

На правах рукописи

КУЛА
ИРИНА ИВАНОВНА

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ В ДЕБЮТЕ
ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ

14.01.11- нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2017

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре неврологии имени академика С.Н. Давиденкова.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Лобзин Сергей Владимирович

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Серебряная Наталья Борисовна

Официальные оппоненты: Скрипченко Наталья Викторовна
доктор медицинских наук, профессор, заместитель
директора по научной работе ФГБУ «Детский
научно-клинический центр инфекционных болезней
федерального медико-биологического агентства»

Бисага Геннадий Николаевич
доктор медицинских наук, профессор кафедры и
клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова
ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им.
С.М. Кирова» МО РФ

Ведущая организация: ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» МЗ РФ

Защита диссертации состоится «__» _____ 2017г. в _____ час на
заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (191014, ул.
Маяковского, д.12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке «Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф.
А.Л.Поленова»

Автореферат разослан «__» _____ 2017г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук профессор Иванова Наталья Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации количество людей, страдающих демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС), постоянно растет: в 2014 году было зарегистрировано 77711 человек, в 2015 году – 80961, а в 2016 году – 88505 человек. Из них рассеянный склероз (РС) составляет в 2014 году – 67 186 человек, в 2015 их число достигло 72 258, а в 2016 году – 77911 больных. В 2016 году число больных с диагнозом “Рассеянный склероз”, установленным впервые в жизни, зарегистрировано по всей России 6755, для сравнения в 2015 – 6593, в 2014 – 5703 случаев; из них по городу Санкт-Петербургу: 2016 год – 233, в 2015 году – 301, а в 2014 – 340 больных.

Рассеянный склероз – это хроническое иммуноопосредованное заболевание головного и спинного мозга. Клиническая оценка и МРТ играют ключевую роль в диагностическом процессе, однако МРТ не обладает специфичностью на самых ранних стадиях заболевания. Предсказание диссеминации при клинически изолированном синдроме (КИС) или радиологически изолированном синдроме (РИС) остается нерешенной проблемой. В настоящее время ведутся работы по внедрению в практику новых клинических, лабораторных и МРТ-критериев, позволяющих достоверно прогнозировать переход клинически изолированного синдрома в клинически достоверный рассеянный склероз (Zivadinnov R. et al., 2013; Nazarov V. D. et al., 2015).

По мере того как клиническая гетерогенность рассеянного склероза и связанных с ней демиелинизирующих заболеваний ЦНС становится все более понятной, потребность в объективных маркерах для типирования рассеянного склероза и прогноза становится более актуальной. Таким образом, ранняя диагностика и мониторинг трансформации клинически изолированного синдрома и радиологически изолированного синдрома в клинически достоверный рассеянный склероз требует комплексного подхода и последующего всестороннего изучения.

Степень разработанности темы

В настоящее время опубликовано большое количество результатов научных исследований изучения патогенетических механизмов возникновения РС, а также связи развития демиелинизирующего процесса с инфекционным фактором, этиология которого еще до конца не ясна. Однако, пока остаются дискуссионными предикторы конверсии клинически и радиологически изолированного синдрома в клинически достоверный рассеянный склероз и течения хронического демиелинизирующего процесса. Требуют уточнения механизмы иммунного ответа и его особенности при воспалении и дегенерации ЦНС в продромальной фазе рассеянного склероза, что в дальнейшем поможет в усовершенствовании подходов к патогенетическому лечению, как на этапе дебюта, так и клинически развернутого заболевания.

Цель исследования

Совершенствование ранней диагностики рассеянного склероза с учетом определения прогностически значимых клинико-иммунологических маркеров заболевания.

Задачи исследования

1. Уточнить особенности клинической картины дебюта рассеянного склероза при наличии хронической герпесвирусной инфекции.
2. Оценить клинико-диагностическое значение иммунологических параметров (цитокины, комплемент) в сыворотке крови и ликворе пациентов, находящихся в фазе дебюта демиелинизирующего поражения центральной нервной системы.
3. Изучить особенности МРТ-картины головного мозга у больных с дебютом рассеянного склероза.
4. Усовершенствовать алгоритм диагностических мероприятий и рекомендации по ведению пациентов с дебютом рассеянного склероза.

Научная новизна исследования

Впервые на основании проведенного комплексного клинического, нейровизуализационного и лабораторного методов диагностики получены доказательства воспалительно-дегенеративной фазности патологического процесса от дебюта демиелинизации до клинически достоверного рассеянного склероза.

Впервые доказана необходимость проведения лабораторного исследования состояния системы комплемента и цитокинового статуса с целью уточнения активности герпесвирусной инфекции. В работе показано, что применение данных методов позволяет существенно дополнить информацию, полученную при клиническом и стандартном магнитно-резонансном исследовании.

Впервые установлены особенности продукции компонентов комплемента и цитокинов IL-4, IL-8, IL-10 в крови при клинически изолированном синдроме и дебюте клинически достоверного рассеянного склероза, отражающие степень воспалительных процессов при прогрессировании демиелинизации. Получены данные о наличии хронической латентной и персистирующей герпетической инфекции задолго до манифестации клинически достоверного рассеянного склероза. Представлены критерии прогнозирования течения клинически и радиологически изолированного синдромов и клинически достоверного рассеянного склероза, основанные на иммунологических данных и характеристике герпетической инфекции.

