



Т. А. КОБЫСЬ

Киевская городская клиническая больница № 4

Клинико-иммунологические и магнитно-резонансно-томографические признаки активности демиелинизирующего процесса у больных рассеянным склерозом

Цель — определить взаимосвязь между клиническими и лабораторно-инструментальными признаками активности течения рассеянного склероза для улучшения диагностики и оптимизации прогноза заболевания.

Материалы и методы. Представлены данные 9-летнего наблюдения за 72 пациентами (40 женщин и 32 мужчины) с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом. Выраженность неврологических симптомов оценивали по шкале EDSS. На МР-томограммах подсчитывали количество гиперинтенсивных очагов на T2-взвешенных изображениях, в том числе количество очагов размером более 3 мм, количество T1-очагов, Gd⁺-очагов. Изучали уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , ИФН- γ в культуре мононуклеаров человека.

Результаты. Установлена сильная корреляционная связь между уровнями провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИФН- γ и количеством клинических обострений в год ($r_s = 0,753$ и $0,700$ соответственно). Выявлено, что на формирование инвалидизации влияют такие факторы, как размер T2-очагов, их локализация, наличие T1-очагов («черных дыр»). С помощью метода Каплана—Мейера установлено достоверное влияние наличия более 9 T2-очагов размером более 3 мм на клиническую активность заболевания.

Выводы. Наличие взаимосвязи между клиническими и лабораторно-инструментальными признаками активности течения рассеянного склероза обосновывает необходимость совершенствования методов мониторинга течения заболевания и способствует улучшению его диагностики.

Ключевые слова: активность течения рассеянного склероза, инвалидизация, цитокины, очаги демиелинизации.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое воспалительное аутоиммунное, демиелинизирующее заболевание ЦНС. Проблема своевременной диагностики и лечения РС является одной из актуальных в современной неврологии, что обусловлено тяжестью течения заболевания и высокой степенью риска ранней инвалидизации больных. РС — заболевание, при котором активированные Т-лимфоциты преодолевают гематоэнцефалический барьер и способствуют образованию характерных воспалительных очагов, которые можно увидеть на магнитно-резонансной томограмме. Хроническое воспаление при РС представляет собой воспалительный процесс с неопределенным сроком разрешения [2].

Известно, что уже на ранних стадиях заболевания активность воспалительного аутоиммунного процесса и его глубина обуславливают развитие необратимых изменений в аксонах [1, 2, 5]. Большинство процессов демиелинизации и нейродегенерации клинически не выявляются при РС. Поэтому большое значение имеет своевременное установление диагноза клинически достоверного рассеянного склероза (КДРС), а в дальнейшем — наблюдение за пациентом с помощью клинико-инструментальных методов мониторинга для выбора тактики лечения и оценки эффективности назначенной терапии [17].

Определены клинические, инструментальные и лабораторные маркеры активности демиелинизи-

руючого процесу при РС. В першу чергу звертають увагу на клінічні ознаки, які проявляються епізодами загострень захворювання. В 85% випадків виявляють рецидивуюче-ремітуючий розсіяний склероз (PPPC), для якого характерна хвиляста зміна періодів загострення захворювання в формі ураження однієї або декількох провідникових систем ЦНС і ремісії (стабілізації патологічного процесу). Хід захворювання дуже індивідуально. Складно передбачити тривалість ремісій і частоту загострень, ступінь відновлення функцій і швидкість прогресування невідворотних уражень. В 10% випадків захворювання може мати м'яке перебіг з мінімальним неврологічним дефіцитом після багатьох років захворювання, в 20% випадків — швидко прогресуючий злоякісний тип перебігу [2]. Виражений неврологічний дефіцит (до 6,0 балів за шкалою EDSS) в разі низької активності захворювання може розвинути через 40 років після його початку, а в разі високої активності — через 10 років [23]. Різні темпи прогресування захворювання і терміни досягнення вираженої інвалідизації обумовлюють інтерес до аспектів і особливостей активності демієлінізуючого процесу.

Традиційними маркерами фокальної активності патологічного процесу при РС, які визначають за допомогою процедур стандартної МРТ, є плями, видимі на T2- і T1-звешених зображеннях.

Велике значення для діагностики РС і моніторингу його активності має МРТ. Активність демієлінізуючого процесу за даними МРТ в 2—15 разів перевищує клінічно встановлену [1, 7, 11, 13, 16, 17]. Для визначення ступеня активності демієлінізуючого процесу в динаміці встановлюють кількість нових T2-очагів, які залишаються після активного запалення і здатні накопичуватися. Одна з найважливіших характеристик T2-очагів — їх локалізація. При РС характерно перивентрикулярне, в мозолистому тілі, юкстакортикальне, інфратенторіальне розташування цих очагів. Кількість очагів і зон локалізації для підтвердження критерію «розсіювання в просторі» в оновлених критеріях Мак-Дональда (2010) зменшилось [22]: при наявності 1 або більше T2-очагів в 2 або більше топографічних зонах (перивентрикулярно, інфра-, юкстакортикально і в спинному мозку, який вперше включений в перелік зон) критерій «розсіювання в просторі» вважають підтвердженим [22].

