

НЕВРОЛОГІЯ

УДК 576.385.342:616.832-004.2-07-084

*О.А. Наконечная, Н.В. Ярмыш, А.А. Боярский**Харьковский национальный медицинский университет***СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**

Диагностика рассеянного склероза остается достаточно непростой задачей несмотря на достижения современной науки в вопросах этиологии и патогенеза данной патологии. Особенно остро стоит вопрос о раннем выявлении и профилактике данного заболевания. Проблема заключается не только в изменчивости клинических проявлений, но и в отсутствии специфических тестов для диагностики рассеянного склероза.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, демиелинизация, аутоиммунные заболевания, диагностика.*

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое характеризуется разрушением миелина и образованием бляшек в белом веществе головного и спинного мозга [1]. Обычно к тому времени, когда человек замечает первые симптомы заболевания, уже происходят необратимые повреждения нервных волокон, приводящие к тяжелым последствиям.

Данное заболевание представляет собой серьезную медико-социальную проблему, так как поражает и приводит к ранней инвалидизации молодых трудоспособных людей. Среди населения, проживающего в разных регионах мира, заболеваемость РС неодинакова [2]. Выделяют зоны высокого (более 50 случаев на 100 000 населения), среднего (от 10 до 50 случаев на 100 000 населения) и низкого уровня (менее 10 случаев на 100 000 населения) заболеваемости РС. Среди населения северной и центральной части Европы, северных районов США, юга Канады, Австралии и Новой Зеландии данное заболевание широко распространено. В то же время в популяциях некоторых народов до сих пор не встречались случаи заболевания РС, в частности, в популяциях эскимосов и других

представителей малых народов Севера [3]. Риск развития РС в молодом возрасте у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин. Но после 40 лет соотношение полов среди больных с РС выравнивается. Период наиболее высокого риска развития заболевания приходится на возраст 10–50 лет, хотя сообщалось о случаях РС среди детей младшего возраста и пожилых лиц [3]. После 60 лет РС развивается редко, и в некоторых клинических сериях эти случаи составляют менее 1 % от общего числа случаев болезни.

Среди наиболее вероятных внешних факторов, участвующих в запуске иммунопатологического процесса, традиционно называются различные инфекции, интоксикации и особенности диеты. Среди инфекционных факторов наиболее активно сейчас изучается роль вируса Эпштейна–Барр, вирусов группы герпес и ретровирусов [4]. В последнее время также активно обсуждается роль солнечного света (инсоляции) как основного внешнего фактора в связи с особенностями географического распространения РС, связанного с этим дефицита витамина Д, курения как фактора риска развития и более тяжелого течения РС, а также экологических характеристик зон проживания пациентов.

© О.А. Наконечная, Н.В. Ярмыш, А.А. Боярский, 2015

РС с его детально изученными клиническими проявлениями и изменчивым течением остается заболеванием с неизвестной этиологией, сложной совокупностью не до конца изученных патогенетических механизмов, ограниченными возможностями успешной терапии [5]. Известно, что успех лечения РС зависит от стадии выявления заболевания: продемонстрирована прямая зависимость между выявленной стадией и исходом лекарственной терапии.

Целью настоящего обзора научной литературы является анализ современных и наиболее перспективных патофизиологических и биохимических методов для ранней диагностики и профилактики РС.

Для врача при диагностике РС изначально важен сбор анамнеза болезни: наличие головокружения, непроизвольное сокращение мышц конечностей, онемение, покалывание и болевые симптомы в них, повышение чувствительности к теплу, тремор, атаксия, проблемы со зрением (двоение, изменение восприятия цветов и др.), заикание, невнятность речи, снижение памяти, трудности познавательной деятельности, усталость и депрессия.

Кроме того, в настоящее время используются следующие методы диагностики РС.

