражали в единицах оптической плотности (е.о.п.) и считали положительными при превышении величин экстинкции, найденных для здоровых лиц, более чем на 2σ и составили $0,069 - 0,012$ е.о.п.

Обработка данных проводилась с использованием программного пакета STATISTICA FOR WINDOWS.

Результаты и их обсуждение

При исследовании сывороток крови здоровых лиц уровень АТ к основному белку миелина составил $0,03 \pm 0,01$ е.о.п., белку S-100 $0,02 \pm 0,01$ е.о.п. У больных РА повышенные уровни АТ к основному белку миелина при применении ELISA-теста с использованием иммобилизованных магнитосорбентов выявлены у 37 (39,4%) пациентов; к белку S-100 – у 11 (32,4%). При этом во всех случаях исследуемые показатели коррелировали со степенью активности заболевания ($p < 0,05$). В связи с этим АТ к ОБМ и S-100 можно рассматривать как своеобразный серологический маркер РЗ и использовать их в качестве дополнительных индикаторов тяжести патологического процесса.

Была установлена связь между концентрацией АТ к ОБМ, белку S-100 и некоторыми клиническими проявлениями указанных заболеваний. Так, при РА максимальные АТ к белку S-100 выявлялись у пациентов с периферическим поражением нервной системы (мононейропатии и невралгии тройничного нерва) ($p < 0,01$), а при исследовании АТ к ОБМ повышенные значения выявлялись как при поражении периферической (мононейропатии, цервикокраниалгии), так и при поражении центральной нервной системы (нарушение сна, фиксационная амнезия, забывание давно прошедших событий, дизартрия, вовлечение лобной доли и эпилептиформные припадки, явления дисциркуляции в бассейне позвоночных и основной артерий). Данный факт подтверждает то, что антителообразование к ОБМ и S-100 может являться одним из пусковых механизмов развития неврологической симптоматики при РА.

Проведенные ранее исследования на животных показали, что блокада ОБМ специфическими антителами или синтетическим октапептидом с совпадающей последовательностью аминокислот (в положении от 114 по 121) вызывает воспалительный процесс в мозге, демиелинизацию и паралич конечностей (экспериментальный аллергический энцефаломиелит).

Клинико-лабораторное улучшение, отражавшее уменьшение остроты патологического процесса, в большинстве случаев сопровождалось снижением уровня исследуемых антител.

Обнаруженные закономерности поражения периферической и центральной нервной системы у больных РА с повышенными титрами АТ к ОБМ дают возможность прогнозировать клинический вариант заболевания и проводить своевременную коррекцию начинающихся нарушений.

В целом, полученные данные позволяют надеяться, что в дальнейшем антитела к ОБМ могут найти свое место при разработке иммунологических подходов к патогенетической терапии неврологических поражений при ревматоидном артрите.

Выводы

1. В сыворотках крови значительной части больных РА методом ИФА с применением иммобилизированной формы магнитоуправляемого сорбента выявляются АТ к ОБМ и белку S-100.

2. Уровень АТ к ОБМ и S-100 при РА коррелирует со степенью активности заболевания, что позволяет использовать его определение в качестве дополнительного критерия активности патологического процесса.

3. Обнаруженные закономерности поражения периферической и центральной нервной системы у больных РА с повышенными титрами АТ к ОБМ и к белку S-100 дают возможность прогнозировать клинический вариант заболевания и проводить своевременную коррекцию начинающихся нарушений.

4. Изучение антителообразования к ОБМ и белку S-100 расширяет имеющиеся представления о патогенезе РА и намечает направления для дальнейших научных изысканий.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.** Никитин З. Взаимодействие между нервной и иммунной системами. РМЖ. 1996. № 2. С. 9-13.
- 2.** Абрамов В.В. Интеграция иммунной и нервной системы. Наука. 1991. 168 с.
- 3.** Stenberg E.M. Neuroendocrine regulation of autoimmune /inflammatory diseases. J. Endocrinol. 2001. № 169 (3). P. 429-435.
- 4.** Шилкина Н.П., Спирин Н.Н., Дряженкова И.В. Диагностика и лечение поражений нервной системы при ревматических заболеваниях. Лечащий врач. 2009. № 4. С. 26-29.
- 5.** Мазуров В.И., Беляева И.Б., Долгих С.В. Инновационные методы лечения системных аутоиммунных заболеваний. Мед. академический журнал. 2009. № 4. С. 96-106.
- 6.** Groshov S.A., Mamasaidov A.T., Yusupov F.A., Sabirov I.S., Murzaliyev A.M., Toktomushev I.T., Redjapova N.A. К возможности диагностики поражения нервной системы у больных ревматоидным артритом. Неврологический вестник. 2008. № 5. С. 15-19.
- 7.** Гонтарь И.П., Зборовский А.Б., Левкин С.В., Сычева Г.Ф. Способ получения магнитных полиакриламидных гранул. Авт. свид. на изобретение № 15882657. 1990.

