

УДК 616.832-004.2-072

## ЛИКВОРНЫЙ УРОВЕНЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ БИОМАРКЕР ЧАСТОТЫ ОБОСТРЕНИЙ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Смагина И.В., Ельчанинова С.А., Палащенко А.С., Переверзева О.В.

*В исследовании с участием 60 больных ремиттирующим рассеянным склерозом (инвалидизация  $3,5 \pm 1,6$  балла Expanded Disability Status Scale, EDSS) установлено, что относительный риск обострения в течение ближайших трех лет ассоциирован с ликворным уровнем фактора некроза опухоли альфа в периоде обострения заболевания. Относительный риск быстрого прогрессирования неврологического дефицита (более 0,75 балла EDSS в год) не ассоциирован с плеоцитозом, концентрацией белка или фактора некроза опухоли альфа в ликворе.*

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, ликвор, фактор некроза опухоли альфа.

*In a study involving 60 patients with remitting multiple sclerosis (disability  $3.5 \pm 1.6$  points for Expanded Disability Status Scale, EDSS) it has been found that the relative risk of exacerbation over the next three years is associated with the liquor level of tumor necrosis factor alpha in the period of the disease exacerbation. The relative risk of rapid progression of neurological deficits (over 0.75 EDSS per year) is not associated with pleocytosis, protein concentration, or tumor necrosis factor alpha in the liquor.*

**Key words:** multiple sclerosis, liquor, tumor necrosis factor alpha.

Все большую социально-экономическую значимость приобретает проблема раскрытия механизмов перехода обратимых повреждений центральной нервной системы (ЦНС) в необратимые и их прогрессирования при рассеянном склерозе (РС) – мультифакторном хроническом демиелинизирующем заболевании ЦНС, для которого характерно прогрессирование неврологического дефицита и инвалидизация преимущественно в трудоспособном возрасте (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2016; Бойко А.Н., Гусев Е.И., 2017; Montalban X., Gold R. et al. 2018). Это обусловлено ростом заболеваемости РС во всем мире и актуальностью разработки подходов к рациональному применению иммуномодулирующих препаратов, которые на ранних этапах РС могут предупреждать обострение и замедлять развитие инвалидизации (Малкова, Н.А., Иерусалимский А.П., 2006; Столяров, И.Д., Бойко А.Н., 2008; Бойко А.Н., Гусев Е.И., 2017; Olsson T., Barcellos L.F., Alfredsson L., 2017; Montalban X., Gold R. et al. 2018).

Согласно современным представлениям, основу патогенеза РС составляют иммунное воспаление в ЦНС с демиелинизацией аксонов в период обострения и частичной их ремиелинизацией в ремиссию, а также апоптоз олигодендроцитов, ведущий к гибели аксонов и необратимым нарушениям проведения нервных импульсов (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2016). При наиболее распространенном ремиттирующем типе течения РС в первые годы заболевания преобладает иммунное воспаление с чередованием клинических обострений и ремиссий,

часто неполных, в дальнейшем – нейродегенерация с быстрым и необратимым развитием рассеянной неврологической симптоматики (Столяров, И.Д., Бойко А.Н., 2008). Частота обострений и темпы прогрессирования РС широко варьируют. Причины и закономерности этих различий в течении РС не раскрыты, хотя и составляют предмет многочисленных исследований последних лет.

Остается нерешенным вопрос о том, в какой степени выраженность иммунного воспаления в ЦНС определяет динамику накопления необратимых неврологических нарушений. Данные об ассоциации разных типов течения РС с показателями иммунного воспаления противоречивы и получены преимущественно при исследовании крови, а не ликвора больных. Так, у больных ремиттирующим РС в период обострения разными исследователями выявлены разнонаправленные изменения уровня стимулирующих воспалительную реакцию цитокинов – фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), провоспалительных интерлейкинов и других (Baraczka, K., Nékám K., Pozsonyi T. et al., 2014; Brandão, C.O., Ruocco H.H., Farias A.S. et al., 2005). Нет единого мнения о возможности объективизации с помощью лабораторных биомаркеров активности воспаления в ЦНС при РС (Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2011).

Все вышеизложенное определило цель исследования: оценить прогностическое значение ликворного уровня TNF- $\alpha$  в отношении частоты обострений и прогрессирования неврологических нарушений при РС.