Одним з основних ознак активності захворювання є реєстрація на T1-звешених зображеннях після контрастування ознак накоплення контрастного речовини. Такі знімки можна назвати «активними». «Активні» плями накоплюють контрастне речовина, що свідчить про проникність ге-

матозенцефалічного бар'єра, і гистологічно корелюють з міграцією Т-лімфоцитів. Наявність Gd-накоплюючого плями достатньо для підтвердження критерію «розсіювання в часі» [22]. Тривалість накоплення Gd — це час, в перебіг якого плями мають високий рівень запальної активності. Середня тривалість накоплення Gd становить 3,1 нед [28]. Дослідження А. Cotton і співавт. [9] показало важливість проведення МРТ для точної оцінки рівня прогресування активності захворювання: у 55% пацієнтів тривалість накоплення Gd становила менше 3 нед, максимально — до 10 нед. Wolinsky і співавт. зазначили [25], що ступінь активності РС визначається кількістю Gd-накоплюючих очагів, виявлених на МРТ, тобто корелює з клінічними параметрами активності:

- кількість очагів і частота загострень зменшуються з віком;
- найбільше кількість очагів і загострень — на ранніх стадіях захворювання;
- кількість очагів зменшується з часом останнього клінічного загострення;
- кількість очагів більше у хворих з PPPC, ніж у хворих з вторично-прогресуючим РС.

Після закінчення аутоімунного запалення 40% нових T2-очагів залишаються постійно гіпоінтенсивними на T1-звешених зображеннях («чорні діри»). «Чорні діри» можна назвати індикаторами більш тривалого і глибокого пошкодження нервової тканини, маркерами аксонального дефіциту. Кількість і розміри T1-звешених зображень («чорних дір») за період спостереження специфічні для руйнування нервового волокна, аксонального дефіциту і характеристик активності демієлінізуючого процесу. Згідно з даними досліджень, проведених в останні роки, T1-очаги визначають уже на ранніх стадіях захворювання [5, 13].

Сучасні дані про патогенез РС підтверджують розвиток іммунопатологічних реакцій в нервовій тканині. Зміни імунного статусу у пацієнтів з РС залежать від стадії захворювання і характеру його перебігу. Особливу увагу дослідники приділяють вивченню рівня в крові хворих РС Т-хелперів і Т-супресорів [14, 17]. Теоретично передбачали, що у хворих РС зменшено вміст Т-супресорів і підвищений рівень Т-хелперів, що стало наслідком підтверджено [14, 17]. Однак зниження рівня Т-супресорів виявлено тільки у 50% хворих в період загострення [17].

В останній час в літературі обговорюють значення порушення балансу про- і протизапальних цитокінів в патогенезі РС [23]. Велике значення надають підвищенню активності Т-хелперів 1-го типу і моноцитів і продукції іммунокомпетентними клітинами прозапальних цитокінів — інтерлейкіна-1 (ІЛ-1), ІЛ-6, ІЛ-12,

фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерферона- γ (ИФН- γ). В патогенезе РС важную роль играет нарушение цитокиновой регуляции как интратекальных, так и периферических механизмов иммунного ответа. Например, в образцах мозга больных РС обнаружены отсутствующие в норме при других неврологических заболеваниях невоспалительного характера клеточно-ассоциированные формы ФНО- α и ИЛ-1. Продукция ИЛ-1 зафиксирована и в гистологически не измененной паренхиме мозга больных РС, но наиболее интенсивный синтез этого цитокина зарегистрирован в активных очагах. Гистохимические исследования показали, что в мозге больных РС ИЛ-1 появляется на макрофагах в центре очагов и на микроглии. Имеются данные о том, что повышение уровня ИЛ в сыворотке крови и ликворе чаще наблюдают при активном течении заболевания [16, 23, 25].

В большинстве исследований отмечено повышение содержания ИЛ-6 в ликворе больных РС. Участие ИЛ-6 в патогенезе РС может быть связано с характерной для этого заболевания поликлональной активацией В-системы иммунитета. В то же время некоторые исследователи считают, что ИЛ-6 влияет на дифференцирование нейронов и ремиелинизацию. Повышение его продукции связано с противовоспалительным эффектом.

ИЛ-10 продуцируется хелперами 2 типа, в меньшей мере — макрофагами и В-клетками. Основными свойствами ИЛ-10 являются стимуляция гуморального и угнетение клеточного иммунитета. Этот цитокин обладает супрессорным действием на аутоантигенную презентацию, опосредованную Т-клетками иммунную реактивность, продукцию противовоспалительных цитокинов макрофагами и Т-хелперами 1 типа. Таким образом, ИЛ-10 оказывает выраженное противовоспалительное действие. Однако противоречивые результаты, полученные при изучении динамики экспрессии ИЛ-10 клетками крови и ликвора больных РС, не позволяют установить роль этого цитокина в патогенезе РС [16, 25, 26].

ФНО- α является цитотоксическим для олигодендроцитов и может оказывать непосредственное повреждающее действие на миелин. Продукция ФНО- α в ткани мозга характерна для РС. Она достигает максимума в хронических очагах с реактивацией процесса по краям. Макрофаги в центре очагов и микроглия в гистологически не измененной паренхиме также способны вырабатывать ФНО- α . Исследования продукции ФНО- α культурами клеток крови выявили более высокий уровень по сравнению с контролем [16].

ИФН- γ — плейотропный цитокин, синтезирующийся преимущественно активированными Т-хелперами 1 типа в результате стимуляции Т-клеточными митогенами и специфическими вирусными агентами [25]. Пик выработки ИФН- γ после антигенной стимуляции составляет 72 ч [26].

Таким образом, в данное время нет ни одного параметра, который бы позволил точно определить степень активности заболевания. Имеет место диссоциация клинических и МРТ-проявлений активности заболевания. Клинически бессимптомные острые поражения — частое явление. По данным разных авторов [5, 13, 17], их наблюдают в 2—15 раз чаще, чем рецидивы. С другой стороны, клинические симптомы обострения не всегда сопровождаются изменениями на МРТ. Поэтому изучение взаимосвязи клинических и лабораторно-инструментальных признаков активности демиелинизирующего процесса на протяжении длительного периода наблюдения за пациентами является актуальным.