Впервые предложена концепция объединения радиологически изолированного и клинически изолированного синдромов, а также клинически достоверного рассеянного склероза в единый демиелинизирующий процесс. Полученные результаты имеют диагностическое и прогностическое значение в отношении дальнейшего течения рассеянного склероза.

Теоретическая и практическая значимость

Доказана целесообразность комплексного применения клинико-лабораторной диагностики с этиологической верификацией вирусов семейства

Herpesviridae и характеристикой продукции системы комплемента и цитокинов в ЦСЖ и крови при обследовании больных в дебюте рассеянного склероза. Оценка показателей антител к IgM и IgG к антигенам вируса Эпштейна-Барр позволяет судить об активности данной инфекции и, как следствие, рекомендовать противовирусную терапию. Исследование выраженности цитокинового дисбаланса и изменений показателей в системе комплемента (увеличение либо снижение в два и более раз относительно здоровых лиц) позволяет оценивать степень воспаления и наличие дегенерации уже на ранней стадии демиелинизирующего процесса и обосновывает необходимость нейропротективной терапии уже начальных этапов данного заболевания. Сочетание клинико-лабораторных данных с МРТ-картиной позволяет облегчить постановку диагноза заболевания, его прогноз и оптимизировать лечебные мероприятия.

Методология и методы исследования

Методология выполненного исследования основана на практических и теоретических принципах отечественной и зарубежной неврологии с использованием современных критериев диагностики РС. Всем пациентам проведена комплексная диагностика: клинико-неврологическое, лабораторное, нейровизуализационное исследования. Полученные научные результаты обработаны с помощью современных математико-статистических средств.

Объект исследования – пациенты с дебютом хронического демиелинизирующего заболевания (рассеянного склероза).

Предмет исследования – клинические, лабораторные и инструментальные данные.

Исследование полностью соответствует принципам доказательной медицины, осуществлено с применением современных критериев распределения больных и клинико-диагностических методов исследования, а также анализа полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клинические проявления дебюта рассеянного склероза связаны с реактивацией вирусов семейства Herpesviridae, что диктует необходимость клинико-лабораторной оценки активности герпесвирусной инфекции для установления диагноза и прогнозирования течения рассеянного склероза.

2. Исследования компонентов системы комплемента и цитокинов IL-4, IL-8, IL-10 у больных в фазе клинически изолированного синдрома свидетельствуют о необходимости получения дополнительной информации о выраженности воспалительной демиелинизации, так как тяжесть воспаления у больных клинически достоверным рассеянным склерозом отражается в усилении цитокинового дисбаланса и дальнейшей активации системы комплемента.

3. Наиболее значимые изменения вещества головного мозга (достоверная разница в объеме поражения ЦНС составляет 1,5-2 раза) отмечаются между первой и второй атакой рассеянного склероза в наиболее специфичных зонах поражения (мозолистое тело, спинной мозг, мозжечок и т.д.). Учитывая выявленные клинико-нейровизуализационные особенности, можно расценивать радиологически изолированный синдром, монофокальный и мультифокальный клинически изолированные синдромы как стадии единого процесса демиелинизации, приводящего к развитию клинически достоверного рассеянного склероза, а не равнозначные варианты дебюта.

4. Совершенствование тактики ведения пациентов в дебюте демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы включает сочетание лабораторных вирусологических (оценка состояния герпесвирусной инфекции) и иммунологических (исследования компонентов системы комплемента и цитокинов IL-4, IL-8, IL-10) анализов крови и ликвора с магнитно-резонансной томографией, что способствует улучшению качества ранней диагностики и выбору оптимальной лечебной тактики.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов, полученных при проведении исследования, определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки, включением в исследование групп сравнения, большим количеством выполненных измерений с использованием современных высокоточных методов диагностики и подтверждена корректной статистической обработкой данных. Методы математического обсчета полученных результатов соответствуют поставленным задачам. Выводы, сформулированные в диссертационной работе, положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из комплексного анализа результатов, полученных в итоге клинико-неврологического, лабораторного и нейровизуализационного исследований.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на X-ом Всероссийском съезде неврологов (г. Нижний Новгород, 2012), Научно-практической конференции 11-ая Школа выходного дня для неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального Округа РФ «Инновации в клинической неврологии» (г. Зеленогорск, 2013 г.), V-th International symposium “Interaction of the nervous and immune systems in health and disease” (Санкт-Петербург, 2015), Конгрессе с международным участием “Давиденковские чтения” (Санкт-Петербург, 2017).

По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы включены в материалы лекций, семинаров и практических занятий с врачами, интернами, клиническими ординаторами и аспирантами кафедры неврологии имени академика С. Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский

университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в практической работе отделений неврологии этого же учреждения.

