

13. Сметник, В.П. Менопауза и сердечно-сосудистая система / В.П. Сметник, И.Г. Шестакова // Терапевтический архив. — 1999. — № 10. — С.61—65.

## REFERENCES

1. Bahshaliev, A.B. Sravnitel'naya effektivnost' moksonidina i prestariuma u zhenshin v postmenopauzal'nom periode s myagkoi i umerennoi arterial'noi gipertoniei [Comparative efficacy of moxonidine and prestarium in postmenopausal women with mild to moderate hypertension] / A.B. Bahshaliev, G.M. Sabzalieva // Obzory klinicheskoi kardiologii [Reviews Clinical Cardiology]. — 2007. — № 11. — С.35—39.
2. Belenkov, Yu.N. Rezul'taty mnogocentrovogo randomizirovannogo otkrytogo issledovaniya po izucheniyu effektivnosti izmeneniya obraza zhizni i terapii ingibitorami APF u bol'nyh AG i MS [Results of a multicenter, randomized, open-label study to evaluate the efficacy of lifestyle changes and treatment with ACE inhibitors in patients with hypertension and MS] / Yu.N. Belenkov, I.E. Chazova, V.B. Mychka // Kardiologiya [Cardiology]. — 2004. — № 4. — С.14—17.
3. Zadiochenko, V.S. Psichologicheskie osobennosti i kachestvo zhizni bol'nyh arterial'noi gipertenziei i metabolicheskimi faktorami riska [Psychological characteristics and quality of life in patients with hypertension and metabolic risk factors] / V.S. Zadiochenko, S.B. Hrulenko, T.V. Adasheva // Kardiologiya [Cardiology]. — 2000. — № 10. — С.38—41.
4. Zateischikova, A.A. Endotelial'naya regulyaciya sosudistogo tonusa: metody issledovaniya i klinicheskoe znachenie [Endothelial regulation of vascular tone: research methods and clinical significance] / A.A. Zateischikova, D.A. Zateischikov // Kardiologiya [Cardiology]. — 1998. — № 9. — С.68—80.
5. Kobalava, Zh.D. Klinicheskie osobennosti i lechenie arterial'noi gipertonii u zhenshin [Clinical features and treatment of hypertension in women] / Zh.D. Kobalava, V.V. Tolkacheva, O.N. Moryleva // Serdce [Heart]. — 2004. — № 6. — С.284—288.
6. Kovaleva, I.B. Funkciya endoteliya u zhenshin s arterial'noi gipertenziei v postmenopauze [Endothelial function in women with hypertension in postmenopausal] / I.B. Kovaleva, S.E. Myasoedova, I.K. Bogatova // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Kardiovaskular therapy and prevention]. — 2004. — № 3. — С.4—8.
7. Leonova, M.V. Sravnitel'naya effektivnost' i bezopasnost' sovremennyh ingibitorov angiotenzinprevrashchayushego fermenta moekspirila i spirapрила u zhenshin s postmenopauzal'nym metabolicheskim sindromom [Comparative efficacy and safety of modern angiotensin converting enzyme inhibitor moexipril and spirapril in women with postmenopausal metabolic syndrome] / M.V. Leonova, M.A. Demidova, A.V. Tarasov // Kardiologiya [Cardiology]. — 2006. — № 5. — С.40—43.
8. Mamedov, M.N. Vybor gipotenzivnoi terapii pri metabolicheskom sindrome: deistvie enalapрила na lipidnyi i uglevodnyi obmen [The choice of antihypertensive therapy in metabolic syndrome: effect of enalapril on lipid and carbohydrate metabolism] / M.N. Mamedov, O.V. Kosmatova, I.V. Chudakova // Serdce [Heart]. — 2004. — № 3. — С.129—133.
9. Nibieridze, D.V. Metabolicheskie i sosudistye efekty antigipertenzivnoi terapii [Metabolic and vascular effects of antihypertensive therapy] / D.V. Nibieridze, R.G. Oganov. — M.: Universum Publishing, 2005. — С.66—104.
10. Ol'binskaya, L.I. Arterial'naya gipertoniya u zhenshin v postmenopauze i ee lechenie enalapрилом [Hypertension in women postmenopausal and its treatment with enalapril] / L.I. Ol'binskaya, B.A. Hapaev, S.A. Sayumakova // Konsilium medikum [Consilium Medicum]. — 2006. — № 5. — С.38—41.
11. Ostroumova, O.D. Starenie i disfunkciya endoteliya [Aging and endothelial dysfunction] / O.D. Ostroumova, R.E. Dubinskaya // Kardiologiya [Cardiology]. — 2005. — № 2. — С.59—62.
12. Ostroumova, O.D. Disfunkciya endoteliya pri CCZ [Endothelial dysfunction with CVD] / O.D. Ostroumova, R.E. Dubinskaya // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]. — 2004. — № 3. — С.83—85.
13. Smetnik, V.P. Menopauza i serdechno-sosudistaya sistema [Menopause and cardiovascular system] / V.P. Smetnik, I.G. Shestakova // Terapevticheskiy arhiv [Therapeutic archive]. — 1999. — № 10. — С.61—65.

© Т.А. Кобысь, 2015

УДК 616.832-004.2

## ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ АКТИВНОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕ-РЕМИТТИРУЮЩЕГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

**ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА КОБЫСЬ**, канд. мед. наук, руководитель Киевского городского центра рассеянного склероза, Киевская городская клиническая больница № 4, соискатель кафедры неврологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, Киев, Украина, тел. +38 067 287-31-65, e-mail: tkobys@ukr.net

**Реферат.** Цель исследования — определить корреляционные взаимосвязи и прогностическое значение клинических, иммунологических, нейровизуализационных признаков активности течения рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза (ППРС). **Материал и методы.** Обследовано 72 больных ППРС. Фиксировался характер дебюта, частота обострений, уровень EDSS. МРТ-обследование произведено на МР-томографе GE Signa Excite HD 1,5T. Определялось количество T2-, T1-очагов, в дальнейшем проводился ПМРС-анализ в различных зонах. Исследование цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α, ИФН-γ проводили в культуре мононуклеаров человека. Для обработки данных использовали программный пакет Statistica 10.0. **Результаты.** Представлены данные 9-летнего наблюдения за больными ППРС. Признаки клинического изолированного синдрома (КИС; моно-, полисимптомный) имели среднюю корреляционную связь с уровнем EDSS и слабую — с частотой обострений. Выявлена средняя корреляционная связь между количеством T1-, T2-очагов более 3 мм и уровнем EDSS больных ППРС. Изменения уровня церебральных метаболитов (NAA, Cho) выявлены как в очагах демиелинизации, так и в интактной ткани мозга. Прогностическое значение сроков развития

обострений по методу Каплана — Мейера имели такие факторы, как размеры очагов, количество T2-очагов на ранних этапах заболевания, снижение уровня индексов NAA/Cr, Cho/Cr. Повышение уровня лактата в очагах демиелинизации имело сильную корреляционную связь с частотой обострений. Выявлено стойкое повышение провоспалительных цитокинов у больных с активным течением заболевания и сильная корреляционная связь с количеством обострений заболевания в год. *Заключение.* При оценке активности течения РППС необходимо учитывать клиничко-иммунологические и нейровизуализационные методы мониторинга, которые имеют разную степень взаимосвязи и прогностическое значение.