Цель работы — определить взаимосвязь между клиническими и лабораторно-инструментальными признаками активности течения РС для улучшения диагностики и оптимизации прогноза заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 72 больных (40 женщин и 32 мужчины) с РППС, которых наблюдали в Киевском городском центре РС на базе городской клинической больницы № 4 на протяжении 2005—2013 гг. Возраст обследованных — от 18 до 53 лет, средний возраст — $(32,7 \pm 0,92)$ года.

Диагноз РС устанавливали на основании критериев Мак-Дональда (2005). Начало наблюдения — первые клинические признаки заболевания (клинически изолированный синдром (КИС)). Фиксировали год манифестации РС, характер проявлений дебюта (моно-, полисимптомный), определяли функциональную систему поражения. Выраженность неврологических симптомов оценивали по шкале EDSS (J. Kurtzke, 1983). Длительность заболевания составляла от 0,5 до 11,25 года, в среднем — $(3,64 \pm 0,27)$ года. Уровень инвалидизации больных по шкале EDSS — от 1,5 до 5,5 балла, в среднем — $(3,32 \pm 0,12)$ балла.

МР-изображения головного мозга получены на МР-томографе GE, Signa Excite HD 1,5 Тл в медицинской клинике «Борис» с использованием импульсных последовательностей (быстрое спиновое эхо — FSE, спиновое эхо — SE, T2-FLAIR, а также Dual Echo — для изображений, взвешенных по T2- и T1-протонной плотности). Изображения, полученные в аксиальной проекции, изучали до и после внутривенного введения контрастного вещества (7,5 мл Gadovist 1.0). Оценивали количество гиперинтенсивных очагов на T2-взвешенных изображениях, в том числе количество очагов размером более 3 мм, количество T1-очагов, Gd⁺-очагов.

Исследование синтеза и секреции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , ИФН- γ) проводили в культуре мононуклеаров человека. Последние были получены из свежей культуры ге-

паринизированной крови путем центрифугирования в градиенте плотности на Histopaque-1077 (Sigma, США). $5 \cdot 10^6$ клеток/мл были суспендированы в обогащенной культурной среде RPMI—1640 (Gibco, США) с 5 % термоинактивированной сывороткой телят (FNS) и инкубированы при 37 °C в течение 1 ч. Неагрегантные клетки были отмыты, а оставшиеся клетки пассировали в обогащенной среде RPMI-1640 с добавлением 10 мкг/мл липополисахарида (Sigma, США) в течение 6 ч.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США) и Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, США).

Использованы такие методы статистического анализа данных [17]:

1. Методы описательной статистики. Количественные данные, которые подчиняются нормальному закону распределения, представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения ($M \pm m$). Для отдельных показателей приведены их минимальные и максимальные значения.

2. Оценка вероятности. Значения показателей, распределение которых не соответствовало нормальному характеру, сравнивали с использованием непараметрических критериев: для анализа двух независимых групп использовали критерий Манна—Уитни. Для всех видов статистического анализа различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

3. Корреляционно-регрессионный анализ. Для оценки взаимосвязи признаков рассчитывали коэффициент корреляции — непараметрический критерий Спирмена для порядковых признаков.

4. Для выявления прогностического значения клинико-инструментальных показателей оценивали кумулятивную выживаемость больных по методу Каплана — Мейера.

Результаты и обсуждение

Основной клинической характеристикой активности течения РРРС является частота обострений. В группе наблюдения находились больные с частотой обострений от 0,39 до 6,00 в год, в среднем — $1,66 \pm 0,12$ в год. Пациентов разделили на две группы в зависимости от частоты обострений: до 2 и 2 и больше обострений в год. Характеристика групп приведена в табл. 1.

Моносимптомный дебют заболевания выявлен у 50 пациентов. При таком дебюте у больных возникали расстройства зрительной (16%), стволочной (15%), пирамидной (23%), мозжечковой (19%) и чувствительной (27%) функциональной системы. При дальнейшем развитии заболевания у 47 пациентов зафиксировано до 2 обострений заболевания в год, у 25 — 2 и более обострения. При моносимптомном дебюте имела значение система поражения: более активное развитие заболевания отмечено при поражении пирамидной и мозжечковой систем.

Полисимптомный дебют заболевания зафиксировали у 22 пациентов, у 12 из них в дальнейшем наблюдали менее двух обострений в год. При таком типе дебюта имело место сочетанное поражение пирамидной и чувствительной, мозжечковой и чувствительной, стволочной и мозжечковой систем.

Корреляция между признаками дебюта (моносимптомный) и степенью инвалидизации была слабой ($r_s = 0,25$; $p < 0,05$).

Проведена оценка МРТ-признаков активности течения демиелинизирующего процесса у больных с КИС и РРРС. Среднее число Т2-очагов, которые выявляли у больных с КИС, составляло $8,50 \pm 0,32$ (минимальное и максимальное значение — 2 и 15 соответственно), у больных РРРС — $16,60 \pm 0,84$ (4 и 37). С учетом значения размера Т2-очага в диагностике РС подсчитали количество Т2-очагов размером более 3 мм. Среднее число таких очагов при КИС составляло $4,60 \pm 0,33$ (минимальное и максимальное значение — 0 и 13), при РРРС — $10,00 \pm 0,58$ (1 и 24). Также проанализировали количество Т1-очагов. Среднее количество Т1-очагов для больных РРРС составило $3,97 \pm 0,16$ (минимальное и максимальное значение — 0 и 16), при первых клинических признаках заболевания — $0,73 \pm 0,16$ (0 и 9).

