

НАРУШЕНИЯ АДГЕЗИВНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНОГО С СОЧЕТАНИЕМ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТОМ, НАХОДЯЩИМСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Алексей Евгеньевич Хрулёв¹, Игорь Владиславович Михутов¹, Вера Наумовна Григорьева¹,
Надежда Анатольевна Лобанова², Ольга Юрьевна Салохина³, Анастасия Александровна Никитина¹

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, кафедра неврологии, нейрохирургии и
медицинской генетики, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1,
e-mail: alexey_khrulev@mail.ru, ²Амбулаторный гемодиализный центр «ФЕСФАРМ НН»,
603003, г. Нижний Новгород, ул. Васенко, д. 11, ³Диагностическая лаборатория Гемохелп,
ООО «Централизованная лаборатория «АВК-Мед»

Реферат. В статье представлен редкий случай сочетанного развития рассеянного склероза и гломерулонефрита на примере клинического наблюдения за пациентом, находящимся на программном гемодиализе. Подробно разобраны возможные нарушения адгезивной функции эндотелия при рассеянном склерозе и гломерулонефрите. Обсуждается роль молекул межклеточной адгезии (ICAM-1 и VCAM-1) в развитии коморбидной аутоиммунной патологии.

Ключевые слова: рассеянный склероз, гломерулонефрит, коморбидность, молекулы межклеточной адгезии, ICAM-1, VCAM-1, аутоиммунные заболевания, гемодиализ, хроническая болезнь почек.

DISORDERS OF ADHESIVE ENDOTHELIAL FUNCTION IN THE PATIENT WITH A COMBINATION OF MULTIPLE SCLEROSIS AND GLOMERULONEPHRITIS: CLINICAL OBSERVATION (CASE REPORT) FOR THE PATIENT WHO IS ON PROGRAM HEMODIALYSIS

Alexei E. Khrulev¹, Igor V. Mikhutov¹, Vera N. Grigoryeva¹,
Nadezhda A. Lobanova², Olga Y. Salokhina³, Anastasiya A. Nikitina¹

¹Privolzhsky Research Medical University,
603005, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sq., 10/1,
e-mail: alexey_khrulev@mail.ru, ²Ambulatory hemodialysis center
“FESPHARM NN”, 603003, Nizhny Novgorod, Vasenko str., 11,
³Diagnostic laboratory Hemohelp, LLC “Centralized laboratory
AVK-Med”

The article presents a rare case report of combined development of multiple sclerosis and glomerulonephritis in a clinical observation of the patient who is on program hemodialysis. Possible disorders of the adhesive endothelial function in case of multiple sclerosis and glomerulonephritis were analyzed in detail. The role of intercellular adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1) in the development of comorbid autoimmune diseases is discussed.

Key words: multiple sclerosis, glomerulonephritis, comorbidity, intercellular adhesion molecules, ICAM-1, VCAM-1, autoimmune diseases, hemodialysis, chronic kidney disease.

Рассеянный склероз (РС) и гломерулонефрит (ГН) – мультифакториальные заболевания аутоиммунного генеза, занимающие ведущие места в списке причин инвалидизации лиц молодого возраста. Предрасполагающими факторами РС, помимо расы, пола и возраста, считаются дефекты в определённых генах иммунной системы и генах межклеточной адгезии [4]. Участие молекул межклеточной адгезии (ММА) также изучено и доказано в отношении ряда форм ГН (например, экстракапиллярного ГН) [1, 9].

ММА представляют собой мембран-ассоциированные гликопротеины на поверхности клеточных стенок, которые выполняют важные функции по узнаванию, адгезии, миграции и дальнейшей дифференциации клеток. В случаях нарушений в данной системе межклеточной кооперации возможно развитие аутоиммунного патологического процесса.

Одной из теорий патогенеза как РС, так и ГН является иммунно-сосудистая теория, в основе которой лежат эндотелиальная дисфункция и изменение проницаемости гематоэнцефалического (гематонефридиального) барьера для иммунокомпетентных клеток. В случаях ряда заболеваний эндотелий сосудов начинает продуцировать различные ММА, отмечается направленная миграция активированных лейкоцитов из циркулирующей крови через стенку сосуда. Значимыми ММА для патогенеза РС и ГН считают ICAM-1 (*Inter-Cellular Adhesion Molecule-1*, или CD54, или межклеточная молекула адгезии 1 типа) и VCAM-1 (*Vascular cell adhesion molecule 1*, или CD106, или молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-ого типа) [5].

