

**T.V. Байдина, A.V. Фотеева**

**ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ  
У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ**

*Пермская государственная медицинская академия*

Реферат. Исследовано количественное содержание в сыворотке крови С-реактивного протеина с помощью иммуно-турбодиметрического метода, интерлейкина-4 методом иммуноферментного анализа, СОЭ и количество лейкоцитов у 57 больных с достоверным диагнозом рассеянного склероза. Выявлено, что количественное содержание С-реактивного протеина, уровень СОЭ и количество лейкоцитов не зависят от типа течения заболевания, фазы обострения и ремиссии при ремиттирующем типе. В фазе обострения при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем типах течения низкие значения интерлейкина 4 встречаются достоверно чаще, чем в фазе ремиссии и первично-прогрессирующем типе течения. Таким образом, С-реактивный протеин, СОЭ и лейкоцитоз не являются надежными критериями воспаления при рассеянном склерозе. Низкий уровень интерлейкина-4 свидетельствует об активном воспалительном процессе у больных рассеянным склерозом и может быть маркером обострения патологического процесса.

Т.В. Байдина, А.В. Фотеева

ТАРКАУ СКЛЕРОЗ БЕЛ•Н АВЫРГАН КЕШЕЛ•РД•  
ПЕРИФЕРИК КАНДАГЫ ЯЛҚЫНСЫНУ  
КҮРС•ТКЕЧЛ•РЕ

Таркау склероз бел•н авырган 57 кеше каны суленд• иммун-турбодиметрик ысул ярд•менд• С-реактив протеины, иммун ферменты анализы ысулы ярд•менд• интерлейкин-4, эритроциллар утыру тизлеге h•м лейкоциттар саны тикшерелг•н. Н•ти•д•, аларны• саны ремиттацияле тип вакытында ремиссия• h•м көч•ю фазаларына, чирне• ничек ағышына б•йле булмавы ачылданы. Шулай итеп, таркау склероз булган С-реактив протеин, эритроциттар утыру тизлеге h•м лейкоцитотоз ялқынсынуны• ышанычлы критерийлары булып тора алмый. Интерлейкин-4не• түб•н д•р••се таркау склероз бел•н чирл•г•н кешел•рд• актив ялқынсыну процессы баруы хакында сөйли h•м аны• патологик процессы• көч•юенд• маркер хезм•тен үт•ве бар.

T.V. Baidina, A.V. Foteeva

INFLAMMATION INDICES IN PERIPHERIC BLOOD  
IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

Quantitative content of C-reactive protein in blood serum with the help of immuno-turbodimetric method, of interleukin-4 by a method of immunoenzyme analysis, ESR and leukocyte number in 57 patients with multiple sclerosis had been studied. It was revealed that quantitative content of C-reactive protein,

ESR level and leukocyte number do not depend on type of the disease course, on phase of exacerbation and remission at a remitting type. In exacerbation phase at remitting and secondary-progressing types of the disease course low readings of interleukin-4 can be met much more frequently than in phase of remission and primarily-progressing type. So, C-reactive protein, ESR and leukocytosis are not reliable inflammation criteria at multiple sclerosis. It is a low level of interleukin-4 that evidences an active inflammatory process in multiple sclerosis patients and can serve a marker of pathologic process exacerbation.

**Р**ассеянный склероз (РС) — хроническое воспалительное заболевание ЦНС, характеризующееся наличием в ЦНС инфильтратов, состоящих из мононуклеарных клеток, демиелинизацией, разрушением аксонов и потерей неврологических функций [1]. Гистохимическое изучение очагов поражения в ЦНС, данные иммуногенетики РС, положительный эффект иммуномодулирующей и иммуносупрессивной терапии, равно как данные изучения РС в эксперименте, дают основание считать, что в основе патогенеза РС лежит аутоиммунный механизм, опосредованный CD+4 Т-клетками [1, 2]. Наиболее полно аутоиммунные процессы выражены на начальных этапах заболевания, когда обострения РС сменяются периодами ремиссии. Последующая хроническая фаза заболевания характеризуется как дегенерацией миелинового волокна, синтезируемого олигодендроцитами, так и разрушением олигодендроцитов и аксонов. Таким образом, в патогенезе РС можно выделить два взаимодополняющих процессы: развитие воспалительной реакции в ЦНС, которому предшествуют активация клеток иммунной системы, и их проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), и нейродегенеративные изменения, развивающиеся до некоторой степени независимо от воспаления.

## ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

---

Спектр клинических проявлений РС крайне широк, поэтому трудно объективизировать демиелинизирующий процесс на ранних стадиях заболевания. Выделенные клинические критерии достоверного РС, данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга, методы лабораторной диагностики (олигоклональные полосы, повышенный синтез иммуноглобулинов G в спинномозговой жидкости и др.) позволяют объективизировать диагноз только в развернутой стадии заболевания. Особенно трудна ранняя диагностика РС при наличии моносимптомов, тем не менее первые клинические симптомы заболевания в большинстве случаев опережают данные, полученные с помощью лабораторных методов, что свидетельствует о недостаточной чувствительности и специфичности последних. Таким образом, актуально исследование маркеров воспаления при РС с определением их возможного диагностического значения. Кроме того, поскольку развитие воспалительной реакции предшествует клиническим симптомам, определение маркеров воспаления может иметь значение для ранней диагностики обострений РС.

В настоящее время установлено участие иммунной системы в повреждении олигодендроглии и миelinовых оболочек при РС. Но тонкие механизмы процесса Т-клеточной цитотоксичности в отношении олигодендроцитов и миelinовой оболочки нервных волокон изучены недостаточно. Ведущую роль в развитии и регуляции характерного для РС аутоиммунного воспалительного процесса отводят цитокинам — низкомолекулярным белкам, продуцируемым в иммунной системе преимущественно лимфоцитами и макрофагами в ответ на активацию антигеном [4, 10]. Цитокины обеспечивают множественные взаимодействия между клетками при развитии иммунного ответа. Эти взаимодействия осуществляются путем связывания цитокинов с высокоаффинными рецепторами на клетках-мишениях, что приводит к изменению поведения последних [8, 9, 11]. Цитокины непосредственно модулируют реактивность иммунокомпетентных клеток, в том числе лимфоцитов, повреждающих миelin и играющих решающую роль в иммунопатогенезе РС [3]. При РС обнаруживаются изменения продукции нескольких цитокинов, секреция которых характерна для определенных субпопуляций лимфоцитов, в частности различных типов Т-хелперов (Tx). В связи с этим патогенез РС часто

рассматривают с точки зрения участия Т-хелперов 1 (Tx1) и 2-го (Tx2) типов в запуске и поддержании иммунного ответа. При несостоительности Tx1-ответа происходит распространение повреждений и присоединение Tx2-ответа. В свою очередь, Tx2-клетки способны ограничить неадекватный Tx1-ответ и с этих позиций являются частью супрессорного механизма, направленного против чрезмерного Tx1-ответа. Т-хелперы обоих типов продуцируют определенные цитокины: Tx1 — интерферон- $\gamma$ , интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), ИЛ-2, фактор некроза опухолей- $\alpha$ , Tx2 — ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, обладающие в основном противовоспалительным эффектом. Воздействуя на разные клетки-мишени, взаимодействуя синергично или антагонистично друг с другом, регулируя свой собственный синтез и синтез молекул антагонистов, цитокины образуют сложную сеть, обеспечивающую нормальное функционирование иммунной системы. Нарушение баланса цитокинов может приводить к развитию болезни [5]. Актуальным представляется исследование соотношения про- и противовоспалительных цитокинов при РС, которое может характеризовать особенности иммунопатологического процесса при этом заболевании. Об активности провоспалительных цитокинов можно косвенно судить по уровню С-реактивного протеина (СРП), синтез которого они регулируют. Этот иммунологический маркер, являющийся белком острой фазы, широко используется в клинической практике для оценки активности воспаления.

Целью работы являлось изучение количественного содержания ИЛ-4 и СРП в сыворотке крови, СОЭ и количества лейкоцитов у больных РС для определения их возможного использования в качестве маркеров воспаления при РС и уточнения особенностей иммунопатологических реакций при этом заболевании.

Исследование проведено у 57 больных с верифицированным диагнозом РС: 39 женщин и 18 мужчин в возрасте от 14 до 63 лет (средний возраст — 37,  $4\pm10,54$  года) с давностью патологического процесса от 6 месяцев до 30 лет (в среднем —  $10,72\pm8,82$  года). Средний возраст дебюта составил  $26,5\pm7,86$  года (от 7 до 47 лет). У всех больных установлена цереброспинальная форма РС. Ремиттирующий тип течения болезни был у 32, первично-прогрессирующий — у 8, вторично-прогрессирующий — у 17 больных. Ремиссия среди больных с ремиттирующим типом

течения наблюдалась у 19 человек, обострение — у 13. Количество атак колебалось от 1 до 40 (среднее значение составило  $7,15 \pm 7,74$ ). У всех больных диагноз РС был достоверным по критериям МакДональда. Клиническое обследование больных включало оценку состояния по расширенной шкале инвалидизации Куртцке (от 1 до 9 баллов, в среднем  $3,56 \pm 2,16$  балла). Количественное содержание СРП в сыворотке крови исследовалось с помощью иммуно-турбодиметрического метода на аппарате OLYMPUS. ИЛ-4 сыворотки крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов ИЛ-4 — ИФА — БЕСТ производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (г. Новосибирск).

