

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ

**Б. Волель**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**Е. Макух**<sup>1</sup>,

**М. Лебедева**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**Е. Попова**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**В. Шоломова**<sup>1</sup>,

**Л. Андросова**<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук,

**Н. Мухин**<sup>1</sup>, академик РАН, профессор,

**В. Бекетов**<sup>3</sup>,

**М. Бровка**<sup>1</sup>,

**Т. Ключник**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор

<sup>1</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup>Научный центр психического здоровья РАН, Москва

<sup>3</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова

**E-mail:** beatrice.volel@gmail.com

*Проведен анализ психосоматических и иммунологических изменений у больных с астенией, ассоциированной с саркоидозом. Показана связь гипостенической астении с медленно прогрессирующим течением саркоидоза.*

**Ключевые слова:** пульмонология, саркоидоз, астенический синдром, лейкоцитарная эластаза, аутоантитела к нейроангиогенам.

Актуальность изучения саркоидоза определяется ежегодным ростом заболеваемости им, его хроническим течением и мультисистемным поражением, приводящим к снижению трудоспособности и инвалидизации пациентов, а также недостаточной изученностью его патогенетических механизмов [1–3] и высоким уровнем коморбидных расстройств. Среди последних особое место занимают психические нарушения, в частности астенические (до 80%) [5], оказывающие неблагоприятное влияние на все показатели качества жизни (физический, психологический, социальный) больных с гранулематозным воспалением.

В ряде исследований показана вовлеченность иммунных (как воспалительных, так и аутоиммунных) реакций в патогенез саркоидоза [4]. Так, в крови пациентов, а также в макрофагальной жидкости бронхоальвеолярного лаважа выявлены маркеры воспаления: повышенный уровень провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка (СРБ) и других острофазных белков, гипергаммаглобулинемия [2]. Вместе с тем это заболевание не относится к классическим инфекционным, в связи с чем механизм выявляемых иммунных отклонений от нормы не вполне ясен. В последнее десятилетие в научной литературе широко обсуждается вопрос о вовлеченности воспалительных механизмов в патогенез психических заболеваний, причем в этих случаях речь также идет о неинфекционном воспалении, которое может быть инициировано эндогенными молекулами (белки теплового шока, фибриноген, фибронектин, фрагменты

гепарин-сульфатов), являющимися продуктами деструкции собственных тканей организма [6, 7]<sup>1</sup>.

В качестве рабочей гипотезы было выдвинуто предположение, что астенические проявления при саркоидозе могут соотноситься с теми или иными качественными и (или) количественными изменениями в иммунном статусе пациентов.

В связи со сказанным для повышения качества жизни таких больных и оптимизации диагностической и лечебной тактики представляет значительный интерес определение клинико-биологических маркеров астенического синдрома при саркоидозе.

В исследование были включены 17 пациентов с саркоидозом, диагностированным в соответствии с общепринятыми критериями [8]. Морфологически (биопсия легкого, лимфатических узлов, кожи) саркоидоз подтвердился у всех больных.

Пациенты основной выборки были разделены на 2 группы: 1-я (n=11) – пациенты в возрасте 53 лет [42; 59], 2 мужчин и 9 женщин с саркоидозом, ассоциированным с астеническим синдромом; 2-я (n=6) – пациенты в возрасте 43,5 года [32; 59], 5 мужчин и 1 женщина с саркоидозом без астенического синдрома.

Контрольную группу составили 11 психически и соматически здоровых людей в возрасте [38; 60] – 6 мужчин и 5 женщин. Таким образом, по возрасту вошедших в них лиц группы не различались.

С целью клинической оценки астенических проявлений все пациенты обследованы клинико-психопатологическим методом с применением специализированных психометрических шкал, разработанных для оценки астенической симптоматики (MFI-20 и VAS-A).

Для установления биологических маркеров астении (в соответствии с рабочей гипотезой) в периферической крови<sup>2</sup> всех пациентов определяли следующие параметры воспаления: активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ)<sup>3</sup> и ее ингибитора –  $\alpha_1$ -ПИ; уровни острофазного СРБ и аутоантител

<sup>1</sup>Показано, что молекулярные механизмы воспалительных реакций, разворачивающихся в ответ на действие на экзогенных (инфекция, травмы и т.д.) и эндогенных факторов, однотипны, а их интенсивность определяется масштабами, местом первичного повреждения и реактивностью индивида. Эти факторы активируют толл-подобные рецепторы на иммунокомпетентных клетках, следствием чего является увеличение синтеза провоспалительных цитокинов. Помимо цитокинов, в «воспалительном каскаде» принимают непосредственное участие система свертывания крови, а также большое количество других молекул (простагландины, циклооксигеназа-2, острофазные белки – СРБ,  $\alpha_1$ -протеиназный ингибитор –  $\alpha_1$ -ПИ, сывороточный амилоидный белок и др.) и вещества, вовлеченные в увеличение сосудистой проницаемости.

