

Анализ возможных предикторов злокачественного течения рассеянного склероза

Спирин Н.Н., Киселева Е.В., Спирина Н.Н.

Ярославский государственный медицинский университет (ЯГМУ)
Россия, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить вероятные лабораторные предикторы злокачественного течения рассеянного склероза.

Материалы и методы. Было выполнено определение антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину, антител к тиреопероксидазе, маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови у больных рассеянным склерозом. Анализировались значения данных показателей в зависимости от особенностей течения демиелинизирующего процесса, выраженности неврологических нарушений, а также изменений по данным магнитно-резонансной томографии в сравниваемых группах.

Результаты. У пациентов, имеющих признаки злокачественного течения рассеянного склероза, наблюдались более высокие титры антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину и антител к тиреопероксидазе. Была выявлена связь фактора фон Виллебранда и матриксной металлопротеиназы-9 со стадией рассеянного склероза. Более высокий уровень матриксной металлопротеиназы-9 был выявлен у больных рассеянным склерозом с признаками активности процесса по данным магнитно-резонансной томографии.

Заключение. На основании представленных результатов в качестве лабораторных предикторов злокачественного течения рассеянного склероза можно рассматривать уровень антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину, антител к тиреопероксидазе, уровень антигена фактора фон Виллебранда, матриксной металлопротеиназы-9, молекулы адгезии sPESAM-1, но требуется анализ данных показателей у большего количества пациентов.

Ключевые слова: рассеянный склероз, злокачественное течение рассеянного склероза, антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину, антитела к тиреопероксидазе, фактор фон Виллебранда.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Ярославского государственного медицинского университета.

Для цитирования: Спирин Н.Н., Киселева Е.В., Спирина Н.Н. Анализ возможных предикторов злокачественного течения рассеянного склероза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 127–135. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-127-135>.

✉ Киселева Екатерина Витальевна, e-mail: natalya.spi7891@yandex.ru.

УДК 616.832-004.2-037-006

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-127-135>

Analysis of probable predictors of aggressive multiple sclerosis

Spirin N.N., Kiseleva E.V., Spirina N.N.

Yaroslavl State Medical University

5, Revolutsionnaya Str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation

ABSTRACT

Objective: to study the probable laboratory predictors of aggressive multiple sclerosis.

Materials and methods. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG), antibodies to thyroperoxidase and markers of endothelial dysfunction in blood serum were determined in patients with multiple sclerosis (MS). These indicators were analyzed for different courses of the demyelinating process, for different severity of neurological disorders, and for various sizes of focal lesions on magnetic resonance images.

Results. In patients with aggressive multiple sclerosis, higher titers of antibodies to both myelin oligodendrocyte glycoprotein and thyroperoxidase were detected. A relationship between von Willebrand factor (vWf) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and the stage of multiple sclerosis was identified. A higher level of matrix metalloproteinase-9 was detected in MS patients with active foci of the disease on magnetic resonance images.

Conclusion. Thus, antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein, antibodies to thyroperoxidase, the levels of von Willebrand factor, matrix metalloproteinase-9 and adhesion molecule sPECAM-1 can be used as laboratory predictors of the malignant course of multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, malignant course of multiple sclerosis, antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein, antibodies to thyroperoxidase, von Willebrand factor.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study approved by the local ethics committee under Yaroslavl State Medical University.

For citation: Spirin N.N., Kiseleva E.V., Spirina N.N. Analysis of probable predictors of aggressive multiple sclerosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 127–135. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-127-135>.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное заболевание, проявляющееся на ранних стадиях воспалением и демиелинизацией в центральной нервной системе. На начальных этапах возникает аутоиммунная атака Т- и В-лимфоцитами тканей центральной нервной системы, что приводит к демиелинизации и раннему аксональному повреждению. Позже к процессам воспаления присоединяются более диффузные процессы нейродегенерации, в основе которых лежат развитие глутаматной эксайтотоксичности, перераспределение ионных каналов и изменение их проницаемости, а также нарушение баланса факторов ремиелинизации. Переход между

воспалением и нейродегенерацией клинически не определяем, вероятно, данные процессы протекают параллельно [1, 2].

Для пациентов с типичным ремиттирующим РС есть несколько стратегий патогенетической терапии. Чаще всего лечение начинают с препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, (ПИТРС) первой линии, затем переключаются на альтернативный препарат первой линии или терапию второй линии. У пациентов с более агрессивным течением РС отмечено быстрое развитие стойких неврологических и когнитивных нарушений, несмотря на проводимую терапию. Алгоритмы ведения таких пациентов отличаются: терапию сразу начинают с препаратов второй линии (натализумаб, кладрибин, алемтузу-

маб) [3]. Выбор тактики лечения при первичной постановке диагноза часто вызывает трудности, требуются дополнительные клинические, магнитно-резонансные, лабораторные маркеры, позволяющие прогнозировать дальнейшее течение заболевания.