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета «Statistica v. 6.0». Количественные признаки представлены в работе в виде средней арифметической со средним квадратическим отклонением. Оценка достоверности различий ( $p$ ) между группами наблюдения проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов сравнения. Использовались  $t$ -критерий Стьюдента, критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера, коэффициенты корреляции Пирсона ( $r$ ) и Спирмена ( $R$ ).

При исследовании количественного содержания СРП в сыворотке крови его значение в группе больных РС составило  $1,93 \pm 1,17$  мг/л (при норме менее 3 мг/л) с индивидуальными колебаниями показателя от 1 до 4 мг/л. Не установлены достоверные различия ( $p > 0,05$ ) в концентрации СРП у мужчин и женщин, у больных с различными типами течения заболевания, а также в фазы обострения и ремиссии при ремиттирующем течении РС: при первично-прогрессирующем типе течения РС количество СРП в сыворотке крови составляло  $1,75 \pm 0,95$  мг/л, при вторично-прогрессирующем —  $2,22 \pm 1,85$ , при ремиттирующем —  $1,82 \pm 0,72$  мг/л (в периоде обострения —  $1,75 \pm 1,03$  мг/л, во время ремиссии —  $1,88 \pm 0,33$  мг/л). Установлена прямая корреляция между уровнем СРП и возрастом больных ( $r=0,38$ ,  $p=0,037$ ), возрастом больных в дебюте заболевания ( $r=0,44$ ,  $p=0,013$ ) и количеством атак в группе больных с ремиттирующим течением РС ( $r=0,78$ ;  $p=0,000$ ).

Среднее значение СОЭ в группе больных РС составило  $8,12 \pm 6,26$  мм/ч (от 1 до 28 мм/ч). Показатель не зависел ( $p > 0,05$ ) от типа течения заболевания, фазы ремиссии и обострения при

ремиттирующем типе. При первично-прогрессирующем типе течения РС СОЭ составляла  $14,7 \pm 8,22$  мм/ч, при вторично-прогрессирующем —  $8,9 \pm 6,26$  мм/ч, в периоде обострения при ремиттирующем типе течения —  $8,85 \pm 8,83$  мм/ч, во время ремиссии —  $7,66 \pm 1,93$  мм/ч. Величина СОЭ коррелировала с возрастом больных ( $r=0,57$ ,  $p=0,001$ ), с началом дебюта заболевания ( $r=0,53$ ,  $p=0,003$ ) и степенью инвалидизации ( $r=0,36$ ,  $p=0,05$ ).

Среднее количество лейкоцитов у больных РС равнялось  $5,73 \pm 1,24 \times 10^9$ /л (от 3 до  $10,2 \times 10^9$ /л). Этот показатель также не зависел ( $p > 0,05$ ) от типа течения РС, фазы ремиссии и обострения при ремиттирующем типе. При первично-прогрессирующем типе течения его значение составляло  $6,1 \pm 1,49 \times 10^9$ /л, при вторично-прогрессирующем —  $6,0 \pm 0,90 \times 10^9$ /л, в периоде обострения при ремиттирующем типе течения —  $6,4 \pm 1,7 \times 10^9$ /л, во время ремиссии —  $5,7 \pm 1,14 \times 10^9$ /л.