У пациентов с разным количеством обострений изучено количество Т2-очагов, Т2-очагов размером более 3 мм, наличие очагов накопления Gd при клинической ремиссии (табл. 2). У большинства пациентов с количеством обострений до 2 и 2 и более в год (у 59 и 60% соответственно) выявили от 10 до 20 очагов.

Для установления взаимосвязи клинических и МРТ-признаков активности заболевания проанализировали уровень корреляционных связей час-

Т а б л и ц а 1
Клиническая характеристика групп больных с РС с разной частотой обострений

Частота обострений	КИС		Оценка по шкале EDSS	
	Моносимптомный	Полисимптомный	< 3 баллов	≥ 3 баллов
Менее 2 в год (n = 47)	35 (75%)	12 (25%)	18 (38%)	29 (62%)
2 и больше в год (n = 25)	15 (60%)	10 (40%)	10 (40%)	15 (60%)

Таблиця 2
МРТ-показатели у больных РС с разной частотой обострений

Частота обострений	Количество T2-очагов			Количество T2-очагов размером более 3 мм		Gd ⁺ -очаги при клинической ремиссии	
	0—9	10—20	> 20	0—9	> 9	Есть	Нет
Менее 2 в год (n = 47)	5 (11%)	28 (59%)	14 (30%)	24 (51%)	23 (49%)	16 (34%)	35 (66%)
2 и больше в год (n = 25)	4 (16%)	15 (60%)	6 (24%)	11 (46%)	14 (54%)	9 (36%)	12 (64%)

тоты обострений в год и степени инвалидизации с количеством очагов по данным МРТ. Общее количество T2-очагов, в том числе T2-очагов размером более 3 мм, имеет слабую корреляционную связь с частотой обострений ($r_s = 0,284$ и $r_s = 0,381$ соответственно; $p < 0,05$). В то же время количество T2-очагов размером более 3 мм имеет среднюю положительную корреляционную связь со степенью инвалидизации по шкале EDSS ($r_s = 0,583$; $p < 0,05$). Корреляционный анализ количества T2-очагов размером более 3 мм, обнаруженных у больных с КИС, и уровня инвалидизации по шкале EDSS выявил средней силы положительную корреляционную связь ($r_s = 0,523$; $p < 0,05$). Таким образом, подтверждено, что размер T2-очагов является одним из факторов инвалидизации пациентов (рис. 1).

Проанализировали характер корреляционной связи частоты обострений и степени инвалидизации по шкале EDSS в зависимости от наличия и количества T1-гипоинтенсивных очагов (степень поражения нейронов). Практически отсутствовала корреляционная связь между данными показателями. Выявлена средней силы корреляционная связь между количеством T1-очагов и оценкой по шкале EDSS ($r_s = 0,505$; $p < 0,05$) (рис. 2), что также указывало на значение данного показателя в формировании инвалидизации пациентов.

При определении активности заболевания прогностическое значение имеет локализация очагов. Корреляционная связь с частотой обострений при локализации очагов инфратенториально была слабой ($r_s = 0,176$; $p < 0,05$). В то же время выявлена прямая средней силы корреляционная связь данной локализации очагов со степенью инвалидизации по шкале EDSS ($r_s = 0,513$; $p < 0,05$).

Проведен анализ прогностического значения клинических и нейровизуализационных (МРТ) признаков активности заболевания. Метод Каплана — Мейера позволяет судить о влиянии того или иного показателя на срок развития события. При РС данный метод широко применяют в исследованиях для определения факторов риска трансформации КИС в КДРС. Конечной точкой для больных с РРРС выбрали срок развития третьего обострения в связи с тем, что у больных, как правило, периоды между первыми клиническими признаками заболевания и обострениями отличаются, что соответствует установлению диагноза КДРС. На момент развития третьего обострения диагноз КДРС уже установлен, и время до развития последующего обострения может быть одним из показателей активности заболевания.

Одним из факторов, которые ускоряют развитие третьего обострения, является наличие более 9 T2-очагов размером более 3 мм. Так, третье обостре-

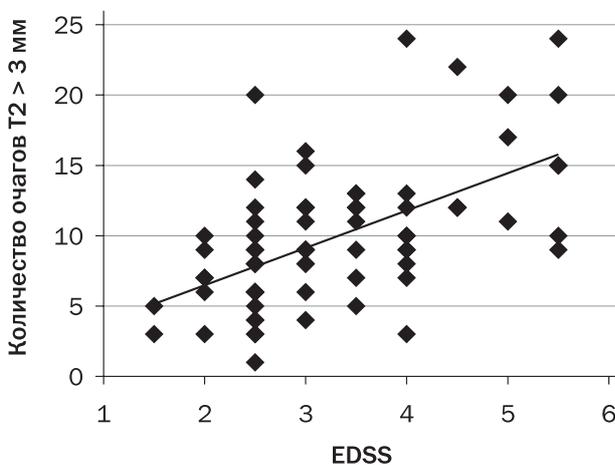


Рис. 1. Корреляционная связь между степенью инвалидизации по шкале EDSS и количеством T2-очагов размером более 3 мм ($r_s = 0,583$)