В качестве лабораторных предикторов наиболее перспективные результаты показали следующие биомаркеры: в цереброспинальной жидкости – IgM OCBs, C-X-C motif chemokine 13 (CXCL13), Chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1), нейрофиламент легких цепей (NfL), N-acetylaspartate (снижение при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе), в сыворотке крови: МикроРНК miR-223, miR-15b, антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину, антитела к основному белку миелина [4].

Целью нашего исследования был поиск вероятных лабораторных предикторов злокачественного течения рассеянного склероза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Определение антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину. Был проведен анализ титров антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ) у 71 больного (59 женщин и 12 мужчин) с достоверным диагнозом «рассеянный склероз», поставленным по критериям W.I. McDonald, 2005 и 2010 гг. [5, 6]. Средний возраст больных составил $39,9 \pm 11,13$ лет (от 20 до 62 лет). У 52 пациентов (73%) наблюдалось ремиттирующее течение РС, 19 больных (27%) имели вторично-прогрессирующее течение РС. Все пациенты находились в стадии ремиссии или стабилизации. Сформированные группы были сопоставимы по получаемой патогенетической терапии.

На втором этапе анализа больные с ремиттирующим РС были разделены на группы со злокачественным и доброкачественным течением. Злокачественным считалось течение при наличии одного и более критериев, определенных в работе С.А. Rush и соавт. [7]. В группу со злокачественным течением вошел 21 больной, с доброкачественным – 31.

У всех пациентов определялся титр IgG к МОГ 1-125 методом иммуноферментного анализа с использованием набора SensoLyte Quantitative ELISA Kit (AnaSpec, Fremont, США).

Оценка маркеров эндотелиальной дисфункции. В исследование были включены 95 пациентов (63 женщины, 32 мужчин) с достоверным диагнозом «рассеянный склероз» по критериям W.I. McDonald, 2005 и 2010 гг. [5, 6]. Средний возраст составил $35,79 \pm 1,08$ лет от (17 лет до 61 года).

Имели ремиттирующее течение заболевания 77 пациентов (81%), 14 из них (14,7%) на момент исследования находились в стадии обострения заболевания. Пациентов с вторично-прогрессирующим типом течения заболевания было 18 человек (19%), 9 (9,5%) из них на момент исследования находились в стадии прогрессирования. В контрольную группу вошли 28 клинически здоровых добровольцев (18 женщин, 10 мужчин), средний возраст составил $30,2 \pm 2,06$ лет (от 17 до 63 лет).

Всем пациентам и группе контроля методом иммуноферментного анализа выполнено исследование следующих лабораторных показателей: молекулы адгезии (sICAM – 1, sPECAM – 1, sE-selectin, sP-selectin), матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9) с использованием реагентов Bender MedSystems (Bender MedSystems GmbH, Австрия), фактора фон Виллебранда (vWF) с помощью набора фирмы Technoclone GmbH (Австрия).

Определение антител к тиреопероксидазе. Определение антител к тиреопероксидазе (ТПО) выполнялось у 112 пациентов (92 женщины, 20 мужчин) с ремиттирующим РС. Средний возраст больных составил $38,4 \pm 10,11$ (от 18 до 64 лет). Диагноз был установлен по критериям W.I. McDonald, 2005 и 2010 гг. [5, 6]. Кроме антител к ТПО (норма до 30 Ме/мл), у всех пациентов проводилась оценка тиреоидного статуса (определение тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина, свободного тироксина). Все определения выполнены методом иммуноферментного анализа наборами фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия). Все пациенты были проконсультированы эндокринологом.

На основе проведенного обследования были сформированы следующие группы пациентов: 29 больных (24 женщины и 5 мужчин) с аутоиммунной реактивностью (АР) к антигенам щитовидной железы (ЩЖ), в сочетании с эутиреозом, а также группа сравнения, состоящая из 28 больных РС без патологии ЩЖ. Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по гендерному соотношению и получаемой патогенетической терапии.

Для анализа полученных результатов использовалась программа Statistica 10,0. Результаты были представлены с использованием медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$. Для оценки достоверности различий по количественному признаку использовался критерий Манна – Уитни (U), по качественному признаку – точный критерий Фишера. При проведении корреляционного анализа применялся метод Спирмена (R). Критический уровень значимости составлял $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Антитела к МОГ. Выявлена слабая обратная корреляция титров антител к МОГ с длительностью заболевания $R = -0,22$, $p = 0,05$. Кроме того, пациенты при продолжительности заболевания до 5 лет имели достоверно более высокие титры антител к МОГ, чем больные со стажем заболевания более 12 лет (рис. 1).