Электрмиография вызванных потенциалов основана на том, что при РС вследствие демиелинизации происходит замедление проведения нервных импульсов. Лишенный миелиновой оболочки с высоким сопротивлением и низкой проводимостью, аксон не в состоянии донести достаточный электрический разряд, чтобы вызвать деполяризацию мембраны в области перехвата Ранвье [6]. Нарушение быстрого сальтаторного проведения от одного узла к другому приводит к снижению скорости и блоку проведения импульса. Клинически это лучше всего выявляется при исследовании зрительных нервов и хиазмы. Скорость проведения регистрируется специальной аппаратурой и подвергается компьютерной обработке. На основании полученных данных устанавливают процент снижения скорости проведения нервных импульсов, что лишь косвенно свидетельствует о демиелинизирующей патологии.

Различают три основных типа электромиографии вызванных потенциалов:

- Исследование зрительных вызванных потенциалов включает регистрацию потенциалов зрительного нерва и зрительного центра головного мозга, возникающих в ответ на зрительные стимулы. Измеряется затылочный сигнал (P100) с помощью поверхностно расположенных ЭЭГ-электродов в ответ на изменение зрительной стимуляции. Увеличение латенции P100 происходит вследствие демиелинизации и воспаления зрительных путей при остром неврите зрительного нерва. Примерно у 85 % больных РС по результатам этого теста выявляют различные нарушения передачи импульсов по зрительному тракту. Этот метод исследования является наиболее информативным при диагностике РС.

- Исследование соматосенсорных вызванных потенциалов заключается в изучении ответов спинного и головного мозга на электрическую стимуляцию периферических нервов. Нарушения по результатам этого теста выявляют примерно у 77 % больных РС.

- Слуховые вызванные потенциалы изучают, исследуя потенциалы слухового нерва и акустических структур головного мозга в ответ на слуховые стимулы. Аномальные результаты этого теста выявляют примерно у 67 % людей, больных РС.

В настоящее время одним из наиболее информативных инструментальных методов диагностики РС является *магнитно-резонансная томография* (МРТ). Метод позволяет с высокой эффективностью визуализировать патологические очаги в ЦНС [7]. Однозначно поставить диагноз, отличить ряд патологических состояний, имеющих подобную с РС клинику, помогают систематизированные томографические признаки: изображения в режимах T1, T2, протонной плотности, FLAIR, с контрастированием гадолинием.

Типичная локализация очагов демиелинизации в головном мозге представлена перивентрикулярными зонами, чаще между хвостатым и мозолистым телом, в зонах, прилегающих к верхнелатеральному углу боковых желудочков, височных долях, а также в стволе головного мозга и мозжечке. В спинном мозге очаги обычно продолговатой формы и расположены вдоль оси спинного мозга, достигая в размере 2,0 см. Общее количество очагов значительно варьирует у отдельных индивидуумов.

Использование МРТ в T1- и T2-режимах помогает визуализировать эти очаги и позволяет определить диссеминацию процесса. На T1-взвешенных изображениях очаги демиелинизации выглядят темнее нормального белого вещества («черные дыры»). Это хронические очаги, отражающие потерю аксонов. Целостность гематоэнцефалического барьера можно оценить с помощью контрастирующего вещества – гадолиний-диэтилтриамина-пентаацетата (Гд-ДПТА) – парамагнетика, увеличивающего время релаксации T1 окружающих мобильных протонов воды, благодаря чему очаги на T1-взвешенных изображениях выглядят более яркими. Проницаемость гематоэнцефалического барьера связана с наличием везикул внутри эндотелиальных клеток, которые содержат гадолиний [8]. В T2-режиме бляшки выглядят ярко-белыми. В этом режиме более информативна оценка объема очага. Для выявления очагов целесообразно проводить как сагиттальные, так и аксиальные срезы. Наиболее показательным является парасагиттальное сканирование на уровне боковых желудочков [2].

