

На правах рукописи

МЕГЕРЯН
ВИКТОР АЛЕКСАНДРОВИЧ

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ
С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону

2018

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре нервных болезней и нейрохирургии

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Гончарова Зоя Александровна

Научный консультант: доктор медицинских наук
Беловолова Розалия Александровна

Официальные оппоненты: Тотолян Наталья Агафоновна
доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Столяров Игорь Дмитриевич
заведующий лабораторией нейроиммунологии
ФГБУН «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой РАН»

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в ___ час на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

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

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рассеянный склероз (РС) – наиболее распространенное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, мультифакториальная природа которого предполагает важность сочетания наследственных и средовых факторов в его развитии и прогрессировании (Бойко А.Н., Гусев Е.И. и соавт., 2014; Столяров И.Д. и соавт., 2016, Шмони́на И.А, Тотоля́н Н.А. и соавт., 2015). Учитывая аутоиммунные механизмы РС и широкое использование иммуномодулирующих препаратов, особое значение придается изучению коморбидной, в частности аутоиммунной и инфекционной, патологии ввиду ее потенциальной модифицируемости. Самым распространенным вариантом коморбидных РС аутоиммунных заболеваний (АИЗ) является аутоиммунный тиреоидит (АИТ) (Daniels G.H., Vladic A. et al., 2014). Предполагается наличие общих черт в патогенезе обоих заболеваний (Шмони́на И.А, Тотоля́н Н.А. и соавт., 2012). Проблема персистирующей герпес-вирусной инфекции (ПГВИ) у больных РС актуальна в связи с ее ролью в патогенезе заболевания, а также риском развития осложнений, в том числе реактивации ГВИ под влиянием иммуносупрессивной терапии РС (Алифирова В.М., Бисага Г.Н., Бойко А.Н. и соавт., 2017). Кроме того, у иммунокомпрометированных лиц сами вирусы герпеса способны приводить к развитию иммунодефицитных состояний (Пузырева Л.В., Сафонов А.Д., 2016).

РС отличается выраженной клинической гетерогенностью и непредсказуемостью течения, прежде всего активности и скорости прогрессирования заболевания (СП), на основании чего предпринимаются попытки деления РС на различные фенотипы (Lublin F., 2014) для выбора оптимальной терапевтической тактики. Таким образом, изучение потенциального влияния коморбидной патологии на течение заболевания и выявление клинико-иммунологических особенностей при этих фенотипах РС

важно для индивидуализации лечения, поскольку различные клинические фенотипы требуют персонифицированных терапевтических стратегий.

Степень разработанности темы

Данные о возможном влиянии АИЗ на течение РС носят противоречивый характер: Киселева Е.В., Спиринов Н.Н (2014) отмечают более тяжелое течение РС на фоне коморбидного АИТ; по данным Шмониной И.А., Тотолян Н.А. и соавт. (2012), подобной связи не наблюдается. Что касается других АИЗ, то их влияние на клиническую картину РС, по данным доступной нам литературы, не изучалось. С внедрением в клиническую практику новых иммуномодулирующих препаратов неизбежен рост частоты коморбидных АИЗ, в том числе не типичных как для естественного течения РС, так и для терапии препаратами первой линии (Daniels G.H., Vladic A., et al., 2014). Данные о значимости вирусов герпеса различных типов в развитии РС также противоречивы: от категорического отрицания в качестве этиологического фактора РС (Buljevac D., et al., 2005) до присвоения им роли специфического возбудителя (Munger K. et al., 2011). Проблема влияния реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции (ПГВИ) на течение уже имеющегося аутоиммунного процесса, в частности РС, недостаточно изучена.

Цель исследования

Выявить клиническо-иммунологические особенности у больных с различными фенотипами рассеянного склероза (с коморбидной аутоиммунной патологией и ассоциированной реактивацией персистирующей герпес-вирусной инфекции) для улучшения прогноза заболевания и повышения эффективности лечения.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность и структуру сопутствующей аллергической, аутоиммунной и инфекционной патологии у пациентов с рассеянным склерозом с выделением клинически значимых вариантов.

2. Выявить особенности клинической картины в дебюте и на развернутой стадии заболевания и течения рассеянного склероза у пациентов с коморбидной аутоиммунной патологией и ассоциированной реактивацией персистирующей герпес-вирусной инфекции.

3. Проанализировать изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных рассеянным склерозом с коморбидной аутоиммунной патологией и ассоциированной реактивацией персистирующей герпес-вирусной инфекции.

4. Выявить клинико-иммунологические маркеры различных фенотипов рассеянного склероза с сочетанной патологией для повышения эффективности лечения и улучшения прогноза заболевания.

Научная новизна работы

Впервые у больных РС с различной степенью активности заболевания была изучена распространенность и структура сочетанной патологии, в частности аутоиммунных заболеваний.

Доказано отягощающее влияние коморбидной аутоиммунной патологии, прежде всего аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (в силу предполагаемых общих черт в этиопатогенезе данной группы заболеваний, что легло в основу способа ранней диагностики РС (Патент «Способ диагностики рассеянного склероза» по заявке N 2014145387 от 11.11.2014)), а также реактивации герпетической инфекции на течение РС, что клинически проявляется высокой активностью и скоростью прогрессирования заболевания.

Выявлены иммунологические особенности РС у пациентов с сочетанной патологией (аутоиммунные заболевания, реактивация герпетической инфекции), заключающиеся в более выраженных проявлениях активности аутоиммунного процесса по сравнению с типичным РС.