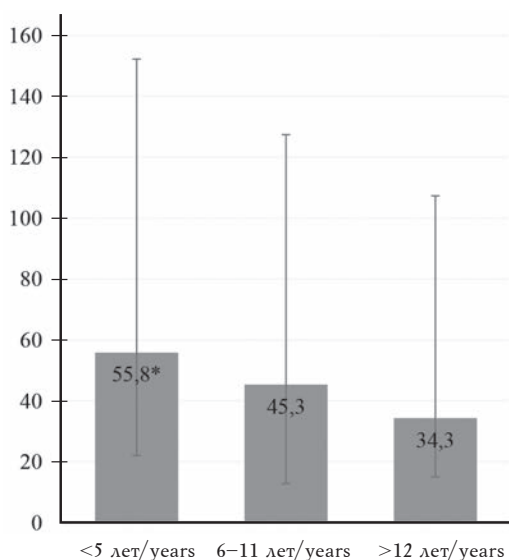


Рис. 1. Титры антител (нг/мг) к миелин-олигодендропроцитному гликопротеину в зависимости от продолжительности рассеянного склероза. * $p < 0,05$
Fig. 1. Titrers of anti-MOG (ng/mg) antibodies and MS duration. * $p < 0,05$

На следующем этапе анализа было выполнено сравнение титров антител к МОГ с различными типами течения РС: ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением, злокачественным и доброкачественным течением (табл. 1).

Пациенты, имеющие отрицательную динамику, или очаги, накапливающие контрастное вещество по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), на фоне терапии ПИТРС (15 человек) имели достоверно более высокий титр антител к МОГ в сравнении с больными без динамики по МРТ (52 пациента) ($U = 255$, $p = 0,04$).

Фактор фон Виллебранда. В группе пациентов с РС уровень фактора фон Виллебранда колебался от 0,5 до 2,2 Ед/мл и составил 1,43 [1,2; 1,7] Ед/мл. В группе контроля этот уровень колебался от 0,6 до 1,3 Ед/мл и составил 0,9 [0,8; 1,1] Ед/мл, что достоверно ниже, чем в группе РС ($p < 0,001$).

Были найдены статистически значимые связи уровня vWf со стадией заболевания (корреляционный анализ $N = 95$, $R = 0,28$, $t(N-2) = 2,81$, $p = 0,006$;

регрессионный анализ $R = 0,23$, $R = 0,05$, $Adj R = 0,05$, $F(1,93) = 5,31$, $p < 0,02$, std error of estimate 0,97; критерий Манна – Уитни, $p < 0,025$).

Таблица 1
Table 1

Титры антител к МОГ при различных типах течения рассеянного склероза, $Me [Q_1; Q_3]$ Titrers of anti-MOG antibodies for various types of multiple sclerosis, $Me [Q_1; Q_3]$	
Тип Типе	Титр антител к МОГ, нг/мл Titer of anti-MOG antibodies, ng/ml
Ремиттирующее течение, $n = 52$, в том числе: Remitting course of MS, $n = 52$,	50,7 [31,5; 85,2], $U = 255$, $p = 0,04$
злокачественное течение, $n = 21$ aggressive course, $n = 21$	69,1 [45,04; 96,44], $U = 239$, $p = 0,05$
доброкачественное течение, $n = 31$ benign course, $n = 31$	44,2 [30,51; 75,66]
Вторично-прогрессирующее течение, $n = 19$ Secondary progressive course, $n = 19$	37,3 [21,2; 45,3]

Примечание. МОГ – миелин-олигодендропроцитный гликопротеин.

Note. MOG – myelin oligodendrocyte glycoprotein

При сравнении групп по стадии заболевания было выявлено достоверное повышение уровня vWf в группах пациентов с обострением (по сравнению с ремиссией, $p = 0,008$) и прогрессированием (по сравнению со стабилизацией, $p = 0,015$) (рис. 2).