У больных РС между изменениями на МРТ и вариантами клинического течения болезни выявлены следующие закономерности:

- При дебюте заболевания имеется, как правило, хотя бы 1 крупный очаг (1,5–2 см) с нечеткими контурами. В среднем размер очагов составляет 0,5–0,8 см. Прослеживается отчетливая тенденция к слиянию. Бляшки имеют овальную или округлую форму и ориентированы параллельно субэпендимальным венам. МРТ-контроль в динамике показывает обратимость острой демиелинизации.

- При ремиттирующем течении РС (до 1 года) выявляется большое количество очагов и наличие одного крупного очага (до 2,5 см).

- При первично-прогрессирующем течении РС наблюдается небольшое количество очагов, преимущественно субэпендимальной локализации в области рогов желудочков.

- При вторично-прогрессирующем течении РС изначальные изменения идентичны первично-прогрессирующему течению, но в дальнейшем появляются хронические перивентрикулярные сливные очаги.

Оценка неврологического статуса включает проверку функционирования черепно-

мозговых нервов, мозжечка, двигательной системы, координации, рефлексов. Обследование позволяет найти симптомы поражения нервной системы, установить неврологические синдромы, что дает возможность определить неврологический статус и назначить при необходимости дополнительное обследование в целях выявления скрытых и клинически не проявляющихся очагов демиелинизации [7, 8]. При РС часто проявляется рассеянность во времени и в пространстве: поражены две или более изолированных друг от друга анатомических области.

Кроме того, необходимо проводить исследование иммунопатогенеза РС. Гистопатологические изменения на ранней стадии развития очага демиелинизации убедительно свидетельствуют о ключевой роли Т-лимфоцитов. Т-хелперы (CD4-лимфоциты) выявляются в очаге на ранней стадии и, возможно, инициируют воспалительный каскад. Супрессорные/цитотоксические Т-клетки (CD8-лимфоциты) обнаруживаются по периметру очага и в периваскулярных пространствах и могут оказывать контррегуляторный эффект на провоспалительные процессы. В спинномозговой жидкости при РС отмечается умеренный плеоцитоз (не более 50 кл./мкл), представленный лимфоцитами, активированными В-клетками и плазматическими клетками [2].

В настоящее время проводят следующие исследования иммунологического состояния организма больных с РС:

1. Иммунофлюоресцентное определение субпопуляций Т- и В-лимфоцитов с помощью наборов моноклональных антител (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, CD25⁺ и др.) [9, 10]. При РС выделяют следующие подтипы лимфоцитов: > 80 % CD3⁺; соотношение CD4⁺/CD8⁺ составляет 2:1 и 16–18 % В-лимфоцитов.

2. Исследование на антинуклеарные антитела с экстрагированными нуклеарными антигенами (rho, Ia, mp), на антитела к кардиолипину, антиборрелиозные антитела, уровень ангиотензинпревращающего фермента и витамина B₁₂; оценка пролиферации лимфоцитов: спонтанной и под действием Т- и В-клеточных митогенов (ФГА, Кон-А, PWM) и основного белка миелина, составляющего до 30 % структурных белков миелина ЦНС (реакция бласттрансформации лимфоцитов).

3. Определение чувствительности к нейроспецифическим антигенам иммунокомпетентных клеток – основному белку миелина, белку S-100, антигену нейрональных мембран, галактоцереброзидам и др. (реакция торможения адгезии лейкоцитов); определение кислородзависимой бактерицидности фагоцитирующих клеток периферической крови в тесте по восстановлению нитросинего тетразолия (НСТ-тест).