<sup>2</sup>У пациентов кровь из вены брали в сухую стандартную вакуумную пробирку утром натощак. Форменные элементы после свертывания крови осаждали центрифугированием при 750 об./мин в течение 15 мин при 22°C, затем отбирали сыворотку, которая использовалась для анализа либо сразу после получения, либо хранилась при 2–8°C не более 1 сут или в замороженном состоянии при температуре от -18 до -24°C в течение 1 мес до проведения анализа.

<sup>3</sup>ЛЭ – сериновая протеиназа, содержащаяся в высокой концентрации внутри нейтрофильного лейкоцита, локализована преимущественно в азурофильных гранулах. На последних этапах развития нейтрофильного ответа лизосомные азурофильные гранулы подвергаются дегрануляции, и во внеклеточной среде оказываются мощные деструктивные протеиназы, в том числе эластаза. Активаторами дегрануляционного процесса являются различные факторы – компоненты комплемента, хемотаксические вещества, эндотоксины, иммунные комплексы, Fc-пептиды, калликреин, фактор XII и др. Это происходит при многих заболеваниях, в патогенез которых вовлечено воспаление. Субстратами ЛЭ являются структурные белки соединительной ткани и базальной мембраны сосудов – эластин, коллаген, а также многие растворимые белки плазмы крови. Активность эластазы угнетается ингибиторами протеаз, основным из которых является  $\alpha_1$ -антитрипсин или  $\alpha_1$ -ПИ – гликопротеин, синтезирующийся в печени. Его активность в плазме крови повышается при воспалительном процессе; эффективно подавляя деструктивный потенциал ЛЭ,  $\alpha_1$ -ПИ в конечном счете способствует разрешению воспаления [11].

(аАТ) к нейроантигенам: S100b и основному белку миелина (ОБМ).

**Энзиматический метод определения активности ЛЭ.** Активность ЛЭ сыворотки крови, обусловленную на 90% наличием в ней комплекса эластазы нейтрофилов (ЛЭ) с  $\alpha_1$ -ПИ, определяли ферментативным методом, предложенным В.Л. Доценко [9], и выражали в нмоль/мин • мл. Чувствительность метода – 40 нмоль/мин • мл.

**Метод определения активности  $\alpha_1$ -ПИ.** Активность  $\alpha_1$ -ПИ в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом и выражали в ингибиторных единицах (ИЕ) на 1 мл (ИЕ/мл). Чувствительность метода – 5 ИЕ/мл.

**Уровень аАТ к S100b и ОБМ** в сыворотке крови оценивали методом стандартного твердофазного иммуоферментного анализа [10]. Для активации иммунологического планшета (Costar, США) использовали белок S100b или ОБМ (Sigma, США), для идентификации связавшихся аАТ – конъюгат кроличьих антител, меченных пероксидазой хрена, к IgG и IgM человека (ИМТЕК, Россия). Уровень аАТ оценивали в единицах оптической плотности (ОП), прямо пропорциональной интенсивности окраски. Чувствительность метода – 0,2 ОП.

Концентрацию СРБ в сыворотке крови определяли полуколичественным методом с использованием латекс-агглютинации СРБ-ЛАТЕКС-ТЕСТ (ИМТЕК, Россия) по инструкции фирмы-производителя.

Для статистической обработки данных пользовались непараметрическим статистическим программным обеспечением Statistica 7.0 (для Windows, StatSoft., Inc, США). Межгрупповые различия устанавливали с помощью теста Манна–Уитни. Данные представляли в виде медианы М [25, 75-й перцентили]; вычисляли также средние значения (М) и стандартное отклонение (SD). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

У большинства пациентов саркоидоз дебютировал астеническим синдромом, что соотносится с показателями длительности астении (6,3±3,5 года) и продолжительности саркоидозного процесса (5,5±3,7 года).

Разнообразные астенические проявления реализовывались у 10 из 11 больных в рамках гипостенической астении – синдрома истощения<sup>4</sup>. Состояние больных опре-

делялось нарастающей слабостью, вялостью, общим недомоганием и истощением, необходимостью в отдыхе после незначительных физических и умственных нагрузок. Такого рода нарушения нередко сочетались с инсомническими, когнитивными (ухудшение кратковременной памяти, концентрации внимания) и соматоформными расстройствами (сдавливающая по типу «обруча» головная боль, фибромиалгии и пр.).