Теоретическая и практическая значимость

Выявлено сочетание клинических и иммунологических признаков, позволяющее предположить наличие сопутствующей патологии (коморбидная

аутоиммунная патология (аутоиммунные заболевания щитовидной железы) и реактивация герпетической инфекции) у больных РС.

Предложен алгоритм выбора тактики обследования и лечения больных РС в зависимости от характера сочетанной патологии. Результаты настоящей работы положены в основу разработанных методических рекомендаций, пособия для врачей первичного звена здравоохранения.

На основании анализа дерматоглифических показателей в группах с фенотипами РС и группы сравнения, которые были сформированы в данном исследовании, был разработан и запатентован способ ранней диагностики рассеянного склероза на стадии клинически изолированного синдрома.

Методология и методы исследования

На первом этапе исследования сравнивали частоту встречаемости различных коморбидных аллергических, аутоиммунных и инфекционных заболеваний у больных РС (n=293) и в группе сравнения (n=395), а также в подгруппах с активной (n=115) и неактивной (n=153) формами РС, на основании чего были выделены различные клинические фенотипы заболевания. Диагностика коморбидных заболеваний проводилась на основании общепризнанных критериев соответствующих заболеваний. На втором этапе исследования у пациентов с различными фенотипами РС оценивались основные клинико-эпидемиологические показатели (возраст и первые симптомы дебюта, возраст начала соответствующей коморбидной патологии, клинические проявления РС по функциональным системам Kurtzke и шкале инвалидизации EDSS, а также частота обострений и СП РС, а также иммунный статус (состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Распространенность коморбидной аутоиммунной патологии щитовидной железы и ассоциированной персистирующей герпес-вирусной инфекции с реактивацией у больных рассеянным склерозом выше, чем в популяции.

2. У больных рассеянным склерозом с сочетанной патологией (аутоиммунные заболевания, реактивация персистирующей герпес-вирусной инфекции) наблюдается более выраженная пирамидная симптоматика, высокие показатели активности и скорости прогрессирования в отличие от типичной формы заболевания.

3. Иммунологическими особенностями рассеянного склероза у пациентов с сочетанной патологией (аутоиммунные заболевания, реактивация персистирующей герпес-вирусной инфекции) по сравнению с больными типичной формой заболевания, являются сочетание признаков активации клеточно-гуморального звена иммунитета и снижения метаболической активности фагоцитов.

4. Наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный тиреоидит) и реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции является неблагоприятным прогностическим фактором течения рассеянного склероза.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

О достоверности результатов исследования свидетельствуют достаточный объем выборки (было обследовано 293 больных с достоверным РС, 395 пациентов группы сравнения и 20 человек контрольной группы), адекватные методы статистической обработки результатов с использованием соответствующего программного обеспечения.

Основные результаты работы доложены на VII Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания нервной системы – единство и многообразие», Новосибирск, 2015; II Конгрессе Европейской Академии Неврологии, Копенгаген, 2016; Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовские чтения - 2018», Санкт-Петербург, 2018; Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы исследования и лечения рассеянного склероза», Санкт-Петербург, 2018.

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 патент.

Внедрение результатов работы в практику

Разработанные принципы ранней диагностики коморбидной патологии у больных рассеянным склерозом внедрены в клиническую практику неврологического отделения клиники РостГМУ, Городского центра рассеянного склероза г. Ростова-на-Дону, неврологического отделения Ростовской клинической больницы ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства» РФ. Результаты диссертационного исследования внедрены в педагогическую практику кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личное участие автора в получении результатов

Автором сформулированы цель, задачи исследования, выводы и основные положения, выносимые на защиту. Автором выполнено клиничко-неврологическое обследование большей части пациентов, обобщение и статистическая обработка результатов исследования. Личное участие автора подтверждено актами внедрения полученных результатов в учебный и лечебно-диагностический процессы.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, приложения, указателя литературы, включающего 212 источников, из них 77 отечественных и 135 иностранных. Диссертация изложена на 181 странице, содержит 17 таблиц и 29 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в два этапа. На базе неврологического отделения клиники РостГМУ и Городского центра РС г. Ростова-на-Дону было обследовано 293 больных с достоверным диагнозом РС (по критериям Макдональда, 2005 и Позера, 1983 гг.), проходивших лечение в период с 2009 по 2015 гг. (основная группа). Группу сравнения (ГС) составили 395 пациентов, проходивших лечение в неврологическом отделении клиники РостГМУ по поводу дегенеративных заболеваний позвоночника. На первом этапе оценивалась распространенность и структура коморбидной аллергической, аутоиммунной и инфекционной патологии у больных с РС. Под термином «коморбидность», согласно Н.С. Крамер и М. V. Akker. (1995) подразумевается сочетание у одного больного двух и/или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них (Н.В. Баткаева, Коротаева Т.В., 2017). На втором этапе исследования были исключены 60 пациентов в связи с наличием критериев исключения: соматические и психические заболевания в стадии декомпенсации, инфекционно-воспалительные заболевания (острые или хронические в стадии обострения). У оставшихся пациентов (n=233) оценивались клинические данные (неврологический статус, активность, СП РС) и показатели клеточного и гуморального иммунитета в стадии обострения РС. Пациенты (n=233) были разделены на 3 группы: пациенты с РС без коморбидной патологии (типичный РС, n=193); больные РС с коморбидными АИЗ («сочетанная аутоиммунная форма РС», (n=17); больные РС с реактивацией ПГВИ (вирус-ассоциированный РС, n=23). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. В связи с возможным увеличением активности АИЗ за счет реактивации ПГВИ (Свиридова В.С. и соавт., 2009), пациенты с сочетанием реактиваций ПГВИ и АИЗ были включены в группу с вирус-ассоциированным фенотипом РС.