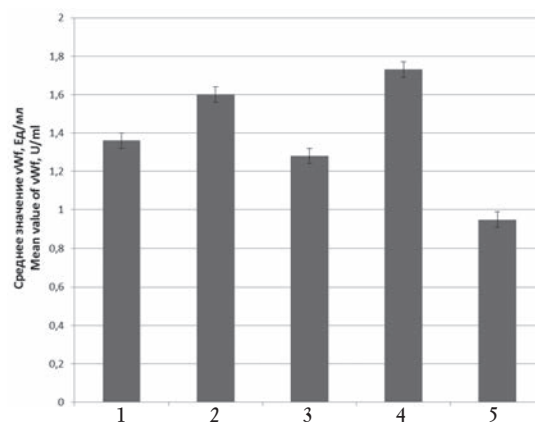


Рис. 2. Фактор фон Виллебранда (vWf) в различных группах обследованных, среднее значение, Ед/мл: 1 – ремиссия, 2 – обострение, 3 – стабилизация, 4 – прогрессирование, 5 – группа контроля

Fig. 2. Von Willebrand factor (vWf) in different groups of patients, v/ml: 1 – remission, 2 – exacerbation, 3 – stabilization, 4 – progression, 5 – control group

Матриксная металлопротеиназа-9. В группе пациентов с РС уровень матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9) колебался от 139,8 до 3164 нг/мл и составил 732,1 [546,2; 1240,0] нг/мл, в то время как в группе контроля этот уровень колебался от 80,1 до 318,2 нг/мл и составил 152,8 [131,94; 268,3] нг/мл, что достоверно ниже, чем в группе РС ($p < 0,001$).

На рис. 3 представлены результаты уровня ММР-9 в различных группах пациентов РС (нг/мл).

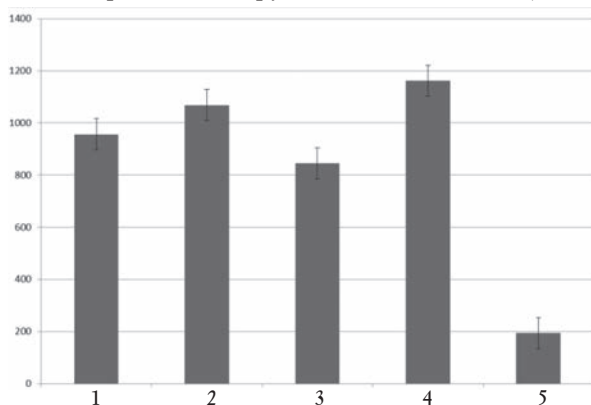


Рис. 3. Уровень матриксной металлопротеиназы-9 и стадия заболевания, нг/мл: 1 – ремиссия, 2 – обострение, 3 – стабилизация, 4 – прогрессирование, 5 – группа контроля

Fig. 3. The level of MMP-9 and the MS stage, ng/ml: 1 – remission, 2 – exacerbation, 3 – stabilization, 4 – progression, 5 – control group

Обнаружены достоверно более высокие уровни ММР-9 в группе пациентов с активными очагами на МРТ – 693,2 [529,8; 1109,01] нг/мл в сравнении с группой без таковых 619,3 [424,4; 664,01] нг/мл, $p = 0,0015$ (рис. 4).

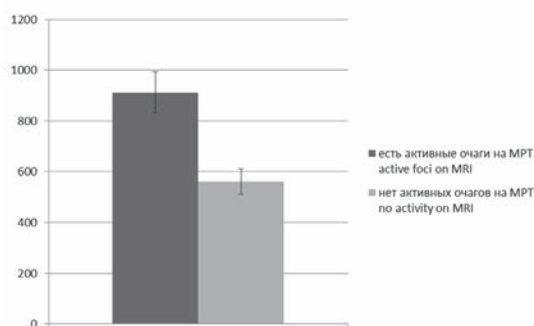


Рис. 4. Уровень матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9) в зависимости от наличия активных очагов, нг/мл

Fig. 4. The level of MMP-9 and active foci on MRI, ng/ml

При использовании регрессионного анализа выявлена достоверная связь высоких уровней ММР-9 с увеличением количества активных очагов по данным МРТ ($R = 0,63$; $p < 0,0002$) (рис. 5).

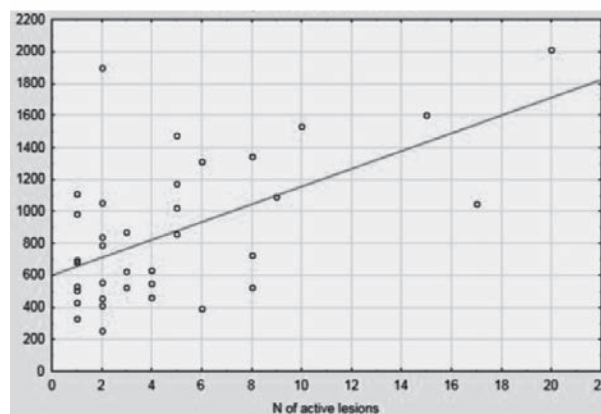


Рис. 5. Линейная регрессия, отражающая связь количества активных очагов с уровнем матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9), нг/мл

Fig. 5. Linear regression which reflects the correlation between the number of active foci and the level of MMP-9, ng/ml

Молекулы адгезии. Результаты определения уровня молекул адгезии в сыворотке крови пациентов с РС и группы контроля представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у пациентов с РС наблюдается достоверно более высокое содержание молекул адгезии по сравнению с группой здоровых добровольцев.

