

Клинические и лабораторные предикторы высокой скорости прогрессирования рассеянного склероза

И.В. Смагина¹, С.А. Ельчанинова², А.В. Поповцева²,
Ю.Н. Игнатова¹, А.Г. Золовкина², А.О. Гридина¹

¹ ГУЗ «Краевая клиническая больница», отделение неврологии, Барнаул,

² ГОУ ВПО «Алтайский Государственный медицинский университет Росздрава», Барнаул

В исследовании с участием 96 больных рассеянным склерозом с ремиттирующим типом течения установлено, что быстрое прогрессирование ассоциируется с мужским полом, коротким периодом первых ремиссий, поздним возрастом дебюта и высоким уровнем растворимой формы тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы адгезии I типа (sPECAM-1) в ликворе

Ключевые слова: рассеянный склероз, прогрессирование.

96 patients with disseminated sclerosis of remittent type have been investigated in the research. It has been found out that the rapid progressing of their pathology is associated with male gender, short period of first remissions, late age of the debut and high level of soluble platelet-endothelial adhesive molecules type I (sPECAM-1) in the liquor.

Key words: disseminated sclerosis, progressive course

Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее аутоиммунное заболевание, характеризующееся многоочаговой воспалительной демиелинизацией центральной нервной системы [1,5]. Прогнозирование обострений и прогрессирования этого заболевания является одним из факторов, определяющих тактику фармакотерапии, а, следовательно, и эффективность лечения РС. В настоящее время, помимо клинических показателей прогрессирования РС, перспективным методом не только диагностики, но и мониторинга РС признана магнитно-резонансная томография. Лабораторные тесты, ассоциированные с аутоиммунными процессами в центральной нервной системе (олигоклональная гипергаммаглобулинурия и др.), информативны на этапе диагностики РС, однако, имеют низкое прогностическое значение как предикторы прогрессирования этого заболевания [7]. В тоже время, исходя из опыта мониторинга других хронических заболеваний, можно полагать, что клинические предикторы прогрессирования РС в сочетании с лабораторными показателями, могли бы стать не только динамичными критериями эффективности лечения РС, но и достаточно точными прогностическими маркерами. Лабораторными маркерами активности РС, а также повреждения гемато-энцефалического барьера могут служить молекулы межклеточной адгезии мембран эндотелиоцитов, в частности, тромбоцитарно-эндотелиальная молекула адгезии I типа (PECAM-1, CD 31) и молекула адгезии сосудистого эндотелия I типа (VCAM-1) [8,10]. Показано, что эти молекулы, усиленно экспрессируемые эндотелием уже на ранних этапах развития РС, опосредуют проникновение активированных Т-лимфоцитов в центральную нервную систему [11,12]. В тоже время, имеются лишь отдельные и, во многом, противоречивые данные об изменениях в содержании этих молекул в ликворе [6, 8].

Цель исследования — оценить взаимосвязь скорости прогрессирования РС с полом, клиническими особенностями течения и уровнем эндотелиальных адгезивных молекул в спинно-мозговой жидкости.

Материал и методы

Проспективное исследование проведено с участием 98 больных с ремиттирующим типом РС (31 мужчина, 67 женщин) в возрасте $37,2 \pm 10,4$ лет, русской национальности,

проживающих на территории Алтайского края, который относится к зоне среднего риска развития РС [4].

Критериями исключения были предшествующие исследованию прием препаратов интерферона, глатирамера ацетата, облучение всего организма или лимфоидной ткани, лечение стволовыми клетками, а также аутоиммунные заболевания соединительной ткани и психические расстройства, включая депрессию.

Достоверность РС оценивали по критериям Макдональда 2005 года [13]. Магнитно-резонансную томографию проводили на высокопольном магнитном томографе Impact (Siemens-Magnetom, Япония) с напряженностью магнитного поля 1Т с использованием стандартных T1- и T2-изображений, а также с применением режима TIRM. Для внутривенного контрастирования использовали одномолярный гадолинийсодержащий препарат «Гадовист» (Bayer Schering Pharma, Германия) или полумолярный «Омнискан» (Nycomed, Норвегия) в дозе от 0,1 до 0,3 ммоль/кг массы тела.

Для оценки тяжести клинического состояния и степени инвалидизации использовали расширенную шкалу инвалидизации (Expanded Disability Status Scale — EDSS) [10]. Скорость прогрессирования РС рассчитывали в период ремиссии как отношение количества баллов EDSS на момент обследования к длительности болезни в годах [2].