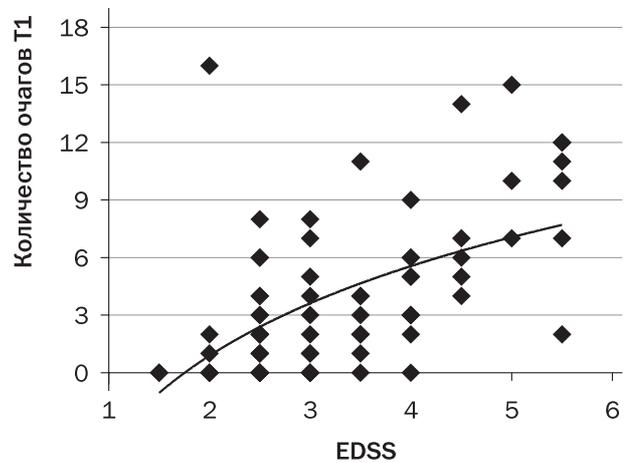


Рис. 2. Корреляционная связь между степенью инвалидизации по шкале EDSS и количеством T1-очагов ($r_s = 0,505$)

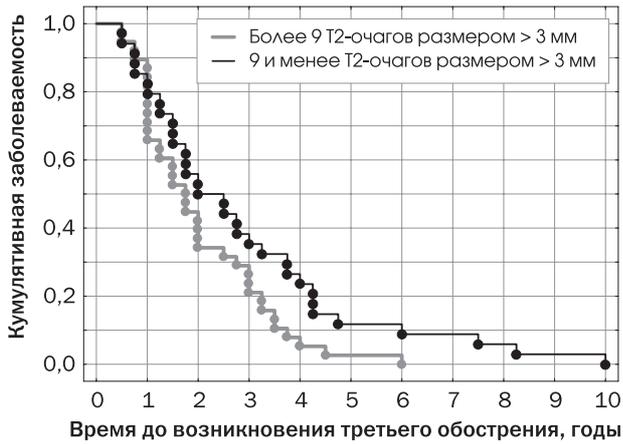


Рис. 3. Кумулятивная частота развития третьего обострения у больных PPSC в зависимости от количества T2-очагов размером более 3 мм

ние у больных, имеющих более 9 T2-очагов размером более 3 мм, развивается в сроки до 6 лет от начала заболевания, а у пациентов с меньшим количеством таких очагов — до 10 лет (различия достоверны ($p < 0,05$), рис. 3). В половине случаев третье обострение развивалось в сроки до 2 лет.

Проведен анализ влияния общего количества T2-очагов на время развития третьего обострения по методу Каплана — Мейера. Для этого пациентов распределили на две группы — с менее 20 и 20 и более T2-очагами. Однозначного влияния данного показателя на клиническую активность РС не установлено. В течение первых полутора лет заболевания отмечено 40% случаев развития третьего обострения. В последующем более раннему развитию третьего обострения (до 4 лет) способствует наличие 20 и более T2-очагов. В случае развития третьего обострения после 4 лет заболевания у пациентов с большим количеством повреждений (20 и более очагов, среди которых могут быть и

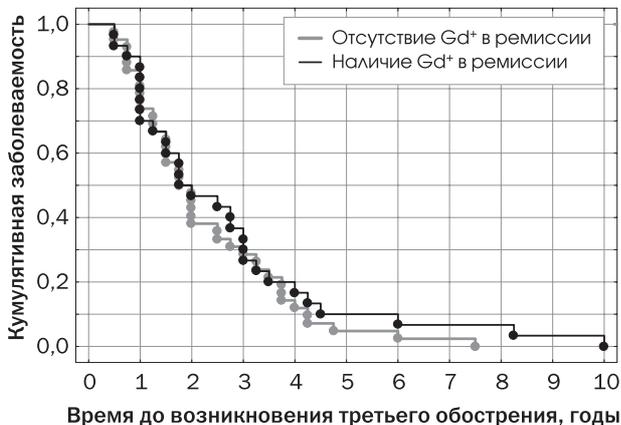


Рис. 5. Кумулятивная частота развития третьего обострения у больных PPSC в зависимости от наличия Gd⁺-очагов на стадии ремиссии

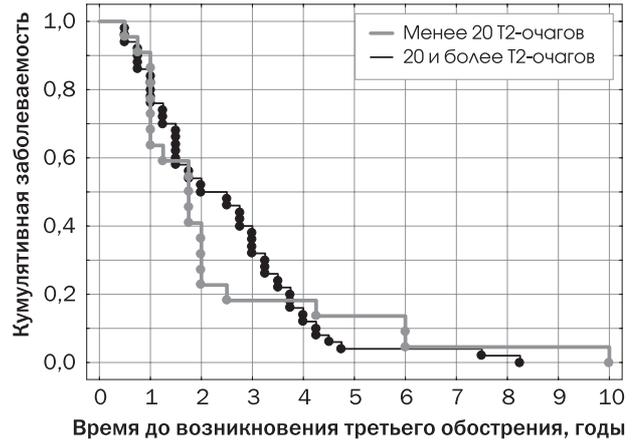


Рис. 4. Кумулятивная частота развития третьего обострения у больных PPSC в зависимости от количества T2-очагов

очаги размером до 0,1—0,2 мм) клинические признаки обострения развиваются позже, чем у пациентов с меньшим количеством очагов (рис. 4). Эти результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с менее активным течением заболевания мелкие очаги появляются без клинических признаков обострения, то есть являются «немыми».

Проведенный по методу Каплана — Мейера анализ влияния наличия или отсутствия Gd⁺-очагов на стадии ремиссии на сроки развития третьего обострения показал, что у пациентов без очагов в стадии ремиссии третье обострение наступало раньше (рис. 5). Результаты были клинически достоверными (критерий Манна — Уитни $U_{\text{эмп}} = 343,5$, $p < 0,05$). Данные результаты подтверждают гипотезу о положительном саногенном и нейропротекторном эффекте аутоиммунного воспаления на ранних стадиях заболевания.