Как при РС, так и при ГН под воздействием воспалительных медиаторов, цитокинов (IL-1, IL-6, ФНО-α, ИФ-γ) повышается экспрессия ММА (в частности, ICAM-1, VCAM-1) на эндотелиальных клетках мозга/почек. Считается, что назначение терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (в частности, интерферонов бета) позволяет снизить концентрацию провоспалительных цитокинов и растворимых (soluble) форм ММА 1 типа (sICAM-1, sVCAM-1), тем самым способствуя ремиссии РС [12]. Подобный механизм лежит в основе современного патогенетического лечения аутоиммунного ГН [11].

Известно, что уровень ММА, в целом, и sICAM-1, sVCAM-1, в частности, а также уровень цитокинов (например, уровень IL-6, ФНО-α) могут служить надёжными маркерами воспаления и эффективности проводимой патогенетической терапии при изолированном течении РС или ГН [2].

В клинической практике возможно сочетанное развитие РС и других аутоиммунных заболеваний. Известно, что у больных РС коморбидность с аутоиммунными заболеваниями занимает 2-е место после психических расстройств. По данным ряда авторов, чаще встречается коморбидность РС с такими аутоиммунными заболеваниями как системная

красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит [3, 6, 15], воспалительные заболевания кишечника. Несмотря на более частое развитие в целом коморбидной аутоиммунной патологии у больных РС, сочетанное развитие РС и ГН (по данным различных регистров) встречается крайне редко [8, 14], а описания таких клинических случаев мы в доступной литературе не встретили.

Цель исследования: привести собственное наблюдение сочетанного развития РС и ГН у пациента, находящегося на программном гемодиализе, и оценить роль нарушений адгезивной функции эндотелия как возможного маркера активности воспалительного процесса при данной патологии.

Приводим собственное клиническое наблюдение. Пациент 3., 51 года, был впервые консультирован на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Нижегородской государственной медицинской академии в январе 2017 г.

На момент осмотра пациента беспокоили слабость в ногах, выраженные изменения походки, «головокружение», общую утомляемость, нарушения функции тазовых органов, незначительные подъемы АД, головные боли.

Из анамнеза известно, что пациент длительное время страдает ГН (в течение 32 лет), а также РС (в течение 14 лет). Диагноз ГН установлен в 1986 г., когда впервые после службы в армии стали отмечаться подъемы АД до 160/100 мм рт. ст., увеличение СОЭ до 45 мм/час, однако лечение в то время получал эпизодически. С 2002 г. в связи с нарастанием почечной патологии находился под постоянным наблюдением нефролога, получал специфическую терапию на регулярной основе. Несмотря на проводимое лечение, явления почечной недостаточности прогрессировали. В ноябре 2005 г. параллельно с ухудшением течения ГН и артериальной гипертензии впервые отмечалось появление неврологической симптоматики в виде легкого правостороннего гемипареза, умеренного горизонтального нистагма, умеренной атаксии туловища. В этой связи пациент был госпитализирован в неврологический стационар с диагнозом ишемический инсульт в вертебро-базилярной системе. На МРТ головного мозга был обнаружен очаг гиперинтенсивного МР-сигнала в режимах T2 и FLAIR в области среднего мозга. Через 4 мес. (февраль 2006 г.) к вышеописанной неврологической симптоматике присоединились нижний легкий спастический парез, нарушения мочеиспускания. Пациент был консультирован в городском кабинете РС. В неврологическом статусе определялись правосторонний легкий спастический гемипарез, легкий спастический нижний парез, умеренный горизонтальный нистагм, умеренная атаксия туловища. При повторном выполнении МРТ головного мозга, а также МРТ шейно-грудного отдела позвоночника были выявлены гиперинтенсивный в режиме T2 очаг на уровне C8-Th3 с активным неравномерным накоплением контрастного вещества и гиперинтенсивный в режимах T2 и FLAIR очаг в области среднего мозга, также накапливающий контрастное вещество. Пациенту был выставлен диагноз рецидивирующе-ремитирующий РС, церебро-спинальная форма. Степень инвалидизации на момент постановки диагноза составляла 5,0 баллов по Expanded Disability Status Scale (EDSS). Диагноз РС рецидивирующе-ремитирующего течения был установлен на основании критериев McDonald (2005) в силу особенностей течения заболевания, развития второго обострения и появления новых накапливающих контраст очагов при динамической МРТ. В настоящее время больной продолжает наблюдаться в городском кабинете РС и получает патогенетическую терапию в виде глатирамера ацетата (ГА) 20 мг/мл ежедневно. С 2010 по 2015 отмечались периодические обострения в течение РС равно как нарастание почечной недостаточности. Несмотря на проводимую консервативную терапию под наблюдением нефролога, отмечалось