**Материалы и методы**

В исследовании приняли участие 60 больных РС. Критериями включения в группу были: ремиттирующий тип течения РС; длительность заболевания не менее 5 лет; инвалидизация не более 6,5 балла по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale,

EDSS) (McDonald, W.I., 2000). Критерии исключения: предшествующие включению в исследование прием препаратов, изменяющих течение РС, другие аутоиммунные заболевания. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

*Характеристика группы больных рассеянным склерозом, включенных в исследование (n=60)*

Показатель	
Возраст, годы (M ± SD)	37,3 ± 10,4
Мужчины : женщины, абс. число	18 : 42
Возраст дебюта, годы (M ± SD)	28,8 ± 8,9
Инвалидизация по EDSS, баллы (M ± SD)	3,5 ± 1,6
Скорость прогрессирования, баллов/год (M ± SD)	0,57 ± 0,19
Длительность заболевания, годы (M ± SD)	7,2 ± 1,4
Длительность первой ремиссии, месяцы (M ± SD)	37,8 ± 23,4

Больных включали в исследование в стадии обострения РС. Ликвор забирали до начала лечения. В период обострения проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном (курсовая доза 3,0-5,0 гр.). Повторное исследование ликвора проводили в период ремиссии, не ранее трех месяцев после завершения курса терапии обострения.

Связь ликворных показателей с частотой обострений оценивали в трехлетнем проспективном наблюдении больных, со скоростью развития неврологических нарушений – по результатам ретроспективного анализа.

Диагноз РС ставили по критериям McDonald 2005 г. (Polman, С.Н., Reingold S.C., Edan G.et al., 2005). Магнитно-резонансную томографию проводили на томографе Impact (Siemens-Magnetom, Япония) с напряженностью магнитного поля 1Т с использованием T1- и T2-изображений, а также режима TIRM. Для контрастирования вводили Гадовист (Bayer Schering Pharma, ФРГ) в стандартной дозе 0,1-0,3 ммоль/кг массы тела.

Скорость прогрессирования РС рассчитывали по отношению EDSS на момент обследования к длительности болезни и расценивали как медленную при увеличении EDSS ≤ 0,25 балла/год, среднюю при увеличении EDSS в диапазоне 0,25-0,75 балла/год, высокую при нарастании EDSS > 0,75 балла/год (Малкова, Н.А., Иерусалимский А.П., 2006).

Ликвор забирали при люмбальной пункции. Общий клинический анализ ликвора проводили стандартными методами (Миронова И.И., Романова А.А., Долгов В.В., 2005). Концентрацию фактора TNF-α измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов Bender Medsystems (Австрия). Проведение исследований разрешено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский

государственный медицинский университет» Минздрава России.

Статистический анализ данных выполнен в программе Statistica (v. 6.0) методами оценки корреляций (коэффициент Спирмена), сравнения парных наблюдений – по критерию Ньюмена-Кейлса. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с использованием логистического регрессионного анализа. Клиническую информативность тестов (оперативные характеристики) рассчитывали методом ROC-анализа (receiver operating characteristic analysis) в программе JMP (v. 5.1). Для количественных переменных результаты представлены в виде выборочного среднего (M) с указанием стандартного отклонения (±SD), в ряде случаев – 95% доверительного интервала (ДИ). Для всех использованных статистических критериев принят критический уровень значимости p < 0,05.

**Результаты и обсуждение**

Установлено, что в период обострения РС в спинно-мозговой жидкости больных плеоцитоз был слабо выражен и практически отсутствовал в период ремиссии РС. Доля лимфоцитов в лейкограмме ликвора варьировала от 58 до 100%. Концентрация белка была невысокой и значимо не изменялась при эксацербации заболевания (табл. 2).

При обострении по сравнению с периодом ремиссии была повышена в 5,2 раза концентрация TNF-α (см. табл. 2). Это соответствует представлениям об активации воспаления в ЦНС при обострении РС (Hohlfeld, R., Kerschensteiner M., Meinl E., 2007).

Обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем TNF-α и количеством обострений за три года (r<sub>s</sub>=0,583, p=0,041). По результатам логистического регрессионно-

го анализа из всех исследованных показателей воспаления только TNF-α значимо ассоциирован с повышенным риском обострений РС в ближайшие три года, тогда как в качестве

прогностического маркера быстрого прогрессирования РС не может рассматриваться ни один из исследованных показателей (табл. 3).