Личный вклад автора в получении результатов

Цель работы, задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту и выводы сформулированы автором. Также автор проводил планирование, выполнение комплексного клинико-неврологического обследования больных, а также оценку результатов лабораторных и нейровизуализационных методов обследования, статистическая обработка полученных данных и их обобщение. Согласно актам проверки первичной документации и актам внедрения полученных результатов в учебный и лечебно-диагностический процессы личное участие автора подтверждено.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, указателя литературы, включающего 322 источника, из них 53 отечественных и 269 иностранных. Диссертация изложена на 151 страницах, содержит 21 таблиц и 8 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа проводилась на базе неврологических отделений ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» и ФГБУН ИМЧ имени Н.П. Бехтерева РАН в период с 2011 по 2016 гг. Объем клинических исследований составил 100 человек: 74-пациента с демиелинизирующим заболеванием ЦНС в возрасте от 18 до 47 лет, и 26 здоровых лиц (группа сравнения). Средний возраст составил $34,78 \pm 9,9$ года. Женщин было 54 (54%), мужчин - 46 (46%). Средний возраст женщин, как и мужчин, на момент обследования составил ($35,08 \pm 9,8$), средний возраст на момент начала заболевания РС ($26,3 \pm 9,3$ у женщин и $30,6 \pm 11,4$ у

мужчин).

На основании классификации клинически изолированного синдрома, предложенной D.H. Miller, 2008 г., критериев The National MS society (2009 г.), критериев диагностики D.T.Okuda, 2009 г., и международных критериев W.J.McDonald (2010 г.) проводилась диагностика состояния больных и разделение пациентов на группы: монофокальный клинически изолированный синдром, мультифокальный клинически изолированный синдром, радиологически изолированный синдром и клинически достоверный рассеянный склероз.

Комплексное клинико-неврологическое обследование всех пациентов проводилось при поступлении на отделения и в течение всей госпитализации согласно общепринятой в классической неврологии методике (Одинак М.М., 1997). Клинический мониторинг пациентов включал балльную оценку неврологического статуса по шкале функциональных систем Дж. Курцке (1983 г.) и международной расширенной шкале степени инвалидизации EDSS. Все пациенты при поступлении осматривались офтальмологом для оценки остроты зрения и состояния глазного дна.

У 46 больных проведено исследование ЦСЖ и сыворотки крови для определения СЛЦ- κ и СЛЦ- λ (клиническая лаборатория ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»), а также олигоклональных полос IgG в (лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова).

Лабораторные исследования по выявлению специфических фрагментов ДНК группы герпесвирусов (1,2,3,4,5,6 типов) выполнены всем больным (n=74). Данное исследование проведено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием следующего оборудования: тест-наборов производства Центрального НИИ Эпидемиологии МЗ РФ, термостат “Термит” (ДНК-технология, Россия), микроцентрифуга Micro 22 R (Hettich, Германия), амплификатор “Терцик” (ДНК-технология, Россия). В качестве биологического материала использовали сыворотку крови и цереброспинальную жидкость (ЦСЖ).

Серологические методы включали ИФА с определением IgG и IgM к герпесвирусам и были выполнены также всем больным в дебюте рассеянного

склероза. Для проведения серологической диагностики методом ИФА использовали диагностические наборы реагентов тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск) для иммуноферментного анализа. Измерения проводили и учитывали на автоматических приборах ImmunoChem 2100 и Microplate Reader. Материалом для исследования была кровь.

Иммунологические исследования включали определение содержания цитокинов (ИЛ-1p, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- α , ИФН- λ) в крови и ЦСЖ. Уровень провоспалительных (ИЛ-1p, ИЛ-6, ИЛ-8), противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) и интерферонов определялся методом твердофазного ИФА с помощью тест-систем «Цитокин» (Россия) на иммуноферментном анализаторе «Sunrise» (TECAN, Австрия). Содержание белков системы комплемента (С 1-Инг, С3, С3а, С4, С5, С5а и фактор Н) в крови и ЦСЖ и концентрации белков комплемента исследовали с помощью иммуноферментного анализа (наборы реактивов ООО «Цитокин», СПб).

Всем пациентам (n=74) проводилась МРТ головного и спинного мозга с использованием стандартных импульсных последовательностей (T1, T2, FLAIR) и внутривенным контрастным усилением препаратами омнискан в дозе 0,2 мг/кг на томографе «MagnetomVision 1,5Т» (фирма Siemens) и Philips с напряженностью магнитного поля 3 Тесла. Исследование выполнялось пациентам при первичном поступлении в стационар и с последующей рекомендацией проведения МРТ через 3-6 месяцев, а далее 1 раз в год, при обострении чаще.

Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью табличного редактора Microsoft Office Excel 2003-2007 («Анализ данных», «Мастер диаграмм»), и пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows (версия 10 Лиц. ВХХR310F964808FA-V). Проводился расчет средних величин и их доверительных интервалов, вычисление стандартных ошибок, определение нормальности выборки методом Колмогорова-Соколова. Для сравнения двух независимых выборок использовались t-критерий Стьюдента, непараметрический U-тест-Манна-Уитни, χ^2 -Пирсона. Корреляционный анализ проводился с использованием параметрических

(критерий Пирсона) и непараметрических (критерий Спирмена) методов. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-лабораторная характеристика дебюта рассеянного склероза

При анализе гендерного различия на момент поступления больных в неврологическое отделение ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова МЗ РФ и ФГБУН ИМЧ имени Н.П. Бехтерева РАН выявлено, что среди 74 пациентов 62,7% (п-46) составили женщины, 37,3% (п-28) – мужчины. При анализе возрастных показателей установлено, что пациентов в возрасте 18-25 лет было 17,3% (п-13), в возрасте 41-47 лет – 16% (п-12). Наибольшую группу 40% (п-29) составили больные в возрасте 26-31 лет. Гендерное распределение среди пациентов с КИС составило 2,1:1 (женщины и мужчины соответственно), что приближается к показателям пациентов с РС. Минимальный возраст дебюта РС составил 17 лет, максимальный – 45 лет.

Факторы, с которыми пациенты связывали развитие заболевания, были выявлены у 67 пациентов (90,5 %). Наиболее часто встречающимся провоцирующим фактором оказался инфекционный фактор (ОРВИ, ангина, простой или опоясывающий герпес, инфекционный мононуклеоз, рецидивирующий герпес слизистых губ и/или носа) – 29 случаев (39,2%).

При анализе анамнестических данных установлено, что в 27,9% (п-12) случаев «дебют» РС характеризовался моносимптомностью, полисимптомность неврологических проявлений встречалась у 53,5% (п-23), а отсутствие очаговой неврологической симптоматики в «дебюте» (РИС) - у 18,6% (п-8).

Согласно полученным нами данным самым распространенным вариантом КИС является мультифокальный КИС (53,5%), клиническая картина которого во многом сходна с таковой в последующем при КДРС. Проведенный анализ встречаемости клинических синдромов при разных вариантах КИС показал, что наиболее частыми у больных с КИС являются болевой синдром (преимущественно головная боль) в сочетании с астенией, а лишь затем

чувствительные, двигательные, координаторные. У пациентов с КДРС достоверно значимо в первую очередь появляются нарушения со стороны чувствительной, мозжечковой и пирамидной систем. Таким образом, можно предположить, что поскольку общемозговая симптоматика на этапе клинически изолированного синдрома является ведущей, то она и отражает в определенной степени инфекционный процесс, как главный фактор-предиктор рассеянного склероза.

При поступлении в стационар степень неврологического дефицита у пациентов с КИС по шкале EDSS у 62% (п-18) составила до 1,5 баллов. Неврологический дефицит у пациентов данной группы в 35% не превышал 2,5 балла, тогда как лишь у одного из них тяжесть состояния соответствовала 4,0 баллам по шкале EDSS. Также нами проанализированы особенности клинической картины дебюта КДРС, то есть пациенты находились на стадии между вторым обострением и возможным третьим, а продолжительность заболевания составляла не более 3 лет. Максимальное значение EDSS составило 3,5 балла. Среднее значение EDSS=2,29±0,95. Характер дебюта во всех наблюдаемых случаях был многоочаговым.

Клиническое исследование ЦСЖ в дебюте рассеянного склероза у 55 пациентов показало, что при КИС в 46,1 %, а при КДРС – в 37,9% случаев был выявлен легкий плеоцитоз (6-15 мононуклеаров $\times 10^6/\text{л}$). У больных КИС в 53,8%, у КДРС – 62,1% определялась повышенная протеинрагия (не более 0,5 г/л). Показатели глюкозы, сахара и хлоридов в ЦСЖ не выходили за пределы нормы.

Определение иммунологических показателей в образцах ликвора и сыворотки крови у 24 (т.е. в 100% исследуемых случаев) больных РС продемонстрировало наличие >10 олигоклональных полос IgG, тогда как при КИС – лишь в 19,2% случаев. Повышение в ЦСЖ СЛЦ- κ (>0,5 мкг/мл) выявлено при КИС в 42,3%, при КДРС – 44,8%, и СЛЦ- λ (>0,1 мкг/мл) у КИС – 80,7%, КДРС – 55,2% обследованных.

Мы проанализировали изменение типа синтеза олигоклонального IgG в зависимости от стадии дебюта РС (таблица 1).

Таблица 1. – Характеристика типа синтеза олигоклонального IgG в ликворе и сыворотке крови в зависимости от этапа демиелинизирующего процесса (n=74)

Этапы демиелинизирующего процесса	Олигоклональный IgG в ликворе и сыворотке крови			
	1 тип синтеза		2 тип синтеза	
	n	%	n	%
Монофокальный КИС (n=12)	4	33,3	2	16,7
Мультифокальный КИС (n=23)	6	26,1	3	13,1
РИС (n=8)	3	37,5	-	-
КДРС (n=31)	-	-	24	77,4

Проведенный нами анализ содержания олигоклональных полос выявил, что первый тип синтеза, возникающий при остром воспалении и характеризующийся «поликлональным» иммунным ответом, преобладает при РИС и частично при мультифокальном КИС. А поскольку по мере хронизации процесса в ЦНС нарастает число только тех клонов иммунных клеток, которые взаимодействуют со своими аутоантигенами, то это приводит к формированию «олигоклонального иммуноглобулина», что и отражено в результатах нашего обследования. В подавляющем большинстве 2 тип синтеза определяется при КДРС, и лишь в пределах 20% при КИС. С одной стороны наши результаты логично исходят из общего понимания патогенеза демиелинизирующего процесса, но с другой стороны особый интерес заключается в том, что именно при РИС подобные исследования пока не опубликованы (Charlotte E. et al., 2015).