Клинический осмотр и лабораторное обследование больных проводили в период обострения РС до начала терапии и в период ремиссии не ранее, чем через 3 месяца после окончания фармакотерапии кортикостероидами. Внепланово клинический осмотр больных проводили при ухудшении состояния. Для оценки клинических особенностей течения РС были проанализированы выписки из историй болезни, амбулаторные карты, а также относящиеся к участникам исследования данные краевого регистра больных РС.

В супернатанте спинно-мозговой жидкости, забранной при люмбальной пункции, методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли концентрацию растворимых форм молекул адгезии — тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы адгезии I типа (sPECAM-1, CD 31) и молекулы адгезии сосудистого эндотелия I типа (sVCAM-1), с использованием тест-систем Bender MedSystems (США). Оценку цитоза и дифференциальный

подсчет лейкоцитов проводили при стандартном клиническом анализе ликвора [3].

Проведение исследования разрешено этическими комитетами ГУЗ «Краевая клиническая больница» и ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Росздрава». Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 6.0, ROC-анализ (receiver operating characteristic analysis) – в программе MedCalc. Парные сравнения выборочных средних проводили по критерию Уилкоксона, корреляции оценивали по критерию Спирмена. Для проверки гипотез о предикторной значимости переменных использовали лог-регрессионный анализ с оценкой отношения шансов (odds ratio) по критерию Хи-квадрат. Результаты представлены в виде выборочного среднего (M) с указанием среднеквадратичного отклонения (SD). Для всех использованных статистических критериев принят критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На момент завершения участия в исследовании в среднем в группе больных РС продолжительность болезни составила $8,4 \pm 6,9$ лет, степень инвалидизации $3,7 \pm 1,7$ баллов по шкале EDSS, скорость прогрессирования РС за весь период болезни $0,9 \pm 1,0$ баллов в год. Медленная скорость прогрессирования РС (менее и равная $0,25$ баллов в год) выявлена у $21,5\%$ больных, средняя ($0,26-0,75$ баллов в год) – у $35,7\%$, высокая (более $0,75$ баллов в год) – у $42,9\%$ больных.

Методом ретроспективного анализа было установлено, что средний возраст дебюта РС – $28,8 \pm 9,4$ лет. Дебют до 14 лет отмечался у двух пациентов. Клиническая симптоматика дебюта включала моноочаговые или многоочаговые проявления и не имела каких-либо связанных с возрастом дебюта особенностей. Средняя длительность первых двух ремиссий широко варьировала и составила $31,7 \pm 21,2$ месяца. Первая ремиссия была продолжительнее второй ($34,4 \pm 38,4$ и $21,0 \pm 26,9$ месяцев соответственно, $p=0,004$).

Установлено, что sPECAM-1 и sVCAM-1 детектируются в ликворе больных как в ремиссии, так и при обострении (табл. 1). В период обострения РС был повышен уровень обеих молекул адгезии, что, вероятно, связано с более выраженным патогенетически значимым изменением гематоэнцефалического барьера. Это согласуется с данными других исследований, в которых в ликворе больных РС обнаружены отсутствующие в норме растворимые формы мембранных компонентов активированного и/или поврежденного эндотелия [6,8,9] и подтверждает сложившееся мнение о роли эндотелиальных адгезивных молекул в патогенезе РС [1,5,12,14]. Повышенный уровень адгезивных молекул в период обострения сочетался со слабо выраженным плео-

Таблица 2
Взаимосвязь между скоростью прогрессирования РС и концентрацией молекул адгезии в ликворе, клиническими особенностями, полом больных (n=98)

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	Уровень значимости, p
Мужской пол	0,276	0,006
Возраст дебюта	0,423	< 0,001
Длительность первой ремиссии	-0,503	< 0,001
Длительность второй ремиссии	-0,648	< 0,001
Концентрация sPECAM-1 в ликворе, нг/мл	0,235	0,021
Концентрация sVCAM-1 в ликворе, нг/мл	0,176	0,084

цитозом ($11,5 \pm 1,9$ млн клеток/л), отсутствовавшим в период ремиссии ($1,7 \pm 0,2$ млн клеток/л). Доля лимфоцитов в лейкограмме ликвора при обострении варьировала от 61 до 100%. Эти изменения в показателях клинического анализа ликвора характерны для РС [3].

Анализ взаимосвязей исследованных клинических и лабораторных параметров показал, что скорость прогрессирования РС положительно коррелирует с мужским полом, возрастом дебюта заболевания, а также уровнем sPECAM-1 (как в период ремиссии, так и в период обострения), и отрицательно коррелирует с длительностью первых ремиссий (табл. 2). Не выявлено достоверной связи между скоростью прогрессирования РС и показателями общего клинического анализа спинно-мозговой жидкости. Следует отметить, что ассоциации высокой скорости прогрессирования РС с полом и длительностью первых ремиссий ранее наблюдались рядом других исследователей [1,5].