**Ключевые слова:** рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз, активность заболевания, инвалидизация, очаги, церебральные метаболиты, цитокины.

## CORRELATION OF THE CLINICAL-IMMUNOLOGICAL AND NEUROIMAGING DISPLAYS OF ACTIVITY OF RELAPSING REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS PROGRESS

**TATIANA A. KOBYS**, *C.Med.Sci., candidate of a degree of Department of neurology of National Medical University n.a. O. Bogomolets, Kiev, Ukraine, tel. +38 067 287-31-65, e-mail: tkobys@ukr.net*

**Abstract. Aim.** The purpose to the study was to determine the correlation and prognostic values of clinical, immunological and neuroimaging signs of activity of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). **Material and methods.** We examined 72 patients with RRRS. We registered the nature of disease onset, relapse rate, and EDSS level. Neuroimaging was done using GE Signa Excite HD 1,5T scanner. We determined the number of T2- and T1-lesions and further conducted H1-MR spectroscopy in different areas. Synthesis and secretion of cytokines IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  were studied in the culture of human mononuclear cells. Statistica 10.0 software was used for data processing. **Results.** The work presents the findings of the 9-year follow-up of RRMS patients. Signs of the CIS (mono- and polysymptomatic) had average correlation with the level of EDSS and weak correlation with relapse frequency in RRMS patients. Average correlation was found between the number of T1 and T2 lesions > 3 mm and EDSS level. Changes in the level of cerebral metabolites (NAA, Cho) were identified both in demyelination lesions and intact brain tissue. Prognostic value of the timing of the relapse development using the Kaplan — Meier was influenced by such factors as the size of lesions, number of T2 lesions on early stages of the disease and reduced NAA/Cr, Cho/Cr indices. Increased lactate levels in demyelinating lesions had a strong correlation with relapse frequency. We determined persistent elevation of proinflammatory cytokines in patients with active course of the disease and a strong positive correlation with the number of relapses per year. **Conclusion.** In assessing RRMS activity one should take into account clinical and neuroimaging methods of monitoring, which have varying degrees of relationship and prognostic significance.

**Key words:** relapsing-remitting multiple sclerosis, disease activity, disability progression, lesions, cerebral metabolites, cytokines.

**Введение.** Развитие представлений о рассеянном склерозе (РС) вступает в новую эру благодаря достижениям ранней диагностики этого хронического аутоиммунного демиелинизирующего заболевания ЦНС. В то же время остается много нерешенных вопросов и парадоксов в клинической картине заболевания [1, 2, 3, 7, 13, 18]. Одним из факторов персистенции воспаления в ЦНС есть продукция *in situ* поддерживающих провоспалительных факторов-цитокинов, которые предупреждают удаление иммунокомпетентных клеток, поступивших в ЦНС из крови [5, 7].

Большинство патоморфологических процессов, происходящих в веществе головного мозга, клинически невидимы при РС. В 85% случаев течения рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза (РППС) наблюдаются волнообразные изменения периодов обострения заболевания в виде поражения одной или нескольких проводниковых систем центральной нервной системы и ремиссии — стабилизации патологического процесса. Однако выраженного неврологического дефицита до 6 баллов по шкале EDSS в случае низкой активности заболевания можно достичь через 40 лет от его начала, в случае высокой — через 10 лет [14, 18]. Данные нейровизуализационной картины способствуют пониманию патофизиологии РС и тому, как патофизиологические изменения приводят к клиническим проявлениям болезни [4, 9]. Разные темпы

прогрессирования заболевания и сроки достижения выраженной инвалидизации обуславливают интерес к разным аспектам и особенностям активности демиелинизирующего процесса.

**Анализ исследований по данной тематике.** Известно, что активность демиелинизирующего процесса по данным МРТ может в 2—15 раз превышать клиническую [1, 2, 8, 9, 17, 18]. В течение последнего десятилетия появилось много исследований, указывающих на слабую или среднюю корреляционную связь количества и объема T2-, T1-очагов с клиническими признаками активности заболевания [6, 7, 8]. И только длительные наблюдения за течением заболевания позволяют делать выводы о значении нейровизуализационных показателей и их взаимосвязи с клиническими [18]. М. Tintore et al. указывали, что наличие у больных с КИС очагов инфратенториальной локализации укорачивает время достижения пациентами EDSS на 3 балла [17]. Одним из основных показателей активности заболевания по данным МРТ является регистрация на T1-взвешенных изображениях после контрастирования признаков накопления контрастного вещества. Очаги, постоянно гипоинтенсивные на T1-взвешенных изображениях, так называемые «черные дыры» — индикаторы более длительного и глубокого повреждения нервной ткани — определяются уже на ранних стадиях заболевания [9].

Давно обсуждается вопрос о существовании диссоциации клинических и МРТ-проявлений РС [2, 3, 8, 18]. Существует несколько вариантов объяснения так называемого «клинико-радиологического парадокса», т.е. несоответствия картины МРТ клиническим проявлениям заболевания. Некоторые исследователи [18] называют следующие варианты объяснения такого парадокса:

- недостатки существующих клинических и МРТ-исследований;
- присутствие стратегических (клинически проявляющихся) и нестратегических очагов;
- двойная роль иммунной системы: защита и повреждение;
- роль нейродегенеративного процесса в прогрессировании заболевания;
- аномалии «выглядящего нормально белого и серого вещества».

