

Камоза Д.М.,

студент

1 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Семеко О.Р.,

студент

1 курс, Педиатрический факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Туева О.Д.,

студент

1 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

СОВРЕМЕННЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Аннотация: Рассеянный склероз (РС) – это инвалидизирующее аутоиммунное заболевание. В настоящее время отсутствует эффективное лечение прогрессирующей формы РС, отчасти из-за нечувствительного считывания нейродегенерации. Недавнее развитие чувствительных анализов на легкую цепь нейрофиламента (NfL) сделало ее потенциально новым биомаркером в прогнозировании активности и прогрессирования РС, однако использование только NfL ограничено. В данной статье обобщена информация о существующих биомаркерах крови и спинномозговой жидкости для диагностики РС, которые характеризуют повреждение

аксонов, нейронов, глиальную дисфункцию, демиелинизацию и воспаление и дают представление о патологии, лежащей в основе процесса заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, прогрессирующие формы рассеянного склероза, биомаркеры рассеянного склероза, диагностика рассеянного склероза, легкая цепь нейрофиламента.

Annotation: Multiple sclerosis (MS) is a disabling autoimmune disease. Currently, there is no effective treatment for the progressive form of MS, in part because of insensitive readings of neurodegeneration. Recent development of sensitive neurofilament light chain (NfL) assays has made it a potentially new biomarker in predicting MS activity and progression, but the use of NfL alone is limited. This article summarizes information on existing blood and cerebrospinal fluid biomarkers for diagnosing MS that characterize axonal damage, neuronal damage, glial dysfunction, demyelination, and inflammation and provide insight into the underlying pathology of the disease process.

Key words: multiple sclerosis, progressive forms of multiple sclerosis, biomarkers of multiple sclerosis, diagnostics of multiple sclerosis, neurofilament light chain.

Введение:

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое иммуноопосредованное воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которым страдают более 2 миллионов человек во всем мире, с наибольшей распространенностью среди людей в возрасте от 20 до 40 лет. В настоящее время существует множество вариантов лечения, позволяющих снизить частоту рецидивов и нейровоспаления при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе (РРРС), наиболее распространенном клиническом подтипе РС; однако через 10-20 лет большинство пациентов с РРРС переходят во вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВРРС) с окончательной аксональной и нейрональной дегенерацией (Trapp et al.,

1998). Первично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС) является еще одной прогрессирующей формой РС, и наряду со ВПРС существует мало эффективных методов лечения, способных предотвратить прогрессирование инвалидности в этих двух клинических подтипах. Окрелизумаб и Сипонимод, хотя и одобрены для лечения прогрессирующего заболевания, лишь незначительно эффективны у пациентов с ВПРС и ППРС и более эффективны у прогрессирующих пациентов с воспалительной активностью заболевания.

В отличие от ревматоидного фактора (РФ) и циклического цитруллинированного пептида (ЦЦП), используемых для диагностики ревматоидного артрита (РА), серологического диагностического теста для РС не существует. Когда у пациента проявляются симптомы, классические для РС, его тестируют, чтобы исключить другие заболевания, такие как волчанка, болезнь Лайма и дефицит В12. Также иногда трудно определить, испытывает ли пациент с РС истинный рецидив или псевдорецидив, спровоцированный инфекцией и сопутствующими заболеваниями. Отсутствуют не только биомаркеры для диагностики РС и истинных рецидивов, но и биомаркеры для прогрессирования заболевания и ответа на лечение. Последнему препятствует неоднородность иммунных признаков в популяции пациентов, что влияет на разработку эффективного лечения прогрессирующего заболевания. Хотя для определения эффективности лечения при РПРС эффективно использовать годовую частоту рецидивов, из-за нечувствительности расширенной шкалы статуса инвалидности (EDSS) гораздо сложнее количественно оценить прогрессирование инвалидности при прогрессирующем РС. Для повышения чувствительности в исследования были включены функциональная композиция рассеянного склероза (ФКРС), тест на 25-футовую ходьбу, тест девяти колышков и отверстий и тесты с использованием цифровых символов (SDMT), согласно Van Scheependoom, 2014. Идеальный биомаркер должен обладать диагностической и прогностической ценностью, коррелировать со специфической активностью заболевания, такой как рецидив или

прогрессирование, реагировать на лечение и, по сути, быть полезным для результатов клинических испытаний. Кроме того, идеальный биомаркер должен быть неинвазивным, безопасным, точным, воспроизводимым, экономически эффективным и легко обнаруживаемым у пациентов (Ziemssen et al., 2019).