4. Определение количества иммуноглобулинов классов А, G, М методом радиальной иммунодиффузии в геле. Кроме увеличения продукции иммуноглобулина G в спинномозговой жидкости при РС наблюдается изменение клональности иммунного ответа, что приводит к синтезу олигоклонального иммуноглобулина. По мере хронизации воспаления преимущественно накапливаются только те клоны В-клеток, которые имеют наибольшее родство к антигенам (олигоклональный иммунный ответ), что отражает сужение спектра иммунных ответов с увеличением аффинности иммуноглобулинов при персистенции антигена [11, 12]. Так, у пациентов с РС кроме увеличенного содержания (у 85–90% больных) иммуноглобулин G (IgG) претерпевает следующие изменения:

- увеличение индекса IgG ($> 0,7$);
- увеличение скорости синтеза IgG ($> 3,3$ мг/сут);
- определение олигоклональных IgG-антител;
- увеличение соотношения каппа-/лямбда-легких цепей и свободных каппа-легких цепей [13].

5. Определение уровня 25(OH)D₃ – один из перспективных методов диагностики РС. Гиповитаминоз по витамину D₃ предполагается как один из компонентов мультифакториальной этиологии РС. Недавно была показана новая роль этого витамина в иммунорегуляции. Имеются данные о корреляционной взаимосвязи между уровнем витамина D₃ в плазме крови и степенью тяжести заболевания. Повышение концентрации 25(OH)D₃ ассоциируется со снижением риска новых очагов поражения на МРТ. В последние годы высказана гипотеза, что нарушения в обмене витамина D₃, а также витамина А и мелатонина повышают риск развития РС при избытке или недостатке солнечного света в опре-

деленном возрасте, что влияет на поддержание толерантности к аутоантигенам [14].

6. Исследование спектра цитокинов, продуцируемых определенными подтипами эффекторных клеток. В частности, в образцах мозга больных РС обнаружены отсутствующие в норме или при других неврологических заболеваниях невоспалительного характера клеточно-ассоциированные формы фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- α) и интерлейкина-1 (ИЛ-1). Продукция ИЛ-1 была зарегистрирована в большинстве очагов и в гистологически неизменной паренхиме мозга больных РС, но наиболее активная продукция этого цитокина отмечена именно в активных очагах. При РС не выявляется отчетливого повышения содержания ИЛ-1 в сыворотке и ликворе, но наблюдается повышение спонтанной и митоген-стимулированной продукции ИЛ-1 клетками крови и ликвора, чаще при активном течении заболевания. При активном РС происходит повышение продукции ИЛ-6 и ИЛ-1, что является признаком активации моноцитов и может приводить к повышению продукции патогенных антител. Механизмы участия ИЛ-6 в патогенезе РС могут быть связаны с характерными для этого заболевания признаками поликлональной активации В-системы иммунитета. ИЛ-6 влияет на дифференцировку нейронов, усиливает продукцию фактора роста нервов и ремиелинизацию [2].

7. Определение уровня антител к *Acinetobacter* (пять штаммов), синегнойной палочке, кишечной палочке, основному белку миелина и белкам нейрофиламентов. В одном из исследований показано, что у пациентов с РС были увеличены уровни антител против всех тестируемых штаммов *Acinetobacter*, а также антител против *P. aeruginosa*, основного белка миелина и нейрофиламентов, но отсутствовали изменения уровней антител к *E. coli* по сравнению с контролем. Авторы предлагают использовать индекс антител миелин-*Acinetobacter*-нейрофиламент для диагностики РС [14].

8. Исследование генетических маркеров. Данные популяционных, генеалогических и близнецовых исследований, а также изучения приемных детей указывают на наследственную предрасположенность к РС. Для родных братьев и сестер больного вероятность этого

заболевания в течение жизни составляет 2–5 %, а для родителей и детей она несколько ниже. Роль наследственности наиболее убедительно доказывается в близнецовых исследованиях: для однояйцевых близнецов конкордантность составляет 25–30 %, а для двуяйцевых – 2–5 % [15].

