

УДК 616.832-004.2-073.756.8:612.66

*Т. О. Кобись*

**ПРЕДИКТОРИ ПРОГРЕСУВАННЯ ІНВАЛІДИЗАЦІЇ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ  
ЗАЛЕЖНО ВІД ЧАСТОТИ ЗАГОСТРЕНЬ, НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ**

*Т. А. Кобись*

**Предикторы прогрессирования инвалидизации при рассеянном склерозе  
в зависимости от частоты обострений, нейровизуализационных и иммунологических показателей**

*T. O. Kobys*

**Predictors of disability progression in multiple sclerosis depending on relapse frequency  
and neuroimaging and immunological indicators**

Наведені дані десятирічного спостереження за 180 хворими на рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз. Визначені клініко-магнітно-резонансно-томографічні та імунологічні чинники розвитку активного перебігу захворювання. Основними предикторами швидкості прогресування інвалідизації є наявність загальної кількості T2-осередків більш ніж 9, субтенторіальна та перивентрикулярна локалізація осередків при клінічно ізольованому синдромі, кількість T2-осередків з розмірами 3 мм і більше, зниження рівня співвідношення основних церебральних метаболітів NAA/Cr, зменшення абсолютного рівня природних кілерів NK-клітин з маркерами CD16+CD56+, збільшення абсолютного рівня CD19+ лімфоцитів. Висока частота клінічних загострень та наявність великої кількості T1-осередків, виявлених на МРТ в перші роки захворювання, збільшують ризик досягнення високого рівня інвалідизації в довгостроковій перспективі.

**Ключові слова:** рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз, прогресування інвалідизації, клініко-магнітно-резонансно-томографічні чинники

Представлены данные десятилетнего наблюдения за 180 больными с рецидивирующим-релипсирующим рассеянным склерозом. Определены клинико-магнитно-резонансно-томографические и иммунологические факторы развития активного течения заболевания. Основными предикторами скорости прогрессирования инвалидизации является наличие общего количества T2-очагов больше 9, субтенториальная и перивентрикулярная локализация очагов при клинически изолированном синдроме, количество T2-очагов с размерами 3 мм и больше, снижение уровня соотношения основных церебральных метаболитов NAA/Cr, уменьшение абсолютного уровня естественных киллеров NK-клеток с маркерами CD16+CD56+, рост абсолютного уровня CD19+ лимфоцитов. Высокая частота клинических обострений и наличие большого количество T1-очагов, обнаруженных на МРТ в первые годы заболевания, увеличивают риск достижения высокого уровня инвалидизации в долгосрочной перспективе.

**Ключевые слова:** рецидивирующий-релипсирующий рассеянный склероз, прогрессирование инвалидизации, клинико-магнитно-резонансно-томографические факторы

The paper presents the findings of a ten-year follow-up of 180 relapsing-remitting multiple sclerosis patients. We determined clinical imaging and immunological factors of developments of active disease course. We found that the most important predictors of disability progression rate is the amount of T2 lesions more than 9, subtentorial and periventricular localization of lesions in clinically isolated syndrome, amount of T2 lesions with the size 3 mm and more, reduction of NAA/Cr, decrease of the absolute level of NK cells (CD16+CD56+), increase of the absolute level of CD19+ lymphocytes. High relapse frequency of clinical exacerbations and the presence of a large amount of T1 lesions, detected on MRI in first years of the disease, increases the risk of high disability level in long-term perspective.

**Keywords:** relapsing-remitting multiple sclerosis, disability progression, clinical and magnetic resonance imaging factors

Проблема ранньої діагностики, прогнозу щодо перебігу розсіяного склерозу (РС) до теперішнього часу

залишається надзвичайно актуальною в усьому світі [1, 14, 17—19]. Різні темпи прогресування захворювання і терміни досягнення вираженої інвалідизації зумовлюють інтерес до різних аспектів і особливостей активності

дем'єлінізуючого процесу при РС, яка визначається частотою загострень та швидкістю прогресування інвалідації [2, 8].

Прогноз подальшого перебігу РС є надзвичайно складним завданням для дослідників. Тому здійснення такого прогнозу вже при перших клінічних ознаках захворювання є винятково актуальним. Тобто постає завдання не тільки виявити пацієнтів з високим ризиком розвитку клінічно достовірного розсіяного склерозу (КДРС), але й оптимізувати прогноз подальшої активності перебігу захворювання і швидкості прогресування інвалідації [3, 13, 17]. Ziemssenn T., проводячи аналіз наукових робіт, присвячених клініко-нейровізуалізаційним взаємозв'язкам при РС впродовж останніх двадцяти років, вказував на те, що ранні дослідження, присвячені прогнозу розвитку КДРС у хворих з ретроульбарним невритом, надавали позитивні результати [18]. Як з'ясувалось, ризик розвитку КДРС через три роки після першого клінічного епізоду є пропорційним кількості вогнищ на Т2-зважених зображеннях головного мозку, що візуалізуються на момент появи перших неврологічних симптомів. У подальшому багато інших дослідників описали зв'язок між кількістю осередків на Т2-зважених зображеннях, початковим темпом збільшення кількості осередків, кількістю осередків, що накопичують контрастну речовину [4, 10, 12].