Классические диагностические маркеры

Магнитно-резонансная томография

В настоящее время наиболее надежным и регулярно используемым диагностическим инструментом при РС является магнитно-резонансная томография (МРТ). В частности, T2-взвешенные МРТ-изображения используются для выявления поражений как белого, так и серого вещества при РС. Наличие этих поражений свидетельствует о воспалении со смешанной патологией нейроаксонального повреждения и демиелинизации (Zivadinov et al., 2018). Однако подтверждение рецидивов и активного воспаления при РРРС осуществляется путем выявления на МРТ поражений, усиливающих гадолинием на T1. Наличие усиливающих поражений мозга также ассоциируется с длительной инвалидностью и атрофией мозга, причем новые или увеличивающиеся очаги коррелируют с прогрессированием инвалидности и церебральной атрофией. Однако обычная МРТ не позволяет специфически выявить повреждение нейронов и аксонов, которое наиболее сильно связано с длительной инвалидностью при РС. Обычная МРТ не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью в отношении нейродегенерации; измерение толщины коры на индивидуальном уровне может быть затруднено межличностной изменчивостью (Росса et al., 2017).

Анализ спинномозговой жидкости

Основное преимущество использования спинномозговой жидкости (СЖ) по сравнению с кровью для измерения биомаркеров заключается в том, что она более точно отражает воспалительный профиль ЦНС. Преимущество биомаркеров СЖ в том, что они более чувствительны по сравнению с

клиническими или МРТ-оценками, особенно в условиях низкой активности заболевания при РС. Среди некоторых пациентов в исследовании Bielekova et al. от 2004 года, у которых болезнь считалась неактивной по клиническим шкалам и/или МРТ, было обнаружено значительное повышение уровня нейрофиламентной легкой цепи (сNfL) и индекса иммуноглобулина (IgG) в СЖ. Индекс IgG – это отношение IgG к альбумину в СЖ по сравнению с таковым в сыворотке крови. Анализ СЖ на маркеры воспаления, такие как олигоклональные полосы (ОКБ) и индекс IgG, помогает в диагностике, но олигоклональные полосы и индекс IgG не являются идеальными биомаркерами для прогнозирования рецидива и прогрессирования. Измерение ОКБ не очень чувствительно, так как бывает сложно определить количество полос. Кроме того, они не очень специфичны, поскольку любая причина, вызывающая хроническое воспаление, может привести к повышению уровня ОКБ, согласно Becker et al. (2015). Однако некоторые исследования показали, что ОКБ IgM-типа связаны с повышенной активностью РС, повышенной потерей аксонов сетчатки, уменьшением слоя нервных волокон сетчатки и более агрессивным развитием заболевания на ранних стадиях PPPC (Alvarez-Cermeno et al., 2014).

Вызванные потенциалы

Вызванные потенциалы (ВП), включая зрительные вызванные потенциалы (ЗВП), соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) и слуховой вызванный ответ ствола мозга (СВОСМ), являются неинвазивными методами, позволяющими оценить нейронную проводимость в различных путях. Они выполняются путем стимуляции соответствующей системы с помощью скальпового электрода над соответствующей корой головного мозга с измерением задержки и амплитуды. Как считает Walsh et al. длительная латентность указывает на повреждение вследствие демиелинизации, что может быть полезным инструментом и помощью в диагностике РС и оценке специфических путей. Существует также предположение о роли ВП в

прогнозе РС и реакции на лечение в исследовании Hardmeier 2017 года, но оно пока не имеет широкого клинического применения.

Другие методы визуализации

Оптическая когерентная томография

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – это неинвазивная оценка, которая использует свет для сканирования сетчатки и диска зрительного нерва для измерения дегенерации зрительного нерва после воспаления. Это было предложено в качестве модели для изучения нейродегенерации. Измерения были включены в клинические испытания нейропротекторных средств. Толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) напрямую измеряет потерю аксонов зрительного нерва, что связано с постоянным дефицитом зрения. Потеря СНВС связана с атрофией мозга, неврологическими нарушениями и продолжительностью заболевания по данным Galetta et al.

Магнитно-трансферная визуализация

Магнитно-трансферная визуализация (МТВ) может помочь получить информацию о тяжести заболевания путем дифференциации поражений РС и отслеживания развития острых поражений. Это делается путем расчета коэффициента магнитного переноса (КМП), который дает информацию о целостности ткани благодаря ее способности обмениваться намагниченностью с подвижными молекулами воды. Это может прояснить уровень интактного белого вещества, который, как было показано в ряде научных работ, связан со степенью демиелинизации и потери аксонов. КМП также может быть рассчитан для зрительного нерва, при этом более низкое значение указывает на снижение СНВС и аксональную дегенерацию (Trip et al., 2007).