Иммунологическое обследование выполнено 199 пациентам (85%) общей группы, из них – 165 (70%) пациентам первой группы, 14 (93%) пациентам второй группы, 20 (87%) пациентам третьей группы. Контрольная группа (n=20) состояла из здоровых доноров, была сопоставима с исследуемыми группами по половозрастным показателям.

Клинические методы включали сбор анамнеза, неврологическое обследование, оценку катамнеза, в том числе ретроспективное исследование амбулаторных карт и выписок из историй болезни стационарного больного (архивный метод). При оценке типа течения заболевания использовалось деление на ремиттирующий РС (РРС), вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) и первично-прогрессирующий РС (ППРС). Для деления на активный и неактивный типы заболевания использовалась классификация Lublin F. (2014). Выраженность неврологического дефицита оценивалось с помощью шкал Kurtzke и EDSS. Также учитывались ежегодная частота обострений и СП заболевания (Малкова Н.А. и соавт., 2006).

Основные показатели иммунной системы

Состояние клеточного иммунитета оценивалось по субпопуляционному составу лимфоцитов, определявшемуся с помощью реакции непрямой иммунофлуоресценции, с использованием моноклональных антител с маркерами $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD3^-CD16^+$, $CD3^-CD19^+$, предоставленных фирмой МП «Сорбент» Института иммунологии Минздрава России с регистрацией на проточном лазерном цитофлуометре марки EPICS-XL фирмы «Coulter» методом мультипараметрической двухцветовой цитофлуометрии; рассчитывалось $CD4^+/CD8^+$ - отношение – иммунорегуляторный индекс (ИРИ). Состояние гуморального иммунитета изучалось путем определения уровня содержания сывороточных иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgM, IgG) (Mancini et al., 1965 г.), количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке – по реакции преципитации (методика Haskovak et al., 1978) в модификации Ю.А.

Гриневича и И.А. Алферовой (1981). Система фагоцитоза оценивалась по метаболической активности нейтрофилов при помощи НСТ — тесту спонтанному и стимулированному по Б.В. Пинегину (1989 г.) с расчетом коэффициента стимуляции.

Для оценки состояния противогерпетического гуморального иммунитета определяли специфические антитела классов IgG, IgM к ВПГ1,2, VZV, ВЭБ, ЦМВ, ГВ6 методом иммуноферментного анализа (ИФА), также определялся индекс авидности. Для проведения серологической диагностики методом ИФА использовали соответствующие тест-системы, производитель — ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). При обнаружении Ат IgM и/или низкоавидных Ат IgG диагностировалась реактивация ПГВИ.

Статистическая обработка материала

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ «Statistica 10.0 for Windows XP», «SPSS for Windows». Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. В работе были использованы методы описательной и аналитической статистики. Использовали определение числовых характеристик переменных — средней арифметической (M), средней ошибки выборки (m_x); определяли достоверность различия (p) с применением методов параметрической статистики при нормальности распределения, в противном случае использовались методы непараметрической статистики. Для отдельных показателей данные были представлены в виде значений медианы (Me) и квартилей (25%; 75%). При парных сравнениях использовался непараметрический метод — двухвыборочные ранговые критерии для сравнения независимых выборок (U-тест Манна — Уитни). Сравнение относительных частот проводилось с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространенность коморбидной аллергической, аутоиммунной и инфекционной патологии у больных РС. Обоснование выделения наиболее клинически значимых фенотипов

Распространенность и структура коморбидной аутоиммунной патологии у больных РС в исследуемой группе соизмерима с таковой в популяции. При анализе распространенности АИЗ по отдельным нозологическим единицам установлено, что как среди больных РС, так и в ГС самым распространенным коморбидным аутоиммунным заболеванием является АИГ – 17 (5,8%) и 15 (3,8%) пациентов соответственно. Важно заметить, что у больных с активным РС значительно чаще наблюдалась аутоиммунная патология ЩЖ – 11 из 115 (9,6%) пациентов в группе с активной и 4 из 153 (2,6%) пациентов с неактивной формой заболевания (рисунок 1) различия статистически значимы ($\chi^2=4,76$; $p<0,05$). Ревматоидный артрит, напротив, у больных РС встречается реже - 2 (0,68%), чем в ГС - 5 (1,27%), что коррелирует с данными литературы [Deretzi G. et al., 2010; Vedoaya S.K. et al., 2013]. Отсутствие статистической значимой разницы ($\chi^2=0,14$; $p>0,05$) объясняется, по нашему мнению, малой выборкой вследствие редкости данной патологии в популяции.