У проведеному протягом 20,6 років ретроспективному аналізі 2477 пацієнтів з РС Великобританії та Канади [16] визначено вплив рецидивів на різних етапах на прогресування захворювання. Враховуючи досить велику частку пацієнтів, які мали значне прогресування захворювання, а також тих, які залишалися мало інвалідизованими, автори зробили висновок, що відповідні надійні критерії, згідно з якими пацієнти мають різну активність перебігу захворювання, потребують подальшого вивчення.

Опубліковано результати двадцятирічного спостереження за 169 пацієнтами з доброякісним РС, у яких впродовж 10 років після дебюту захворювання ступінь інвалідації за шкалою EDSS (Expanded Disability Status Scale) утримувався на рівні менш ніж 3 бали [13]. Велика частка пацієнтів, які після 10 років захворювання мали значне прогресування інвалідації, а також тих, що були мало інвалідизованими, вказує на необхідність подальшого вивчення і визначення критеріїв прогресування захворювання. У результаті спостереження за природним перебігом РС в роботі Scalfari A. et al., 2013 [14], де було проаналізовано 28 тис. пацієнто-років, починаючи з 806 дебютів, отримано дані про неоднорідність взаємозв'язків рецидивів і довгострокової інвалідації. Це підтвердило результати довготривалого дослідження Koch M. et al., 2010, які раніше вказували, що між клінічними ознаками активності захворювання (частотою загострень і рівнем інвалідації) у деяких випадках може бути неоднозначний зв'язок [9].

Існування «клініко-радіологічного парадокса», тобто невідповідності картини магнітно-резонансно-томографічного дослідження (МРТ) клінічним проявам захворювання, на що вказували слабкі кореляційні взаємозв'язки між клінічними та МРТ-ознаками захворювання, обговорюється в літературі тривалий період часу. В роботі K. Lovblad et al., 2010 [10] автори надають велике значення ролі МРТ в діагностиці та моніторингу захворювання, а також проводять узагальнення досягнень і невирішених проблем ери нейровізуалізації. Водночас дослідники вказують, що крім недоліків існуючих клінічних та

МРТ-досліджень, має значення присутність «німих» осередків, роль нейродегенеративного процесу в патогенезі захворювання, тому актуальним залишається визначення нових предикторів активності перебігу захворювання.

Фундаментальне нове 20-річне дослідження Fisniku L. et al., 2008 (Queen Square) великої кількості пацієнтів (140 хворих) з клінічно ізольованим синдромом (КІС) показало, що кількість вогнищ на Т2-зважених зображеннях на момент КІС не тільки співвідноситься з наступним переходом у КДРС, а також співвідноситься і з ризиком втрати здатності ходити без підтримки через 20 років [7]. Дослідники вказували на те, що висновки щодо слабких кореляційних зв'язків нейровізуалізаційної картини стандартної МРТ і клінічних проявів захворювання були зроблені передчасно. МРТ-показники є важливими прогностичними чинниками розвитку клінічних проявів РС. Об'єм ураження речовини головного мозку і його зміни корелюють з інвалідацією через 20 років від початку захворювання.

Це підтверджувало і розширювало дані дослідження Brex P. A. et al., 2002 [5], що тривало 14,5 роки, але було проведено на меншій кількості пацієнтів (50 хворих). Автори визначили, що об'єм ураження головного мозку, за даними МРТ, перші п'ять років корелює зі ступенем тривалої непрацездатності.

2012 року опубліковано нове дослідження, що ставить нові завдання перед дослідниками. Вперше було виявлено динамічне погіршення МРТ-картини у хворих з доброякісним РС. У великому масиві з 342 пацієнтів з тривалістю захворювання  $10,9 \pm 0,71$  роки 43 пацієнти (12,5 %) відповідали критеріям доброякісного РС за шкалою EDSS менш ніж 3 бали після тривалості захворювання принаймні 10 років, у 32 (74 %) пацієнтів з доброякісним РС (benign MS) відмічалось значне збільшення кількості нових Т2-осередків або збільшення у розмірах Т2-осередків, збільшення кількості Gd+ осередків та стійких «чорних дір» без змін рівня EDSS [6].

Крім того, вплив інших нейровізуалізаційних показників — рівня церебральних метаболітів та імунологічних показників — на швидкість прогресування інвалідації в літературі висвітлено недостатньо.

Постає проблема подальшого визначення прогностичних чинників перебігу захворювання. Існує нагальна потреба у визначенні нових ймовірних предикторів активності захворювання. Необхідне проведення порівняльного аналізу впливу клінічних, нейровізуалізаційних та імунологічних показників на прогресування інвалідації в різні відрізки часу.

Метою цієї роботи було визначення основних предикторів прогресування інвалідації у хворих на розсіяний склероз в залежності від клінічних, нейровізуалізаційних і імунологічних чинників.

Обстежено 180 хворих (88 жінок і 92 чоловіки) на РС, які спостерігалися в Київському міському центрі розсіяного склерозу на базі міської клінічної лікарні № 4 протягом 2003—2014 рр. Вік обстежених коливався від 18 до 42 років із середнім значенням  $31,5 \pm 1,18$  роки. В усіх пацієнтів розвинувся рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз (РРРС). Проведено тривале спостереження за клінічним перебігом захворювання.

Весь термін спостереження за пацієнтами було поділено на декілька періодів, під час яких проводили аналіз результатів клініко-інструментального обстеження.

