

**Материалы Республиканской конференции
«Актуальные вопросы неврологии», посвященной 130-летию кафедры
неврологии Харьковского национального медицинского университета**

**ФАКТОРЫ РИСКА КЛИНИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
И ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ РЕЦИДИВИРУЮЩЕ-
РЕМИТТИРУЮЩЕГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**

Канд. мед. наук Т. А. КОБЫСЬ^{1, 2}, проф. Л. И. СОКОЛОВА²,
проф. Е. А. МЯЛОВИЦКАЯ², Н. В. ДОМРЕС²

¹ Киевский городской центр рассеянного склероза,

² Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

Представлены данные 9-летнего наблюдения за 145 пациентами с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом. Показаны основные корреляционные взаимосвязи между клиническими и нейровизуализационными характеристиками его активности. Повышение уровня лактата в очагах демиелинизации имело сильную корреляционную связь с частотой обострений. Количество Т1-очагов, обнаруженных в дебюте заболевания, является прогностическим фактором неблагоприятного его течения. Прогностическое значение для сроков развития обострений по методу Каплана — Майера имели такие факторы, как размеры очагов, снижение уровней индексов NAA/Cr и Cho/Cr.

Ключевые слова: рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз, активность заболевания, инвалидизация, очаги.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее аутоиммунное заболевание центральной нервной системы [1–3]. Несмотря на значительный прорыв в его ранней диагностике, связанный с эрой нейровизуализации, клинические признаки являются основными в установлении диагноза клинически достоверного РС (КДРС) [4–6]. Клиническая картина заболевания очень разнообразна и отражает многоочаговое поражение вещества головного и спинного мозга. Клинические расстройства получили отражение в функциональных системах (ФС) шкалы инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) [7]. Примерно у 85% пациентов имеет место рецидивирующе-ремиттирующий РС (PPPC), когда наблюдается волнообразная смена периодов обострения заболевания в виде поражения одной или нескольких ФС и ремиссии — стабилизации патологического процесса. Активность заболевания определяется частотой обострений и скоростью прогрессирования инвалидизации. В каждом клиническом случае сложно предвидеть частоту обострений и длительность ремиссий, степень восстановления функций и скорость прогрессирования необратимых изменений.

В 10% случаев РС имеет очень мягкое течение с минимальным неврологическим дефицитом после многих лет заболевания, в 20% — быстро прогрессирующий злокачественный тип [6]. Выраженный неврологический дефицит (до 6,0 баллов

по шкале EDSS) в случае низкой активности заболевания отличается через 40 лет от его начала, в случае высокой — через 10 лет. Термин «мягкий РС» (beginning MS) впервые использовал D. McAlpine [5, 6, 8] для пациентов, у которых минимальные неврологические изменения происходят в течение 10 лет. К злокачественному типу течения относят РС, когда в год наблюдается более двух обострений и увеличение общей EDSS на 2 и более баллов. К дебюту заболевания с благоприятным прогнозом чаще всего относят моносимптомный, с чувствительными расстройствами ретробульбарный неврит [6].

К традиционным инструментальным маркерам фокальной активности патологического процесса при РС, которые определяются с помощью процедур стандартной МРТ, относятся очаги, видимые на T2- и T1-взвешенных изображениях. Известно, что активность демиелинизирующего процесса по данным МРТ может в 5–10 раз превышать клиническую [1, 5, 9, 10]. M. Tintore et al. указывали, что наличие у больных РС очагов инфратенториальной локализации сокращает время достижения пациентами 3 баллов по EDSS [11]. После окончания аутоиммунного воспаления 60% новых T2-очагов остаются изоинтенсивными на T1-взвешенных изображениях, а 40% — постоянно гипоинтенсивными («черные дыры»). Так называемые «черные дыры» можно назвать индикаторами более глубокого повреждения нервной

ткани, маркерами аксонального дефицита [5, 12]. Одним из основных показателей активности заболевания по данным МРТ является регистрация на T1-взвешенных изображениях после контрастирования признаков накопления контрастного вещества. «Активные» бляшки накапливают контрастное вещество, отражая проницаемость гематоэнцефалического барьера, гистологически коррелируют с миграцией T-лимфоцитов [8].