При психометрической оценке астении выявлены следующие суммарные баллы: по шкале MFI-20 – 62 [58; 65], по шкале VAS-A – 19,0 [16; 20], что значительно превышает показатели астении при других соматических заболеваниях. Как видно из таблицы, 1-я группа больных отличалась от 2-й по баллам шкал MFI-20 и VAS-A (соответственно  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ). Во 2-й группе длительность саркоидоза составила 3,2±5,3 года, общее число баллов по шкале MFI-20 – 33,5 [32; 36], по шкале VAS-A – 5 [4; 7].

При анализе психосоматических соотношений выявлено, что у больных 1-й группы (с астеническим синдромом) клинико-рентгенологические и морфологические признаки в большей степени соответствовали стадии активного гранулематозного воспаления, тогда как у пациентов 2-й группы воспаление носило умеренно выраженный характер, отмечались различные стадии формирования легочного фиброза. Внелегочные проявления чаще отмечались у пациентов 1-й группы (у 8 из 11); во 2-й группе они констатированы только у 1 пациента. Признаки дыхательной недостаточности I степени чаще диагностировались во 2-й группе – у 4 из 6 больных, в то время как в 1-й группе только у 1 пациента.

При сопоставлении психометрических и иммунологических параметров (см. таблицу) оказалось, что пациенты с саркоидозом без астенического синдрома (2-я группа) характеризуются статистически значимым повышением активности ЛЭ ( $p < 0,001$ ), функциональной активности  $\alpha_1$ -ПИ ( $p < 0,001$ ), большей концентрацией СРБ ( $p < 0,05$ ), а также большим уровнем аАТ к S100b ( $p < 0,01$ ), чем в контроле. В группе пациентов с астенией отмечены аналогичные изменения за исключением активности ЛЭ, которая не отличалась от контрольных показателей и была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем у больных без астении. При этом количество нейтрофильных лейкоцитов в группе пациентов с астеническим синдромом не отличалось от такового у пациентов без астении.

Клинико-иммунологические показатели астении при саркоидозе; М (25, 75%-й перцентили)

Группа	Возраст, годы	MFI-20, баллы	VAS-A, баллы	Нейтрофилы, %	ЛЭ, нмоль/мин•мл	$\alpha_1$ -ПИ, ИЕ/мл	S-100B, ед.ОП	ОБМ, ед.ОП	СРБ, мг/л
Контроль (n=11)	55 [38; 60], от 33 до 62	–	–	До 70	217 [210,7; 221,4], от 183,6 до 226,8	34,8 [30,7; 37,0], от 26,9 до 39,6	0,57 [0,5; 0,72], от 0,4 до 0,78	0,75 [0,73; 0,86], от 0,64 до 0,87	8 [5; 10]
Саркоидоз с астенией (n=11)	53 [42; 59], от 40 до 63	62 [58; 65], от 52 до 91	19 [16; 20], от 11 до 26	53,7 [49; 63,4], от 41 до 69,7	223,6 [218,2; 237,6], от 194,4 до 248,4	45 [41; 50,2]****, от 39,2 до 59,6	0,76 [0,69; 0,81]**, от 0,62 до 0,84	0,68 [0,56; 0,79], от 0,50 до 1,0	20 [10; 80]***, от 5,0 до 320
Саркоидоз без астении (n=6)	43,5 [32; 59], от 32 до 67	33,5 [32; 36]**, от 31 до 42	5 [4; 7]**, от 1 до 8	60,3 [58,4; 67,7], от 45,4 до 72	240,0 [230,0; 285,1]***, #, от 222,3 до 289,0	47,4 [44,6; 49,0]***, от 37 до 53,8	0,78 [0,73; 0,84]**, от 0,69 до 1,2	0,76 [0,71; 0,80], от 0,63 до 1,0	10 [10; 80]*, от 5,0 до 160

**Примечание.** Достоверность различий с контролем: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,0001$ ; достоверные различия с пациентами с астенией: # –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

Полученные данные свидетельствуют о наличии специфических клинико-биологических маркеров как самого саркоидозного процесса (активация воспалительных реакций — активность ЛЭ и  $\alpha_1$ -ПИ, концентрация СРБ) и аутоиммунных реакций (аутоантитела к S-100b), так и астенического синдрома при данной патологии. Астения в рассматриваемых случаях соотносится в первую очередь с недостаточной дегрануляционной активностью нейтрофилов в ходе развития воспалительной реакции и нарушением соотношения ЛЭ и других маркеров воспаления (в частности, функциональной активности  $\alpha_1$ -ПИ<sup>5</sup>, а также концентрации СРБ и уровня аАТ к S100b и ОБМ).