І період — реєстрація перших клініко-магнітно-резонансно-томографічних ознак захворювання (КІС) та їхня характеристика (2003—2004 рр.);

IA період — оцінювання клінічних ознак активності захворювання (частоти загострень і рівня інвалідації за EDSS) через три роки від початку захворювання (2005—2007 рр.);

II період — проведення комплексного клінічного, нейровізуалізаційного (МРТ, магнітно-резонансна спектроскопія), нейроімунологічного обстеження пацієнтів з РС (2008—2009 рр.);

III період — сьомий рік спостереження (2009—2010 рр.);

IV — восьмий рік спостереження (2010—2011 рр.);

V — дев'ятий рік спостереження (2011—2012 рр.);

VI — завершення проспективного спостереження за природним перебігом захворювання пацієнтів з РС (2013—2014 рр.).

МР-зображення головного мозку отримані на магнітно-резонансному томографі GE, Signa Excite HD 1.5T медичної клініки «Борис». Оцінювали кількість гіперінтенсивних осередків на T2-зважених зображеннях, у тому числі кількість осередків більше ніж 3 мм, кількість T1-осередків, Gd+ вогнищ.

Аналізуючи вплив факторних ознак та окремих рівнів клініко-нейровізуалізаційних та імунологічних параметрів як предикторів прогресування інвалідації, визначали їхні прогностичні характеристики за показниками відношення шансів (odds ratio — OR) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ) — OR (95 % ДІ) і оцінкою статистичної значимості результатів.

Усі розраховані показники оцінювали при заданому граничному рівні похибки першого роду ( $\alpha$ ) не вище ніж 5 % —  $p < 0,05$ .

Первинна база сформована в Excel, статистичний аналіз проводили з використанням ліцензійного пакета Statistica 10.

Статистичне оброблення отриманих даних проводили з використанням програмного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, Inc, США) і Microsoft® Excel 2010 (Microsoft Corporation, США). Для графічного відображення даних використовували редактор Microsoft Graph (© Microsoft Corporation, версія 2010).

Збереження тривалий період часу (до 10 років від початку захворювання) ступеня інвалідації менш ніж 3 бали за EDSS, так званого доброякісного м'якого РС, лише у невеликої частки пацієнтів, мотивує дослідників детально вивчити всі чинники, що впливають на подальше прогресування захворювання. Тому пошук і прогностичне оцінювання всіх чинників (клінічних, нейровізуалізаційних, нейроімунологічних), що зумовлюють різну активність перебігу захворювання та швидкість прогресування інвалідації впродовж тривалого періоду спостереження з досягненням ступеня за EDSS більш ніж 3 бали (помірні ознаки інвалідації), які не приводять до доброякісного РС, є актуальним.

Був проведений аналіз впливу частоти загострень, яка зареєстрована до 6 років ( $5 \pm 0,5$  роки) від початку захворювання, на швидкість прогресування інвалідації за шкалою EDSS з досягненням ступеня інвалідації більш ніж 3 бали (помірних ознак інвалідації) у різні періоди спостереження (табл. 1).

Так, висока частота загострень, що становила 2 і більше загострень на рік на початку захворювання, — у II періоді (до 6 років від початку захворювання) вірогідно не підвищувала частоту досягнення ступеня інвалідації за EDSS більш ніж 3 бали у тому ж періоді спостереження ( $p = 0,809$ ) та III періоді ( $p = 0,981$ ), тобто в короткостроковій перспективі.

Таблиця 1. Відношення шансів досягнення ступеня інвалідації за EDSS більш ніж 3 бали у хворих на РРРС за періодами дослідження в залежності від частоти загострень у перші шість років захворювання

Період	Частота загострень на рік у перші шість років, кількість пацієнтів (n)	Досягнення EDSS більш ніж 3 бали (n, %)	Відношення шансів OR (95 % ДІ)	p
II	2 і > (n = 61)	25 (41,0 %)	0,93 (0,49—1,73)	0,809
	< 2 (n = 119)	51 (42,9 %)		
III	2 і > (n = 30)	14 (46,7 %)	0,99 (0,40—2,46)	0,981
	< 2 (n = 49)	23 (46,9 %)		
IV	2 і > (n = 30)	18 (60,0 %)	1,27 (0,50—3,20)	0,546
	< 2 (n = 49)	26 (53,1 %)		
V	2 і > (n = 30)	22 (73,3 %)	3,11 (1,16—8,32)	0,021
	< 2 (n = 49)	23 (46,9 %)		
VI	2 і > (n = 30)	24 (80,0 %)	3,68 (1,28—10,61)	0,01
	< 2 (n = 49)	25 (51,0 %)		

Отримані результати доводять, що висока частота загострень у перші роки захворювання є чинником досягнення помірного ступеня інвалідації із збільшенням терміну захворювання.

Як видно з таблиці 1, лише у IV періоді спостереження (через 8 років від початку захворювання) з'являється тенденція до збільшення частоти формування ступеня інвалідації за EDSS більш ніж 3 бали в залежності від високої частоти загострень, яка була статистично не достовірною ( $p = 0,546$ ). Серед пацієнтів, які мали високу частоту загострень у перші 8 років від початку захворювання, у IV періоді спостереження досягнення ступеня інвалідації за EDSS більш ніж 3 бали спостерігалися в 60 % випадків захворювання. Відповідно показник відношення шансів для цього періоду становив OR (95 % ДІ) = 1,27 (0,50—3,20).