Оценка относительного риска высокой скорости прогрессирования РС (более $0,75$ баллов по шкале EDSS в год) для показателей, коррелирующих со скоростью прогрессирования РС, позволила установить, что все они являются значимыми неблагоприятными прогностическими факторами в отношении темпов инвалидизации (табл. 3).

Таблица 3
Относительный риск быстрого прогрессирования РС в зависимости от концентрации молекул адгезии в ликворе, клинических особенностей и пола больных

Показатель	Отношение шансов	Уровень значимости, p
Мужской пол	2,15	0,011
Возраст дебюта менее лет 27 лет*	2,58	0,002
Длительность первой ремиссии менее 24 мес.*	3,87	< 0,001
Концентрация sPECAM-1 в ликворе более 2,5 нг/мл в период ремиссии или обострения*	1,83	0,033

Примечание. * – в качестве порогового значения использована медиана.

Таблица 1
Концентрация молекул адгезии в ликворе больных РС в периоды обострения и ремиссии (M ± SD)

Активность РС	sPECAM-1, нг/мл	sVCAM-1, нг/мл
Обострение (n=98)	$4,6 \pm 2,2$	$18,2 \pm 8,0$
Ремиссия (n=62)	$1,4 \pm 0,6$ $p < 0,001$	$9,0 \pm 4,3$ $p < 0,001$

Примечание: p – уровень значимости различий между периодами обострения и ремиссии.

По результатам ROC-анализа при уровне sPECAM в ликворе большем медианы (2,5 нг/мл) чувствительность его как предиктора высокой скорости прогрессирования РС составляет 88%, специфичность – 70%, положительная прогностическая значимость – 50%. Таким образом, при обследовании больного РС в начальный период болезни при обнаружении концентрации sPECAM в спинно-мозговой жидкости более 2,5 нг/мл вероятность быстрого прогрессирования РС составляет примерно 50%.

Заключение

Высокая скорость прогрессирования РС ассоциируется с мужским полом, коротким периодом первых ремиссий, поздним возрастом дебюта и высоким уровнем sPECAM-1 в ликворе. Эти параметры имеют прогностическую значимость и могут быть использованы для выделения больных РС с высоким риском быстрых темпов инвалидизации в особую группу, требующую, вероятно, более агрессивного терапевтического вмешательства. Несомненно, что для разработки тактики ведения таких больных необходимо дальнейшее изучение патогенетических, клинических и фармакогеномических особенностей течения заболевания. Представляется перспективным также исследование клинической информативности сочетания выявленных факторов риска быстрого прогрессирования РС с данными магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Литература

1. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. *Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания.* – М.: Миклош, 2004. – 540 с.

2. Малкова Н.А., Иерусалимский А.П. *Рассеянный склероз.* – Новосибирск: НГМУ, 2006. – 198 с.

3. Миронова И.И., Романова Л.А., Долгов В.В. *Общеклинические исследования: моча, кал, ликвор, эякулят.* – М.–Тверь: Триада, 2005. – 206 с.

4. Смагина И.В., Личенко Ю.Н., Федеянин А.С. и др. // *Неврол. журнал.* – 2010. – №1. – с. 24–27.

5. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. *Рассеянный склероз: руководство для врачей.* 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ., 2010. – 272 с.

6. Droogan A.G., McMillan S.A., Douglas J.P. et al. // *J. Neuroimmunol.* 1996. – Vol. 64. – P. 185–191.

7. Freedman M.S., Thompson E.J., Deisenhammer F. et al. // *Arch. Neurol.* – 2005. – Vol. 62. – P. 268–375.

8. Kraus J., Oschmann P., Engelhard B. et al. // *Acta Neurol. Scand.* – 1998. – Vol. 98. – P. 102–109.

9. Kuenz B., Lutterotti A., Khalil M. et al. // *J. Neuroimmunol.* – 2005. – Vol. 167. – P. 143–149.

10. Kurtzke J.F. // *Neurology.* – 1983. – Vol. 33, № 12. – p. 1444–1452.

11. Lassmann H., Rossler K., Zimprich F. et al. // *Brain Pathol.* – 1991. – Vol. 1. – P. 115–123.

12. Minagar A., Alexander J.S. **Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis** // **Multiple Sclerosis.** – 2003. – Vol. 9. – P. 540–549.

13. Polman C.H., Reingold S.C., Edan C. et al. // *Ann. Neurol.* – 2005. – Vol. 56, № 6. – P. 840–864.

14. Washington R., Burton J., Todd R.F. et al. // *Ann. Neurol.* – 1994. – Vol. 5. – P. 89–97.