Магнитно-резонансная спектроскопия

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) может быть использована для определения степени клеточного метаболизма ЦНС с помощью

неинвазивного метода измерения нескольких биохимических молекул. Она измеряет уровень N-ацетиласпартата, который был связан с потерей нейронов и аксонов. Поражения РС вокруг нормально выглядящего белого вещества и серого вещества коры показали более низкие уровни N-ацетиласпартата (NAA) в исследовании Tiberio от 2006 года, что было связано с прогрессированием заболевания и инвалидностью (Teunissen et al.). Кроме того, измеряется уровень холина, чтобы определить, увеличилось ли количество вращающихся компонентов клеточной мембраны, что обычно наблюдается при демиелинизации или глиозе. Также измеряется уровень глутамата, который коррелирует с острым воспалением, и γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), которая, как было установлено в научной работе Narayana et al., снижена при ВПРС.

Диффузионно-взвешенная томография

Диффузионно-взвешенная томография помогает дифференцировать различные патологии ЦНС, такие как инфекции, инсульты, опухоли и нейродегенерация. Для этого оценивается коэффициент кажущейся диффузии воды в мозге, который связан с изменениями структуры клеток и трактов белого вещества. В частности, этот метод полезен для оценки ишемических цереброваскулярных катастроф и ограничен в своей роли в диагностике РС, поскольку он не позволяет измерить степень потери ткани в очагах РС. Кроме того, этот вид визуализации имеет высокий риск ложноположительных результатов.

Диффузионно-тензорная томография

Диффузионно-тензорная томография (ДТ) может прояснить больше информации о патогенезе РС, чем современные методы МРТ. Как считает Lo et al., она позволяет измерить трехмерную диффузию воды и получить информацию об осевой диффузии (DA), радиальной диффузии (RD), средней диффузии (MD) и фракционной анизотропии (AF). DA может использоваться для изучения потери и дегенерации аксонов, причем более высокое значение

наблюдается при более позднем развитии заболевания РС. DA может использоваться для исследования степени демиелинизации. MD связан с изменениями в тканях, происходящими из-за разрушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и повреждений, возникающих после восстановления ГЭБ, что позволяет использовать его в качестве полезного параметра для оценки начала и рецидива РС (Liu et al., 2012). Анализ разрушения может быть проведен для определения того, происходит ли увеличение глобальной диффузии воды в трактах белого вещества и уменьшение дезорганизованных волокон в результате патологии РС (Pierpaoli et al.).

Биомаркеры аксонального повреждения

Легкая цепь нейрофиламента

За последние три десятилетия было разработано множество анализов для определения уровня нейрофиламента легкой цепи (NfL). Нейрофиламенты – это цитоскелетные белки, высвобождаемые из поврежденных аксонов в СЖ и кровь. Исследования Salzer от 2010 года и Sospedra от 2005 года также показали, что повышенный уровень cNFL коррелирует с увеличением количества CD4+ Т-лимфоцитов, которые были вовлечены в воспаления, наблюдаемом при РС, и прогрессировании РРРС в ВПРС. Ранние исследования обнаружили, что уровень cNFL у пациентов с РС повышен во время активного рецидива и острого рецидива по сравнению со здоровыми людьми. Существует положительная корреляция между уровнем cNfL и сывороточным уровнем Nfl (sNfL) у пациентов с РС, причем уровень cNFL в 42 раза выше, чем уровень sNfL (Disanto et al., 2017). Преимуществом использования уровней sNFL в отличие от уровней cNFL является то, что уровни сыворотки легче получить, чем проводить спинномозговую пункцию или люмбальную пункцию пациента для забора СЖ.

За последние несколько лет одномолекулярный массив (SiMoA) сделал измерение концентрации NFL более клинически значимым.

В целом, у пациентов с РС до лечения уровень sNFL также был выше по сравнению со здоровыми людьми. После лечения ПИТРС уровень sNFL снизился (Disanto et al., 2017). Также было показано, что методы лечения с более высокой эффективностью снижают уровень NFL более эффективно, чем традиционные методы лечения. Кроме того, уровни sNFL были связаны с объемом поражения на T2, согласно Cantó (2019). В некоторых отчетах показана сильная корреляция между уровнем sNFL и количеством активных поражений, присутствующих на МРТ. Однако у некоторых пациентов несколько активных поражений на МРТ при низком уровне sNFL, а у некоторых пациентов нет поражений на МРТ при высоком уровне sNFL, что указывает на то, что другие сбивающие факторы могут привести к высоким уровням sNFL. Поэтому таким пациентам все равно потребуется проведение МРТ. Исследования также показали, что атрофия головного и спинного мозга может положительно коррелировать с уровнем sNFL. Одно исследование показало уменьшение объема головного и спинного мозга за пять лет, причем это уменьшение было более значительным у тех, у кого исходный уровень sNFL был выше (Barro et al., 2018).