Достовірно високий показник відношення шансів досягнення ступеня інвалідації за EDSS більш ніж 3 бали залежно від частоти загострень на початковому етапі захворювання з'явився у V (9 років;  $p = 0,021$ ) та у VI (10 років;  $p = 0,01$ ) періодах захворювання: OR (95 % ДІ) = 3,11 (1,16—8,32) і OR (95 % ДІ) = 3,68 (1,28—10,61) відповідно (див. табл. 1, рис. 1).

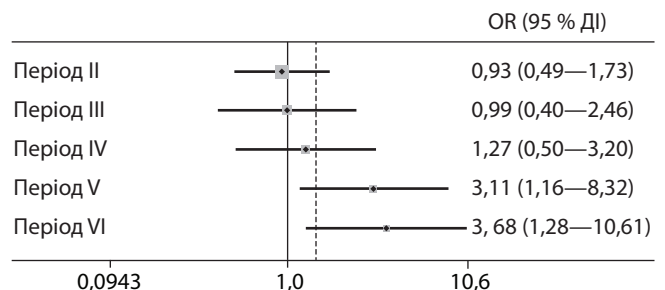


Рис. 1. Прогностична оцінка вірогідності досягнення ступеня інвалідації за EDSS більш ніж 3 бали у хворих на РРРС у залежності від частоти загострень за періодами захворювання

Проведено прогностичне оцінювання ризику прогресування інвалідації з досягненням ступеня інвалідації за EDSS більш ніж 3 бали залежно від МРТ-показників активності захворювання, починаючи з I періоду спостереження (перших клінічних ознак захворювання) до II періоду, тривалість якого становила  $5 \pm 0,5$  роки.

Визначено чинники, що впливають на ризик досягнення ступеня інвалідації за EDSS більш ніж 3 бали, тобто, коли перебіг захворювання переставав бути м'яким (benign MS).

Спочатку визначили прогностичне значення МРТ-показників активності захворювання (кількості T2-, T2-осередків більш ніж 3 мм, наявності чи відсутності T1-, Gd+ осередків при КІС). Як видно з таблиці 2, за наявності 9 і більше T2-осередків у хворих з КІС ( $n = 110$ ) частота формування ступеня інвалідації за EDSS більш ніж 3 бали становила 51,8 %. У разі меншої кількості T2-осередків (менш ніж 9) при перших клінічних ознаках захворювання частота формування ступеня інвалідації за EDSS більш ніж 3 бали при досягненні II періоду становила лише 24,3 %.

За наявності більше 9 T2-осередків розміром 3 мм і більше при КІС частота формування ступеня інвалідації за EDSS більш ніж 3 бали становила 63,6 %. Наявність менш ніж 9 осередків розміром більш ніж 3 мм при КІС зменшувала вірогідність формування ступеня інвалідації за EDSS більш ніж 3 бали до 38,6 %.

Таблиця 2. Відношення шансів досягнення ступеня інвалідації за EDSS більш ніж 3 бали у хворих на РРРС у залежності від МРТ-показників при КІС (I період)

Показник	Кількість осередків, кількість хворих (n)	EDSS більш ніж 3 бали (n, %)	Відношення шансів OR (95 % ДІ)	p
T2-осередки	$\geq 9$ ( $n = 110$ )	57 (51,8 %)	3,35 (1,73—6,50)	0,0001
	$< 9$ ( $n = 70$ )	17 (24,3 %)		
T2-осередки більш ніж 3 мм	$\geq 9$ ( $n = 22$ )	14 (63,6 %)	2,78 (1,10—7,02)	0,024
	$< 9$ ( $n = 158$ )	61 (38,6 %)		
Gd+ осередки	Так ( $n = 25$ )	11 (44,0 %)	0,51 (0,22—1,20)	0,121
	Ні ( $n = 155$ )	94 (60,6 %)		
T1-осередки	Так ( $n = 70$ )	25 (35,7 %)	0,67 (0,36—1,23)	0,122
	Ні ( $n = 110$ )	50 (45,5 %)		

Це підтверджувалося високим показником відношення шансів залежно від кількості T2-осередків (рис. 2). У випадках, якщо при КІС кількість T2-осередків була 9 і більше, відношення шансів швидкості прогресування інвалідації до ступеня за EDSS більш ніж 3 бали збільшувалась — OR (95 % ДІ) = 3,35 (1,73—6,50), маючи високий рівень статистичної вірогідності ( $p = 0,0001$ ). Також вірогідність формування ступеня інвалідації за EDSS більш ніж 3 бали у 2,78 рази була вищою за наявності більш ніж 9 T2-осередків розміром 3 мм і більше — OR (95 % ДІ) = 2,78 (1,10—7,02).

За наявності кількості 9 і більше T2-осередків більш ніж 3 мм відносний ризик формування ступеня інвалідації за EDSS більш ніж 3 бали підвищувався у 2,78 рази, порівняно з тими пацієнтами, у яких кількість T2-осередків розміром більш ніж 3 мм — менша ніж 9.

Наявність чи відсутність Gd+ та T1-осередків при КІС не впливали вірогідно на частоту формування інвалідації за EDSS більш ніж 3 бали у подальшому.