Характеристика герпесвирусной инфекции в дебюте рассеянного склероза

При поступлении в стационар всем больным проводился скрининг на выявление герпесвирусной инфекции, способных вызывать воспалительную демиелинизацию. Проведенное нами исследование показало, что герпесвирусная инфекция представлена широко. Микст-герпесвирусная инфекция в виде различных сочетания встречалась в 97,3% случаев (n=72), моно-герпесвирусная

инфекция была выявлена лишь у двух пациентов с КДРС, тогда как при КИС не определялась, и была представлена вирусом Эпштейна-Барр. У большей части пациентов (а именно у 98,6%) наблюдалась реактивация хронической герпесвирусной инфекции.

При оценке роли инфекционных агентов в прогрессировании заболевания выявили, что при смешанной герпесвирусной инфекции чаще определялся ВЭБ, ЦМВ и ВГ 1 и 2 типа. Отмечено, что достоверная разница в концентрации сывороточных антител против вирусного капсидного антигена EBV (VCA) и ядерных антигенов EBNA к вирусу Эпштейна-Барр определялась между пациентами с КИС и КДРС ($p < 0,038$). Это может говорить о его участии на этапе, когда активнее протекают воспалительные процессы (КИС), и меньшем влиянии при преобладании нейродегенерации (КДРС).

При анализе вариантов смешанной герпесвирусной инфекции чаще других выявлялось сочетание 5 типов ВГ (в 25,7%) случаев. У 12,2% пациентов определялись сочетания ВГ 1 и 2 типа + ВЭБ + ЦМВ, а в 17,6% – сочетание всех представителей семейства Herpesviridae.

Для уточнения роли ВЭБ в дебюте демиелинизирующего процесса мы сравнили содержание IgM и IgG к различным антигенам ВЭБ в зависимости от диагноза (таблица 2). В результате исследования установлено, что лишь у одного пациента с КДРС наблюдалась острая первичная ВЭБ-инфекция, поскольку при наличии антител IgM VCA отсутствовали антител IgG VCA и анти-EBNA IgG. У пациентов с КИС повышение титра антител IgM VCA сочеталось с повышением уровня антител к другим тестируемым антигенам, что указывает на реактивацию хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции. Преобладание IgG к VCA и IgG к EBNA как в группе с КИС, так и КДРС, и увеличение его титра в период очередной атаки, свидетельствует о наличии хронической персистирующей ВЭБ-инфекции у данных пациентов.

Таблица 2. – Частота выявления Ig к антигенам вируса Эпштейна-Барр в крови методом иммуноферментного анализа

Антитела к ВЭБ Диагноз	Антитела IgG к капсидному антигену (viral capsid antigen – VCA)		Антитела IgM к капсидному антигену (viral capsid antigen – VCA)		Антитела IgG к ядерному антигену (Epstein-Barr nuclea antigen – EBNA)		Антитела IgM к раннему антигену (early antigen – EA)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
КИС n=32	27*	84,3	3	9,4	25	78,1	5#	15,6
КДРС n=27	15	54,5	2	7,4	25	92,5	0	-

Примечание. Значения представлены в виде $P < 0,05$ – * – статистически значимые различия. $P < 0,1$ – «#» – тенденция к увеличению показателя.

В группе пациентов с КИС первично активную форму герпес-вирусной инфекции (по наличию только IgM-антител) выявили в 24,0% случаев (n=10), а в группе больных КДРС – в 9,0% случаев (n=3). Эти данные могут свидетельствовать о воздействии активной формы герпес-вирусной инфекции на демиелинизирующие процессы в ЦНС и формирование неврологической симптоматики, в том числе более быстрому прогрессированию заболевания при мультифокальном КИС (по сравнению с бессимптомным РИС). Также более частое выявление инфекционных агентов на стадии клинически изолированного синдрома указывает на преобладание воспалительной демиелинизации на ранних этапах над нейродегенеративными процессами.

Характеристика продукции цитокинов и комплемента в крови и ЦСЖ в дебюте рассеянного склероза

Участие отдельных цитокинов и компонентов комплемента в развитии РС позволяет косвенно судить об активности воспалительного процесса, которая меняется в разные периоды болезни. В связи с этим мы исследовали

концентрации компонентов комплемента (С3, С4, С5, фактор Н, С 1-инг, С3а, С5а) в сыворотке крови и в ЦСЖ, а также цитокинов (IL-6, IL-1 α , IL-4, IL-1 β , IFN- α , IFN- γ , IL-8, IL-10) в плазме крови исследуемых групп больных.

Данные о содержании белков системы комплемента в сыворотке крови больных исследуемых групп свидетельствуют, что функциональное состояние системы комплемента в группах обследованных больных существенно изменено: так по 6 из 7 исследованных параметров отмечены достоверные различия между больными и здоровыми лицами.