В литературе давно обсуждается вопрос о диссоциации клинических и МРТ-проявлений РС [8]. Так, с одной стороны, новые T2-очаги, диагностированные методом МРТ, часто не сопровождаются клиническими симптомами, с другой — клинические симптомы обострения наблюдаются без изменений нейровизуализационной картины [2, 5]. Существует несколько вариантов объяснения так называемого «клинико-радиологического парадокса», т. е. несоответствия картины МРТ клиническим проявлениям заболевания. K. Lovblad et al. [цит. по 8] называют варианты объяснения такого парадокса:

- недостатки существующих клинических и МРТ-исследований;
- присутствие стратегических (тех, которые клинически проявляются) и нестратегических очагов;
- двойная роль иммунной системы: защита и повреждение;
- роль нейродегенеративного процесса в прогрессировании заболевания;
- аномалии «выглядящего нормально белого и серого вещества»;
- роль адаптации и реорганизации в компенсации повреждений, вызванных заболеванием.

Все это подтверждает существование других патогенетических механизмов, обуславливающих активность и прогрессирование заболевания [2, 8, 10]. Одной из нейровизуализационных методик, позволяющей объективизировать другие патофизиологические процессы при РС, объяснить нарастание неврологического дефицита при клиническом ухудшении, является магниторезонансная спектроскопия (МРС), с помощью которой можно получить данные о биохимических процессах определенного объема ткани мозга, лежащих в основе патофизиологии РС. Анализируется участок мозга, подобранный с помощью МРТ, что позволяет исследовать при РС активные и неактивные очаги, интактное белое, серое вещество головного мозга. В нормальном 1H-МРС-спектре превалирует резонанс нейронального маркера N-ацетиласпартата (НАА). В литературе наиболее широко представлены данные о том, что сигнал НАА, характеризующий степень выраженности аксональной дегенерации нейронов, начинает снижаться при РС не только при клинических признаках вторичного прогрессирования заболевания, когда превалируют процессы нейродегенерации, но даже и при клинически изолированном синдроме (КИС). Креатин — основной поставщик фосфатных групп для

строения АТФ и АДФ — считается энергетическим маркером и является структурным компонентом миелина. Пик концентрации холина (Cho) отражает метаболизм клеточной мембраны. Исходя из этого увеличение холина происходит во время повышенного обмена клеточной мембраны, который наблюдается при различных патофизиологических процессах, происходящих при РС: воспалении, демиелинизации. Пик лактата (Lac), представляющего собой конечный продукт гликолиза, должен быть слабым в нормальной ткани, но усиливается при различных патологических процессах: некрозе, воспалении или другом повреждении ткани, отражая его содержание в спинномозговой жидкости. Метод МРС может выявить более ранние признаки аутоиммунного воспаления, чем контрастное исследование очагов демиелинизации [2, 8, 10].

В конечном итоге мы не имеем ни одного параметра, который бы окончательно установил основные факторы, влияющие на степень активности РС. Существование «клинико-радиологического парадокса», перспектива дальнейшего выяснения роли других патофизиологических механизмов заболевания, которые можно исследовать с помощью нейровизуализационных методов, побуждают к дальнейшему изучению взаимосвязи клинических и инструментальных признаков активности демиелинизирующего процесса в течение длительного периода наблюдения за пациентами.

Цель работы — определить клинико-нейровизуализационные факторы риска активного течения РРРС.

Обследовано 145 больных (98 женщин и 37 мужчин) с диагнозом РРРС, которые наблюдались в Киевском городском центре рассеянного склероза на базе Городской клинической больницы № 4 в течение 2005–2013 гг. Диагноз устанавливался на основании критериев МакДональда и др. [13]. Началом наблюдения были первые клинические признаки заболевания — КИС. Фиксировался год манифестации РС, характер проявлений дебюта (моно- или полисимптомы) с определением поражения ФС. Выраженность неврологических симптомов оценивали по шкале EDSS [7].

МРТ-изображения головного мозга получены на МР-томографе GE, Signa Excite HD 1.5т медицинской клиники «Борис» с использованием импульсных последовательностей быстрого спинного эхо — FSE, спинного эхо — SE, T2-FLAIR, а также Dual Echo для изображений, взвешенных по T2-и T1-протонной плотности.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10,0 (StatSoft, Inc, США) и Microsoft®Excel 2010 (Microsoft Corporation, США). Для графического изображения данных использовался редактор Microsoft Graph (©Microsoft Corporation, версия 2010).