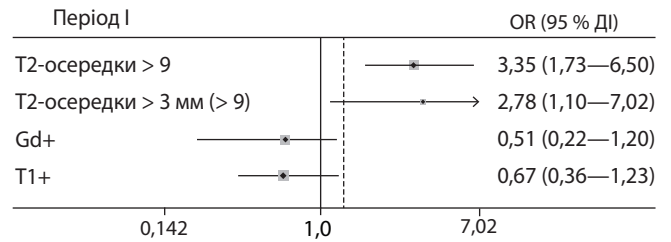


Рис. 2. Відношення шансів досягнення ступеня інвалідації за EDSS більш ніж 3 бали у хворих РРРС у залежності від кількості осередків при КІС (I період)

Також визначили, чи є підвищення ризику у досягненні EDSS більш ніж 3 бали для хворих у залежності від локалізації осередків при КІС.

Частоту досягнення ступеня інвалідації за EDSS більш ніж 3 бали у хворих на КІС (I період) з визначенням відношення шансів визначали в залежності від наявності чи відсутності осередків у перивентрикулярній, юкстакортикальній, інфратенторіальній зоні, спинному мозку та мозолястому тілі. Статистично вірогідний ризик у досягненні вказаного ступеня інвалідації мали перивентрикулярна та інфратенторіальна локалізація осередків (рис. 3). Для перивентрикулярної локалізації вірогідність формування ступеня інвалідації за шкалою EDSS більш ніж 3 бали становила відповідно за наявності та відсутності таких осередків 42,9 % та 25,0 % ( $p = 0,031$ ), для інфратенторіальної — відповідно 48,1 % та 36,6 % ( $p = 0,022$ ).

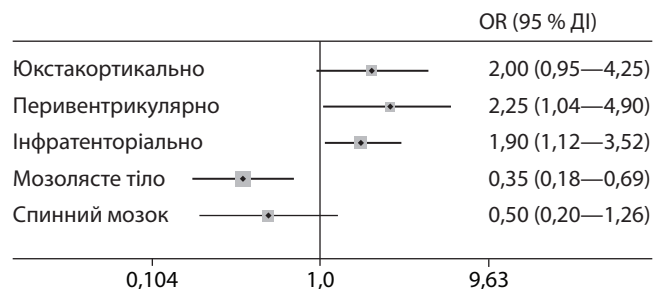


Рис. 3. Відношення шансів досягнення ступеня інвалідації за EDSS більш ніж 3 бали у хворих РРРС у залежності від локалізації осередків при КІС (I період)

У II періоді обстеження, коли діагноз РРРС вже був встановлений і тривалість захворювання складала  $5 \pm 0,5$  роки, проведено оцінювання відношення шансів досягнення ступеня інвалідації за EDSS більш ніж 3 бали у залежності від нейровізуалізаційних показників. Поділ на групи проведено в залежності від кількості осередків (табл. 3). Наявність 20 і більше T2-осередків збільшує частоту формування ступеня інвалідації за EDSS більш ніж 3 бали до 62,1 % порівняно з групою пацієнтів, коли кількість T2-осередків була меншою ніж 20 (31,1 %). Достовірність різниці показників була високою ( $p = 0,0001$ ). Так, за наявності 20 і більше T2-осередків визначався високий показник відношення шансів формування інвалідації за шкалою EDSS більш ніж 3 бали — OR (95 % ДІ) = 3,62 (1,88—6,96). Також проведений статистичний аналіз з виявлення чинників ризику при формуванні інвалідації показав, що наявність 9 та більше T2-осередків розміром більш ніж 3 мм на 70 % збільшує частоту формування ступеня інвалідації

за EDSS більш ніж 3 бали порівняно з групою пацієнтів, у яких кількість T2-осередків таких розмірів була менш ніж 9 ( $p = 0,0001$ ). Таким чином, за нашими даними, у II періоді дослідження виявлений високий показник відношення шансів досягнення ступеня інвалідизації за EDSS більш ніж 3 бали протягом перших шести років від початку захворювання — OR (95 % ДІ) = 21,46 (9,58—48,09). Даний показник можна вважати одним з найвагоміших індикаторів досягнення ступеня інвалідизації за EDSS більш ніж 3 бали.

Також виявлення 3 та більше Gd+ осередків є одним з чинників формування ступеня інвалідизації за EDSS більш ніж 3 бали у II періоді дослідження. У разі реєстрації 3 та більше Gd+ осередків частота формування ступеня інвалідизації за EDSS більш ніж 3 бали становила 53,8 %, порівняно з 27,0 %, у разі виявлення кількості Gd+ осередків менш ніж 3. Тобто наявність активного аутоімунного запального процесу сприяє збільшенню інвалідизації. У той же час, за нашими даними не було визначено вірогідної різниці у формуванні такого ступеня інвалідизації у залежності від кількості T1-осередків.