Обнаружены корреляционные связи между уровнем sICAM-1 и sP-selectin ($N = 95$, Spearman $R = -0,47$; $t(N-2) = -5,11$; $p = 0,000$), sPECAM-1 и sP-selectin ($N = 95$, Spearman $R = 0,41$; $t(N-2) = 4,26$; $p = 0,00005$), sPECAM-1 и длительностью терапии ($N = 95$, Spearman $R = 0,31$; $t(N-2) = 3,17$; $p = 0,002$).

Антитела к тиреопероксидазе. В группе пациентов с повышением титра антитиреоидных антител наблюдалось более позднее начало РС: 29 лет [21; 35] и 23 года [18,5; 29] соответственно ($U = 286,5$, $p = 0,05$). Также в данной группе был значительно короче период первой ремиссии, наблюдались высокая скорость прогрессирования заболевания и большая частота обострений в год (табл. 3). При этом продолжительность демиелинизирующего процесса в сравниваемых группах была сходной.

Выраженность неврологических нарушений в условиях аутоиммунной реактивности (АР) к антигенам ЦЖ в сочетании с эутиреозом достоверно не превышала показатели группы сравнения.

Также данные больные были разделены по наличию признаков злокачественного течения. Злокачественным считалось течение при наличии одного и более критериев, определенных в работе С.А. Rush и соавт., 2015.

Таблица 2
Table 2

Молекулы адгезии у пациентов с РС и здоровых добровольцев, нг/мл Adhesion molecules in patients with MS and healthy volunteers, ng/ml					
Показатель Parameter		sICAM-1	sPECAM-1	sE-selectin	sP-selectin
РС MS	Медиана Median	1092,2 [745,0; 1388,0]	113,12 [89,9; 168,86]	97,44 [78,03; 129,4]	610,2 [369,8; 873,3]
	Диапазон колебаний Fluctuation range	384–2177,9	37,54– 286	20,58– 193,5	112,58–2259,3
Контрольная группа Control group	Медиана Median	728,2 660,5; 798,7]	87,13 [80,62; 101,73]	32,22 [24,75; 79,06]	295,6 [217,27; 395,69]
	Диапазон колебаний Fluctuation range	524,4–883,8	65,41–155,5	17,25–128,3	123,85–750,2
U-критерий Манна – Уитни Mann – Whitney test		$p = 0,000003$	$p = 0,000187$	$p = 0,000000$	$p = 0,000001$
Критерий Колмогорова –Смирнова Kolmogorov – Smirnov test		$p < 0,001$	$p < 0,005$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Примечание. РС – рассеянный склероз.

Note. MS – multiple sclerosis.

Таблица 3
Table 3

Особенности течения РС у пациентов сравниваемых групп, Me [Q ₁ ; Q ₃] Features of the MS course in patients of the compared groups, Me [Q ₁ ; Q ₃]		
Показатель Parameter	РС с маркерами АР к ЩЖ MS with markers of AR to the thy- roid gland, $n = 29$	Группа сравнения Comparison group $n = 28$
Длительность первой ремиссии, годы The duration of the first remission, years	1 [0,5; 3]*	2 [1; 4,5]
Скорость прогрессирования РС, баллы EDSS / годы MS progression rate, EDSS points / years	0,5 [0,33; 1,16]*	0,3 [0,19; 0,57]
Количество обострений в год The number of exacerbations per year	0,71 [0,5; 1]*	0,43 [0,31; 0,71]

Примечание. РС – рассеянный склероз; АР – аутоиммунная реактивность; ЩЖ – щитовидная железа; * $p < 0,05$.Note. MS – multiple sclerosis; AR – autoimmune reactivity. * $p < 0.05$.

Пациенты со злокачественным течением (48 человек) имели титр антител к ТПО 39,6 Ме/мл [4,84; 293,2], в группе больных с доброкачествен-

ным течением (64 пациента) титр антител к ТПО составил 5,1 Ме/мл [2,45; 11,85], $U = 903$, $p < 0,01$.

Анализ количества и размеров очагов по данным МРТ был выполнен 23 больным данной выборки: 13 пациентам с маркерами аутоиммунной реактивности к антигенам щитовидной железы, группу сравнения составили 10 больных РС без патологии ЩЖ.