Проведено также исследование уровня цитокинов у больных РС (рис. 6). Средний уровень ИЛ-1 у

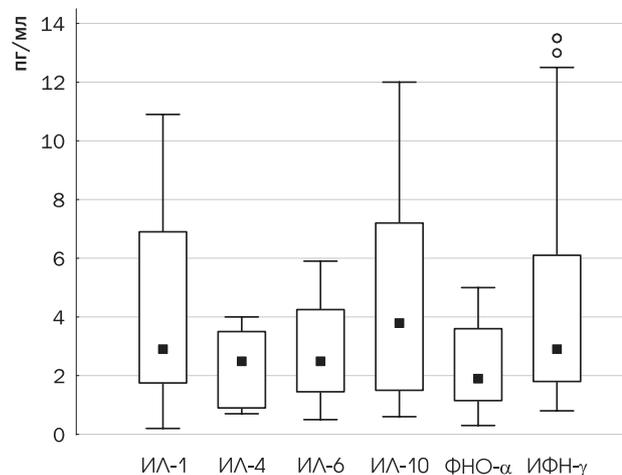


Рис. 6. Уровень цитокинов у больных PPSC

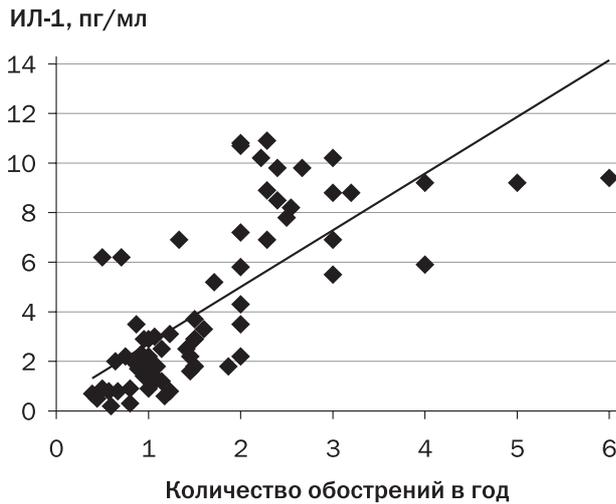


Рис. 7. Корреляційна зв'язь между уровнем ИЛ-1 и количеством обострений в год ($r_s = 0,753$)

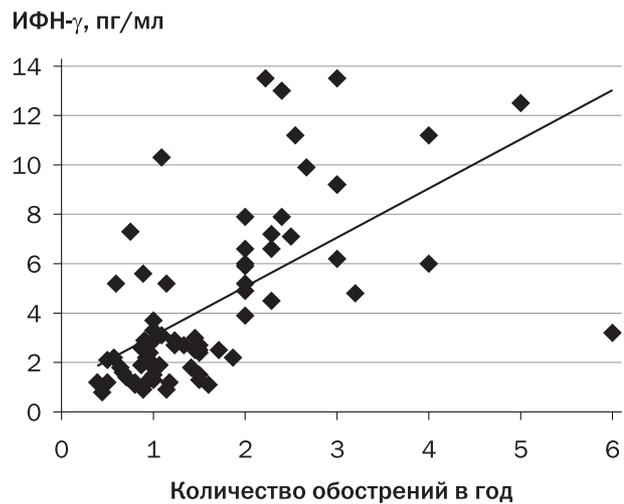


Рис. 8. Корреляційна зв'язь между уровнем ИФН-γ и количеством обострений в год ($r_s = 0,7$)

больных РС составлял $(4,20 \pm 0,39)$ пг/мл с размахом значений от 0,71 до 10,70 пг/мл, ИЛ-4 — $(2,40 \pm 0,14)$ пг/мл (0,23 и 4,00 пг/мл), ИЛ-6 — $(2,82 \pm 0,19)$ пг/мл (0,5 до 5,9 пг/мл), ИЛ-10 — $(4,68 \pm 0,39)$ пг/мл (0,6 и 11,4 пг/мл), ФНО-α — $(2,32 \pm 0,17)$ пг/мл, ИФН-γ — $(4,38 \pm 0,40)$ пг/мл.

Уровень цитокинов изучили также в двух группах пациентов — с частотой обострений менее 2 в год и 2 и более в год. Различие показателей между группами было статистически достоверным для ИЛ-1, ИЛ-10, ИФН-γ. У пациентов с количеством обострений 2 и более в год уровни ИЛ-1 и ИФН-γ составили $(7,90 \pm 0,47)$ и $(7,89 \pm 0,47)$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$), у больных с количеством обострений менее 2 в год содержание данных цитокинов было меньшим и составляло соответственно $(2,19 \pm 0,21)$ и $(2,50 \pm 0,26)$ пг/мл ($p < 0,05$). Уровни цитокинов у пациентов с РС оценивали как на стадии обострения, так и в период ремиссии заболевания.

Таким образом, по результатам наших исследований установлено, что функциональная напряженность иммунитета остается повышенной у больных с активным течением заболевания в разные фазы заболевания, что может свидетельствовать о том, что иммунопатологический процесс имеет непрерывное течение при РС. Высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера, возможно, способствует субклиническому появлению новых очагов демиелинизации у таких пациентов. У больных с низкой частотой обострений (менее 2 в год) сохраняется достоверно высокое ($p < 0,05$) содержание ИЛ-10 ($(6,06 \pm 0,45)$ пг/мл) по сравнению с пациентами, которые имеют более активное течение заболевания ($(2,1 \pm 0,33)$ пг/мл).

