

На правах рукописи

ФОМИНЦЕВА
МАРИЯ ВАЛЕРЬЕВНА

РАННЯЯ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ
ДИАГНОСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

14.01.11 — нервные болезни
14.03.03 — патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре неврологии имени академика С.Н. Давиденкова

Научные руководители: доктор медицинских наук профессор
Головкин Владимир Иванович
доктор медицинских наук доцент
Жулев Сергей Николаевич

Официальные оппоненты: Бисага Геннадий Николаевич
доктор медицинских наук, профессор
кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
Министерства обороны РФ

Васильев Андрей Глебович
доктор медицинских наук, заведующий кафедрой
патологической физиологии с курсом
иммунопатологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический медицинский
университет» Министерства здравоохранения РФ

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени
академика И. П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2016 года в __ час на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке РНХИ им. проф. А.Л. Поленова

Автореферат разослан «__» _____ 2016 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталья Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рассеянный склероз (РС) является одним из распространенных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), приводящим к инвалидизации молодых трудоспособных лиц. В последние годы наблюдается рост числа заболевших РС, что частично обусловлено улучшением диагностики. В настоящее время, по разным оценкам, заболеваемость РС в России составляет 30—100 человек на 100000 населения с преобладанием в Северо-Западном регионе. В мире насчитывается около 3 млн больных РС (Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2011; Бисага Г.Н. и др., 2015, 2016; World Health Organisation, 2008).

В основе диагностики РС в настоящее время лежит комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов, не имеющих абсолютной специфичности и чувствительности. При этом остается проблемой предсказание дальнейшей диссеминации в случае клинически изолированного синдрома (КИС). В связи с этим актуальна разработка клинических, лабораторных и инструментальных критериев, позволяющих достоверно прогнозировать трансформацию КИС в критерияльно достоверный рассеянный склероз (КДРС) (Назаров В.Д. и др., 2015; Villar L.M. et al., 2012; Zivadinov R. et al., 2013).

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время для диагностики РС общепринято выявление у пациента признаков диссеминации демиелинизирующего процесса во времени и пространстве (Polman S. et al., 2011). В связи с необходимостью ранней диагностики РС в случае первого эпизода демиелинизации наиболее изучена прогностическая значимость клинических особенностей дебюта РС, клинико-нейрофизиологических, клинико-магнитно-резонансных и клинико-лабораторных сопоставлений (Захаров А.В. и др., 2011, 2012; Назаров В.Д. и др., 2015; Villar L.M. et al., 2012; Lublin F.D., Reingold S.C. 2013; Zivadinov R. et al., 2013; Leocani L, Comi G. 2014). Вместе с тем у больных РС описано изменение порогов температурной чувствительности и установлено, что при помощи количественного сенсорного тестирования (КСТ) возможно выявление субклинического повреждения ЦНС (Leocani L. et al., 2003; Flensner G. et al., 2011;

Iannitti T., Kerr B.J., Taylor B.K., 2014). Также известно, что при развитии РС риск возникновения эпилептических припадков повышается в 3—4 раза, являясь самым высоким у самых молодых пациентов (Allen A.N., Seminog O.O., Goldacre M.J. 2013). При этом отношение к эпилептическим припадкам как к первому и единственному симптому РС, не общепризнанно. Изменения на ЭЭГ у больных РС встречаются до 85 %, однако их характер, связь с клиническими проявлениями, тяжестью и фазой заболевания требуют уточнения, поскольку литературные данные неоднозначны (Головкин В.И., 2014; Catenoix H. Et al., 2011; Shaygannejad V., Ashtari F., Zare M., 2013). Необходим комплексный подход к ранней диагностике РС и повышение ее эффективности с использованием электрофизиологических, лабораторных и нейровизуализационных методов.