Все пациенты группы с повышенным уровнем антиреоридных антител имели более 10 Т2-очагов на МРТ. Свыше 30 очагов в режиме Т2 насчитывалось в четырех случаях (31%) аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ. Были выявлены достоверные различия количества очагов в данных группах, по сравнению с группой без патологии ЩЖ. Кроме того, в группе с повышенным титром антиреоридных антител количество Т2-очагов сильно коррелировало с концентрацией антител к ТПО ($R = 0,74$; $p = 0,003$; $n = 13$) (рис. 6).

Объем поражения головного мозга в режиме Т2 более 20 см³ наблюдался у 12 пациентов (92%) с повышенным титром антиреоридных антител и только у четырех пациентов (40%) без патологии ЩЖ. Общий объем очагов в режиме Т2 в условиях АР ЩЖ был значительно больше, чем в группе сравнения ($U = 32$, $p = 0,04$) (табл. 5). В условиях аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ объем поражения коррелировал с увеличением титра антител к ТПО ($R = 0,65$; $p = 0,02$; $n = 13$).

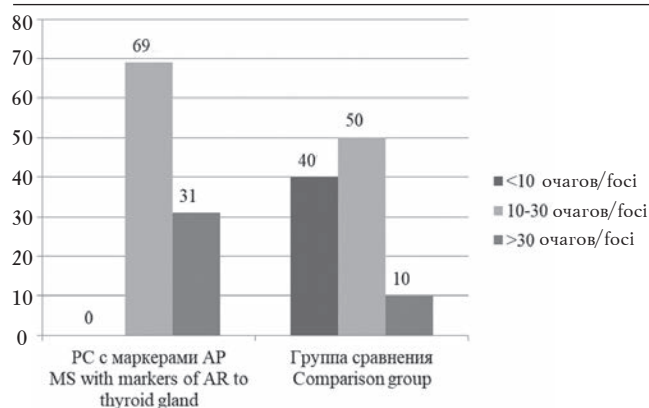


Рис. 6. Количество очагов (%) в режиме T2 в зависимости от патологии щитовидной железы. * сравнение с группой без патологии щитовидной железы; точный критерий Фишера, $p < 0,05$

Fig. 6. The number (%) of T2 foci, depending on the thyroid pathology. * – comparison with the groups of patients without thyroid pathology; Fisher's exact test, $p < 0.05$

Таблица 5
Table 5

Результаты магнитно-резонансной томографии (режим T2) при рассеянном склерозе в зависимости от патологии щитовидной железы		
Findings of T2 magnetic resonance imaging in multiple sclerosis depending on the thyroid pathology		
Показатель Parameter	PC с маркерами AP MS with markers of AR to the thyroid gland, $n = 13$	Группа сравнения Comparison group, $n = 10$
Количество очагов в T2-режиме The number of T2 foci	25 [19; 31], $U = 32, p = 0,04^*$	11,5 [9; 22]
Общий объем очагов в T2-режиме, см ³ The total volume of T2 foci, cm ³	34 [26; 74], $U = 33, p = 0,04^*$	18 [11,5; 36]

* сравнение с группой без патологии щитовидной железы.
* comparison with the group without thyroid pathology.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе широко рассматривается прогностическое значение антител к МОГ. У пациентов с клиническим изолированным синдромом, имеющих антитела к МОГ, развитие достоверного РС наблюдалось в 83% случаев, в среднем через $7,5 \pm 4,4$ мес. Также описаны клинические особенности РС у анти-МОГ позитивных пациентов: рецидивирующий оптический неврит, очаговое поражение спинного мозга, мозжечка, ствола [8]. Все анти-МОГ позитивные больные имели активное

течение заболевания с большим количеством обострений, несколькими сменами ПИТРС, быстрым ростом балла по шкале EDSS [8].

В ходе проведенного исследования наблюдалось снижение титров антител к МОГ с увеличением длительности РС, а также более низкие значения данного показателя у больных с вторично-прогредиентным течением РС, что подтверждает большую активность аутоиммунного воспаления в начале заболевания [9]. Достоверно более высокие титры антител к МОГ у пациентов со злокачественным течением РС позволяют рассматривать данный показатель в качестве вероятного предиктора дальнейшего течения РС.

Фактор фон Виллебранда является одним из классических маркеров эндотелиальной дисфункции [10]. Достоверно более высокие цифры vWf при обострении и прогрессировании рассеянного склероза свидетельствуют об усилении ЭД при активности демиелинизирующего процесса. Полученные результаты подтверждают и немногочисленные литературные данные по определению vWf при РС [11, 12]. Таким образом, vWf может выступать потенциальным маркером прогностической оценки течения РС.