Основные клинические характеристики активности течения РРРС — частота обострений и уровень прогрессирования инвалидизации по шкале

EDSS. В группе наблюдения находились больные с частотой обострений от 0,39 до 6 в год. Средняя частота обострений составляла $1,98 \pm 0,12$ в год (min 0,3; max 6). Средний уровень инвалидизации по шкале EDSS — $3,33 \pm 0,11$ балла (от 1,5 до 5,5 балла).

Для более детального определения прогностических факторов клинической активности заболевания больных разделили на три группы в зависимости от частоты обострений. Первую группу с высокой степенью клинической активности заболевания составили 60 пациентов с частотой обострений от 2 до 6 в год. Во вторую группу со средним уровнем активности заболевания (от 1 до 1,7 обострения в год) вошли 44 больных с РППС. Третья группа из 40 обследованных имела низкий уровень активности заболевания (от 0,3 до 0,9 обострений в год).

Характеристика клинических проявлений дебюта (ФС) у больных с РППС разной степени клинической активности заболевания представлена в табл. 1.

Моносимптомный дебют заболевания отмечался у 99 (69%) пациентов. В этих случаях наблюдалось почти равномерное распределение на подгруппы больных по степени клинической активности заболевания: высокой — 27%, сред-

ней — 21% и низкой — 21% от общего количества пациентов. При полисимптомном дебюте среди 45 (31%) пациентов преобладала подгруппа с высокой клинической активностью заболевания (2 и более обострений в год) — 15% больных.

Нами выявлена средняя корреляционная связь при поражении стволовой, пирамидной систем с частотой обострений в первые три года от начала заболевания ($r_s = 0,521$; $r_s = 0,551$, $p < 0,05$ соответственно). В случае начала заболевания со зрительных и чувствительных расстройств корреляционная связь с уровнем обострений была слабой ($r_s = 0,378$; $r_s = 0,276$, $p < 0,05$ соответственно).

Прогностическое значение для дальнейшей активности течения заболевания может иметь количество Т2-, Т1-очагов. С этой целью была проведена оценка МР-томографических признаков активности течения демиелинизирующего процесса у больных с РППС (табл. 2).

Установлена достоверная разница среднего количества Т1-очагов в первой и третьей группах больных с высокой и низкой клинической активностью заболевания ($0,93 \pm 0,14$ и $0,23 \pm 0,11$, $p < 0,05$ соответственно).

Проведен анализ прогностического значения клинических и МРТ- признаков активности

Таблица 1

Вовлечение функциональных систем в патологический процесс у больных с разной степенью клинической активности РППС

Функциональная система	Группы больных						Всего, $n = 144$	
	первая, (2–6 обострений в год), $n = 60$		вторая, (1–1,7 обострений в год), $n = 44$		третья, (0,3–0,9 обострений в год), $n = 40$			
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Зрительная	8	5	7	5	10	7	25	17
Стволовая	11	8	0	12	10	7	21	15
Пирамидная	15	10	18	15	14	9	47	31
Мозжечковая	20	14	22	8	12	8	54	37
Чувствительная	32	22	12	14	14	9	58	39
Моносимптомный КИС	39	27	30	21	30	21	99	69
Полисимптомный КИС	21	15	14	9	10	7	45	31

Таблица 2

Количество Т2-, Т1-, Т2-очагов более 3 мм у больных с разной степенью клинической активности РППС

Группа больных	Показатель	Количество Т2-очагов	Количество Т2-очагов более 3 мм	Количество Т1-очагов
Первая (2–6 обострений в год), $n = 60$	$M \pm m$ медиана (диапазон значений)	$8,2 \pm 0,41$ 9 (2–15)	$4,3 \pm 0,35$ 3 (0–13)	$0,93 \pm 0,14^*$ 0 (0–9)
Вторая (1–1,7 обострений в год), $n = 44$	$M \pm m$ медиана (диапазон значений)	$8,66 \pm 0,29$ 9 (5–12)	$8,6 \pm 0,29$ 9 (5–12)	$0,48 \pm 0,1$ 0 (0–2)
Третья (0,3–0,9 обострений в год), $n = 40$	$M \pm m$ медиана (диапазон значений)	$9,05 \pm 1,39$ 9 (2–15)	$5,07 \pm 0,5$ 4 (1–13)	$0,29 \pm 0,11^*$ 0 (0–3)

* $p < 0,05$.

заболевания. В данном исследовании конечной точкой отсчета для больных с РППС мы выбрали срок возникновения третьего обострения. На момент его развития диагноз КДРС уже установлен и время до последующего обострения может быть одним из показателей активности заболевания.