В недавнем исследовании 2020 года, проведенным Thebault et al., оценивалось прогностическое значение уровня sNFL, полученного близко к моменту начала РС с долгосрочными клиническими исходами. sNFL тестировали в образцах, собранных во время диагностического обследования. После 15 и более лет наблюдения исходная медиана. При более высоких уровнях sNFL значительно увеличивался коэффициент опасности развития EDSS ≥ 4 . Наблюдалась тенденция к более высокому медианному уровню sNFL у пациентов с прогрессирующим заболеванием, но это не достигло значимости. В другом исследовании от 2019 года (Cantó et al.) не было выявлено связи между более высокими долгосрочными показателями EDSS и более высоким уровнем sNFL в начале заболевания, а также связи между

уровнем sNFL и активностью рецидивов в течение длительного времени у пациентов с РС.

Исследование военнослужащих Соединенных Штатов Америки с РС и их соответствующих контрольных групп оценивало, повышены ли уровни sNfL до клинического начала РС (Vjornevik, 2020): sNfL были выше у пациентов с РС по сравнению с контрольной группой. В этой группе с двумя бессимптомными (доклиническими) образцами, уровни были выше у пациентов с РС, приближенных к появлению симптомов (медиана увеличения на 1,3 пг/мл в год), при этом не было значительной разницы в образцах от соответствующих контролей с течением времени. Во второй группе, где образцы были собраны до и после начала симптомов, у большинства наблюдалось значительное повышение уровня sNfL (медиана уровня 25,0-45,1 пг/мл), что говорит о том, что нейроаксональная дегенерация начинается за несколько лет до начала симптомов РС и подчеркивает важность раннего лечения. Последующее исследование показало, что в когорте американских военных инфицирование вирусом Эпштейна-Барра (ВЭБ) повышает риск развития РС в 32 раза. Однако это не наблюдалось при других вирусных инфекциях. Также было обнаружено, что уровень sNfL повышен после сероконверсии ВЭБ в работах Vjornevik от 2022 года.

Уровень sNfL является ценным биомаркером на групповом уровне. Однако его может быть трудно использовать в клинических условиях для оценки наличия у человека РС. Многие исследования показали, что существует значительное совпадение между исходным уровнем sNfL у пациентов с РС и их контрольными группами, которые могут страдать мигренью или конверсионным расстройством. Использование уровня NfL в качестве биомаркера рецидива РС не является специфичным, так как уровни NfL повышены при инфекциях и многих нейродегенеративных и неврологических заболеваниях в дополнение к РС. sNfL положительно коррелирует с возрастом в связи с возрастной дегенерацией нейронов и, как

было обнаружено, повышается у пожилых пациентов во время рецидива. Это может быть значительной сбивающей переменной, поскольку пациенты с прогрессирующим РС, как правило, старше. Уровень NfL в плазме крови (pNfL) также отрицательно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) и объемом крови. Поэтому поиск прогностического и диагностического биомаркера для РС продолжается, поскольку sNFL сам по себе не может быть индивидуально использован для определения активности заболевания РС. Другое применение sNFL – мониторинг воспалительной активности заболевания и отличие настоящих рецидивов от псевдорeciдивов. Несколько исследований показали, что уровень sNfL повышен при рецидивах в популяции больных РС. Однако существует значительное совпадение уровней sNfL у пациентов с ВПРС, что подчеркивает ограничения sNfL в выявлении рецидивов (Wu et al., 2017).