**Таблиця 3. Відношення шансів досягнення ступеня інвалідизації за EDSS більш ніж 3 бали у хворих на PPPC (II період) у залежності від МРТ-показників**

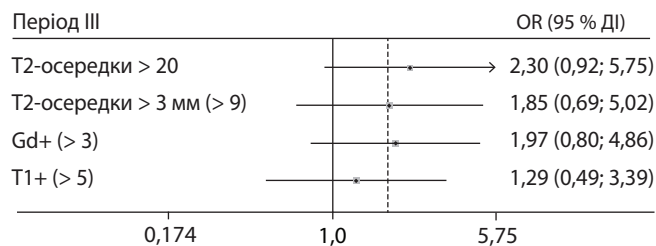
Показник	Кількість осередків, кількість хворих (n)	Досягнення EDSS більш ніж 3 бали (n, %)	Відношення шансів OR (95 % ДІ)	p
T2-осередки	≥ 20 (n = 58)	36 (62,1 %)	3,62 (1,88—6,96)	0,0001
	< 20 (n = 122)	38 (31,1 %)		
T2-осередки більш ніж 3 мм	≥ 9 (n = 88)	62 (70,5 %)	21,46 (9,58—48,09)	0,0001
	< 9 (n = 92)	13 (14,1 %)		
Gd+ осередки	≥ 3 (n = 39)	21 (53,8 %)	2,16 (1,04—4,50)	0,0003
	< 3 (n = 141)	38 (27,0 %)		
T1-осередки	≥ 5 (n = 64)	27 (42,2 %)	1,50 (0,80—2,81)	0,214
	< 5 (n = 110)	38 (32,8 %)		

У даний період спостереження за пацієнтами були визначені інші МРТ-показники, що є чинниками ризику прогресування інвалідизації. У разі виявлення 3 і більше Gd+ осередків показник відношення шансів теж був високим — OR (95 % ДІ) = 2,16 (1,04—4,50). У той же час у II періоді дослідження показник відношення шансів досягнення ступеня інвалідизації за шкалою EDSS більш ніж 3 бали, залежно від кількості T1-осередків, — OR (95 % ДІ) = 1,50 (0,80—2,81) був статистично невірогідним.

При подальшому аналізі впливу нейровізуалізаційних показників як чинників ризику досягнення ступеня інвалідизації за шкалою EDSS більш ніж 3 бали спостерігалася така тенденція. Імовірність формування ступеня інвалідизації за EDSS більш ніж 3 бали у 2,3 рази підвищувалася при кількості T2-осередків 20 і більше (OR (95 % ДІ) = 2,3 (0,92—5,75) (рис. 4). Ця тенденція у III періоді спостереження була статистично невірогідною ( $p = 0,072$ ).

Для пацієнтів, у яких спостерігалось 9 і більше T2-осередків розміром більш ніж 3 мм, більш ніж 3 Gd+ осередки, виявлялися низькі показники відношення шансів у досягненні ступеня інвалідизації у 3 бали за шкалою EDSS — OR (95 % ДІ) = 1,85 (0,69—5,02),  $p = 0,221$  і OR (95 % ДІ) = 1,97 (0,80—4,86),  $p = 0,590$  відповідно.

Для кількості T1-осередків у III періоді спостерігався хоча і низький OR (95 % ДІ) = 1,29 (0,49—3,39), але статистично достовірний ( $p = 0,012$ ) показник відношення шансів у досягненні ступеня інвалідизації у 3 бали за шкалою EDSS. Тобто при збільшенні строків захворювання кількість T1-осередків набуває більшого значення.



**Рис. 4. Відношення шансів досягнення ступеня інвалідизації за EDSS більш ніж 3 бали у хворих на PPPC (III період) у залежності від МРТ-показників**

При подальшому спостереженні за пацієнтами (IV, V, VI періоди) збільшувався рівень їхньої інвалідизації, тому ми оцінювали вплив кількості осередків на відношення шансів у досягненні EDSS — більш ніж 5 балів у ці періоди дослідження.

У IV періоді спостереження при збільшенні кількості T2-осередків до 20 і більше утримувався низький, статистично недостовірний показник відношення шансів досягнення ступеня інвалідизації за EDSS більш ніж 5 балів — 0,59 (0,13—2,6) (табл. 4).

**Таблиця 4. Частота досягнення ступеня інвалідизації за EDSS більш ніж 5 балів у хворих на PPPC протягом усього періоду спостереження в залежності від кількості T2-осередків**

Період	Кількість T2-осередків, кількість хворих (n)	Досягнення EDSS більш ніж 5 балів (n, %)	Відношення шансів OR (95 % ДІ)	p
IV	≥ 20 (n = 39)	3 (7,7 %)	0,59 (0,13—2,6)	0,478
	< 20 (n = 40)	5 (12,5 %)		
V	≥ 20 (n = 44)	9 (20,5 %)	8,7 (0,8—4,9)	0,019
	< 20 (n = 35)	1 (2,9 %)		
VI	≥ 20 (n = 44)	13 (29,5 %)	4,5 (1,2—17,2)	0,021
	< 20 (n = 35)	3 (8,6 %)		

У V і VI періодах цей показник підвищувався — OR (95 % ДІ) = 8,7 (0,8—4,9),  $p = 0,019$  та OR (95 % ДІ) = 4,5 (1,2—17,2),  $p = 0,021$  відповідно і був статистично вірогідним.