Одной из нейровизуализационных методик, позволяющей объективизировать другие патофизиологические процессы, происходящие при РС, объяснить нарастание неврологического дефицита при клиническом ухудшении является магнитно-резонансная спектроскопия (МРС). Данный метод позволяет выявить изменения уровня церебральных метаболитов в «выглядящем нормально белом и сером веществе головного мозга» [11, 12, 15]. Сигнал N-ацетиласпартата (NAA), характеризующий степень выраженности аксональной дегенерации нейронов, начинает снижаться при РС не только при вторичном прогрессировании заболевания, когда превалируют процессы нейродегенерации, но и при КИС [11]. Пик концентрации холина (Cho) увеличивается во время повышенного обмена клеточной мембраны, который наблюдается при обострении РС. Пик лактата (Lac), представляя собой конечный продукт гликолиза, усиливается при некрозе, воспалении или другом повреждении нервной ткани [12, 15]. Таким образом, метод МРС может выявить более ранние признаки аутоиммунного воспаления, чем контрастное исследование очагов демиелинизации.

Современные представления о патогенезе РС подтверждают значение нарушения баланса про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе РС. Уделяется внимание повышению активности T<sub>H</sub>-лимфоцитов и моноцитов и продукции иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  [5, 6, 16].

В конечном результате мы не имеем ни одного параметра, который бы окончательно определял степень активности заболевания. Существование «клинико-радиологического парадокса», перспектива определения роли других патофизиологических механизмов течения заболевания побуждает к дальнейшему изучению взаимосвязи клинико-парадоксальных признаков активности течения РС на протяжении длительного периода наблюдения за пациентами.

*Цель исследования* — определить корреляционные взаимосвязи и прогностическое значение клинических, иммунологических, нейровизуализационных признаков активности течения РППС.

**Материал и методы.** Обследовано 72 больных РППС (40 женщин и 32 мужчин), которые наблюдались в Киевском городском центре рассеянного склероза на базе Городской клинической больницы № 4 на протяжении 2005—2013 гг. Диагноз РС устанавливался на основании критериев McDonald et al. (2005). Началом наблюдения были первые клинические признаки заболевания — КИС. В группу наблюдения были включены 5 пациентов, у которых КИС зарегистрирован ранее по данным медицинской документации. Выраженность неврологических симптомов оценивали по шкале EDSS (Kurtzke J., 1983). Возраст обследованных колебался от 18 до 53 лет со средним значением (32,7 $\pm$ 0,92) года. Длительность заболевания составляла от 0,5 до 11,25 года, в среднем — (3,64 $\pm$ 0,27) года. Инвалидизация больных по шкале EDSS — (3,32 $\pm$ 0,12) балла (от 1,5 до 5,5 балла). МР-изображения головного мозга получены на МР-томографе GE, Signa Excite HD 1,5T медицинской клиники «БОРИС» с использованием импульсных последовательностей: быстрое спиновое эхо — FSE, спиновое эхо — SE, T2-FLAIR, а также Dual Echo для изображений, взвешенных по T2 и T1 протонной плотности. Изображения, полученные в аксиальной проекции до и после в/в введения контрастного вещества — 7,5 мл Gadovist 1,0. Оценивали количество гиперинтенсивных очагов на T2-взвешенных изображениях, в том числе количество очагов больше 3 мм, количество T1-очагов, Gd+очагов. Оценка количества очагов на МР-томограммах проводилась на всех полученных срезах, а не только области интереса, которую использовали для дальнейшего ПМРС-анализа. Спектры были получены с помощью импульсной последовательности SVS STEAM со следующими параметрами сбора данных: T<sub>R</sub> = 1500 мс, T<sub>E</sub> = 140 мс, T<sub>M</sub> = 13 мс, объем области, в которой получают спектр области интереса — VROI = 2 $\times$ 2 $\times$ 2 см<sup>3</sup>. Исследование синтеза и секреции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  проводили в культуре мононуклеаров человека.

Использованы методы описательной статистики, корреляционно-регрессионный анализ. Для выявления прогностического значения клинико-инструментальных показателей оценивали кумулятивную выживаемость больных по методу Каплана — Майера.

**Результаты и их обсуждение.** На протяжении 9 лет проведено наблюдение за течением заболевания у 72 больных РППС. Основной клинической характеристикой активности течения РППС является частота обострений. В группе наблюдения находились больные с частотой обострений от 0,39 до 6 раз в год. Средняя частота обострений составляла 1,66 $\pm$ 0,12 в год. В зависимости от частоты наблюдавшихся обострений пациенты были распределены на 2 группы с частотой менее двух раз в год (47 пациентов) и более или равно двум обострениям в год (25 пациентов).

В связи с тем, что характер КИС (моно-, полисимптомный) может иметь прогностическое значение для последующей клинической активности заболевания, проанализировали количество

пациентов в той и другой группе. Моносимптомный дебют заболевания наблюдался у 50 пациентов. В последующем у 35 больных с моносимптомным дебютом регистрировали менее двух обострений в год, у 15 — более или равно двум в год. При моносимптомном дебюте имела значение система поражения: более активное развитие заболевание имело при поражении пирамидной и мозжечковой системы (20 пациентов из 25). Полисимптомный дебют заболевания имел место у 22 пациентов с РППС, среди которых у 12 в дальнейшем наблюдалось менее двух обострений в год, у 10 — более или равно двум обострениям в год. Регистрировали сочетанное поражение пирамидной и чувствительной, мозжечковой и чувствительной, стволовой и мозжечковой систем. Корреляция между признаками дебюта (моно-, полисимптомный) и количеством обострений, развившихся в ходе наблюдения за пациентами, была средней ( $r_s = 0,322$ ;  $p < 0,01$ ).