Фактором, влияющим на более раннее развитие третьего обострения, является наличие более 9 Т2-очагов, которые имеют размеры более 3 мм. На рис. 1 показано достоверное различие ($p < 0,05$) во времени возникновения третьего обострения: у больных, имеющих более 9 Т2-очагов размерами более 3 мм, третье обострение развивается в период до шести лет от начала заболевания, а в случае меньшего количества Т2-очагов тех же размеров это время увеличивается до 10 лет. В 50% случаев третье обострение развивалось в период до двух лет.

Проведен анализ влияния общего количества Т2-очагов с распределением на группы пациентов, которые имеют 20 и более или менее 20 Т2-очагов по методу Каплана — Майера, на время возникновения третьего обострения. Однозначного влияния РС показателя на клиническую активность РС получено не было: у пациентов с менее активным течением заболевания некоторые очаги возникают без клинических признаков обострения, т. е. являются «немыми». Результаты были клинически достоверными: критерий Манна — Уитни $U_{\text{эмп}} = 343,5$, $p < 0,05$.

Проведен корреляционный анализ уровня соотношений индексов NAA/Cr, Cho/Cr и клинических (частота обострений, уровень EDSS), МР-томографических (количество Т2-очагов, в том числе размерами более 3 мм, Т1-очагов) показателей активности демиелинизирующего процесса при РС. Была выявлена слабая положительная корреляционная связь уровня NAA/Cr в интактной ткани с частотой обострений ($r_s = 0,260$, $p < 0,05$),

а также уровня Cho/Cr в очаге активной демиелинизации и количества Т2-очагов более 3 мм ($r_s = 0,260$, $p < 0,05$). Для других показателей клинико-инструментальных исследований корреляционная связь отсутствовала.

Наиболее значимым является такой результат: между уровнем лактата в очагах активной демиелинизации и уровнем обострений установлена прямая сильная корреляционная связь ($r_s = 0,710$, $p < 0,05$). Повышение уровня лактата как индикатора анаэробного гликолиза в активных очагах, которое коррелирует с уровнем клинических обострений, указывало на важное значение этого метаболита в патофизиологических процессах, имеющих клинический выход (рис. 2). Между частотой обострений и количеством очагов (Т2-очагов, в том числе более 3 мм, Т1-очагов, Gd⁺) корреляционная связь была средней, слабой или вообще отсутствовала, что подтверждало известную версию «клинико-радиологического парадокса».

Проведенный анализ прогностического значения индексов NAA/Cr, Cho/Cr для сроков развития третьего обострения по методу Каплана — Майера установил, что одним из факторов, влияющих на более раннее развитие данного обострения у больных с РППС, является снижение индекса Cho/Cr $< 1,25$ в интактной ткани (рис. 3).

Снижение индекса NAA/Cr, которое наблюдается как в интактной ткани, так и в очагах активной демиелинизации, также оказывает влияние на сроки развития третьего обострения и активность демиелинизирующего процесса в целом (рис. 4). У больных, имеющих значение NAA/Cr менее 2,5 в интактной ткани, третье обострение может развиваться в период до шести лет от начала заболевания, при значениях 2,5 и больше этот период увеличивается до 10 лет (рис. 4). Данные результаты подтверждают значение уровня NAA как

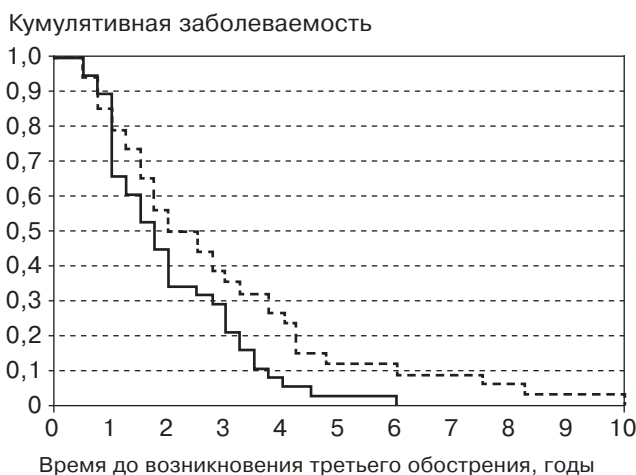


Рис. 1. Кумулятивная частота развития третьего обострения у больных с РППС в зависимости от количества Т2-очагов размерами более 3 мм: — > 9 Т2-очагов > 3 мм; - - - ≤ 9 Т2-очагов > 3 мм