До настоящего времени вопрос о диагностической значимости исследования компонентов комплемента в цереброспинальной жидкости исследован недостаточно, в связи с чем мы провели измерение и анализ их содержания в указанной среде у пациентов с КИС и КДРС. Концентрация неактивированных факторов комплемента в ЦСЖ оказалась на несколько порядков ниже, чем в плазме крови. Достоверных различий по концентрации неактивированных факторов комплемента в ЦСЖ между показателями больных КИС и КДРС нами не выявлено. Данные о концентрации белков комплемента и иммуноглобулина G в плазме и цереброспинальной жидкости косвенно характеризуют проницаемость гематоэнцефалического барьера. Так, согласно полученным результатам статистически значимо более высокие концентрации (в 1,5-2 раза) этих крупных белков зарегистрированы у пациентов с КДРС, по сравнению с больными КИС.

Проведенное нами исследование концентрации цитокинов в плазме крови выявило ряд различий между больными с изучаемыми вариантами дебюта рассеянного склероза и здоровыми лицами. Полученные данные свидетельствуют, что в группах обследуемых больных по сравнению со здоровыми лицами достоверно изменялись только концентрации IL-4 и IL-8, тогда как для других шести исследованных цитокинов отмечался очень высокий разброс показателей в группе здоровых лиц, что не позволило выявить достоверных различий. Интересно, что больные КИС и КДРС достоверно различались по концентрации регуляторного противовоспалительного цитокина IL-10. Уровень последнего был близок к показателям здоровых лиц у больных КИС, но достоверно снижен у

пациентов с КДРС. Выявленные изменения свидетельствуют об истощении регуляторных возможностей иммунной системы при развитии демиелинизирующего процесса и переходе его в КДРС.

Обнаруженные особенности активации системы комплемента и дисбаланса в цитокиновом статусе у пациентов КИС свидетельствуют, что уже в дебюте демиелинизирующего процесса исследование системы комплемента и некоторых цитокинов (IL-4, IL-8, IL-10) дает дополнительную информацию, свидетельствующую о наличии воспаления и его выраженности, причем увеличение тяжести воспаления у больных КДРС отражается в усилении цитокинового дисбаланса и дальнейшей активации системы комплемента.

Характеристика МРТ-картины у пациентов с клинически изолированным синдромом, радиологически изолированным синдромом и клинически достоверным рассеянным склерозом

Всем пациентам (n=74) проводилась МРТ головного и спинного мозга в стандартных импульсных последовательностях в сочетании с внутривенным контрастированием. Повторная МРТ проводилась через 3 месяца при наличии первично очагов, накапливающих контраст, или через 6-12 месяцев при отсутствии обострений.

В результате исследования были выявлены особенности демиелинизирующего процесса в зависимости от варианта клинически изолированного синдрома, а также радиологически изолированного синдрома. Можно отметить, что для мультифокального клинически изолированного синдрома (рисунок 1) общая картина поражения головного и спинного мозга определяется тенденцией к увеличению объема пораженного мозга за счет роста количества очагов больше 10 – 47,8%, тогда как при монофокальном клинически изолированном синдроме и радиологически изолированном синдроме – 41,6% и 37,5% соответственно, и распространенности процесса демиелинизации во все отделы ЦНС.