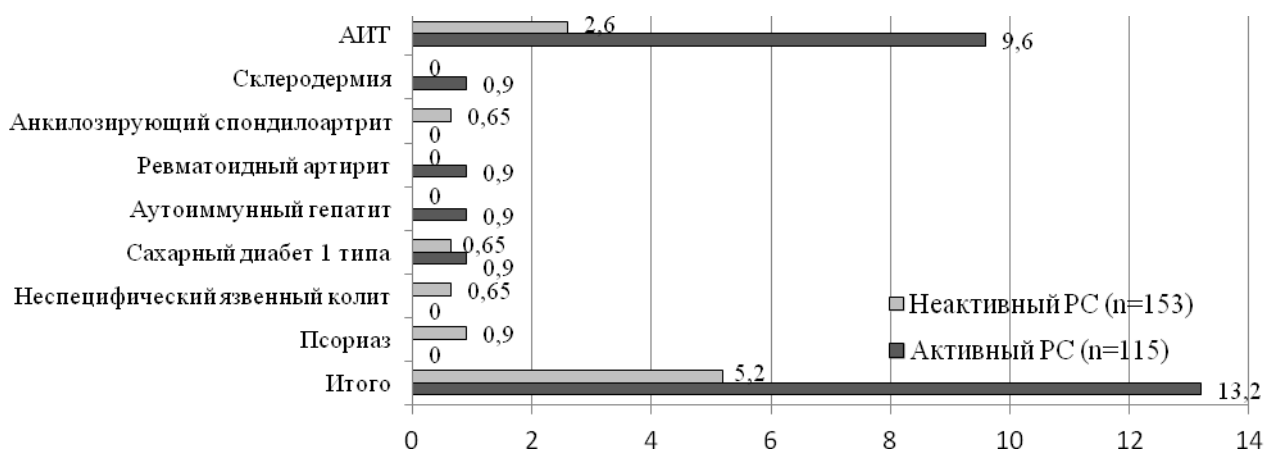


Рисунок 1. –Распределение больных с различной степенью активности РС и коморбидными АИЗ по отдельным нозологическим единицам.

У больных РС высокая ассоциированность с реактивациями ПГВИ – 26 из 293 (8,9%) пациентов, причем они часто предшествуют обострениям РС либо развиваются на фоне пульс-терапии глюкокортикостероидами. Прямые (везикулярные высыпания) и косвенные (лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, субфебрилитет) признаки реактивации ПГВИ у больных РС встречались чаще по сравнению с ГС – 52 из 293 (17,7%) пациентов против 47 из 395 (11,9%) пациентов соответственно ($p < 0,05$). Реактивация персистирующей герпес-вирусной инфекции выявлена у 16 из 115 (13,9%) пациентов и у 9 из 153 (5,9%) пациентов в группах с активным и неактивным рассеянным склерозом соответственно ($p < 0,05$). В связи с отсутствием специфических клинических проявлений, позволяющих определить тип ГВИ, для верификации необходимо учитывать как клинические, так и лабораторные показатели. Среди последних большое значение имеют данные ИФА (Ратникова Л.И., Рухтина О.Л., 2012), позволяющие оценить состояние противогерпетического гуморального иммунитета.

Нами выявлено, что микст инфекция преобладает над моноинфекцией – 24 (92,3%) пациента против 2 (7,7%), соответственно. Случаи моноинфекции были представлены ВПГ 1, 2. Самым распространенным возбудителем герпетической инфекции был ВЭБ – 24 (92,3%) случая. Примерно одинаково часто встречались ВПГ 1, 2 и ЦМВ – 20 (77%) и 18 (69%), соответственно. Реактивация инфекции, вызванной ГВ 6 у больных РС, встречалась редко. Самым распространенным вариантом герпетической микст-инфекции было сочетание ВПГ 1, 2, ВЭБ и ЦМВ – 9 (34,6%) пациентов (рисунок 2).

Частота встречаемости других инфекционных, лимфопролиферативных, аутоиммунных и аллергических заболеваний у больных РС и в популяции существенно не различалась ($p > 0,05$).

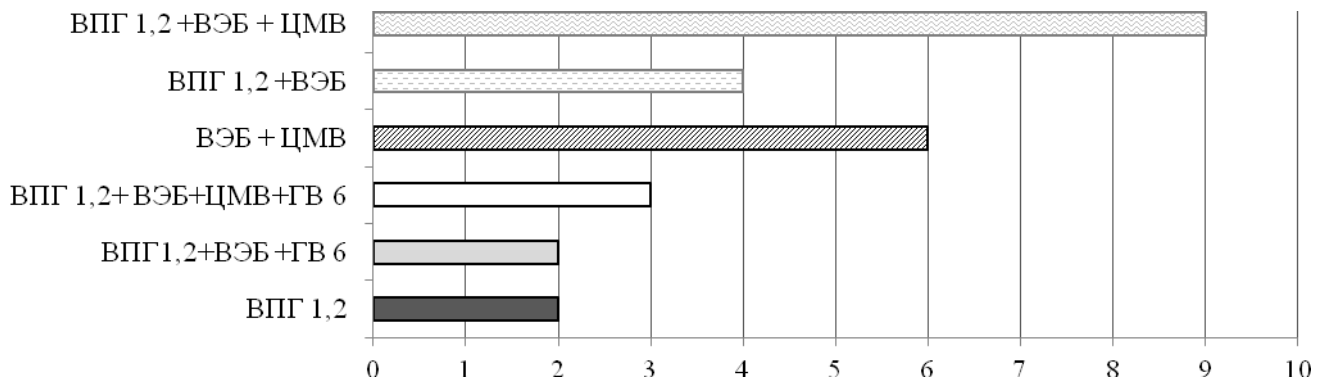


Рисунок 2.– Соотношение различных вариантов реактивации ГВИ

Клинико-иммунологические особенности больных РС с коморбидной аутоиммунной патологией

Пациенты с типичной и «сочетанной аутоиммунной» формами РС статистически значимо различались по возрасту ($29,0 \pm 0,7$ у больных типичным РС и $34,0 \pm 0,7$ у больных «сочетанной аутоиммунной» формой, $p > 0,05$) и клиническим проявлениям дебюта заболевания. Благоприятные варианты дебюта РС – моносимптомный дебют с нарушений функций черепных нервов и ствола мозга, чувствительных и зрительных нарушений наблюдался у 121 из 193 (63%) больных РС без коморбидной патологии и у 9 из 17 (60%) пациентов с «сочетанной аутоиммунной» формой РС ($\chi^2 = 0,284$, $p > 0,05$). При изучении клинической картины РС у пациентов с коморбидными АИЗ были выявлены более выраженный неврологический дефицит по шкале EDSS ($3,9 \pm 0,4$ балла, $p < 0,05$), тенденция к более выраженной пирамидной симптоматике ($2,46 \pm 0,4$ балла) по сравнению с группой пациентов с типичным РС (соответственно $2,88 \pm 0,09$ и $2,02 \pm 0,09$ балла) при одинаковой длительности заболевания на момент анализа данных. Данная тенденция представляет интерес, так как именно выраженность пирамидной симптоматики является прогностически неблагоприятным признаком течения заболевания (таблица 1).