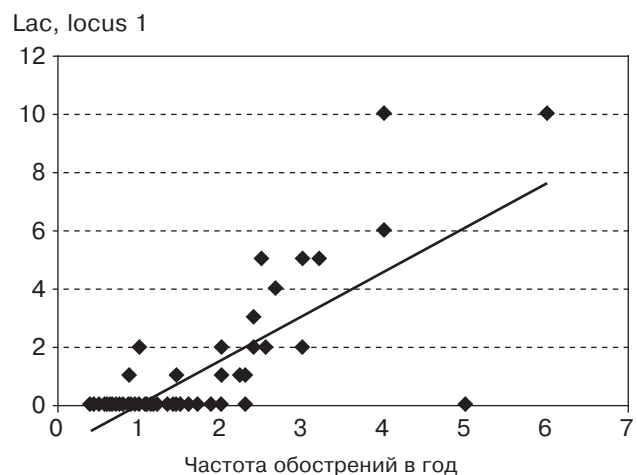


Рис. 2. Корреляционная связь между уровнем лактата у больных с РППС и частотой обострений в год ($r_s = 0,71$)

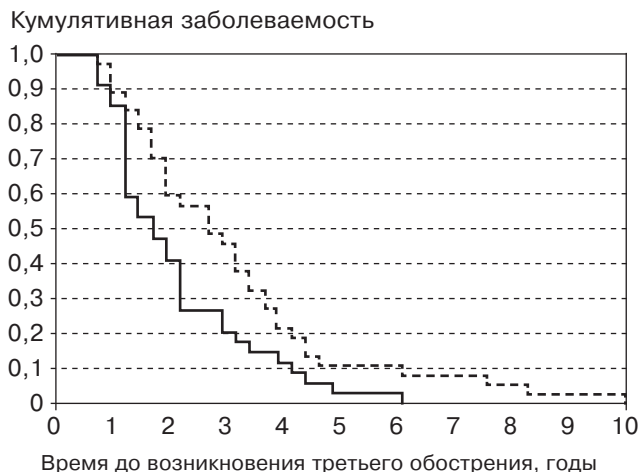


Рис. 3. Кумулятивная частота развития третьего обострения у больных с РППС в зависимости уровня Cho/Cr: — Cho/Cr < 1,25; - - - - - Cho/Cr ≥ 1,25

прогностического фактора в развитии тех диффузных патофизиологических процессов, которые происходят при активном течении заболевания.

Таким образом, в результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

Фактором риска высокой клинической активности РППС является характер дебюта с признаками поражения стволовой и пирамидной систем, которые имели среднюю корреляционную связь с частотой обострений в первые три года от начала заболевания.

Количество Т1-очагов, которые выявляются в дебюте заболевания, — прогностический фактор его неблагоприятного течения.

Список литературы

1. Волошина Н. П. Клиническая характеристика дебютов рассеянного склероза при разных типах течения с учетом текущего прогноза / Н. П. Волошина, В. В. Васильовський, Т. Негреба // Укр. неврологічний журн.— 2013.— Т. 2, № 4 (29).— С. 7–13.
2. Шмидт Т. Е. Рассеянный склероз / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно.— М.: Медпресс-информ, 2012.— 271 с.
3. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / С. Н. Polman, S. C. Reingold, B. Banwell [et al.] // Ann. Neurol.— 2011.— Vol. 69.— P. 292–302.
4. Mowry E. M. Natural History of Multiple Sclerosis: Early Prognostic Factors / E. M. Mowry // Neurologic Clinics.— 2011.— Vol. 29.— P. 279–292.
5. Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis / T. Vollmer // J. Neurol. Sci.— 2007.— Vol. 256.— P. 5–13.
6. Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators / S. Vukusic, C. Confavreux // Curr. Opin. Neurol.— 2007.— Vol. 20.— P. 269–274.
7. Kurtzke J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale

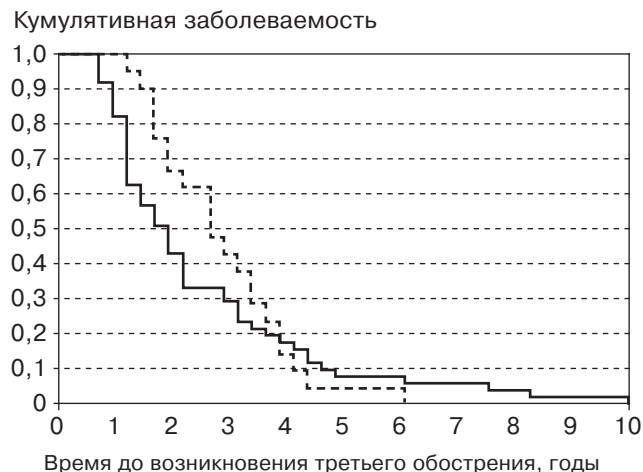


Рис. 4. Кумулятивная частота развития третьего обострения у больных с РППС в зависимости уровня NAA/Cr: — NAA/Cr < 2,5; - - - - - NAA/Cr ≥ 2,5

Наличие свыше 9 Т2-очагов размером более 3 мм при КИС указывает на более раннее развитие третьего обострения и дальнейшую клиническую активность заболевания.

К факторам, которые влияют на ранние сроки развития третьего обострения у больных с РППС, относятся размеры Т2-очагов, снижение индексов NAA/Cr, Cho/Cr в интактной ткани мозга.

Повышение уровня лактата в очагах демиелинизации имеет сильную корреляционную связь с частотой обострений, что свидетельствует о значении этого метаболита в клинической реализации патофизиологических изменений, которые происходят при РС.

- (EDSS) / J. Kurtzke // Neurology.— 1983.— Vol. 33 (11).— P. 1444–1452.
8. Ziemssen T. A new era in multiple sclerosis: new consideration for therapeutic approaches / T. Ziemssen, M. Tintore // Elsevier.— 2010.— 94 p.
9. Inglese M. Magnetic Resonance Imaging Monitoring of Multiple Sclerosis Lesion Evolution / M. Inglese, R. I. Grossman, M. Filippi // J. of Neuroimaging.— 2006.— Vol. 15 (Suppl. 4).— P. 22–29.
10. Ramagopalan S. P. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways / S. P. Ramagopalan, R. Dobson, U. C. Meier // Lancet Neurol.— 2010.— Vol. 9.— P. 727–739.
11. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes / M. Tintore [et al.] // Neurology.— 2006.— Vol. 67 (6).— P. 968–972.
12. Dobson R. An under-studied source of biomarkers in Multiple Sclerosis / R. Dobson // MS and related disorders.— 2012.— Vol. 1.— P. 76–80.
13. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald criteria / С. Н. Polman, S. C. Reingold, G. Edan [et al.] // Ann. Neurol.— 2005.— Vol. 10.— P. 144–145.

ФАКТОРИ РИЗИКУ КЛІНІЧНОЇ АКТИВНОСТІ І ДОВГОТРИВАЛИЙ ПРОГНОЗ РЕЦИДИВУЮЧО-РЕМІТУЮЧОГО РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

Т. О. КОБИСЬ, Л. І. СОКОЛОВА, О. А. МЯЛОВИЦЬКА, Н. В. ДОМРЕС

Подано дані 9-річного спостереження за 145 пацієнтами із рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом. Показано основні кореляційні зв'язки між клінічними і нейровізуалізаційними характеристиками його активності. Підвищення рівня лактату в осередках демієлінізації мало сильний кореляційний зв'язок із частотою загострень. Кількість T1-осередків, виявлених у дебюті захворювання, є прогностичним фактором несприятливого його перебігу. Прогностичне значення для строків розвитку загострень за методом Каплана – Маєра мали такі фактори, як розміри осередків, зниження рівня індексів NAA/Cr і Cho/Cr.

Ключові слова: рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз, активність захворювання, інвалідизація, осередки.

CLINICAL ACTIVITY RISK FACTORS AND LONG-TERM PROGNOSIS OF RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS

T. A. KOBYS, L. I. SOKOLOVA, E. A. MYALOVITSKAYA, N. V. DOMRES

The paper presents the data of 9-year follow-up of 145 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Based on the study of the features of relapsing-remitting multiple sclerosis course, basic correlations between clinical and neuroimaging properties of disease activity were shown. Increased lactate levels in demyelinating lesions had a strong correlation with relapse frequency. The presence and number of T1 foci identified at the disease onset is an adverse prognostic factor for disease progression. Prognostic value of relapse development using timing by Kaplan Meier was influenced by such factors as the size of lesions and reduced NAA/Cr, Cho/Cr indices.

Key words: relapsing-remitting multiple sclerosis, disease activity, disability progression, foci.

Поступила 13.07.2014