Для определения взаимосвязи уровня цитокинов с клинической активностью заболевания был проведен анализ корреляции между содержанием провоспалительных цитокинов и частотой обострений (рис. 7, 8). Установлена сильная прямая корреляционная взаимосвязь между уровнями ИЛ-1, ИФН-γ и количеством зарегистрированных обострений в год ($r_s = 0,753$ и $r_s = 0,7$ соответственно, $p < 0,05$). Также выявлена прямая средней силы корреляционная связь уровней ИЛ-6, ФНО-α с количеством обострений в год ($r_s = 0,515$ и $r_s = 0,474$ соответственно, $p < 0,05$), что также подтверждает непрерывность иммунопатологического процесса при РС. Корреляция между содержанием интерлейкинов и степенью инвалидизации пациентов по шкале EDSS отсутствовала.

Оценку активности демиелинизирующего процесса при РС следует проводить с применением как клинических, так и нейровизуализационных методов мониторинга.

Общее количество очагов, которые определяют на T2- и T1-взвешенных изображениях, не влияет на риск развития количества обострений, что можно объяснить тем, что клинические признаки обострения не всегда наблюдаются у пациентов с РС, несмотря на прогрессирование заболевания, а появление новых мелких очагов демиелинизации клинически не проявляется.

На формирование инвалидизации пациентов с РС влияют такие факторы, как размер очагов, их локализация, наличие «черных дыр».

Имунопатологический процесс при РС имеет непрерывное течение, о чем свидетельствуют стойкое повышение уровня провоспалительных цитокинов у больных с активным течением заболевания и сильная корреляционная связь с количеством обострений заболевания в год.

Определение клинико-инструментальных маркеров активности течения РС имеет большое значение для контроля эффективности патогенетической терапии и выбора дальнейшей тактики лечения пациентов.

Выводы

Оценку активности демиелинизирующего процесса при РС следует проводить с применением как клинических, так и нейровизуализационных методов мониторинга.

Общее количество очагов, которые определяют на T2- и T1-взвешенных изображениях, не влияет на риск развития количества обострений, что можно объяснить тем, что клинические признаки обострения не всегда наблюдаются у пациентов с РС, несмотря на прогрессирование заболевания, а появление новых мелких очагов демиелинизации клинически не проявляется.

На формирование инвалидизации пациентов с РС влияют такие факторы, как размер очагов, их локализация, наличие «черных дыр».

Имунопатологический процесс при РС имеет непрерывное течение, о чем свидетельствуют стойкое повышение уровня провоспалительных цитокинов у больных с активным течением заболевания и сильная корреляционная связь с количеством обострений заболевания в год.

Определение клинико-инструментальных маркеров активности течения РС имеет большое значение для контроля эффективности патогенетической терапии и выбора дальнейшей тактики лечения пациентов.

Література

1. Волошина Н. П., Гапонов И. К. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике и прогнозе течения рассеянного склероза в зависимости от пола и возраста больных // Укр. вісн. психоневрол. — 2010. — Т. 2. — № 3 (64). — С. 19—23.
2. Гусев Е. И., Завалишин И. А., Бойко А. Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. — М.: Миклош, 2004. — 526 с.
3. Демина Т. Л., Хачанова Н. В., Давыденковская М. В. Терапия бета-интерфероном после первого клинического эпизода демиелинизации при рассеянном склерозе // Журн. неврол. и психиатрии имени С. С. Корсакова. — 2006. — Т. 106, № 3. — С. 15—19.
4. Паенок А. В., Яворська Н. П., Евтушенко С. К. 14-й конгрес Європейської федерації неврологічних товариств (м. Женева, 25—28 вересня 2010 р.) // Міжнар. неврол. журн. — 2011. — № 3 (41). — С. 136—141.
5. Фломин Ю. В., Костюковская А. Е., Куцын В. Н. Использование МРТ при рассеянном склерозе // Нейрон-ревью. — 2008. — № 6. — С. 1—12.
6. Bermel R. A., Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis // Lancet. Neurol. — 2006. — Vol. 5. — P. 158—170.
7. Bornsen L., Khademi M., Olsson T. Osteopontin concentrations are increased in cerebrospinal fluid during attacks of multiple sclerosis // MS J. — 2006. — Vol. 17, N 9. — P. 1113—1121.
8. Cadavid D., Kim S., Peng B. Clinical consequences of MRI activity in treated multiple sclerosis // MSJ. — 2011. — Vol. 17, N 1. — P. 32—42.
9. Cotton F., Weiner H. L., Jolesz F. A., Guttmann C. R. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals // Neurology. — 2003. — Vol. 60. — P. 640—646.
10. Dobson R. An under-studied source of biomarkers in multiple sclerosis // MS and related disorders. — 2012. — Vol. 1. — P. 76—80.
11. Fillipi M., Rocca M. A., Arnold D. L. et al. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis // Eur. J. Neurol. — 2006. — N 16. — P. 448—456.
12. Fillipi M., Rocca M. A., Comi J. The use of quantitative magnetic-resonance-based techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis // Lancet. — Neurology. — 2003. — N 2. — P. 731—733.
13. Frontoni M., Giubilei F. Autonomic dysfunction in MS // Intern. MS J. — 2000. — Vol. 6. — P. 79—87.
14. Fox E. Immunopathology of multiple sclerosis // J. Neurology. — 2004. — Vol. 63. — P. 3—7.
15. Jurewicz A. et al. Tumour necrosis factor-induced death of adult human oligodendrocytes is mediated by apoptosis inducing factor // Brain. — 2005. — Vol. 128. — P. 2675—2688.
16. Inglese M., Grossman R. I., Filippi M. Magnetic resonance imaging monitoring of multiple sclerosis lesion evolution // J. Neuroimaging. — 2006. — Vol. 15 (suppl. 4). — P. 22S—29S.
17. Miller A., Aidan N., Tzunz-Henig N. Translation towards personalized medicine in multiple sclerosis // J. Neurolog. Sci. — 2012. — Vol. 274. — P. 68—75.
18. Madera I., Rosera W., Kapposa L. Serial proton mr spectroscopy of contrast-enhancing multiple sclerosis plaques: absolute metabolic values over 2 years during a clinical pharmacological study // AJNR. — 2000. — Vol. 21. — P. 1220—1227.
19. Mostert J. P., Blauw Y., Koch M. W. et al. Reproducibility over a 1-month period of 1H-MR spectroscopic imaging NAA/Cr ratios in clinically stable multiple sclerosis patients // Eur. Radiol. — 2008. — Vol. 18 (8). — P. 1736—1740.
20. Mostert J. P., Sijens P. E., Oudkerk M., De Keyser J. Fluoxetine increases cerebral white matter NAA/Cr ratio in patients with multiple sclerosis // Neurosc. Lett. — 2006. — Vol. 10. — P. 402.
21. Narayana P. A. Magnetic resonance spectroscopy in the monitoring of multiple sclerosis // J. Neuroimaging. — 2005. — Vol. 15 (suppl. 4). — P. 46S—57S.
22. Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria // Ann. Neurol. — 2011. — Vol. 69. — P. 292—302.
23. Ramagopalan S. P., Dobson R., Meier U. C. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways // Lancet. Neurol. — 2010. — Vol. 9. — P. 727—739.
24. Sijens P. E., Mostert J. P., Oudkerk M., De Keyser J. H. MR spectroscopy of the brain in multiple sclerosis subtypes with analysis of the metabolite concentrations in gray and white matter: initial findings // Eur. Radiol. — 2006. — Vol. 16 (2). — P. 489—495.
25. Takeuchi H. et al. Interferon-gamma induces microglial — activation-induced cell death: a hypothetical mechanism of relapse and remission in multiple sclerosis // Neurobiol. Dis. — 2006. — Vol. 22. — P. 33—39.
26. Trofta P. P. Cytokines // Am. J. Reprod. Immunol. — 2001. — Vol. 25. — P. 1734—1741.