Також було визначено відношення шансів досягнення ступеня інвалідизації за EDSS більш ніж 3 бали у залежності від рівня церебральних метаболітів. Високий показник відношення шансів спостерігався залежно від рівня співвідношення основних церебральних метаболітів NAA/Cr (рис. 5). У разі, якщо рівень NAA/Cr був менш ніж 2,5, у хворих на PPPC (II період) відношення шансів швидкості прогресування інвалідизації до ступеня за EDSS більш ніж 3 бали збільшувалося — OR (95 % ДІ) = 3,43 (1,26—9,37), маючи високий рівень статистичної вірогідності ( $p = 0,0001$ ).

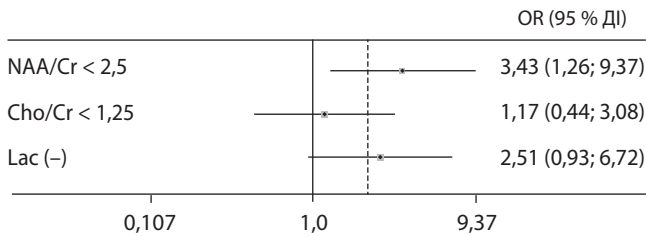


Рис. 5. Відношення шансів досягнення ступеня інвалідизації за EDSS більш ніж 3 бали у хворих на PPPC (II період) у залежності від рівня церебральних метаболітів

Також вірогідність формування ступеня інвалідизації за EDSS більш ніж 3 бали у 2,51 рази вища при відсутності лактату Lac (-) в осередках демієлінізації: OR (95 % ДІ) = 2,51 (0,93—6,72). Вплив рівня співвідношення холін/креатин (Cho/Cr) на швидкість прогресування інвалідизації був статистично незначимим.

Також був проаналізований ризик впливу показників імунного статусу пацієнтів на досягнення рівня EDSS більш ніж 3 бали. Оцінювали порогові значення, які були визначені в групах зіставлення (рис. 6).

Зниження рівня CD16+CD56+ до менш ніж 250 клітин/мкл підвищувало ризик збільшення швидкості прогресування інвалідизації до ступеня за EDSS більш ніж 3 бали, відношення шансів дорівнювало 2,25 (1,10—4,60) і було статистично достовірним ( $p = 0,001$ ). Також ризик досягнення ступеня інвалідизації за EDSS більш ніж 3 бали збільшувався у разі підвищення рівня CD19+ більш ніж 300 клітин/мкл — OR (95 % ДІ) = 1,98 (1,06—3,71) і був статистично достовірним ( $p = 0,001$ ). Цікаво, що саме ці показники мали кореляційний зв'язок з утворенням нових T2-вогнищ у головному мозку.

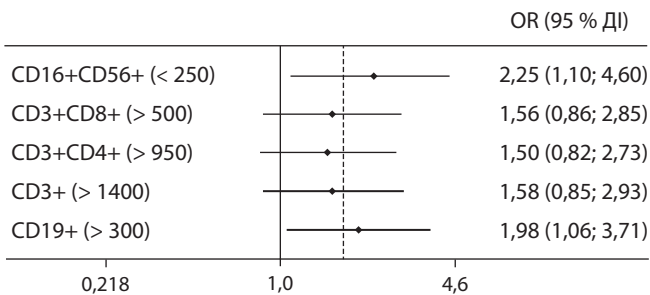


Рис. 6. Відношення шансів досягнення ступеня інвалідизації за EDSS більш ніж 3 бали у хворих на PPPC (II період) у залежності від імунологічних показників

Що стосується абсолютного рівня CD3+, CD3+CD8+, CD3+CD4+, незважаючи на збільшення ризику досягнення ступеня інвалідизації за EDSS більш ніж 3 бали при визначенні порогових значеннях, отримані дані були статистично недостовірними в групах порівняння.

Проведений аналіз впливу цитокінів на швидкість прогресування інвалідизації дав статистично достовірні відмінності у разі порогового значення прозапального цитокіну ІФН-гамма більш ніж 7 пкг/мл. Ризик відношення шансів у досягненні ступеня інвалідизації у 3 бали за шкалою EDSS становив 2,27 (1,09—4,73) і був статистично достовірним ( $p = 0,001$ ) (рис. 7).

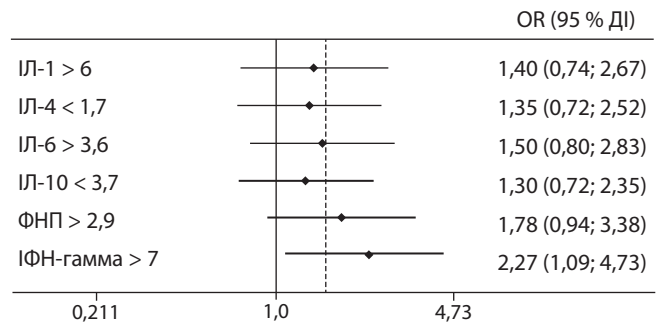


Рис. 7. Відношення шансів досягнення ступеня інвалідизації за EDSS більш ніж 3 бали у хворих на PPPC (II період) у залежності від рівня цитокінів