постепенное прогрессирование ХБП вплоть до терминальной стадии с последующей необходимостью перевода пациента на программный гемодиализ. В 2015 г. сформирован постоянный сосудистый доступ, начата заместительная почечная терапия в отделении амбулаторного гемодиализа ГБУЗ НО «ГБ №33» г. Н. Новгорода. По решению диализной комиссии и на основании личного заявления больного в апреле 2016 г. пациент переведен в отделение диализа и гравитационной хирургии крови ГБУЗ НОКБ им Н.А. Семашко (по территориальному признаку), где и получает в настоящее время адекватную заместительную почечную терапию методом гемодиализа 3 раза в неделю по 4 часа. Аппарат – Fresenius 5008 S. Диализатор – Fx 60. Сосудистый доступ – артерио-венозная фистула на левом предплечье. Переносимость экстракорпоральной детоксикации удовлетворительная.

В настоящий момент объективно основными неврологическими синдромами и симптомами являются: умеренный нистагм, правосторонняя пирамидная недостаточность, умеренный нижний спастический парез, выраженная атаксия, легкое снижение чувствительности в левой руке, умеренные нарушения при мочеиспускании, астенический синдром. Самостоятельное передвижение без помощи и поддержки возможно в пределах 100–200 метров. Степень инвалидизации по шкале EDSS составляет 5,5 баллов.

На МРТ головного мозга с контрастированием (высокопольный томограф Impact (Siemens-Magnetom, Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл., максимальной толщиной срезов 3 мм, в/в контрастирование «Омнисканом» в стандартной дозе 0,2 мл/кг массы тела (08.04.2017) обнаруживаются множественные очаги демиелинизации разного калибра, перивентрикулярные очаги (5 шт.), юкстакортикальные и кортикальные очаги в белом веществе лобных и теменных долей (3 шт.) с обеих сторон, а также в мозолистом теле, ножках мозга, среднем мозге (3 шт.). МРТ-исследование спинного мозга повторно не проводилось. Наличие новых очагов на T2-ВИ при повторной МРТ, одновременное наличие асимптомных очагов на T1-ВИ, диссеминация очагов в пространстве позволяет подтвердить диагноз (согласно МРТ-критериям MAGNIMS, 2016 г.) «РС рецидивирующе-ремитирующего течения».

Все вышеперечисленное позволило сформулировать клинический диагноз:

ОЗ: 1. Хронический гломерулонефрит, смешанная форма. Хроническая болезнь почек 5д, корригируемая программным гемодиализом.

2. Рассеянный склероз, цереброспинальная форма, рецидивирующе-ремитирующее течение, EDSS 5,5 баллов.

ООЗ: Анемия легкой степени тяжести смешанного генеза.

Артериальная гипертензия, степень 1, риск 4.

Из дополнительных лабораторных методов для оценки адгезивной функции эндотелия исследовали уровень растворимых MMA sICAM-1 и sVCAM-1 иммуноферментным методом с использованием тест-систем Bender Medsystems (Австрия). Оценка цитокинового профиля основывалась на определении уровней ФНО-α и IL-6 методом ИФА. Уровень ФНО-α в сыворотке крови пациента был повышен и колебался от 11,35–13,93 пг/мл (референтные значения 0–12 пг/мл) при измерении в различные временные интервалы непосредственно перед диализом, в среднем составляя 12,67±0,8 пг/мл. Уровень IL-6 составлял 11,34–21,17 пг/мл, в среднем составляя 16,46±2,6 пг/мл (референтные значения 0–6,4 пг/мл). Уровень sICAM-1 колебался в диапазоне 123–212 нг/мл, уровень sVCAM-1 – 1254–1463 нг/мл (референтные значения не установлены).

Таким образом, у пациента с 1986 г. наблюдалась клиническая картина ГН с постепенным исходом в терминальную ХБП и необходимостью проведения (с 2015 г.) программного гемо-

диализа. Коморбидной патологией в данном случае явился РС. Необходимо отметить, что в анамнезе данного клинического наблюдения прослеживается ремитирующий тип течения РС, обострения которого часто совпадали по времени с обострением течения ГН. В проведенных биохимических исследованиях отмечался повышенный уровень цитокинов (IL-6, ФНО- α), который сочетался с более высоким уровнем ММА (sICAM-1, sVCAM-1).