По мнению многих авторов, при РС наблюдаются более высокие уровни ММР-9, свидетельствующие о повреждении гематоэнцефалического барьера при данном заболевании [13, 14]. Это подтверждают и достоверно более высокие уровни ММР-9 в группе РС по сравнению со здоровыми добровольцами в нашем исследовании. Также выявлена связь высоких уровней ММР-9 с количеством активных очагов по данным МРТ.

sPECAM-1 участвует в трансэндотелиальной миграции лейкоцитов и экспрессируется на клетках эндотелия, лимфоцитах, моноцитах, нейтрофилах, базофилах и тромбоцитах. Показано повышение уровня sPECAM-1 в сыворотке крови больных с рассеянным склерозом с активными очагами на МРТ [15], выявлено повышение уровня sPECAM-1 и sP-селектина, особенно во время рецидива заболевания по сравнению с группой контроля [16].

Однако в рамках данного исследования выявлен интересный факт – достоверное повышение уровней sPECAM-1 на фоне начатой терапии ПИТРС, а также в группе пациентов, находящихся на терапии ПИТРС более 1 года. Это заставляет предположить участие данной молекулы в защитных репаративных механизмах.

По данным ряда авторов, повышение антиреопидных антител выявляется у 17–22% обсле-

двумя с РС [17, 18]. Исследователи наблюдали связь повышенного титра антител с возрастом дебюта РС, скоростью прогрессирования, выраженностью неврологической симптоматики [17–20].

В выполненном нами исследовании в условиях аутоиммунной реактивности к антигенам щитовидной железы наблюдалась более высокая активность демиелинизирующего процесса, что проявлялось более короткой первой ремиссией, ускорением прогрессирования патологического процесса, большим количеством обострений. Это подтверждалось и более высокими титрами антител к ТПО у больных с злокачественным течением РС. По данным магнитно-резонансной томографии при РС в условиях повышенного титра антиреинтеоидных антител было выявлено большее количество и объем очагов демиелинизации. Данные показатели коррелировали с титром антител к тиреопероксидазе. Таким образом, больные РС, имеющие повышение титра антиреинтеоидных антител, могут быть включены в группу риска злокачественного течения РС.

ВЫВОДЫ

При анализе предлагаемых классификаций типов течения РС наблюдается отсутствие единых критериев «агрессивного», «злокачественного», «прогрессирующего» РС, также окончательно не ясен временной промежуток, в течение которого необходимо проводить оценку течения заболевания.

На основании представленных результатов в качестве лабораторных предикторов злокачественного течения РС можно рассматривать уровень антител к МОГ, антител к ТПО, уровень антигена фактора фон Виллебранда, ММР-9, sPESAM-1, но требуется анализ данных показателей у большего количества пациентов. Оптимальный лабораторный предиктор агрессивного течения на данный момент не определен. Учитывая выраженную клиническую, генетическую, иммунологическую гетерогенность популяции больных РС, возможно существование различных предикторов (или их сочетаний) для различных групп пациентов на различных этапах заболевания, что делает задачу их поиска еще более сложной.

Для подбора максимально эффективной патогенетической терапии РС уже в начале заболевания требуется разработка алгоритма анализа значимых прогностических факторов для определения риска развития злокачественного РС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Patsopoulos N.A., Esposito F., Reischl J., Lehr S. et al. Genome-wide meta-analysis identifies novel multiple sclerosis susceptibility loci. *Annals of Neurology*. 2011; 70: 897–912. DOI: 10.1002/ana.22609.
2. Rush C.A., MacLean H.J., Freedman M.S. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nature Reviews Neurology*. 2015; 11: 379–389. DOI: 10.1038/nrneuro.2015.85.
3. Бойко А.Н. Выбор оптимального препарата для лечения рассеянного склероза. *Медицинский Совет*. 2015; (5): 78–79. [Boyko A.N. Selecting the best treatment for multiple sclerosis. *Medical Council*. 2015; (5): 78–79 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-5-7-18.
4. Teunissen C.E., Malekzadeh A., Leurs C., Bridel C., Killestein, J. Body fluid biomarkers for multiple sclerosis – the long road to clinical application. *Nature Reviews Neurology*. 2015; 11 (10): 585–596. DOI: 10.1038/nrneuro.2015.173.
5. 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. DOI: 10.1002/ana.20703.
6. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M., Cohen J.A. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol*. 2011; 69 (2): 292–302. DOI: 10.1002/ana.22366.
7. Rush C.A., MacLean H.J., Freedman M.S. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat. Rev. Neurol*. 2015. 11 (7): 379–389. DOI: 10.1038/nrneuro.2015.85.
8. Spadaro M., Gerdes L.A., Krumbholz M., Ertl-Wagner B., Thaler F.S. et al. Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm*. 2016; 3 (5): 257. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000257.
9. Lassmann H., Horssen J., Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nature Reviews Neurology*. 2012; 8: 647–656. DOI: 10.1038/nrneuro.2012.168.
10. Вериго Я.И., Демко И.В., Петрова М.М., Собко Е.А., Мамаева М.Г. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014; 5 (89): 23–28. [Verigo I.I., Demko I.V., Petrova M.M., Sobko E.A., Mamaeva M.G. Von Willebrand factor and its role in endothelial dysfunction in coronary heart disease. *Siberian Medical Review*. 2014; 5 (89): 23–28. (in Russ.)].
11. Kohriyama T., Maruyama H., Kurokawa K., Harada T., Nakamura S. Endothelial cell activation and/or injury in multiple sclerosis: analysis with von Willebrand factor and thrombomodulin. *Rinsbo Shinkeigaku*. 1997; 37 (4): 287–291. PMID: 9248336.
12. Noubade R., Rio R., McElvany J.M.B., Zachary J.F. et al. Von-Willebrand factor influences blood brain barrier permeability and brain inflammation in experimental