Тау-белок

Белок тау, который был связан с болезнью Альцгеймера, отвечает за стабилизацию аксональных микротрубочек и, как было установлено, высвобождается при повреждении нейронов, что позволяет измерять его уровень в СЖ. При РС он может быть использован в качестве биомаркера для потери аксонов (Teunissen, 2005). В одном исследовании (Rostasy et al., 2005) было установлено, что уровень белка тау коррелирует с выраженностью клинических симптомов, а другое исследование показало, что у людей с более высоким уровнем белка тау в СЖ имеют тенденцию к более быстрому прогрессированию заболевания, измеряемому увеличением EDSS на один балл и может использоваться для прогнозирования времени до следующего рецидива (Martinez-Yelamos, 2004). Однако одно исследование пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС), который определяется как первый неврологический эпизод воспаления или демиелинизации по крайней мере в одном участке ЦНС продолжительностью более 24 часа (McDonald, 2001), не было обнаружено статистически значимой разницы в концентрации

тау по сравнению с контрольной группой, ни статистически значимой корреляции между концентрацией тау и показателями EDSS (Hein Nee Maier et al., 2008). Однако другое исследование показало, что тау-белок коррелировал с EDSS как у пациентов с КИС, так и у пациентов с РРРС, и что более высокие уровни тау коррелировали с превращением КИС в клинически определенный РС. Они также обнаружили, что уровень белка тау был связан с количеством Т2-лейконов на МРТ (Brettschneider et al.). Другое исследование также показало, что концентрация белка тау в СЖ пациентов с РС всех клинических подтипов были схожими с контрольной группой (Guimaraes et al., 2006).

Белок-предшественник бета-амилоида

Белок-предшественник амилоида (APP) также связан с болезнью Альцгеймера, но тем не менее, он может быть связан и с РС. Он вырабатывается клетками астроцитами во время демиелинизации и может находиться в реактивных глиальных клетках во время де- и ремиелинизации. Пациенты с РС имеют более высокий уровень APP по сравнению с контрольной группой, а аксоны, положительные для APP у пациентов с РС коррелируют с развитием поражения ЦНС (Gehrmann et al.).

Бета-тубулин

Тубулин бета (TUB β) является субъединицей тубулинов, которые представляют собой гетеродимерные белки, составляющие микротрубочки. Развитие и регенерация нейронов были связаны с увеличением производства изоформа тубулина класса II. В частности, одно исследование показало, что уровень TUB β в СЖ был повышен у пациентов с РС по сравнению с пациентами с другими неврологическими заболеваниями (Madeddu, 2013).

Биомаркеры повреждения нейронов

Белок 14-3-3

Белок 14-3-3, который присутствует в нейронах, может быть измерен в СЖ как пациентов с РС, так и пациентов с болезнью Крейтцфельдта-Якоба. Однако роль белка 14-3-3 при РС противоречива. Исследования показали, что наличие белка 14-3-3 в СЖ связано с более тяжелой инвалидизацией, более обширным поражением спинного мозга и более быстрым развитием РС или прогрессированием заболевания. Раннее накопление белка 14-3-3 в СЖ может коррелировать со снижением темпов выздоровления. Однако в некоторых исследованиях возникли трудности с обнаружением белка 14-3-3 в СЖ: в одном из них он был обнаружен только у 2 пациентов из 22 больных РС (de Seze et al.), а в другом - только у одного пациента из 21 больного с КИС.

Нейронспецифическая энолаза

Концентрация нейронспецифической энолазы (NSE), фермента, обнаруженного в нейронах и аксонах, который может быть использован для оценки плотности нейронов, была обнаружена повышенной как в СЖ, так и в сыворотке крови пациентов, страдающих от травмы, гипоксического повреждения мозга или церебрального кровотечения. В одном из исследований (Hein Nee Maier et al., 2008) было обнаружено снижение уровня NSE в сыворотке и СЖ у пациентов с КИС по сравнению со здоровыми людьми, а в некоторых исследованиях было показано отсутствие изменений или отрицательная корреляция между уровнем NSE в плазме и EDSS и шкалой тяжести рассеянного склероза (MSSS).

Биомаркеры глиальной дисфункции

Глиальный фибриллярный кислый белок

Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) экспрессируется зрелыми астроцитами и, как было установлено, увеличивается в бляшках у пациентов с РС, что указывает на повреждение астроцитов. У пациентов с ВПРС уровень GFAP в СЖ был выше, чем у пациентов с ВПРС

в исследовании Sun et al. от 2021 года. Кроме того, более высокие уровни GFAP в СЖ ассоциируются с большей инвалидизацией и рецидивами, согласно исследованию Petzold (2002).