Обсуждение. РС, как мультифакториальное заболевание, может сопровождаться развитием коморбидной аутоиммунной патологии. В целом, сочетанное развитие РС с другими аутоиммунными заболеваниями встречается достаточно часто и занимает 2-е место после сочетанного развития психических расстройств [8, 15]. Несмотря на этот факт, коморбидное развитие РС и ГН в доступной литературе описывается крайне редко. Так, по данным исследования Langer-Gould A. (2010), из 5256 больных РС только один пациент имел признаки ГН [10].

В приведённом клиническом наблюдении впервые описана возможность сочетанного возникновения РС и ГН (с исходом в терминальную ХБП и необходимостью проведения программного гемодиализа). Несмотря на уникальность и редкость подобного сочетания аутоиммунных заболеваний, необходимо помнить о возможном коморбидном развитии РС и ГН, так как генетические механизмы возникновения дисфункции эндотелия при РС и ГН едины.

Также необходимо обратить внимание на прослеживаемую в анамнезе пациента корреляцию обострений РС и прогрессирования ХБП аутоиммунного генеза. Сочетанное течение обострений аутоиммунного процесса со стороны и почек и нервной системы может быть объяснено нарушениями адгезивной функции эндотелия и общностью генетического профиля ММА.

Каскад воспалительных реакций при аутоиммунной патологии инициируют провоспалительные цитокины, такие как IL-6, ФНО- α , которые сами по себе могут являться независимыми предикторами активации аутоиммунного процесса как при РС, так и при ГН. Уровни IL-6 и ФНО- α при ГН и РС по отдельности изучены достаточно хорошо [5, 13]. В описанном нами примере впервые приводятся данные о цитокиновом профиле пациента в случае коморбидного течения РС и ГН, а именно выявлено значимое повышение уровней IL-6 и ФНО- α .

В литературе имеются сведения о роли провоспалительных цитокинов в активации эндотелиальных клеток и индукции экспрессии селектинов и ММА (VCAM-1 и ICAM-1) [5]. Миграция лейкоцитов при аутоиммунных заболеваниях регулируется ММА, экспрессируемыми клетками эндотелия сосудов. Необходимо отметить, что эндотелиальные клетки конститутивно экспрессируют нормальный набор ММА (ICAM-2, ICAM-3, CD34, MadCAM (CD146), CD58), обеспечивающие первичный контакт и непрочную адгезию лейкоцитов [11]. Поврежденные клетки эндотелия секретируют в значительных количествах биологически активные вещества, почти не синтезируемые в физиологических условиях, такие как селектины, обеспечивающие роллинг лейкоцитов на поверхности эндотелия, а также ICAM-1 (CD54) и VCAM-1 (CD106), обеспечивающие адгезию мононуклеаров и способствующие их диапедезу в интиму сосудов при воспалительной реакции [1, 5].

Основной функцией ICAM-1 (CD54) является обеспечение адгезии нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов к

активированному сосудистому эндотелию с последующей их экстравазацией и миграцией в очаг воспаления [11]. Уровень sICAM-1 в крови возрастает при различных аутоиммунных и воспалительных заболеваниях. При патологии в гене, кодирующем ICAM-1, молекула может избыточно слущиваться со стенок эндотелия и становиться клинически значимой мишенью для иммунной реакции как в нервной системе, так и в почках [7]. В приведенном нами клиническом случае сочетанного развития РС и ГН отмечался повышенный уровень sICAM-1, что свидетельствовало о нарушенной функции эндотелия у пациента, и возможной дальнейшей необходимости мониторинга данного лабораторного показателя при проведении патогенетической терапии.

Известно, что роль VCAM-1 заключается в прочном прилипании циркулирующих лейкоцитов (не относящихся к нейтрофилам) к эндотелию. VCAM-1 обладает относительно селективной лейкоцитарной адгезией, обеспечивая накопление мононуклеарных клеток в процессе смены острой фазы воспаления хронической. Повышенный уровень sVCAM-1 обнаруживается при различных аутоиммунных заболеваниях: РС, склеродермия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, васкулиты [9, 11]. В нашем случае коморбидного развития РС и ГН уровень sVCAM-1 также был повышен.

Несмотря на большое количество исследований, проблема коморбидных аутоиммунных заболеваний до конца не изучена. Определение уровня sICAM-1, sVCAM-1 может иметь прогностическую ценность для диагностики развития и уточнения степени тяжести РС и ГН, отражая выраженность процессов активации эндотелия.

Закключение. Фундаментальные исследования в области молекулярной биологии, иммунологии, генетики в последние годы позволили достигнуть значительного прогресса в понимании механизмов развития аутоиммунного процесса при РС и ГН и разработать терапевтические подходы, способные изменять течение патологического процесса.