Уровень ИЛ-4 в сыворотке крови колебался от 0 до 5,0 пг/мл (в среднем  $1,48 \pm 1,34$  пг/мл). Показатель не различался у мужчин ( $1,63 \pm 1,06$  пг/мл) и у женщин ( $1,42 \pm 1,46$  пг/мл,  $p > 0,05$ ), не коррелировал с возрастом больных. Отмечена тенденция к снижению уровня ИЛ-4 при ремиттирующем типе течения в периоде обострения ( $1,08 \pm 1,83$  пг/мл) по сравнению с таковой в фазе ремиссии ( $1,82 \pm 1,83$  пг/мл,  $p=0,37$ ). При первично-прогрессирующем типе течения значение показателя составляло  $1,62 \pm 1,55$  пг/мл, при вторично-прогрессирующем —  $1,27 \pm 1,55$  пг/мл ( $p=0,67$ ). Проведен анализ частоты встречаемости низкого значения ИЛ-4 (<2 пг/мл) у больных с разными типами течения заболевания. Установлено, что в фазе обострения при ремиттирующем типе и вторично-прогрессирующем типе течения, т.е. у больных с активным течением заболевания и выраженным воспалительным компонентом в его патогенезе, низкие значения ИЛ-4 встречались достоверно ( $\chi^2=3,36$ ;  $p=0,05$ ) чаще, чем в фазе ремиссии и при первично-прогрессирующем типе течения. При корреляционном анализе не установлено взаимосвязи между количеством ИЛ-4 и длительностью заболевания, количеством атак, количеством баллов по шкале Куртцке, уровнем СОЭ и лейкоцитозом.

Установлено, что количественное содержание СРП в сыворотке крови не зависит от типа течения заболевания, фазы обострения и ремиссии при

## ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

ремиттирующем типе течения. Отсутствие связи СРП с особенностями течения РС отмечено и другими авторами [12]. Поскольку синтез этого острофазового белка стимулируется провоспалительными цитокинами ИЛ-1 и ИЛ-6, такие результаты исследования, возможно, свидетельствуют об особенностях иммунопатогенеза воспалительного поражения олигодендроцитов у больных РС с меньшим участием Т-хелперов 1-го типа в инициации локальных цитотоксических реакций. СОЭ и лейкоцитоз также не сопряжены с особенностями течения РС.

Обнаружено наличие низких показателей ИЛ-4 у больных с активным течением заболевания (с выраженным воспалительным компонентом) и более высоких — в фазе ремиссии. Изменения количества ИЛ-4 были отмечены при РС в исследованиях Hohnoki K. et al. [12]. Создается впечатление, что обострение РС связано с недостаточной модуляцией иммунного ответа по Тх2-типу [13], а ремиссия обеспечивается активацией выработки противовоспалительных цитокинов.

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы: у больных РС концентрация СРП в сыворотке крови, СОЭ и количество лейкоцитов не являются надежными маркерами воспалительного повреждения ткани ЦНС. Низкий уровень ИЛ-4 может свидетельствовать о наличии активного воспалительного процесса у больных РС. Планируется дальнейшее исследование цитокинового статуса (ИЛ-10, интерферон- $\gamma$ ) у больных РС и его динамики на фоне приема бета-интерферона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко А.Н., Фаворова О.О. // Молекулярная биология. — 1995. — № 29. — С. 727—749.
  2. Бойко А.Н., Ханукова Л.М., Пинегин Б.В., Гусев Е.И. Использование методов внутриклеточного определения цитокинов для мониторинга активности патологического процесса при рассеянном склерозе / Мат. VIII Всероссийск. съезда неврол. — Казань, 2001. — С. 57.
  3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. — СПб, 1992.
  4. Bachiet M., Olsson T., van der Meide., Kristensson K. // Clin. Exp. Immunol. — 1990. — Vol.81. — P. 195—199.
  5. Del Prete G. // Int. Rev. Immunol. — 1998. — Vol. 16. — № 3-4. — P. 427—455.
  6. Falcone M., Bloom B.R. // J. Exp. Med. — 1997. — Vol. 185. — №5. — P. 901—907.
  7. Hohnoki K., Inoue A., Koh C.S.// J. Neuroimmunol. — 1998. — Vol. 87. — №1-2. — P. 27—32.
  8. Maggi E. T-cells and Cytokines / T-cell Autoimmunity and Multiple Sclerosis. / Ed. Longei M. — 1999. — P. 59—90.
  9. Muller M., Briscoe J., Laxton C. et al. // Nature. — 1993. — Vol. 366. — P. 129—135.
  10. Olsson T. Cytokines in Multiple Sclerosis and Its Experimental Models / T-cell Autoimmunity and Multiple Sclerosis. / Ed. Longei M. — 1999. — P. 91—112.
  11. Ruddle N. // Curr. Opin. In Immunol. — 1992. — Vol.4. — P. 327—332.
  12. Soili-Hanninen M. // Neurology. — 2005. — Vol. 65. — № 1. — P. 153—155.
  13. Steinmann L. // Nat. Immunology. — 2001. — Vol. 2. — P. 762—764.

Поступила 27.02.07.