Белок S100 β

Имеются сообщения о повышении в сыворотке и плазме крови уровня белка S100 β , являющегося субъединицей белка S100, который содержится в глиальных клетках, при РС, причем самые высокие уровни у пациентов с ПРС или ВПРС (Petzold, 2002). Примеры функций S100 β включают поддержание астроцитов, помощь в пролиферации нейронов и дифференцировку олигодендроцитов. Во время обострений у пациентов с ВПРС показано, что уровень S100 β также повышается; однако, окно небольшое, так как уровень S100 β больше не повышался у пациентов, у которых было обострение, повышался у пациентов, у которых обострение произошло до 1 недели назад (Missler, 1997). Изменения в S100 β также наблюдались у пациентов с церебральной ишемией при боковом амиотрофическом склерозе в исследованиях Jonsson и Sussmuth. Однако в одном из исследований не было обнаружено статистически значимой разницы в СЖ и сывороточной концентрации белка S100 β между пациентами с КИС и здоровым контролем, но это может сбить с толку тем, что некоторые образцы были получены более чем через неделю после обострения. В том же исследовании не было обнаружено значительной корреляции между концентрацией белка S100 β и баллом EDSS. Никаких различий в концентрации белка S100 β в плазме крови между различными клиническими подтипами РС также не было описано Koch et al., различий в концентрации S100 β в СЖ между пациентами с РС и контрольной группой не определялись в исследовании Malmeström et al.

Антитела против аквапорина 4

Астроциты экспрессируют аквапорин-4 (AQP4), который помогает установить гомеостаз в ЦНС путем перемещения воды через клеточные мембраны. Однако исследования показали, что AQP4 не обнаруживается у

пациентов с РС. Эта мера помогает решить сложную задачу дифференцирования РС от нейромиелиита, который является редким заболеванием, также сопровождающимся демиелинизацией зрительного нерва и спинного мозга (Paul et al., 2007).

Оксид азота

В исследовании Danilov et al. было обнаружено, что оксид азота (NO) повышен как в сыворотке, так и в СЖ пациентов с РС. Он ингибирует оксидазу цитохрома С, что приводит к нарушению функции митохондрий и снижению выработки энергии (Brown et al., 2003). Побочные продукты распада NO могут разрушать митохондрии, что приводит к значительным повреждениям в очагах поражения при РС. Они также могут усиливать эффект апоптоза на нейронах и глиальных клетках и обеспечивать проникновение провоспалительных клеток в ЦНС за счет повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера (Sellebjerg et al., 2002).

Биология биомаркеров миелина (демиелинизация)

Основной белок миелина

Основной белок миелина (MBP) вырабатывается олигодендроцитами ЦНС. Его повышенные показатели присутствуют в СЖ пациентов с РС, что коррелирует с показателями EDSS. В одном из исследований было обнаружено, что пациенты с острым обострением РС имеют более высокие показатели данного белка по сравнению с пациентами с медленно прогрессирующим РС или теми, кто находится в состоянии ремиссии. Однако использование MBP имеет некоторые трудности, поскольку очаги демиелинизации могут быть ремиелинизированы этим белком в СЖ (Romme Christensen et al., 2013).

Миелин-олигодендроглиоцитарный гликопротеин

Заболевание, связанное с миелин-олигодендроглиоцитарным гликопротеином (MOG), признано совсем недавно. От оптического нейромиелиита и рассеянного склероза оно отличается наличием антител к

MOG в сыворотке крови пациента. Кроме того, были обнаружены различия в типах миелоидных клеток СЖ у лиц с нейровоспалением, среди которых были люди с РС и анти-MOG расстройством (Esaulova et al., 2020).

Биомаркеры иммуномодуляции и воспаления

Иммунные медиаторы и цитокины

Провоспалительные клетки, Т-хелперы (Th) 1 и Th17, продуцируют цитокины, такие как интерлейкин (IL)-17, интерферон (IFN)- γ и фактор некроза опухоли (TNF)- α , в то время как противовоспалительные клетки, регуляторные Т (Treg) и Th2 клетки, продуцируют IL-10 и IL-4. Измерение этих цитокинов и выявление клеточных изменений может отражать тип заболевания, что было продемонстрировано в исследовании детского РС, где сывороточные уровни противовоспалительного цитокина IL-10, по сравнению с показателями других про- и противовоспалительных цитокинов, свидетельствовали о рецидиве заболевания (Cala et al., 2016). Таким образом, иммунные сигнатуры в совокупности с вышеупомянутыми маркерами могут быть использованы для дальнейшей дифференциации основной патологии и изучения активности заболевания.

Кроме того, было установлено, что лиганд хемокинов с мотивом С-Х-С (CXCL) 13, эотаксин-1 (CCL11) в СЖ, лиганд хемокинов с мотивом С-С. (CCL) 20 коррелируют с тяжестью заболевания определяют худший прогноз РС.