Очевидно, что невысокая, сравнимая с таковой в контроле активность ЛЭ, у пациентов с астенией характеризует сниженную функциональную активность нейтрофилов при угасании воспаления и активации легочного фиброза, в то время как сохраняющееся воспаление характеризуется повышением активности данного фермента. Формирование легочного фиброза в настоящее время рассматривают как ответную реакцию на неполностью элиминированное саркоидозное воспаление [12].

Можно предположить, что астения является своеобразным клиническим маркером относительно недостаточного иммунного ответа на саркоидозное воспаление, с одной стороны, а с другой отражает стадию формирования легочного фиброза. Недостаточный иммунный ответ способствует развитию склеротических процессов, что, возможно, нам удалось выявить в проведенном исследовании.

Для окончательного решения этого вопроса представляет значительный интерес пролонгированное изучение пациентов с саркоидозом в динамике заболевания, а также исследование пациентов с астеническим синдромом при иных соматических или психических заболеваниях.

<sup>5</sup>Подобное нарушение соотношений активности ЛЭ и  $\alpha_1$ -ПИ может быть также обусловлено и иными факторами, например присутствием в крови каких-либо иных молекул, снижающих активность ЛЭ, либо изменением свойств самого фермента или рецепторов нейтрофилов вследствие каких-либо конформационных изменений.

## Литература

1. Попова Е.Н., Парфенов В.А. Саркоидоз легких хронического течения с поражением нервной системы и сердца // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2009; 1: 47–50.

2. Чучалин А.Г. (ред.). Саркоидоз: учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования / Казань, 2010; с. 58.

3. Baughman R., Grutters J. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches // Lancet. — 2015; 3 (10): 813–22.

4. Jaswa A., Kasper L., Bak V. et al. Differential Inflammatory MicroRNA and Cytokine Expression in Pulmonary Sarcoidosis // Arch. Immunol. Ther. Exp. — 2015; 63: 139–46.

5. Drent M., Lower E., De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue // Eur. Respir. J. — 2012; 40: 255–63.

6. Ключник Т.П., Сергиенко Н.С., Даниловская Е.В. и др. Аутоантитела к фактору роста нервов при нарушениях психического развития детей раннего возраста // Журн. неврол. и психиат. — 1999; 99 (6): 44–6.

7. Яровая Г.А. Свойства и клинико-диагностическое значение определения эластазы из панкреатической железы и полиморфноядерных лейкоцитов // Лабораторная медицина. — 2006; 8: 11–8.

8. American Thoracic Society. Statement on sarcoidosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1999; 160: 736–55.

9. Доценко В.Л., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным  $\alpha_1$ -протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом // Вопр. мед. химии. — 1994; 40 (3): 20–5.

10. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -макроглобулина активности в сыворотке крови человека (плазмы) // Вопр. мед. химии. — 1979; 25 (4): 494–9.

11. Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Зозуля С.А. и др. Маркеры воспаления при шизофрении позднего возраста // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2014; 114 (12): 60–4.

12. Rozy A., Czerniawska J., Stepniewska A. Inflammatory markers in the exhaled breath condensate of patients with pulmonary sarcoidosis // J. Physiol. Pharmacol. — 2006; 57 (4): 335–40.

## CLINICAL AND LABORATORY MARKERS OF ASTHENIC SYNDROME IN PATIENTS WITH SARCOIDOSIS

Professor **B. Volel**<sup>1</sup>, MD; **E. Makukh**<sup>1</sup>; **M. Lebedeva**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; Professor **E. Popova**<sup>1</sup>, MD; **V. Sholomova**<sup>1</sup>; **L. Androsova**<sup>2</sup>, Candidate of Medical Sciences; Professor **N. Mukhin**<sup>1</sup>, MD, Academician of the Russian Academy of Sciences; **V. Beketov**<sup>3</sup>, **M. Brovko**<sup>1</sup>, Professor **T. Klyushnik**<sup>2</sup>, MD

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup>Mental Health Research Center, Russian Academy of Sciences, Moscow

<sup>3</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University

*Psychosomatic and immunological changes were analyzed in patients with sarcoidosis-associated asthenia. There was an association of hypostenic asthenia with slowly progressive sarcoidosis.*

**Key words:** pulmonology, sarcoidosis, asthenic syndrome, leukocyte elastase, anti-neuroantigen autoantibodies.