Таблица 1. –Основные показатели неврологического дефицита и течения РС у пациентов с типичной и «сочетанной аутоиммунной» формами заболевания

Показатель	Типичный РС (n=193)		РС с коморбидными АИЗ («сочетанная аутоиммунная форма» РС) (n=17)	
	M±m _x	[25;Me;75]	M±m _x	[25;Me;75]
Пирамидные нарушения	2,0±0,09	1;2;3	2,5±0,4	1;3;4
EDSS	2,9±0,09	2;3;4	3,9±0,4*	2;4;7,5
Частота обострений в год (активность РС)	0,8 ±0,03	0,5;0,6;1	1,3 ±0,11*	0,6;1,3;2
Частота тяжелых обострений в год (активность РС)	0,3 ±0,01	0,1;0,2;0,4	0,5 ±0,05*	0,2;0,45;0,6
Скорость прогрессирования РС	0,4±0,02	0,22;0,33;0,5	0,7±0,13	0,4;0,55;0,75

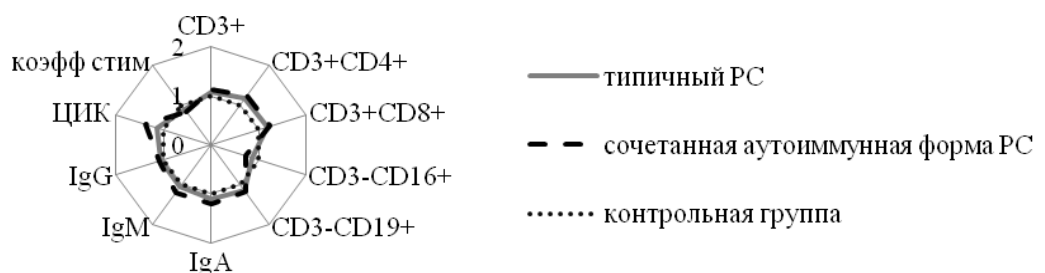
Примечание: * – статистически значимые различия между исследуемыми группами

Установлено, что общей закономерностью реакции иммунной системы при РС являются активация клеточного звена (Т- и В-лимфоцитов), дисиммуноглобулинемия, снижение фагоцитарной активности.

Для группы "типичный РС" характерно изменение активности аутоиммунно-воспалительного процесса, которое проявляется увеличением количества лимфоцитов, относительного и абсолютного содержания всех субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-общих, Т-хелперов, Т-супрессоров – цитотоксических лимфоцитов (лимфоциты (абс.) $1,9 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$ (N- $1,4 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$), CD3+ (отн.) - $74,5 \pm 0,5\%$ (N- $68,4 \pm 0,7$), CD3+CD4+ - $47,1 \pm 0,5\%$ (N- $40,6 \pm 0,7\%$), CD3+CD8+ - $27,3 \pm 0,4\%$ (N- $22,6 \pm 0,4\%$). Однонаправленные изменения количества Т-хелперов и Т-супрессоров характеризуются отсутствием изменений иммунорегуляторного индекса (ИРИ $-1,84 \pm 0,05$ (N- $1,63 \pm 0,15$). Отмечается увеличение и В-лимфоцитов $-10,5 \pm 0,22\%$ (N- $6,7 \pm 0,3\%$), при этом уровни сывороточных IgM $-1,25 \pm 0,02$ г/л (N- $1,2 \pm 0,05$) и G $-11,1 \pm 0,1$ г/л (N- $10,5 \pm 0,2$) практически не меняются, незначительно увеличилось содержание IgA $-2,0 \pm 0,03$ г/л (N- $1,6 \pm 0,07$). В фагоцитарном звене отмечено снижение адаптивного потенциала фагоцитов, что проявлялось снижением

коэффициента стимуляции - $1,6 \pm 0,02$; ($N=2,1 \pm 0,3$). Активацию Т- и В-клеточного звеньев при РС можно рассматривать как косвенные признаки активации аутоиммунного процесса.