Т. О. КОБИСЬ

Київська міська клінічна лікарня № 4

Клініко-імунологічні та магнітно-резонансно-томографічні ознаки активності демієлінізуючого процесу у хворих на розсіяний склероз

Мета — визначити взаємозв'язок між клінічними і лабораторно-інструментальними ознаками активності перебігу розсіяного склерозу для поліпшення діагностики та оптимізації прогнозу захворювання.

Матеріали і методи. Представлено дані 9-річного спостереження за 72 пацієнтами (40 жінок \geq 32 чоловіків) з рецидивно-ремісивним розсіяним склерозом. Ступінь вираження неврологічних симптомів оцінювали за шкалою EDSS. На МР-томограмах підраховували кількість гіперінтенсивних вогнищ на T2-зважених зображеннях, зокрема вогнищ розміром понад 3 мм, кількість T1-вогнищ, Gd⁺-вогнищ. Вивчали рівень прозапальних та проти-запальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α , ІФН- γ у культурі мононуклеарів людини.

Результати. Встановлено сильний кореляційний зв'язок між рівнями прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІФН- γ та кількістю клінічних загострень на рік ($r_s = 0,753$ і $0,700$ відповідно). Виявлено, що на формування інвалідизації впливають такі чинники, як розміри T2-вогнищ, їх локалізація, наявність T1-вогнищ («чорних дір»). За допомогою методу Каплана—Мейера виявлено вірогідний вплив наявності понад 9 T2-вогнищ розміром більше 3 мм на клінічну активність захворювання.

Висновки. Наявність взаємозв'язку між клінічними і лабораторно-інструментальними ознаками активності перебігу розсіяного склерозу обґрунтовує необхідність удосконалення методів моніторингу перебігу захворювання і сприяє поліпшенню його діагностики.

Ключові слова: активність перебігу розсіяного склерозу, інвалідизація, цитокіни, вогнища демієлінізації.

T. O. KOBYS

Kyiv City Clinical Hospital N 4

Clinical, immunological and magnetic resonance tomography manifestations of demyelinating process activity in multiple sclerosis patients

Objective — identify the correlation between clinical and laboratory/instrumental signs of multiple sclerosis activity to improve the diagnosis and optimize the prognosis of the disease.

Methods and subjects. The paper presents the data of 9-year follow-up of 72 patients (40 men and 39 women) with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Severity of neurological symptoms was evaluated using EDSS scale. GE Signa Excite HD 1.5T MRI scanner was used to estimate the number of hyperintense lesions on T2-weighted images, including the number of lesions greater than 3 mm, the number of T1 lesions and Gd⁺ lesions. Study of synthesis and secretion of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF α and IFN γ was performed in human mononuclear cell culture.

Results. Strong correlation was found between levels of proinflammatory cytokines IL-1, IFN γ , and the number of clinical relapses in a year ($r_s = 0.753$ and 0.7 respectively). It was found that the disability progression in patients according to EDSS is influenced by such factors as the size of T2 lesions, their localization, the presence of T1 lesions («black holes»). The Kaplan—Meier curve revealed a significant effect of the presence of more than T2 lesions larger than 3 mm on the clinical activity of the disease.

Conclusions. The correlation between the clinical and laboratory signs of MS instrumental activity contributes to further improvement of methods for monitoring the disease and improving its diagnosis.

Key words: multiple sclerosis activity, disability progression, cytokines, demyelinating lesions.