- allergic encephalomyelitis. *Am. J. Pathol.* 2008; 173 (3): 892–900. DOI: 10.2353/ajpath.2008.080001.
13. Cox M.B., Bowden N.A., Scott R.J., Lechner-Scott J. Altered expression of the plasminogen activation pathway in peripheral blood mononuclear cells in multiple sclerosis: possible pathomechanism of matrix metalloproteinase activation. *Mult. Scler.* 2013; 19 (10): 1268–1274. DOI: 10.1177/1352458513475493.
 14. Fernandes K.S., Brum D.G., Palei A.C., Sandrim V.C., Guerreiro C.T. et al. Functional MMP-9 polymorphisms modulate plasma MMP-9 levels in multiple sclerosis patients. *J. Neuroimmunol.* 2012; 249 (1–2): 56–59. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2012.04.001.
 15. Niezgodna A., Losy J. Pecam-1 expression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Folia. Morphol. (Warsz)*. 2002; 61 (3): 143–145. PMID: 12416929.
 16. Kuenz B., Lutterotti A., Khalil M., Ehling R., Gneiss C. et al. Plasma levels of soluble adhesion molecules sPECAM-1, sP-selectin and sE-selectin are associated with relapsing-remitting disease course of multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2005; 167 (1–2): 143–149. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2005.06.019.
 17. Ioppoli C., Meucci G., Mariotti S., Martino E., Lippi A. Circulating thyroid and gastric parietal cell autoantibodies in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1990; 11: 31–36. DOI: 10.1007/bf02334902.
 18. Annunziata P., Lore' F., Venturini E., Morana P., Guarino E., Borghi S. et al. Early synthesis and correlation of serum anti-thyroid antibodies with clinical parameters in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1999; 168 (1): 32–36. DOI: 10.1016/s0022-510x(99)00168-9.
 19. Niederwieser G., Buchinger W., Bonelli R.M., Berghold A., Reisecker F. et al. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2003; 250: 672–675. DOI: 10.1007/s00415-003-1053-9.
 20. Sloka J.S., Phillips P.W., Stefanelli M. Co-occurrence of autoimmune thyroid disease in a multiple sclerosis cohort. *J. of Autoimmune Diseases.* 2005; 2: 9. DOI: 10.1186 / 1740-2557-2-9.

Сведения об авторах

Спирин Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, ЯГМУ, г. Ярославль. ORCID iD 0000-0001-9078-589X.

Киселева Екатерина Витальевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, ЯГМУ, г. Ярославль. ORCID iD 0000-0001-5544-9655.

Спирина Наталья Николаевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, ЯГМУ, г. Ярославль. ORCID iD 0000-0002-5883-1216.

(✉) **Киселева Екатерина Витальевна**, e-mail: katerinar_86@mail.ru

Authors information

Spirin Nikolay N., DM, Professor, Head of Neurology Department, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9078-589X.

Kiseleva Ekaterina V., PhD, Assistant, Neurology Department, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5544-9655.

Spirina Natalya Nikolaevna, PhD, Assistant, Neurology Department, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5883-1216.

(✉) **Kiseleva Ekaterina V.**, e-mail: katerinar_86@mail.ru

Received 10.10.2019
Accepted 21.11.2019

Поступила в редакцию 10.10.2019
Подписана в печать 21.11.2019