Был проведен анализ количества Т2-, в том числе Т2-очагов более 3 мм, Т1-очагов у больных РППС с различной частотой обострений (табл. 1). Для больных РППС среднее число Т2-очагов в группе менее двух обострений в год было  $17,46 \pm 1,11$ , более или равно двум обострениям —  $15,24 \pm 1,11$ . Учитывая значение размеров Т2-очагов в диагностике РС, отдельно был произведен подсчет количества Т2-очагов размерами более 3 мм, которое для групп с меньшей и большей клинической активностью

составлял  $10,25 \pm 0,66$  и  $9,52 \pm 1,07$  соответственно. Различия в группах были клинически недостоверными. Возможно, для оценки количества Т2-очагов требуется более длительный период наблюдения, другое распределение на подгруппы и большая группа пациентов. Достоверное различие в группах с разной частотой обострений имело количество Т1-очагов и составляло для групп с меньшей и большей частотой обострений  $1,6 \pm 0,4$  и  $3,16 \pm 0,85$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

Для определения взаимосвязи клинических и МР-томографических признаков активности заболевания проанализировали уровень корреляционных связей частоты обострений в год у больных РППС и степени инвалидизации с количеством Т2-очагов и Т2-очагов более 3 мм по данным МРТ. Выявили, что общее количество Т2-очагов, в том числе Т2-очагов более 3 мм у больных РППС имеет слабую корреляционную связь с уровнем обострений ( $r_s = 0,284$  и  $r_s = 0,381$ ;  $p < 0,05$  соответственно). В то же время количество Т2-очагов более 3 мм имеет среднюю положительную корреляционную связь со степенью инвалидизации по шкале EDSS ( $r_s = 0,583$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 1). Проведенный корреляционный анализ количества Т2-очагов более 3 мм, выявленных у больных с КИС с развившейся в последующем степенью инвалидизации по шкале EDSS, выявил также среднюю положительную корреляционную связь ( $r_s = 0,523$ ;  $p < 0,05$ ). Данными результатами подтвержде-

Таблица 1

Среднее количество Т2-, Т1-очагов, Т2-очагов более 3 мм у больных РППС, имеющих разную частоту обострений

Показатель	Общее количество Т2-очагов	Количество Т2-очагов > 3 мм	Количество Т1-очагов
Пациенты с РППС, $n=47$ ( $< 2$ обострений в год)			
• средняя	$17,46 \pm 1,11$	$10,25 \pm 0,66$	$1,6 \pm 0,4$
• медиана (диапазон значений)	17 (5—37)	9 (3—24)	0 (0—14)
Пациенты с РППС, $n=25$ ( $\geq 2$ обострений в год)			
• средняя	$15,24 \pm 1,21$	$9,52 \pm 1,07$	$3,16 \pm 0,85^*$
• медиана (диапазон значений)	14 (4—26)	9 (1—20)	1,5 (0—16)

\* $p < 0,05$ .

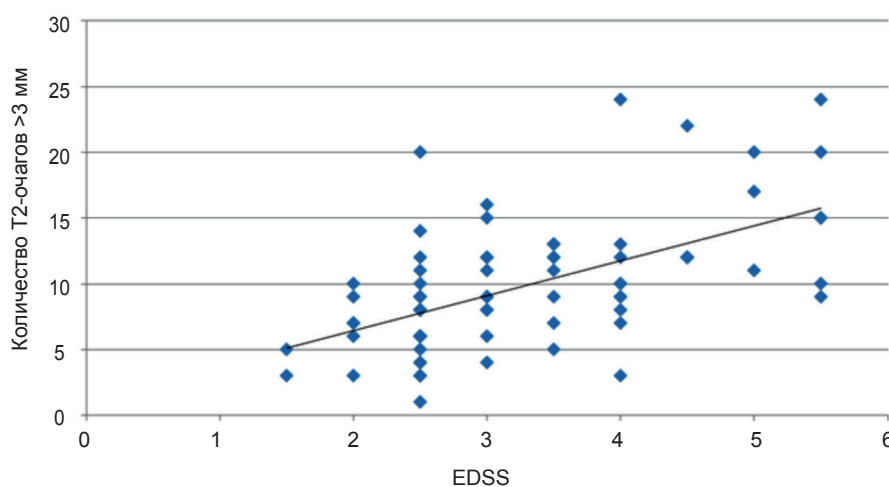


Рис. 1. Корреляционная связь между уровнем EDSS больных РППС и количеством Т2-очагов более 3 мм ( $r_s = 0,583$ )



но, что размеры T2-очагов у больных с КИС и PPPC являются одним из факторов формирования степени инвалидизации пациентов в дальнейшем.

Также была выявлена средняя корреляционная связь между количеством T1-очагов и уровнем EDSS у больных PPPC ( $r_s = 0,505$ ;  $p < 0,05$ ), что подтверждало значение указанных очагов в формировании инвалидизации пациентов [9].

Прогностическое значение в определении активности заболевания может иметь локализация очагов. Обращают на себя внимание следующие результаты. Корреляционная связь с частотой обострений при локализации очагов инфратенториально была слабой ( $r_s = 0,176$ ;  $p < 0,05$ ). В то же время выявлена прямая средняя корреляционная связь данной локализации очагов у больных PPPC со степенью инвалидизации по шкале EDSS ( $r_s = 0,513$ ;  $p < 0,05$ ). Подобные исследования проводились для больных с КИС: наличие очагов в инфратенториальной области при КИС коррелировало с прогрессированием инвалидизации по шкале EDSS [17]. Очевидно, наличие очагов в инфратенториальной области существенно влияет на клинические проявления заболевания.

Таким образом, между частотой обострений, уровнем инвалидизации и количеством очагов (T2-, в том числе T2 более 3 мм, T1-, Gd+) корреляционная связь была средней, слабой или вообще отсутствовала, что подтверждает известную версию клинкорadiологического парадокса.

Проведен анализ прогностического значения клинических и нейровизуализационных (MPT) признаков активности заболевания. Применяли метод Каплана — Мейера, который позволяет судить о влиянии того или иного показателя на срок развития события. При РС данный метод широко применяется

в исследованиях КИС для определения факторов риска при переходе КИС в КДРС. В данном исследовании конечной точкой отсчета для больных PPPC мы выбрали срок развития третьего обострения. На момент развития третьего обострения диагноз КДРС уже установлен и время до развития последующего обострения может быть одним из показателей активности заболевания.

Одним из факторов, который влияет на более раннее развитие третьего обострения является наличие более 9 T2-очагов, которые имеют размеры более 3 мм. На рис. 2 видно достоверное различие ( $p < 0,05$ ) во времени возникновения третьего обострения: у больных, имеющих более 9 T2-очагов с размерами более 3 мм, третье обострение развивается до 6 лет от начала заболевания, а в случае меньшего количества T2-очагов более 3 мм этот период времени удлиняется до 10 лет. В 50% случаев третье обострение развилось до двух лет.