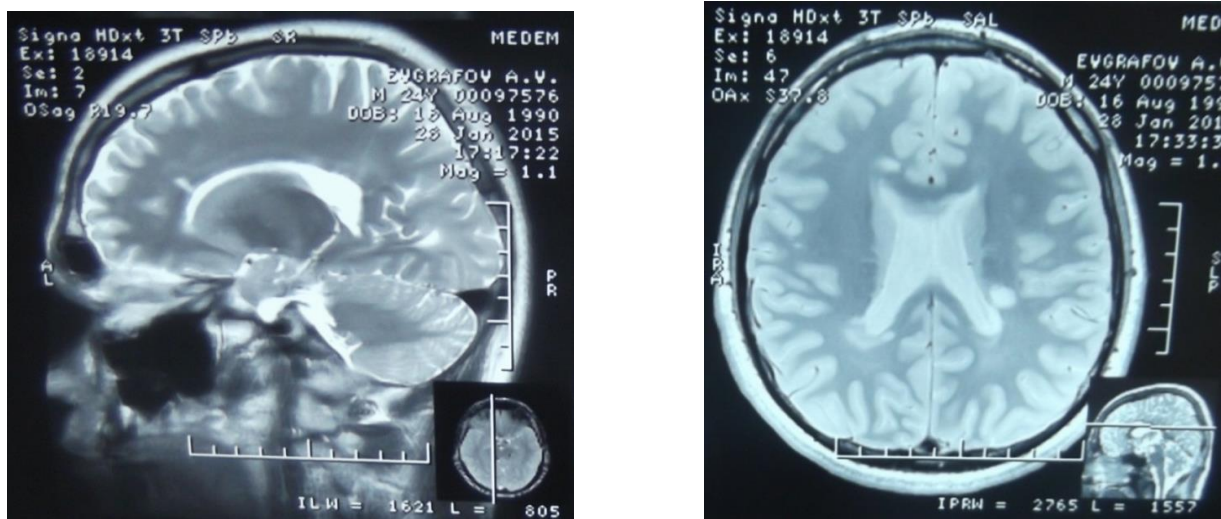


Рисунок 1. – МРТ-картина мультифокального клинически изолированного синдрома

Наиболее часто выявлялись очаги округлой или овальной формы гиперинтенсивного МР-сигнала на T2-ВИ и/или FLAIR-ИП размерами от 3-4мм до 15 мм преимущественно в перивентрикулярной зоне больших полушарий мозга. Причем у 91,9% пациентов определялись очаги именно данной локализации, и реже субкортикально – 73%, и инфратенториально – 39,2%. Наличие очагов в спинном мозге преимущественно выявлялось у больных с КДРС 41,9% (n=13), и лишь в 20,9% (n=9) случаев при КИС и РИС. У наблюдаемых нами пациентов поражение спинного мозга в основном определялось в шейных сегментах. Наличие МР-признаков атрофии с расширением желудочковой системы выявлено лишь у одного пациента с мультифокальным КИС.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина дебюта рассеянного склероза разнообразна: при клинически изолированном синдроме преобладала общемозговая симптоматика (головная боль), при клинически достоверном рассеянном склерозе – очаговая симптоматика (расстройства чувствительности, симптомы поражения мозжечковой и пирамидной систем). Клинические проявления дебюта рассеянного склероза и их манифестация соответствовали реактивации вируса

Эпштейна-Барр у 98,6% исследованных пациентов ($p=0,038$). В 97,3% случаев определялась микстгерпесвирусная инфекция.

2. Выявленные особенности активации системы комплемента и дисбаланс в цитокиновом статусе (C3a, C5a, C4, C5, C1-инг, фактор Н ($p < 0,05$) и цитокинов IL-4 ($p=0,04$), IL-8 ($p=0,005$), IL-10 ($p=0,03$), у больных клинически изолированным синдромом свидетельствовали о выраженности и прогрессировании воспалительно-дегенеративных процессов на ранних стадиях демиелинизирующего процесса.

3. По результатам магнитно-резонансной томографии достоверная разница в объеме поражения головного мозга (практически в два раза) отмечалась между первой и второй атаками рассеянного склероза в наиболее специфичных зонах поражения (мозолистое тело ($p < 0,001$), таламус ($p < 0,05$), мозжечок ($p < 0,001$) и т.д.). Выявленные морфологические особенности МРТ-картины (размер очагов, их количество и локализация) в дебюте демиелинизирующего процесса указывают на то, что радиологически изолированный синдром, монофокальный и мультифокальный клинически изолированный синдромы являются последовательными стадиями единого процесса демиелинизации, а не равнозначными вариантами дебюта.

4. Полученные результаты комплексного клинико-иммунологического, вирусологического и нейровизуализационного исследований позволили установить, что реактивация герпетической инфекции, цитокиновый дисбаланс у больных в дебюте демиелинизирующего поражения нервной системы обуславливают необходимость включения в существующий диагностический алгоритм этих дополнительных методов диагностики, существенным образом способных повлиять на диагноз и терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика рассеянного склероза осуществляется благодаря использованию комплексного обследования с применением клинических,

нейровизуализационных (МРТ) и лабораторных (олигоклональный иммуноглобулин и СЛЦ в цереброспинальной жидкости, ИФА с определением антигенами HSV I/II, EBV, CMV, HHV6 и др. в крови) методов, позволяющих выявить диссеминацию демиелинизирующего процесса во времени, пространстве, либо оценить прогноз прогрессирования заболевания, и, как следствие, осуществить правильный выбор стратегии и тактики дальнейшего медикаментозного лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В дебюте РС следует обязательно проводить исследование ЦСЖ и сыворотки крови на наличие олигоклонального иммуноглобулина G (с оценкой типа синтеза) и антигенов вирусов семейства *Herpesviridae*, в особенности вируса Эпштейна-Барр, для обоснования адекватной противовирусной и иммуотропной терапии.