Таким чином, прогностичне значення для швидкості прогресування інвалідизації, що відображало активність захворювання в довгостроковій перспективі, мали такі показники. Частота загострень перших років захворювання вірогідно впливала на ризик досягнення інвалідизації більш ніж 3 бали в довгостроковій перспективі у V, VI періодах спостереження. Також наявність 9 і більше T2-осередків розміром більш ніж 3 мм, загальної кількості T2-осередків 9 і більше, інфратенторіальна та перивентрикулярна локалізація осередків при КІС достовірно збільшували швидкість прогресування інвалідизації із досягненням ступеня інвалідизації за EDSS більш ніж 3 бали. У хворих на РС на початкових стадіях захворювання кількість T2-осередків з розмірами більш ніж 3 мм є найвагомим чинником у досягненні високого ступеня інвалідизації. Зі збільшенням терміну захворювання ризик досягнення високого ступеня інвалідизації вірогідно підвищувався під впливом збільшення кількості T1-осередків. Також статистично вірогідне значення для досягнення високого ступеня інвалідизації є зниження рівня NAA/Cr, серед імунологічних показників — зниження абсолютної кількості CD16+CD56 лімфоцитів до менш ніж 250 клітин/мкл, збільшення абсолютного рівня CD19+ лімфоцитів, що корелювало з утворенням нових T2-вогнищ.

**Список літератури**

1. Волошина Н. П. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике и прогнозе течения рассеянного склероза в зависимости от пола и возраста больных / Н. П. Волошина, И. К. Гапонов // Український вісник психоневрології. — 2010. — Т. 2, вип. 3(64). — С. 19—23.
2. Yeh E. Ann. Multiple sclerosis: predicting risk and delaying progression / E. Ann Yeh, B. Weinstock-Guttman // Neurology. — 2010. — Vol. 9. — № 1. — P. 7—9.
3. Bar-Or A. The immunology of multiple sclerosis / A. Bar-Or // Semin. Neurol. — 2008. — Vol. 28(1). — P. 29—45.
4. Magnetic resonance imaging metrics and their correlation with clinical outcomes in multiple sclerosis: a review of the literature and future perspectives / [D. Bar-Zohar, F. Agosta, D. Goldstaub, M. Filippi] // Mult. Scler. — 2008. — Vol. 14. — № 6. — P. 719—727.
5. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis / [P. A. Brex, O. Ciccarelli, J. I. O'Riordan et al.] // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — № 3. — P. 158—164.
6. Correale J. Benign multiple sclerosis: a new definition of this entity is needed / J. Correale, I. Peirano, L. Romano // Mult. Scler. — 2012. — Vol. 18. — № 2. — P. 210—218.
7. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis / L. K. Fisniku, P. A. Brex, D. R. Iltmann [et al.] // Brain. — 2008. — Vol. 131 (Pt 3). — P. 808—817.
8. Disability in multiple sclerosis: A reference for patients and clinicians / I. Kister, E. Chamot, A. R. Salter [et al.] // Neurology. — 2013, Mar 12. — Vol. 80. — № 11. — P. 1018—1024.

9. Progression in multiple sclerosis: further evidence of an age dependent process / [M. Koch, J. Mostert, D. Heersema, J. De Keyser] // J. Neurol. Sci. — 2007. — Vol. 15; 255(1—2). — P. 35—41.

10. MR imaging in Multiple Sclerosis: review and recommendation for current practice / K. O. Lovblad, N. Anzalone, A. Doflier [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. — 2010. — Vol. 31. — P. 983—989.

11. Lubetzki C. Demyelination in multiple sclerosis / C. Lubetzki, B. Stankoff // Handb Clin. Neurol. — 2014. — Vol. 122. — P. 89—99.

12. Characterising aggressive multiple sclerosis / S. Menon, A. Shirani, Y. Zhao [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2013. — Vol. 84. — № 11. — P. 1192—1198.

13. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis / A. Scalfari, A. Neuhaus, M. Daumer [et al.] // JAMA Neurol. — 2013. — Vol. 70. — № 2. — P. 214—222.

14. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability / A. Scalfari, A. Neuhaus, A. Degenhardt [et al.] // Brain. — 2010. — Vol. 133 (Pt 7). — P. 1914—1929.

15. Surrogate endpoints for EDSS worsening in multiple sclerosis. A meta-analytic approach / M. P. Sormani, L. Bonzano, L. Roccatagliata [et al.]; UBC Neurologists // Neurology. — 2010. — Vol. 75. — P. 302—309.

16. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time / H. Tremlett, M. Yousefi, V. Devonshire [et al.] // Ibid. — 2009. — Vol. 73. — № 20. — P. 1616—1623.

17. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis / H. Tremlett, Y. Zhao, P. Rieckmann, M. Hutchinson // Ibid. — 2010. — Vol. 74. — № 24. — P. 2004—2015.

18. Ziemssen T. New Era in Multiple Sclerosis: New Consideration for Therapeutic Approaches / T. Ziemssen, M. Tintoré. — Elsevier, 2010. — 94 p.

19. Ziemssen T. Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis / T. Ziemssen, W. Schrempf // Intern. Rev. Neurobiol. — 2007. — Vol. 79. — P. 537—570.

*Надійшла до редакції 15.12.2015 р.*

**КОБИСЬ Тетяна Олександрівна**, кандидат медичних наук, керівник Київського міського центру розсіяного склерозу; Київська міська клінічна лікарня № 4, м. Київ; e-mail: tkobys@ukr.net

**КОВЫС Tetiana**, MD, PhD, Head of the Kiev City Center of Multiple Sclerosis; Kyiv City Clinical Hospital # 4, Kyiv; e-mail: tkobys@ukr.net