Проведен анализ влияния общего количества T2-очагов с распределением на группы пациентов, которые имеют более или равное 20 и менее 20 T2-очагов по методу Каплана — Мейера на время развития третьего обострения. Однозначного влияния РС получено не было, хотя результаты были клинически достоверными ( $p < 0,05$ ). В течение первых полутора лет заболевания третье обострение развивается в 40% случаев. До четырех лет от начала заболевания более раннему развитию третьего обострения способствует наличие более или равное 20 T2-очагов, что указывает на то, что общее количество T2-очагов оказывает большее влияние на клиническую активность заболевания на его ранних этапах. После четырех лет заболевания у пациентов с большим ко-

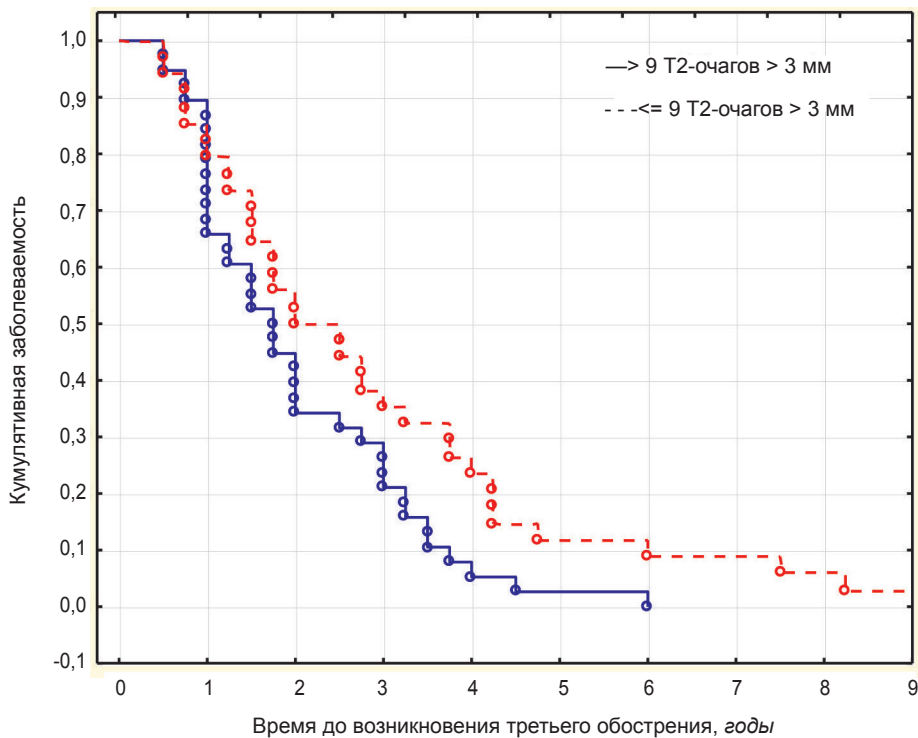


Рис. 2. Кумулятивная частота развития третьего обострения у больных PPPC в зависимости от количества T2-очагов более 3 мм

личеством повреждений ( $\geq 20$  очагов), среди которых могут быть и мелкие очаги до 0,1—0,2 мм, клинические признаки обострения развиваются позже, чем у пациентов с меньшим количеством очагов. Данные результаты могут говорить о том, что у пациентов с менее активным течением заболевания некоторые очаги появляются без клинических признаков обострения, т.е. являются «немыми».

Более активное течение заболевания с повышением риска возникновения обострения связано с количеством Gd+очагов, зарегистрированных в течение определенного периода наблюдения. При наличии  $\geq 3$  Gd+очагов в течение 2 лет риск возникновения обострения возрастает более чем в 2 раза ( $F = 1,99$ ;  $p = 0,0002$ ).

Результат анализа карты распределения основных церебральных метаболитов для пациентов с РС при локализации области интереса как в активных очагах, так и интактной ткани белого вещества головного мозга по сравнению с контрольной группой выявил статистически достоверное отличие для индексов NAA/Cr и Cho/Cr ( $p < 0,01$ ). Как видно из табл. 2, индекс NAA/Cr снижен в интактной ткани у больных РС ( $1,93 \pm 0,06$ ) и в очагах активной демиелинизации ( $2,14 \pm 0,06$ ) и статистически достоверно отличается от значений в контрольной группе ( $2,69 \pm 0,07$ ). В то же время индекс Cho/Cr повышается в очагах активной демиелинизации, отображая повышение метаболизма клеточной мембраны, происходящее при аутоим-

мунном воспалении до  $1,57 \pm 0,06$ . В интактной ткани его значение снижено ( $1,15 \pm 0,06$ ) по сравнению с контрольной группой ( $1,23 \pm 0,14$ ). Увеличение пика Cho в очагах активной демиелинизации является одним из основных показателей активности демиелинизирующего процесса, однако определенный в разных участках мозга, где, по-видимому, могут идти различные патофизиологические процессы, этот показатель может иметь различные значения.

Проведен корреляционный анализ уровня соотношений индексов NAA/Cr, Cho/Cr и клинических (частота обострений, уровень EDSS), МР-томографических (количество Т2-очагов, в том числе  $> 3$  мм, Т1-очагов) показателей активности демиелинизирующего процесса при РС. Была выявлена слабая положительная корреляция уровня NAA/Cr в интактной ткани и частоты 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 клинико-инструментальных показателей корреляционная связь отсутствовала.

Наиболее значимыми являются следующие результаты: между уровнем лактата в очагах активной демиелинизации и уровнем обострений выявлена прямая сильная корреляционная связь ( $r_s = 0,710$ ;  $p < 0,05$ ), что указывало на важное значение этого метаболита в патофизиологических процессах, имеющих клинический выход (рис. 3).

Таблица 2

Соотношение интенсивности сигналов основных церебральных метаболитов у больных PPPC

Локализация области интереса	Соотношение интенсивности сигналов церебральных метаболитов у больных PPPC	
	NAA/Cr	Cho/Cr
В очаге активной демиелинизации	$2,14 \pm 0,06^*$	$1,57 \pm 0,06^*$
В интактной ткани пораженного полушария	$1,93 \pm 0,06^*$	$1,15 \pm 0,06^*$
В контрлатеральном полушарии на уровне локализации 10-го чата активной демиелинизации	$2,12 \pm 0,07^*$	$1,29 \pm 0,06$
Контрольная группа	$2,69 \pm 0,07$	$1,23 \pm 0,14$

\* $p < 0,05$ .