Для идентификации возможных генов РС проводились многоцентровые исследования, в ходе которых был осуществлен скрининг почти 90 % генома человека, но генетические маркеры заболевания обнаружить не удалось. Выяснено, что предрасположенность к РС имеет полигенную природу, определяющую не только гетерогенность заболевания, но и особенности его течения, формируя разнообразие клинических форм заболевания. Болезнь возникает вследствие независимого действия либо взаимодействия аллельных вариантов множества генов (в первую очередь, входящих в систему главного комплекса гистосовместимости (HLA)), каждый из которых вносит небольшой вклад в развитие заболевания.

Согласно одной из наиболее обоснованных теорий патогенеза РС, ведущую роль в разрушении миелина играет воспалительный процесс, связанный с аутоиммунными реакциями. В связи с этим большинство генетических исследований направлены на поиск ассоциаций между РС и полиморфными аллелями генов-кандидатов, которые регулируют иммунный ответ либо продукцию миелина. Результаты полного геномного сканирования с использованием более 300 маркеров свидетельствуют о существовании по крайней мере нескольких генов, расположенных на 14 хромосомах. К ним относятся гены системы HLA, гены цитокинов и их рецепторов, гены иммуноглобулинов и белков системы комплемента, гены Т-клеточного рецептора и компонентов миелиновой оболочки аксона [16]. Области сцепления с РС обнаружены на большинстве хромосом (за исключением хромосом 21 и Y), но в разных этнических группах они не совпадают. Генами, для которых более чем в двух незави-

симых исследованиях найдены ассоциации с РС, были гены специфического адаптерного белка Т-клеток (SH2D2A); рецептора протеинтирозинфосфатазы типа С (CD45) (PTPRC); интерлейкина-10 (IL-10); антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA); остеопонтина (секретируемого фосфопротеина 1, OPN); интерлейкина-2 (IL-2); альфа-цепи рецептора интерлейкина-7 (IL-7RA); рецептора интерлейкина-4 (IL-4); ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI1); β-цепи Т-клеточного рецептора (TCRB); альфа-цепи рецептора интерлейкина-2 (IL-2RA; CD25); разобщающего белка 2 (UCP2); рецептора витамина D (VDR); трансактиватора МНС класса II (СИТА; МНС2ТА); основного белка миелина (MBP); аполипопротеина Е (АРОЕ) и др.

Известно, что некоторые аллели системы HLA сопряжены с более высоким риском РС, особенно гаплотип HLA-DR2 (подтип Drw15). Риск заболеть РС у белых европейцев и североамериканцев, несущих аллель DR2, в 4 раза выше, чем в среднем по популяции. У европеоидов от 20 до 60 % пациентов с РС являются носителями аллеля HLA-DRB1*1501. Возможно, что аллель HLA-DRB1*15 определяет большую вероятность передачи РС последующим поколениям, т. е. появление новых семейных случаев [15].

В одном из перспективных исследований двадцати 19-летних жителей Израиля провели анализ экспрессии более 12 тысяч генных транскриптов. У 9 из них, у которых позже развился РС, выявили особый характер экспрессии генов в клетках крови. Предложенные ранние биологические маркеры можно использовать для диагностики РС примерно за 9 лет до появления первых симптомов заболевания.

Таким образом, нами рассмотрены наиболее актуальные и перспективные методы ранней диагностики РС. Постановка данного диагноза является непростой задачей, к которой необходимо подходить комплексно, используя все известные методы диагностики и одновременно продолжая поиск новых маркеров РС.

Список литературы

1. *Kesselring J. Multiple sclerosis / J. Kesselring.* – Cambridge University Press, 1997. – 214 p.
2. Некоторые современные методы диагностики и патогенетической терапии рассеянного склероза / И. Д. Столяров, Г. Н. Бисага, М. В. Вотинцева [и др.] // Неврологический вестник. – 2002. – Т. XXXIV, вып. 1–2. – С. 74–81.