У пациентов с «сочетанной аутоиммунной» формой РС, как и у пациентов с типичной формой заболевания, отмечается активация клеточного (лимфоциты (абс.) $2,1 \pm 0,23 \times 10^9/\text{л}$, CD3^+ (отн.) - $76,9 \pm 2,3\%$, $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ - $49 \pm 1,9\%$) и гуморального (IgA - $2,18 \pm 0,1$ г/л, IgM - $1,38 \pm 0,06$ г/л, ЦИК - $84,2 \pm 6,6$ у.е.; ($N - 64,2 \pm 7,7$ у.е.) компонентов адаптивного иммунитета, различия статистически достоверны ($p < 0,05$). По показателям фагоцитарной активности отмечается понижение показателей коэффициента стимуляции ($1,47 \pm 0,04$), что указывает на снижение функциональных возможностей фагоцитов. Таким образом, у пациентов с «сочетанной аутоиммунной» формой РС отмечаются изменения в основных показателях иммунного статуса, сходные с таковыми при типичной форме, но выраженные в большей степени (рисунок 3), причем по показателям IgM ($1,38 \pm 0,06$ г/л в группе с «сочетанной аутоиммунной» формой РС против $1,25 \pm 0,02$ г/л в группе с типичным РС), ЦИК ($84,2 \pm 6,6$ у.е. в группе с «сочетанной аутоиммунной» формой РС против $69,4 \pm 1,6$ у.е. в группе с типичным РС) и НСТ-теста (коэффициент стимуляции - $1,59 \pm 0,01$ и $1,47 \pm 0,04$ в группах с типичной и «сочетанной аутоиммунной» формами РС соответственно) различия достигают уровня статистической значимости ($p < 0,05$), в то время как изменения по остальным показателям носят характер тенденции. По-видимому, полученные результаты можно объяснить наличием одновременно нескольких АИЗ, поскольку это приводит к большей активности аутоиммунного процесса (Кравченко П. Н. и соавт., 2015).



Клинико-иммунологические особенности больных РС, ассоциированным с реактивацией персистирующей герпес-вирусной инфекции

Из анамнеза больных РС с реактивацией ПГВИ было выявлено, что инфицирование происходило, как правило, до дебюта РС. Интервал «диагностика РС – диагностика ПГВИ с реактивацией» (время от момента диагностики РС до выявления ПГВИ с реактивацией) составлял от 1 года до 20 лет (медиана 6 лет). Возможно, это связано с отсутствием обязательной регистрации случаев герпетической инфекции, за исключением ветряной оспы. То есть у больных РС часто наблюдается поздняя диагностика ПГВИ с реактивацией.

Благоприятные варианты дебюта РС (моносимптомный дебют; дебют со зрительных, чувствительных нарушений, нарушений функций черепных нервов) у пациентов с вирус-ассоциированным фенотипом РС наблюдались значительно реже (у 8 из 23 (35%)), чем у больных типичным РС (121 из 193 (63%)) ($\chi^2=5.546$, $p<0,05$).

У пациентов с вирус-ассоциированным фенотипом по сравнению с больными типичным РС отмечается более выраженный неврологический дефицит – более выраженные пирамидные нарушения и показатели EDSS, высокая активность и СП РС ($p<0,05$) (таблица 2).

Таблица 2. – Основные показатели неврологического дефицита у пациентов с типичной и вирус-ассоциированной формами РС

Показатель	Типичный РС (n=193)		РС с реактивацией ПГВИ (вирус-ассоциированный РС) (n=23)	
	M±m _x	[25;Me;75]	M±m _x	[25;Me;75]
Пирамидные нарушения	2,0±0,09	1;2;3	2,7±0,27*	2;3;4
EDSS	2,9±0,09	2;3;4	3,7±0,3*	2,5;4;5
Частота обострений в год (активность РС)	0,8 ±0,03	0,5;0,6;1	1,2 ±0,11	1;1;2
Частота тяжелых обострений в год (активность РС)	0,3 ±0,01	0,1;0,2;0,4	0,5 ±0,05*	0,3;0,45;0,6
Скорость прогрессирования РС	0,4±0,02	0,2;0,3;0,5	0,7±0,13*	0,5;0,75;0,9

Примечание: * – статистически значимые различия между исследуемыми группами

Таким образом, наличие реактивации ПГВИ следует рассматривать как прогностически неблагоприятный фактор течения РС.

При РС, ассоциированном с реактивацией ПГВИ, характер изменений иммунологических показателей в основном был однонаправленным по сравнению с таковыми при типичном РС, но изменения были более выражены: (IgM– $1,43 \pm 0,06$ г/л и $1,25 \pm 0,02$ г/л, ЦИК – $86,5 \pm 6,5$ у.е. и $69,4 \pm 1,6$ у.е, коэффициент стимуляции $1,45 \pm 0,04$ и $1,59 \pm 0,01$ в группах с вирус-ассоциированным РС и типичным РС соответственно ($p < 0,05$); повышение количества лимфоцитов с маркерами CD3+CD4+ менее значительно – $43,3 \pm 1,6\%$ и $47,1 \pm 0,5\%$ в группах с вирус-ассоциированным РС и типичным РС соответственно ($p > 0,05$).

Изменения в иммунной системе при РС, ассоциированным с ПГВИ, возможно, определяются вторичной иммунной недостаточностью, вызываемой ПГВИ. Отсутствие признаков выраженной активации Т-клеточного звена, снижение метаболической активности фагоцитов подтверждают это положение (рисунок 4). Изменения в иммунном статусе у больных РС ассоциированным с реактивацией ПГВИ, можно расценить как сочетание вторичного иммунодефицита (Т-клеточного) и активного аутоиммунного процесса (активация В-клеточного звена).