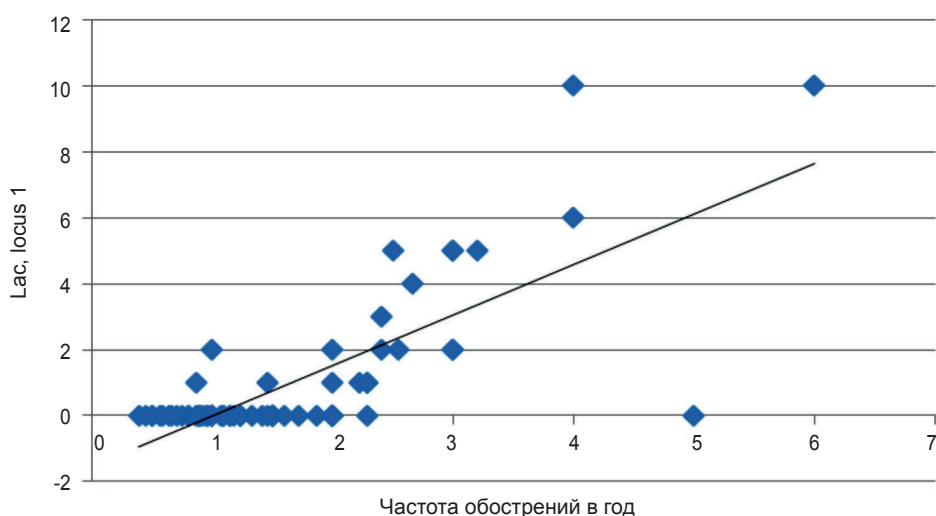


Рис. 3. Корреляционная связь между уровнем лактата и частотой обострений в год у больных PPPC ( $r_s = 0,710$ )

Использование метода Каплана — Мейера показало, что одним из факторов, влияющих на более раннее развитие третьего обострения у больных РППС, является снижение индекса  $Cho/Cr < 1,25$  (рис. 4), выявляемое в интактной ткани.

У больных РППС, имеющих значение  $NAA/Cr < 2,5$  в интактной ткани, третье обострение может развиться до 6 лет от начала заболевания, при значениях 2,5 и больше этот период удлиняется, что может говорить о значении уровня NAA в развитии диффузных патофизиологических процессов, которые происходят при активном течении заболевания.

При исследовании цитокинового профиля выявлено, что у пациентов с количеством обострений  $\geq 2$  в год уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИФН- $\gamma$  составлял  $(7,9 \pm 0,47)$  пг/мл и  $(7,89 \pm 0,47)$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Для пациентов с количеством обострений  $< 2$  в год уровень данных цитокинов был меньшим и составлял соответственно  $(2,19 \pm 0,21)$  пг/мл и  $(2,5 \pm 0,26)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). У больных с низким уровнем обострений ( $< 2$  в год) сохранялся достоверно высокий ( $p < 0,05$ ) уровень цитокина ИЛ-10  $[(6,06 \pm 0,45)$  пг/мл] по сравнению с пациентами, которые имеют более активное течение заболевания  $[(2,1 \pm 0,33)$  пг/мл]. Причем исследование уровня цитокинов у пациентов с РС производили как в стадии обострения, так и ремиссии заболевания. Таким образом, по результатам наших исследований было выявлено, что функциональная напряженность иммунитета остается повышенной у больных с активным течением заболевания в разные его фазы, что может свидетельствовать о том, что иммунопатологический процесс имеет

непрерывное течение при РС. Высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера, возможно, способствует субклиническому появлению новых очагов демиелинизации у таких больных.

Также была выявлена прямая сильная корреляционная взаимосвязь между уровнем ИЛ-1, количеством зарегистрированных обострений в год ( $r_s = 0,753$ ) (рис. 5), а также уровнем ИФН- $\gamma$  и количеством обострений ( $r_s = 0,7$ ) ( $p < 0,05$ ). Корреляция между уровнем интерлейкинов и степенью инвалидизации пациентов по шкале EDSS отсутствовала.

**Заключение.** В данной работе мы попытались определить возможные клиничко-параклинические маркеры активности течения РППС. По результатам проведенных исследований сделаны следующие **выводы:**

1. Оценка активности демиелинизирующего процесса при РС должна проводиться с учетом клинических, лабораторных и нейровизуализационных методов мониторинга.

2. Общее количество очагов, которое определяется на T2- и T1-взвешенных изображениях имеет слабую, но достоверную корреляционную взаимосвязь с частотой обострений, что можно объяснить тем, что мелкие очаги демиелинизации при некоторых локализациях не находят клинического выхода.

3. На формирование инвалидизации пациентов с РС влияют такие факторы, как размеры T2-очагов, их локализация, наличие «черных дыр».

4. Уровень церебральных метаболитов мозга (NAA, Cho) изменяется как в очагах демиелинизации, так и в интактной ткани мозга и отражает