3. Гусев Е. И. Рассеянный склероз / Е. И. Гусев, А. Н. Бойко, И. Д. Столяров. – М. : Реал Тайм, 2009. – 296 с.
4. Волошина Н. П. Влияние инфекционного фактора на состояние гематоэнцефалического барьера у больных рассеянным склерозом / Н. П. Волошина // Український вісник психоневрології. – 2013. – Т. 21, вип. 1 (74). – С. 5–6.
5. Патогенетическое лечение рассеянного склероза: настоящее и будущее / А. Н. Бойко, И. Д. Столяров, Т. В. Сидоренко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – Т. 109, № 7, вып. 2. – С. 90–99.
6. Прахова Л. Н. Структурные и функциональные изменения головного мозга при рассеянном склерозе (механизмы развития, роль и методы оценки с использованием современных методов нейровизуализации) / Л. Н. Прахова, А. Г. Ильвес // Неврологический журнал. – 2009. – Т. 6. – С. 19–23.
7. Атрофические изменения в головном мозге и их связь с неврологическими нарушениями у больных рассеянным склерозом / Л. Н. Прахова, А. Г. Ильвес, А. М. Петров [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – Т. 109, № 7, вып. 2. – С. 32–37.
8. Рассеянный склероз: диагностика, лечение, специалисты / [под ред. И. Д. Столярова, А. Н. Бойко]. – СПб. : ЭЛБИ-СПб., 2008. – 320 с.
9. Buttman M. Treating multiple sclerosis with monoclonal antibodies / M. Buttman, P. Rieckmann // Expert Rev. Neurother. – 2008. – V. 8. – P. 433–455.
10. Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon beta / B. Bielekova, N. Richert, T. Howard [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – V. 101 (23). – P. 8705–8708.
11. Milo R. Multiple sclerosis / R. Milo, A. Miller // Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases. – Humana Press, 2008. – P. 401–406.
12. Шмидт Т. Е. Рассеянный склероз / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно. – М. : МЕДпресс-информ, 2010. – 272 с.
13. Лапин С. В. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний / С. В. Лапин, А. А. Тотолян. – СПб. : Человек, 2010. – 272 с.
14. Vitamin D and disease activity in multiple sclerosis before and during interferon- β treatment / K. I. Loken-Amsrud, T. Holmoy, S. J. Bakke [et al.] // Neurology. – 2012. – V. 79 (3). – P. 267–273.
15. Бикмеева А. М. Изучение молекулярно-генетических основ предрасположенности к рассеянному склерозу: анализ ассоциаций с полиморфными маркерами генов-кандидатов : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук : спец. 03.00.15 «Генетика» / А. М. Бикмеева. – Уфа, 2004. – 24 с.
16. Первые результаты объединенного общероссийского исследования о клинической генетике рассеянного склероза / Е. А. Соколова, Н. А. Малкова, Д. С. Коробко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – № 2, вып. 2. – С. 6–9.

О.А. Наконечна, Н.В. Ярмиш, О.О. Боярский

СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

Діагностика розсіяного склерозу залишається досить непростим завданням незважаючи на досягнення сучасної науки в питаннях етіології і патогенезу даної патології. Особливо гостро стоїть питання про раннє виявлення та профілактику даного захворювання. Проблема полягає не тільки в мінливості клінічних проявів, а й у відсутності специфічних тестів для діагностики розсіяного склерозу.

Ключові слова: розсіяний склероз, демієлінізація, аутоімунні захворювання, діагностик

О.А. Nakonechnaya, N.V. Yarmish, A.A. Boyarskiy

MODERN DIAGNOSIS METHODS OF MULTIPLE SCLEROSIS

Diagnosis of multiple sclerosis remains quite a challenge, despite the achievements of modern science in the etiology and pathogenesis of this disease. Particularly acute problem is early detection and prevention of the disease. The problem lies not only in the variability of clinical manifestations, but in the absence of specific tests for the diagnosis of multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, demyelination, autoimmune diseases, diagnosis.

Поступила 11.02.15