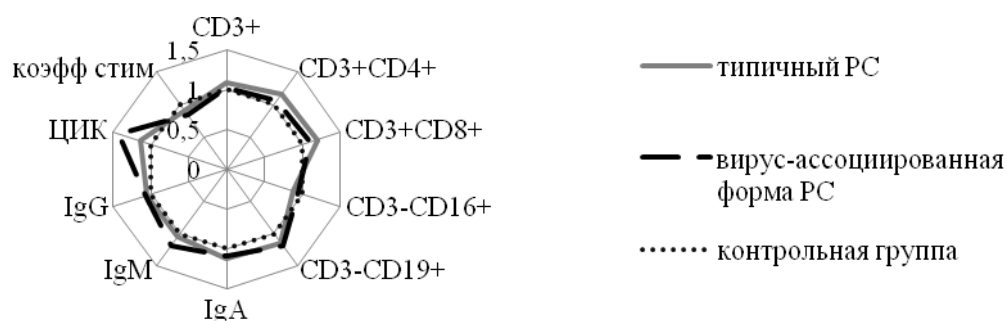


Рисунок 4. – Основные показатели клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с типичной и вирус-ассоциированной формами РС (данные контрольной группы приняты за 100%)

Слабая степень активации клеточно-гуморальных звеньев иммунитета при РС, вероятно, обусловлено тем, что системные иммунологические реакции не полностью отражают активность аутоиммунного воспаления, формирующегося на локальном уровне.

Сочетание активного аутоиммунного процесса и вторичного иммунодефицита представляет собой один из феноменов, характерных для вторичных иммунодефицитных состояний – комбинированный аутоиммунный синдром в сочетании с постинфекционным вторичным иммунодефицитом (СПИВИДАС), наличие которого рассматривается как неблагоприятный прогностический признак при многих дизиммунных заболеваниях (Grimbacher B., Warnatz K. et al., 2016).

ВЫВОДЫ

1. На основании результатов изучения распространенности различных вариантов аллергической, аутоиммунной и инфекционно-воспалительной патологии у больных рассеянным склерозом выделены следующие клинически значимые варианты: аутоиммунные заболевания щитовидной железы, наблюдавшиеся у 11 из 115 пациентов (9,6%) и у 4 из 153 пациентов (2,6%) в группах с активным и неактивным рассеянным склерозом соответственно; реактивация персистирующей герпес-вирусной инфекции выявленная у 16 из 115 пациентов (13,9%) и 9 из 153 пациентов (5,9%) в группах с активным и неактивным рассеянным склерозом соответственно ($p < 0,05$). По другим видам аллергической, аутоиммунной и инфекционно-воспалительной патологии статистически значимых различий не обнаружено.

2. Благоприятные варианты дебюта рассеянного склероза наблюдались чаще у больных с типичной (у 121 из 193 (63%) пациентов) и «сочетанной аутоиммунной» (у 9 из 17 (53%) пациентов) формами рассеянного склероза, чем у пациентов с реактивацией персистирующей герпес-вирусной инфекции – у 8 из 23 (35%) пациентов соответственно ($\chi^2 = 5.546$, $p < 0,05$). У больных рассеянным склерозом как с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями,

так и с реактивацией персистирующей герпес-вирусной инфекции наблюдаются более выраженная пирамидная симптоматика, высокие показатели активности и скорости прогрессирования заболевания.

3. Изменения в иммунном статусе выявлены при наличии сопутствующих аутоиммунных заболеваний и реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции по сравнению с таковыми у больных типичной формой рассеянного склероза, но при наличии коморбидных аутоиммунных заболеваний наблюдается повышение IgM и ЦИК, что может свидетельствовать об увеличении аутоиммунной активности; при реактивации герпетической инфекции регистрируется менее выраженная активация Т-хелперного звена и в большей степени угнетение фагоцитарной активности, что вероятно указывает на сочетание активного аутоиммунного процесса с явлениями вторичного иммунодефицита.

4. На основании анализа клинико-иммунологических особенностей выявлены маркеры неблагоприятных вариантов рассеянного склероза («сочетанного аутоиммунного» и/или вирус-ассоциированного фенотипов): выраженная пирамидная симптоматика, высокие показатели активности и скорости прогрессирования заболевания, а также дисфункции иммунной системы, проявляющиеся активацией клеточно-гуморального звена иммунитета и снижения фагоцитарной активности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано проводить обследование на наличие тиреоидной патологии и реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции больных с нарастанием активности рассеянного склероза, быстрым прогрессированием и другими вновь возникшими признаками неблагоприятного течения заболевания.

2. Целесообразно обследовать на наличие реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции всех пациентов с рассеянным склерозом молодого возраста, особенно детей и подростков.

3. Следует проводить обследования на наличие тиреоидной патологии и реактивации герпес-вирусной инфекции больных рассеянным склерозом с сочетанием клинических (неблагоприятные варианты дебюта, высокая активность и СП заболевания) и иммунологических (активация гуморального иммунитета, снижение фагоцитарной активности) признаков тяжелого течения РС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие коморбидной аутоиммунной патологии и реактивации герпес-вирусной патологии у пациентов с РС следует расценивать как факторы неблагоприятного течения РС, наличие которых можно предположить на основании клинических (выраженная частота обострений и скорость прогрессирования РС) и иммунологических (высокие значения IgM и ЦИК, снижение коэффициента стимуляции) показателей, а также показателей противогерпетического иммунитета.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Целесообразно дальнейшее клинико-иммунологическое исследование на новом методологическом уровне с использованием высокочувствительных и высокоспецифичных иммунологических и молекулярно-генетических методик обследования. В качестве примера можно привести программируемые аминокислотами белковые массивы, что позволит выявить ранее неизвестные «множественные антитела».

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мегерян, В.А. Асептический некроз головки бедренной кости у больных рассеянным склерозом – редкое осложнение терапии глюкокортикостероидами / З.А. Гончарова, В.А. Мегерян // **Практическая медицина. – 2014. – № 2 (78). – С. 129–132.**
2. Мегерян, В.А. Влияние коморбидной патологии на тактику ведения пациента с рассеянным склерозом / З.А. Гончарова, В.А. Мегерян // Сборник

материалов 1-й итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ. – Ростов–н/Д., 2014. – С.100–102.

