

СИБИРСКИЙ ОКРУЖНОЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
НОВОСИБИРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ АДМИНИСТРАЦИИ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ
НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ ЦЕНТР МЗ РФ ПО РАССЕЯННОМУ СКЛЕРОЗУ
ОКРУЖНОЙ И ОБЛАСТНОЙ ЦЕНТРА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
ОБЛАСТНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ИНВАЛИДОВ-БОЛЬНЫХ
РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ

**Материалы Сибирской межрегиональной
научно-практической конференции
Новосибирск
13-15 января 2004 года**

Новосибирск
2004

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ.

Колесникова О.П., Малкова Н.А., Кудасва О.Т., Сухенко Т.Г., Сафронова И.В.
ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, НГМА

Безуспешные попытки при рассеянном склерозе (РС) установить иммунологические критерии заболевания, прогноза, "маркеры активности" по субпопуляционной структуре Т-клеток, уровню цитокинов и их экспрессии, уровню аутоантител в совокупности с данными по морфологическому строению очагов, гетерогенностью Т-клеточной реактивности в ответе на один или несколько миелиновых антигенов, а также быстрый рост числа различных моделей на животных, выявляют широкий разброс вариантов вклада аутоантигенов и эффекторных механизмов, определяющих течение заболевания у индивидуальных пациентов (Grewal I.S. et al., 1996; Hohlfeld R. et al., 1999; Franciotta D. Et al., 2000). Общие положения иммунотерапии РС предусматривают воздействие на различные эффекторные механизмы (Т-клетки, В-клетки, антитела), девиацию патогенного Т-клеточного иммунного ответа с Th1-типа на Th2-тип, который обеспечивает оптимальную помощь для гуморального животного ответа. Показано, что индукция гена ИЛ-4 ретиноевой кислотой в ОБМ-специфичных Т-клеточных линиях, приводит не только изменению Th1 фенотипа на Th2-подобный *in vitro*, но и к стабилизации заболевания ЭАЭ у мышей (Lovett-Racke et al., 2002). В культуре *in vitro* показана принципиальная возможность изменения фенотипа ОБМ-реактивных Т-клеток даже при длительном хроническом прогрессирующем течении РС и при этом не отмечается существенных различий в цитокиновых паттернах, секретируемых ОБМ-реактивными Т-клетками больных РС и здоровых людей (Windhagen A. et al., 1998). Но стратегия индуцированной цитокинами иммунодевиации имеет свои ограничения, поскольку ОБМ-специфичные Т-клетки вызывают воспаление, в то время как для демиелинизации необходимы аутоантитела к миелину или олигодендроцитам. Таким образом, и Th1- и Th2-клетки, возможно, играют патогенетическую роль при РС. По-видимому, использование стратегии цитокин-индуцированной иммунодевиации ограничено в связи с большой клинической, иммунологической, патоморфологической гетерогенностью больных РС и требует определения показаний для этого вида иммунотерапии РС. Учитывая изложенное, целью исследования являлось изучение возможности дифференциации больных РС по наличию анемии, продукции цитокинов, эффекторной функции В-клеток. Исследовано 57 больных РС с ремиттирующим и 25 больных с вторично-прогредиентным типом течения. Установлено, что у 59% больных развивается анемия, которая связана с повышенной продукцией ИЛ-1 и ФНО α . Использование кластерного анализа позволило разделить больных РС по уровню продукции цитокинов на несколько групп: 1. Больные с высоким уровнем ИЛ-1 и ФНО α ; 2. Больные с высоким уровнем одного из провоспалительных цитокинов; 3. Больные, у которых уровень цитокинов практически не отличался от контрольных значений. Больные второй группы разделились на 2 подгруппы: 2а – с преобладанием ИЛ-1 и 2б – с преобладанием ФНО α . Самые низкие показатели

гематокрита наблюдались у больных 26 подгруппы с высоким уровнем ФНО α , у этих же больных выявлено высокое СОЕ (34,5 мм/час). Исследование антигеннеспецифической продукции IgG в культуре *in vitro* позволило установить, что больные по индексу стимуляции (ИС) – отношению митогенстимулированной продукции IgG к спонтанной разделяются на две группы. 35% больных имеют нулевой или отрицательный прирост величины IgG (ИС⁻), что, по-видимому, имеет значение для определения возможности использования иммунотерапии, направленной на переключение Th1- > Th2-ответа. Между двумя группами больных, имеющих ИС и ИС⁻ нет отличий в спонтанной, PWM, ConA, РНА-индуцированной пролиферации МНК. У больных с ИС⁻ по сравнению с ИС⁺ в два раза снижена спонтанная продукция ИЛ-1 и повышены уровни спонтанного и стимулированного ФНО α в сыворотке и супернатанте. Предварительные данные по экспрессии генов цитокинов ИЛ-1, 4, 6, 10 и ФНО α у больных с ИС⁻ свидетельствуют об отсутствии экспрессии хотя бы одного из генов. Иммунологические данные сопоставляются с данными об экспрессии генов вирусов кори, ЦМВ и уровнем IgM- и IgG-ответа к этим вирусам. Параметры анемии, экспрессии и продукции цитокинов, функционирования В-клеточного иммунитета у больных РС, возможно, являются критериями прогноза и выбора иммунотерапии, связанной с цитокин-индуцированной иммунодевиацией.