Таблица 2

*Ликворные показатели воспаления у больных рассеянным склерозом в период обострения и ремиссии*

Показатель	Обострение (n=60)	Ремиссия (n=58)	Уровень значимости, p
Плеоцитоз, млн клеток/л Норма: 0-5 млн клеток/л	11,3 ± 1,8	1,8 ± 0,2	0,012
Белок, мг/л Норма: менее 450 мг/л	356 ± 187	352 ± 131	0,739
TNF-α, пг/мл	21,8 ± 5,2	4,2 ± 3,1	0,031

Таблица 3

*Относительный риск высокой скорости прогрессирования и обострения рассеянного склероза в зависимости от уровня в ликворе показателей воспаления в период обострения\**

Показатель	Медиана	Отношение шансов, среднее значение (ДИ)	Уровень значимости, p
<b>Риск обострений рассеянного склероза</b>			
Плеоцитоз, млн клеток/л	10,9	0,89 (0,37-2,11)	0,535
Белок, мг/л	353	0,73 (0,31-1,39)	0,345
TNFα, пг/мл	22,3	3,05 (1,91-6,88)	0,023
<b>Риск высокой скорости прогрессирования рассеянного склероза</b>			
Плеоцитоз, млн клеток/л	10,9	1,17 (0,47-2,91)	0,633
Белок, мг/л	353	0,84 (0,32-2,20)	0,724
TNF-α, пг/мл	22,3	1,95 (0,9-2,58)	0,082

Примечание: \* – в качестве порогового уровня использована медиана.

Общепринятым методом оценки клинической информативности диагностических и прогностических тестов – ROC-анализом (receiver operating characteristic analysis) – установлено, что ликворный уровень TNF-α более 23 пг/мл как показатель вероятности обострения РС в ближайшие три года имел приемлемую для практического использования чувствительность (72,2; ДИ 46,5-90,3) и специфичность (77,8; ДИ 52,4-93,6) при площади под ROC-кривой 0,80 (ДИ 0,65-0,96).

Результаты исследования позволяют заключить, что концентрация в ликворе TNF-α в период обострения перспективна для дальнейшего изучения в качестве прогностического биомаркера обострения ремиттирующего РС.

### Список литературы

1. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. Москва: МЕДпресс-информ; 2016.
2. Бойко А.Н., Гусев Е.И. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. Журнал неврологии

и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(S2): 92-106.

3. Montalban X., Gold R. et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. European Journal of Neurology and Multiple Sclerosis. 2018.

4. Малкова Н.А., Иерусалимский А.П. Рассеянный склероз. Новосибирск; 2006.

5. Столяров И.Д., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. Диагностика, лечение, специалисты. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2008.

6. Olsson T., Barcellos L.F., Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2017;13(1):25-36.

7. Baraczka K., Nékám K., Pozsonyi T. et al. Investigation of cytokine (tumor necrosis factor-α, interleukin-6, interleukin-10) concentrations in the cerebrospinal fluid of female patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Eur J Neurol. 2004; 11:37-42.

8. Brandão C.O., Ruocco H.H., Farias A.S. et al. Cytokines and intrathecal IgG synthesis in multiple sclerosis patients during clinical remission. Arq Neuro-Psiquiatr. 2005; 63(4): 914-919.

9. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. Клиническое руководство. М.: Реал Тайм; 2011.

10. McDonald W.I. Relapse, Remission, and Progression in Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2000; 343(20):1486-1487.

11. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol. 2005; 58(6): 840-846.

12. Миронова И.И., Романова А.А., Долгов В.В. Общеклинические исследования: моча, кал, ликвор, эякулят. М.: РМАПО; 2005.

13. Hohlfeld R., Kerschensteiner M., Meinl E. Dual role of inflammation in CNS disease. Neurology. 2007; 68:58-63.

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Смагина Инна Вадимовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656000, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.

Тел.: (3852) 689702.

E-mail: siv7000@yandex.ru

#### Информация об авторах

Ельчанинова Светлана Александровна, д.м.н., профессор, профессор кафедры общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.

Тел.: (3852) 566938.

E-mail: bcagmu@gmail.com

Палащенко Анна Сергеевна, аспирант кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656000, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.

Тел.: (3852) 689702.

E-mail: siv7000@yandex.ru

Переверзева Ольга Васильевна, аспирант кафедры общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.

Тел.: (3852) 566938.

E-mail: bcagmu@gmail.com