3. Мегерян, В.А. Распространенность коморбидной аутоиммунной патологии у больных рассеянным склерозом в Ростовской области / З.А. Гончарова, Л.П. Сизякина, В.А. Мегерян // Recent achievements theoretical clinical medicine: Сб. работ VIII Рос. – Германского Билатерального науч. симп. – Ростов–н/Д, 2014. – С. 76.

4. Мегерян, В.А. Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания: эпидемиологические, генетические и патогенетические аспекты / З.А. Гончарова, В.А. Мегерян // Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии: Сб. мед. науч. тр. науч.–практ. конф. – Ростов–н/Д., 2014. – С. 69–77.

5. Мегерян, В.А. Аваскулярный некроз костей при аутоиммунных заболеваниях. Данные литературы. Клинический случай / З.А. Гончарова, В.А. Мегерян, Р.М. Ужахов // Вузовское образование и наука: Материалы Всерос. науч.–практ. конф. –Магас, 2015. – С. 182–188.

6. Мегерян, В.А. Влияние персистирующей герпетической инфекции на течение рассеянного склероза / З.А. Гончарова, Р.А. Беловолова, Н.М. Ярош и соавт. // Вестн. НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2015. – Т. 13, вып. 1. – С. 38–43.

7. Мегерян, В.А. Иммунологический статус больных с клинически изолированным синдромом. / З.А. Гончарова, Р.А. Беловолова, В.А. Мегерян и соавт. // **Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № S; Дни иммунологии в СПб 2015: Материалы науч.–практ. конф. – СПб., 2015. – С. 126.**

8. Мегерян, В.А. Коморбидные аутоиммунные заболевания у больных рассеянным склерозом (обзор литературы) / З.А. Гончарова, Л.П. Сизякина, В.А. Мегерян // Журнал международной медицины. –2015. – № 2 (13). – С. 145–150.

9. Мегерян, В.А. Особенности иммунного статуса у больных рассеянным склерозом / З.А. Гончарова, Р.А. Беловолова, В.А. Мегерян и соавт. // *Нейроиммунология*. – 2015. – Т. XII, № 1–2. – С. 28–29.
10. Мегерян, В.А. Рассеянный склероз в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями: клинические особенности данного фенотипа / З.А. Гончарова, В.А. Мегерян // *Сборник материалов 2-й итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ*. – Ростов–н/Д., 2015. – С. 88–90.
11. Мегерян, В.А. Persistent herpetic infection and multiple sclerosis activity. Is there an association? / З.А. Гончарова, В.А. Мегерян // *European journal neurology*. – 2016. – Vol. 23, S. 1; 2 nd Congress European Academy Neurology. – Denmark, 2016. – P. 406.
12. Мегерян, В.А. Коморбидная аутоиммунная патология у больных, получающих препараты, изменяющие течение рассеянного склероза / З.А. Гончарова, Л.П. Сизякина, В.А. Мегерян и соавт. // **Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова**. – 2016. – Т. 116, № 10–2. – С. 53–60.
13. Мегерян, В.А. Рассеянный склероз и коморбидная аутоиммунная патология (клинико–иммунологическое сопоставление) / З.А. Гончарова, Р.А. Беловолова, В.А. Мегерян // *Нейроиммунология*. – 2016. – Т. XIII, № 1–2. – С. 24.
14. Мегерян, В.А. Способ диагностики рассеянного склероза: **Пат. 2581028** / З.А. Гончарова, Н. А. Фомина–Чертоусова, В.А. Мегерян и соавт.; опубл. 10.04.2016. Бюл. Изобретения. Полезные модели. –№ 10. – 21 с.
15. Мегерян, В.А. Клинико–иммунологическая характеристика вирус–ассоциированного рассеянного склероза / З.А. Гончарова, Л.П. Сизякина, В.А. Мегерян и соавт. // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. – 2017. – Т. 117, № 10–2; *Демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы. Редкие и атипичные формы: Всерос. науч.–практ. конф.* – Ярославль, 2017. – С. 73.

16. Мегерян, В.А. Клинико–иммунологические особенности рассеянного склероза на фоне реактивации персистирующей герпесвирусной инфекции / З.А. Гончарова, Р.А. Беловолова, В.А. Мегерян // **Саратовский научно–медицинский журнал.** – 2018. – Т. 14, № 1. –С. 126–132.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РС—рассеянный склероз

РРС—ремиттирующий рассеянный склероз

ВПРС—вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

ППРС—первично-прогрессирующий рассеянный склероз

EDSS—Expanded Disability Status Scale (расширенная шкала инвалидизации)

АИЗ — аутоиммунные заболевания

АИТ—аутоиммунный тиреоидит

АС—анкилозирующий спондилоартрит

ЩЖ—щитовидная железа

СД 1 — сахарный диабет 1 типа

НЯК—неспецифический язвенный колит

РА—ревматоидный артрит

ПГВИ—персистирующая герпес-вирусная инфекция

ВПГ 1,2— вирусы простого герпеса 1 и 2 типов

VZV—Varicella zoster virus

ВЭБ—вирус Эпштейн-Барр

ЦМВ—цитомегаловирус

ГВ 6— вирус герпеса 6 типа

CD — кластер дифференцировки

Ig — иммуноглобулин(ы)

ИРИ — иммунорегуляторный индекс

ИФА — иммуноферментный анализ

НСТ — нитроциан тетразолий

ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы

Ат— антитела

N— нормативные показатели