Большинство исследований биомаркеров было сосредоточено на ИФН- β , где существует широкий диапазон ответа организма на эту терапию. Нейтрализующие антитела (Nabs) против IFN- β ассоциируются с неудачей лечения, но они лишь частично объясняют отсутствие реакции. Профили цитокинов в сыворотке крови показали иммунологически различные подгруппы РС, и эти подгруппы могут стратифицировать ответ на лечение IFN- β (Hegen, 2016).

Хитиназа-3-подобный-1 предшественник

Хитиназа-3-подобный-1 предшественник (CH13L1) был обнаружен повышенным в СЖ у многих пациентов с воспалительными заболеваниями ЦНС. Он экспрессируется астроглией. В частности, было обнаружено, что уровни CH13L1 в сыворотке и СЖ повышаются с прогрессированием заболевания и ассоциируются с более быстрым переходом в РРРС у пациентов с КИС. Кроме того, более низкие уровни в сыворотке крови были обнаружены у пациентов с прогрессирующим РС по сравнению с пациентами с РРРС. Однако другое исследование (Hinsinger et al., 2012) показало, что уровень CH13L1 в плазме крови был повышен у пациентов с прогрессирующим РС в сравнении с пациентами с РРРС и здоровыми людьми. Более высокие уровни в плазме также ассоциировались с большим количеством рецидивов, нагрузкой поражения на T1 и T2-взвешенных участках и фракцией паренхимы мозга у пациентов с РС 0028 (Canto et al., 2012). Более высокие уровни CH13L1 в СЖ также были связаны с более быстрым развитием инвалидности и переходом в клинически определенный РС у пациентов с КИС (Comabella et al., 2010). Также было установлено, что сывороточные уровни CH13L1 повышены у групп пациентов, не реагирующих на лечение IFN- β (Matute-Blanch et al., 2017).

Белки теплового шока 70 и 90

Белки теплового шока (HSPs) – это молекулярные шапероны, подразделяющиеся по молекулярной массе, которые помогают регулировать гомеостаз в ЦНС. HSP70, который расположен в цитозоле, участвует в иммунном ответе, защищая от повреждений, полученных в результате стресса, как клеточную мембрану, так и внутриклеточное пространство. При РС он может защищать нейроны и олигодендроциты от апоптоза во время воспаления, но внеклеточный HSP70 может также индуцировать иммунный ответ. В одном из исследований было обнаружено, что экспрессия гена HSPA1L, который кодирует белок HSP70-hom, коррелирует с повышенным

риском развития РС. Повышенная экспрессия белка HSP70-ом также коррелировала с тяжестью заболевания (Voicchi et al., 2017). Другое исследование показало, что у пациентов с РС более высокий уровень HSP70 в сыворотке крови по сравнению со здоровыми людьми, но он ниже, чем при других воспалительных неврологических заболеваниях. В том же исследовании было установлено, что уровни HSP70 выше в КИС и ВПРС по сравнению с РППС или ВПРС (Lechner et al., 2018). С точки зрения ответа на лечение, HSP90, который производит противовоспалительные цитокины и регулирует толл-подобные рецепторы (TLR) 2 и 4 (Khandia et al., 2017), способствует повышению комплекса глюкокортикоидных рецепторов у пациентов со стероидной резистентностью относительно пациентов со стероидной чувствительностью.

Свободные легкие цепи иммуноглобулинов каппа

Свободные легкие цепи каппа (СЛЦК) образуются во время синтеза антител плазматическими клетками. Свободные легкие цепи каппа в СЖ были предложены в качестве дополнительного биомаркера для помощи в диагностике РС с чувствительностью и специфичностью, сравнимыми с олигоклональными полосами, поскольку они не требуют парного образца сыворотки и обеспечивают быстрое машинное значение, не зависят от визуального восприятия (Gurtner, 2015). В частности, свободная легкая цепь каппа была обнаружена повышенной в СЖ и сыворотке крови пациентов с РС (Presslauer et al., 2008), что коррелирует с прогрессированием заболевания и инвалидностью в будущем, так как пациенты с РС с более высоким уровнем СЛЦК раньше переходили в клиническую форму РС (Villar, 2012).