2. Проведение исследования системы комплемента и цитокинов ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 может быть использовано для планирования противовоспалительной и нейропротективной терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Клиническая картина в продромальной фазе демиелинизирующего процесса, по-видимому, имеет неспецифический характер. Таким образом, продромальные симптомы в настоящее время не позволяют установить прогноз. Поэтому цель предстоящих исследований — определить, у каких пациентов с непатогномоничными симптомами в дальнейшем можно ожидать развития РС, уточнение штаммов предполагаемых возбудителей, дальнейший поиск предикторов конверсии в клинически достоверный рассеянный склероз и разработка схем лечения больных именно в дебюте рассеянного склероза. Данные, полученные в этих исследованиях, помогут понять динамику патологического процесса, начиная от действия генетических факторов риска до установления клинического диагноза.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Лобзин, С.В. Вирусиндуцированный демиелинизирующий энцефалит (энцефаломиелит) / С.В. Лобзин, И.И. Кула // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Нейроинфекции в практике клинициста. Проблемы диагностики и лечения». – Харьков, 2011. – С.96–98.
2. Лобзин, С.В. Трудности дифференциальной диагностики цереброваскулярных нарушений и демиелинизирующих заболеваний головного мозга / С.В. Лобзин, И.И. Кула // Материалы Всероссийской научно - практической конференции «Сосудистые заболевания нервной системы» в рамках ежегодных «Давиденковских чтений». – СПб, 2011. – С. 87.
3. Лобзин, С.В. Клинические критерии диагностики вирусиндуцированного демиелинизирующего энцефаломиелита / С.В.Лобзин, И.И. Кула // Материалы 5-й Всероссийской научно - практической конференции с международным участием «Пироговская хирургическая неделя» к 200-летию Н.И. Пирогова. – СПб, 2010. – С. 340.
4. Лобзин, С.В. Вирусиндуцированный демиелинизирующий энцефалит/энцефаломиелит / С.В. Лобзин, И.И. Кула // Материалы 5-я Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения". – СПб, 2012. – С. 123.
5. Лобзин, С.В. Вирусиндуцированный демиелинизирующий энцефалит/энцефаломиелит /С.В. Лобзин, И.И. Кула // Сборник трудов четвертой научно-практической конференции неврологов Северо-западного Федерального округа с международным участием «Актуальные проблемы неврологии». – СПб, 2012. – С. 157-158.
6. Лобзин, С.В. Дифференциальный диагноз сосудистой и демиелинизирующей патологии центральной нервной системы / С.В. Лобзин, И.И. Кула // Материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции «Давиденковские чтения». – СПб, 2012. – С. 211-212.

7. Головкин, В.И. Редукция молекулярной мимикрии и иммунологического воспаления при профилактике герпес-зависимых обострений рассеянного склероза (РС) / В.И. Головкин, И.И. Кула, А.П. Симак // **Материалы XVI Всероссийской научно-практической конференции «Давиденковские чтения (общая неврология)».** – СПб, 2015. – С. 154–156.

8. Лобзин, С.В. Роль системы комплемента и цитокинов в ранней диагностике рассеянного склероза / С.В. Лобзин, Н.Б. Серебряная, **И.И. Кула** [и др.] // **Вестник СЗГМУ.** – 2015. – Т. 7, №2. – С. 40-45.

9. Серебряная, Н.Б. Состояние системы комплемента при первой атаке демиелинизирующих заболеваний – рассеянного склероза и клинически изолированного синдрома. / Н.Б. Серебряная, С.В. Лобзин, **И.И. Кула** [и др.] // **Цитокины и воспаление.** – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 42–46.

10. Лобзин, С.В. Диагностическая значимость системы комплемента и цитокинов в ранней диагностике рассеянного склероза / С.В. Лобзин, Н.Б. Серебряная, И.И. Кула // **Сборник статей и тезисов XX Всероссийской научно-практической конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз».** – СПб, 2015. – С. 167–168.

11. Головкин, В.И. Мозговой нейротрофический фактор у здоровых и больных рассеянным склерозом. В.И. Головкин, Н.И. Давыдова, И.И. Кула // **Сборник статей и тезисов XX Всероссийской научно-практической конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз».** – СПб, 2015. – С. 242–243.

12. Лобзин, С.В. Вариант герпес-ассоциированной демиелинизации с синдромом рассеянного склероза (клинический случай) / С.В. Лобзин, В.И. Головкин, **И.И. Кула** [и др.] // **Вестник СЗГМУ.** – 2015. – Т. 7, №4. – С. 101–105.

13. Лобзин, С.В. Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) в качестве иммуномодулятора при рассеянном склерозе (РС) / С.В. Лобзин, В.И. Головкин, **И.И. Кула** // **Известия Самарского научного центра Российской академии наук.** – 2015. – Т.17, № 1(3). – С. 774–777.

14. Лобзин, С.В. Неврологические варианты дебюта демиелинизирующего заболевания и их связь с герпесвирусными инфекциями / С.В. Лобзин, Н.Б. Серебряная, И.И. Кула [и др.] // Сборник тезисов Конгресса с международным участием «Давиденковские чтения». – СПб, 2017. – С. 207–208.

15. Жулёв, С.Н. Клинический случай психических нарушений в дебюте рассеянного склероза / С.Н. Жулёв, А.А. Торопова, **И.И. Кула** [и др.] // **Вестник СЗГМУ. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 114–120.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВИ — взвешенное изображение
- ИЛ-4, 8, 10 — интерлейкин 4, 8, 10
- ИНФ- α — интерферон альфа
- КИС — клинически изолированный синдром
- ОКИ — олигоклональный иммуноглобулин
- ПЦР — полимеразная цепная реакция
- РИС — радиологически изолированный синдром
- РС — рассеянный склероз
- СЛЦ — свободные легкие цепи
- ФНО- α — фактор некроза опухолей альфа
- ЦНС — центральная нервная система
- ЦСЖ — цереброспинальная жидкость
- CMV — цитомегаловирус
- EBV — вирус Эпштейна — Барр
- EDSS — расширенная шкала инвалидизации
- HHV6 (7, 8) — вирус герпеса 6 (7, 8) типа
- HSV I/II — вирус герпеса I/II типа
- VZV — вирус опоясывающего герпеса