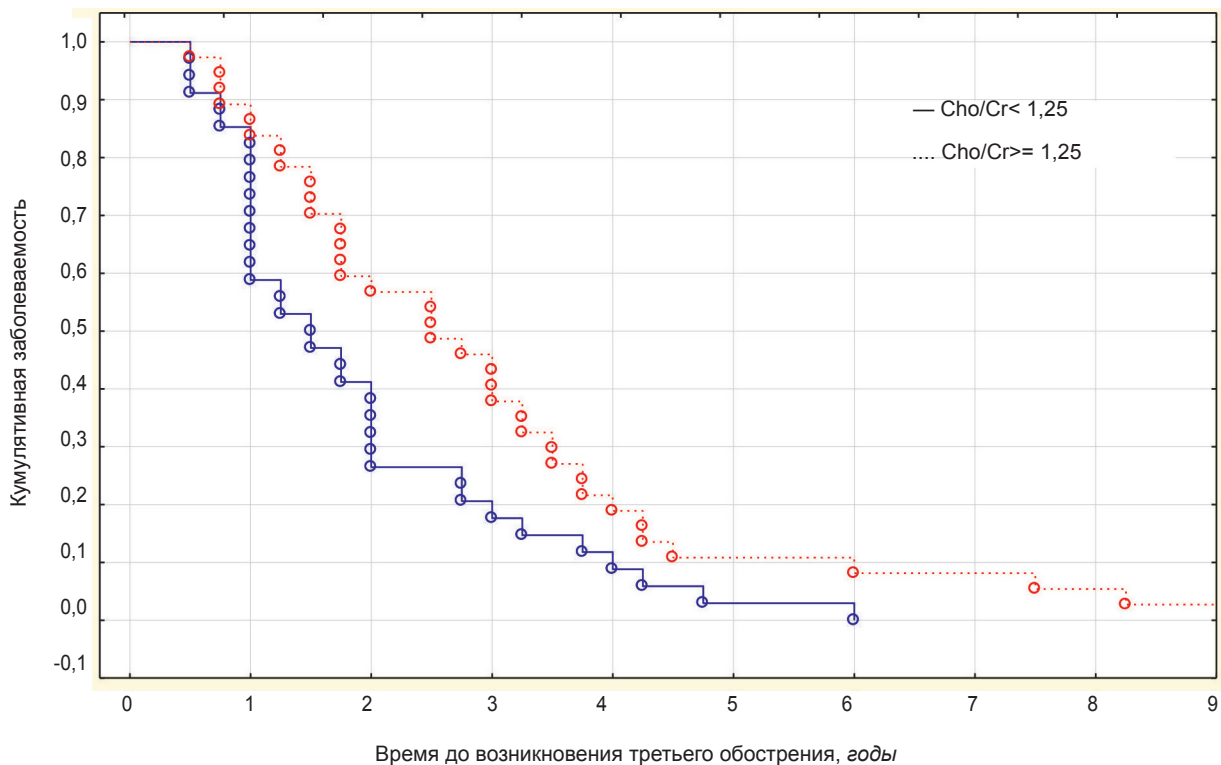


Рис. 4. Кумулятивная частота развития третьего обострения у больных РППС в зависимости от уровня  $Cho/Cr$

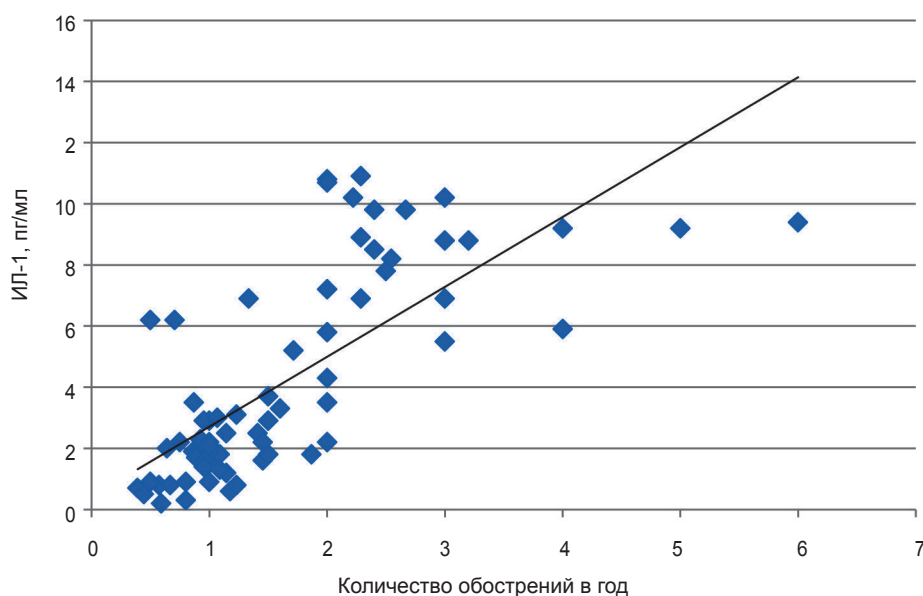


Рис. 5. Корреляционная связь между уровнем ИЛ-1 и количеством обострений в год для пациентов с PPSC ( $r_s = 0,753$ )

диффузность и разнообразие патофизиологических изменений при РС.

5. К факторам, которые влияют на более ранние сроки развития третьего обострения у больных PPSC, относятся размеры T2-очагов, количество Gd+очагов, снижение индексов NAA/Cr, Cho/Cr в интактной ткани мозга. Общее количество T2-очагов оказывает большее влияние на сроки развития обострений на ранних этапах заболевания.

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

7. Иммунопатологический процесс при PPSC имеет непрерывное течение, на что указывает стойкое повышение провоспалительных цитокинов у больных с активным течением заболевания и сильная корреляционная связь с количеством обострений заболевания в год.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Волошина, Н.П. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике и прогнозе течения рассеянного склероза в зависимости от пола и возраста больных / Н.П. Волошина, И.К. Гапонов // Украинський вісник психоневрології. — 2010. — Т. 2, № 3(64). — С.19—23.
2. Фломин, Ю.В. Использование МРТ при рассеянном склерозе / Ю.В. Фломин, А.Е. Костюковская, В.Н. Куцын // Нейрон-ревью. — 2008. — № 6. — С.1—12.
3. Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. — М., 2012. — 271 с.
4. Cadavid, D. Clinical cosequences of MRI activity in treatyd multiple sclerosis / D. Cadavid, S. Kim, B. Peng // MS Journal. — 2011. — Vol. 17, № 1. — P.32—42.
5. Compston, A. Multiple sclerosis / A. Compston, A. Coles // Lancet. — 2008. — № 372. — P.1502—1517.

6. Dobson, R. An under-studied source of biomarkers in Multiple Sclerosis / R. Dobson // MS and related disorders. — 2012. — Vol. 1. — P.76—80.
7. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis / M. Filippi, M.A. Rocca, D.L. Arnold [et al.] // Eur. J. Neurol. — 2006. — № 16. — P.448—456.
8. Fisniku, L. Disability and T2 MRI lesins: a 20-year follow-up of patient with relapse onset of multiple sclerosis / L. Fisniku, M.A. Rocca, J. Comi // Brain. — 2008. — № 131. — P.808—817.
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(sup. I4). — P.22—29.
10. Miller, A. Translation toards personalized medicine in Multiple Sclerosis / A. Miller, N. Aidan, N. Tzunz-Henig // J. of the Neurolog. Sciences. — 2012. — Vol. 274. — P.68—75.
11. Reproducibility over a 1-month period of 1H-MR spectroscopic imaging NAA/Cr ratios in clinically stabile multiple sclerosis patients / J.P. Mostert, Y. Blauw, M.W. Koch [et al.] // Eur. Radiol. — 2008. — Vol. 18(8). — P.1736—1740.
12. Narayana, P.A. Magnetic Resonance Spectroscopy in the Monitoring of Multiple Sclerosis / P.A. Narayana // J. Neuroimaging. — 2005. — Vol. 15(sup. I4). — P.46—57.
13. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / C.H. Polman, S.C. Reingold, B. Banwell [et al.] // Ann. Neurol. — 2011. — Vol. 69. — P.292—302.
14. 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.
15. H-MR spectroscopy of the brain in multiple sclerosis subtypes with analysis of the metabolite concentrations in gray and white matter: initial findings / P.E. Sijens, J.P. Mostert, M. Oudkerk [et al.] // Eur. Radiol. — 2006. — Vol. 16(2). — P.489—495.
16. Interferon- $\gamma$  induces microglial-activation-induced cell death: A hypothetical mechanism of relapse and remission