Эндогенные ретровирусы человека

Эндогенные ретровирусы человека (HERV), которые составляют около 8% человеческого генома, обычно находятся в спящем состоянии до тех пор, пока их не активирует какой-либо фактор окружающей среды. Их активация может привести к синтезу оболочечных белков HERV-W, которые, по-

видимому, вовлечены в патофизиологию РС (Kury et al., 2018). В одном из исследований было обнаружено, что присутствие гена pol ретровируса, ассоциированного с РС (MSRV), такого как HERV-W, в СЖ пациентов с ранней стадией РС может указывать на более неблагоприятный прогноз. В частности, учёные заметили, что хоть пациенты с РС, у которых на момент начала исследования в СЖ был обнаружен MSRV+ или MSRV-, имели схожие показатели по шкале EDSS, эти показатели значительно отличались через шесть лет. Пациенты с MSRV+ также имели более высокую ежегодную частоту рецидивов, а у двух пациентов из этой группы развилась прогрессирующая форма заболевания, в то время как ни у одного из пациентов из группы MSRV- не развилась прогрессирующая форма РС (Sotgiu et al., 2006). Таким образом, дальнейшее изучение HERVs может оказаться полезным, поскольку HERVs, вероятно, играют важную роль в патогенезе РС и могут быть мишенями для новых терапевтических средств.

Мочевая кислота

Было обнаружено, что уровень мочевой кислоты, обладающей антиоксидантными свойствами, в сыворотке крови пациентов с РС снижен: либо пациенты испытывают основной дефицит мочевой кислоты, либо это связано с активным уничтожением ею пероксинитритов. Для этого в одном исследовании измеряли уровень уратов в сыворотке крови пациентов с РС и пациентов с другими неврологическими заболеваниями. Исследователи обнаружили, что уровень уратов у пациентов с РС был значительно ниже, чем у пациентов с другими неврологическими заболеваниями. Однако в исследовании Sotgiu et al. не было выявлено значительной корреляции между уровнем уратов и активностью заболевания, продолжительностью, инвалидностью или течением болезни. Это подтверждает предположение о том, что низкий уровень уратов при РС связан в основном с дефицитом мочевой кислоты, что приводит к потере защитных свойств против окислительных агентов. Одно исследование Harroud et al. (2021) с

использованием менделевской рандомизации с двумя выборками в рамках общегеномного ассоциативного мета-анализа с 25 независимыми генетическими вариантами, сильно связанными с уровнем уратов в сыворотке крови, показало, что увеличенный уровень уратов в сыворотке крови не приводит к повышенному риску возникновения рассеянного склероза.

Заключение

В связи с поиском биомаркеров, являющихся наиболее эффективными для выявления рецидива РС или его прогрессирования, были достигнуты огромные успехи с NfL. Однако уровни NfL иногда трудно использовать при клинической оценке отдельных пациентов, особенно при мониторинге рецидива или прогрессирования заболевания. Кроме этого, есть ряд параметров, способных исказить получаемые результаты: возраст пациента, индекс массы тела (ИМТ) и объем крови; NfL указывает на повреждение нейронов и, таким образом, является неспецифичным для РС. Повышенный уровень NfL также не позволяет отличить пациентов с РС от пациентов с незначительными травмами головы, инфекциями, другими неврологическими заболеваниями или с сопутствующими заболеваниями, такими как, например, диабет. Кроме того, иногда у пациентов может наблюдаться внезапный скачок уровня NfL, что обычно свидетельствует о воспалении и активных поражениях. Следовательно, повышение уровня NfL может больше указывать на нейровоспаление, чем на нейродегенерацию при РС.

Информация о других биомаркерах аксонального повреждения, повреждения нейронов, глиальной дисфункции, демиелинизации и воспаления, описанных в данной статье, так же, как и с NfL, противоречива, что вызвано расхождением данных из различных исследований. Следовательно, сочетание разнообразных биомаркеров (белки, иммунные клетки, транскриптомика, внеклеточные везикулы, метаболиты, микробиом и т.д.) и современной биоинформатики необходимо при разработке полезных инструментов определения биомаркеров для прогнозирования рецидива или

прогрессирования заболевания у пациентов с рассеянным склерозом. Новые технологии, такие как протеомика, метаболомика и sc-RNA seq, могут значительно помочь в открытии новых биомаркеров и терапевтических мишеней для лечения прогрессирующего рассеянного склероза.

Использованные источники:

1. Huang, W.J.; Chen, W.W.; Zhang, X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Exp. Ther. Med.* 2017, 13, 3163–3166.
2. Zheng, Y.; Lee, J.C.; Rudick, R.; Fisher, E. Long-Term Magnetization Transfer Ratio Evolution in Multiple Sclerosis White Matter Lesions. *J. Neuroimaging* 2018, 28, 191–198.
3. Ziemssen, T.; Akgün, K.; Brück, W. Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *J. Neuroinflamm.* 2019, 16, 272.
4. Mills, E.A.; Begay, J.A.; Fisher, C.; Mao-Draayer, Y. Impact of trial design and patient heterogeneity on the identification of clinically effective therapies for progressive MS. *Mult. Scler.* 2018, 24, 1795–1807.