Механизм возникновения в описанном клиническом случае сочетанного развития РС и ГН, по-видимому, обусловлен дефектами в генах, регулирующих межклеточную кооперацию иммунного ответа, в целом, и ММА, в частности. Представляется перспективным использование мониторинга уровня ММА как индикаторов нарушения функции эндотелия для оценки эффективности иммуномодулирующей и иммуносупрессивной терапии РС и ГН. На основании результатов приведенного наблюдения можно предположить возможным определение концентрации sICAM-1 и sVCAM-1 в сыворотке крови пациентов РС и ГН для объективизации оценки степени тяжести аутоиммунного процесса, прогнозирования его дальнейшего течения, а также для последующей оценки эффективности проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вашурина Т.В., Сергеева Т.В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита // Нефрология и диализ. 2002. Т. 4. №3. С. 171–181.
2. Воробьева А.А., Иванова М.В., Фоминых В.В. и др. Биомаркеры рассеянного склероза (обзор и собственные данные) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. 2013. Т. 113, №10. С. 23–31.

3. Гончарова З.А., Сизыкина Л.П., Беловолова Р.А. и др. Коморбидная аутоиммунная патология у больных, получающих препараты, изменяющие течение рассеянного склероза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. 2016. Т. 116, №10. С. 53–60.
4. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. и др. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в России // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2002. Т. 102. С. 3–5.
5. Спирин Н.Н., Спирина Н.Н., Бойко А.Н. Фактор фон Виллебранда и молекулы адгезии у пациентов с рассеянным склерозом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. 2014. Т.114, №2. С. 35–39.
6. Alemany-Rodríguez M.J., Aladro Y., Amela-Peris R. et al. Autoimmune diseases and multiple sclerosis // Revista de Neurol. 2005. Vol. 10, №40. P. 594–597.
7. Elovaara I., Ukkonen M., Leppäkynnäs M. et al. Adhesion molecules in multiple sclerosis: Relation to subtypes of disease and methylprednisolone therapy // Arch Neurol. 2000. Vol. 4, №57. P. 546–551.
8. Fromont A., Binquet C., Rollet F. et al. Comorbidities in multiple sclerosis diagnosis // J. Neurol. 2013. Vol.10, № 260. P. 2629–2637.
9. Fujinaka H., Yamamoto T., Feng L. et al. Crucial role of CD8-positive lymphocytes in glomerular expression of ICAM-1 and cytokines in crescentic glomerulonephritis of WKY rats // J Immunol. 1997. Vol. 10, № 158. P. 4978–4983.
10. Langer-Gould A., Albers K.B., Van Den Eeden S.K., et al. Autoimmune diseases prior to the diagnosis of multiple sclerosis: a population-based case-control study // Mult. Scler. 2010. Vol. 7. №16. P. 855–861.
11. Lee T.W., Park J.K., Ahn J.H. et al. Role of mononuclear cells of IgA nephropathy on ICAM-1 expression in mesangial cells // Korean J Intern Med. 1998. Vol. 1, №13. P. 27–32.
12. Lowery-Nordberg M., Eaton E., Gonzalez-Toledo E. et al. The effects of high dose interferon β 1a on plasma microparticles: Correlation with MRI parameters // J. Neuroinflammation. 2011. Vol. 8. P. 43.
13. Minagar A., Alexander J.S. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis // Mult. Scler. 2003. Vol. 6, №9. P. 540–549.
14. Ramagopalan S.V. Multiple sclerosis and co-morbid autoimmune disease: the final nail in the coffin? // Multiple Sclerosis Journal. 2012. Vol.10, № 118. P. 1370–1371.
15. Ruth A.M., Reider N. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis // Multiple Sclerosis Journal. 2015. Vol. 3, №21. P. 263–281.

REFERENCES

1. Vashurina T.V., Sergeeva T.V. *Nefrologiya i dializ*. 2002. Vol. 4, №3. pp. 171–181. (in Russian)
2. Vorob'eva A.A., Ivanova M.V., Fominykh V.V. et al. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. Spetsvypusk. 2013. Vol. 113, №10. pp. 23–31. (in Russian)
3. Goncharova Z.A., Sizyagina L.P., Belovolova R.A. et al. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. Spetsvypusk. 2016. Vol. 116, №10. pp. 53–60. (in Russian)
4. Gusev E.I., Zavalishin I.A., Boiko A.N. et al. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2002. Vol. 102. pp. 3–5. (in Russian)
5. Spirin N.N., Spirina N.N., Boiko A.N. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. Spetsvypusk. 2014. Vol.114, №2. pp. 35–39. (in Russian)

Поступила 11.05.18.