- in multiple sclerosis / H. Takeuchi J. Wang, J. Kawanokuchi [et al.] // *Neurobiology Disease*. — 2006. — Vol. 22. — P.33—39.
17. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes / M. Tintoré, A. Rovira, J. Río [et al.] // *Neurology*. — 2006. — Vol. 67(6). — P.968—972
  18. *Ziemsenn, T.* A new era in multiple sclerosis: new consideration for therapeutic approaches / T. Ziemsenn, M. Tintore // Elsevier. — 2010. — 94 p.
- ### REFERENCES
1. *Voloshina, N.P.* Vozmozhnosti magnitno-rezonansnoi tomografii v diagnostike i prognoze techeniya rasseyannogo skleroza v zavisimosti ot pola i vozrasta bol'nyh [The possibility of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of multiple sclerosis according to the sex and age of the patients] / N.P. Voloshina, I.K. Gaponov // *Ukrains'kii visnik psihonevrologii*. — 2010. — T. 2, № 3(64). — S.19—23.
  2. *Flomin, Yu.V.* Ispol'zovanie MRT pri rasseyannom skleroze [The use of MRI in multiple sclerosis] / Yu.V. Flomin, A.E. Kostyukovskaya, V.N. Kucyn // *Neiron-revyu* [Neuron-revue]. — 2008. — № 6. — S.1—12.
  3. *Shmidt, T.E.* Rasseyannyi skleroz [Multiple Sclerosis] / T.E. Schmidt, N.N. Yahno. — M., 2012. — 271 s.
  4. *Cadavid, D.* Clinical cosequences of MRI activity in treatyd multiple sclerosis / D. Cadavid, S. Kim, B. Peng // *MS Journal*. — 2011. — Vol. 17, № 1. — P.32—42.
  5. *Compston, A.* Multiple sclerosis / A. Compston, A. Coles // *Lancet*. — 2008. — № 372. — P.1502—1517.
  6. *Dobson, R.* An under-studied source of biomarkers in Multiple Sclerosis / R. Dobson // *MS and related disorders*. — 2012. — Vol. 1. — P.76—80.
  7. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis / M. Filippi, M.A. Rocca, D.L. Arnold [et al.] // *Eur. J. Neurol*. — 2006. — № 16. — P.448—456.
  8. *Fisniku, L.* Disability and T2 MRI lesins: a 20-year follow-up of patient with relapse onset of multiple sclerosis / L. Fisniku, M.A. Rocca, J. Comi // *Brain*. — 2008. — № 131. — P.808—817.
  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(sup. I4). — P.22—29.
  10. *Miller, A.* Translation toards personalized medicine in Multiple Sclerosis / A. Miller, N. Aidan, N. Tzunz-Henig // *J. of the Neurolog. Sciences*. — 2012. — Vol. 274. — P.68—75.
  11. Reproducibility over a 1-month period of 1H-MR spectroscopic imaging NAA/Cr ratios in clinically stabile multiple sclerosis patients / J.P. Mostert, Y. Blauw, M.W. Koch [et al.] // *Eur. Radiol*. — 2008. — Vol. 18(8). — P.1736—1740.
  12. *Narayana, P.A.* Magnetic Resonance Spectroscopy in the Monitoring of Multiple Sclerosis / P.A. Narayana // *J. Neuroimaging*. — 2005. — Vol. 15(sup. I4). — P.46—57.
  13. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / C.H. Polman, S.C. Reingold, B. Banwell [et al.] // *Ann. Neurol*. — 2011. — Vol. 69. — P.292—302.
  14. *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.
  15. H-MR spectroscopy of the brain in multiple sclerosis subtypes with analysis of the metabolite concentrations in gray and white matter: initial findings / P.E. Sijens, J.P. Mostert, M. Oudkerk [et al.] // *Eur. Radiol*. — 2006. — Vol. 16(2). — P.489—495.
  16. Interferon- $\gamma$  induces microglial-activation-induced cell death: A hypothetical mechanism of relapse and remission in multiple sclerosis / H. Takeuchi J. Wang, J. Kawanokuchi [et al.] // *Neurobiology Disease*. — 2006. — Vol. 22. — P.33—39.
  17. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes / M. Tintoré, A. Rovira, J. Río [et al.] // *Neurology*. — 2006. — Vol. 67(6). — P.968—972
  18. *Ziemsenn, T.* A new era in multiple sclerosis: new consideration for therapeutic approaches / T. Ziemsenn, M. Tintore // Elsevier. — 2010. — 94 p.

© А.М. Михайловский, С.А. Чуркин, 2015

УДК 616.24-002-091:616.98:578.828HIV

## ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗА И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ПО ДАННЫМ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**АЛЕКСЕЙ МОДЕСТОВИЧ МИХАЙЛОВСКИЙ**, канд. мед. наук, зав. патолого-анатомическим отделением ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер», ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет», Оренбург, Россия, тел. 8-922-627-75-22, e-mail: michailovsky2007@yandex.ru

**СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ ЧУРКИН**, канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Оренбург, Россия, тел. 8 (3532) 32-74-54, e-mail: oob05@mail.ru

**Реферат.** Цель исследования — анализ патоморфологических проявлений сочетанной патологии — пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii* и прогрессирующего туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. **Материал и методы.** Проведено патолого-анатомическое исследование 6 пациентов с наличием генерализованных форм туберкулеза, ВИЧ-инфекции и пневмоцистной пневмонии. Группу исследованных больных составляли 4 мужчин и 2 женщины в возрастном промежутке от 20 до 37 лет, с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (4Б, 4В стадии) с уровнем CD<sub>4</sub> Т-лимфоцитов менее 200 кл/мкл. **Результаты и их обсуждение.** Наличие распространенных генерализованных форм туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией не исключает наличие других инфекционных заболеваний, которые иногда выходят на первый план в генезе смерти. **Заключение.** Выявлено, что у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции может выявляться сочетание множественных инфекционных заболеваний, которые иногда выходят на первый план в генезе смерти. Это указывает на необходимость про-