Цель исследования

Оптимизация ранней диагностики рассеянного склероза с использованием комплекса электрофизиологических, лабораторных и нейровизуализационных методов.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности дебюта рассеянного склероза при разных типах течения заболевания;
2. Установить соотношение клинико-неврологических данных, структурных нарушений нервной системы по данным вызванных потенциалов, КСТ, ЭЭГ, МРТ и ПЭТ, а также результатов иммунологических и вирусологических лабораторных исследований у больных рассеянным склерозом;
3. Оценить диагностическую значимость изменений, выявленных при нейрофизиологическом обследовании в комплексной диагностике рассеянного склероза;
4. На основании полученных результатов разработать алгоритм ранней диагностики рассеянного склероза.

Научная новизна исследования

Представлены данные инструментальной оценки функции соматосенсорной системы с применением соматосенсорных ВП и количественного сенсорного

тестирования, что особенно актуально на ранних стадиях заболевания, поскольку существенно дополняет данные клинического обследования, нейровизуализации (МРТ, ПЭТ), и в сочетании с результатами зрительных ВП, ЭЭГ, вирусологического и иммунологического лабораторного обследования позволяет оптимизировать своевременную диагностику рассеянного склероза.

Проанализированы особенности клиники и течения рассеянного склероза с выделением группы больных с эпилептическими припадками и эпилептиформной активностью на ЭЭГ. Показана связь локальных изменений и эпилептиформной активности с высокой скоростью прогрессирования заболевания.

Установлена связь повышения порогов температурной и вибрационной чувствительности по данным количественного сенсорного тестирования с прогрессированием рассеянного склероза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты демонстрируют целесообразность комплексного клинико-инструментального обследования больных рассеянным склерозом с включением ВП, количественного сенсорного тестирования, ЭЭГ, МРТ, ПЭТ, вирусологического и иммунологического лабораторных методов, что позволяет оптимизировать раннюю диагностику заболевания.

Методология и методы исследования

Методология исследования основана на практических и теоретических принципах отечественной и зарубежной неврологии с использованием современных критериев диагностики РС. У больных рассеянным склерозом выполнялись клинико-неврологическое обследование, магнитно-резонансная томография головного мозга, исследование вызванных потенциалов и КСТ, ЭЭГ, ПЭТ головного мозга с F18-флюорозодезоксиглюкозой, клинический анализ цереброспинальной жидкости, а также исследование ликвора, крови и слюны на маркеры нейроинфекций, свободные легкие каппа-и лямбда-цепи в пробах ликвора, а также олигоклональные полосы IgG в парных пробах ликвора и сыворотки крови, исследованы субпопуляции лимфоцитов, антитела в крови к основному белку миелина (ОБМ) IgM, IgG, оценена сенсibilизация лимфоцитов в крови к ОБМ в реакции бласттрансформации

лимфоцитов (РБТЛ) при постановке реакции с двумя дозами антигена, исследованы параметры цитокинового звена иммунитета с индуцированной продукцией интерферона- α , оценкой спонтанной продукции интерферона- γ и ФНО- α , спонтанного и индуцированного содержания ИЛ-10.

Объект исследования — больные рассеянным склерозом.

Предмет исследования — клинические, инструментальные и лабораторные данные.

Исследование полностью соответствует принципам доказательной медицины, осуществлено с применением современных критериев распределения больных, а также современных клинико-диагностических методов исследования и анализа полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клинические проявления рассеянного склероза коррелируют с различными типами течения заболевания, актуализируя чувствительные и зрительные расстройства, а также наличие эпилептических припадков, что обуславливает необходимость применения в алгоритме обследования вызванных потенциалов, количественного сенсорного тестирования и электроэнцефалографии.
2. Исследование зрительных и соматосенсорных вызванных потенциалов позволяет выявлять клинически не проявляющуюся диссеминацию демиелинизирующего процесса, а увеличение латентности при исследовании слуховых стволовых вызванных потенциалов — прогнозировать прогрессирование рассеянного склероза; повышение порогов холодовой и вибрационной чувствительности при их количественном тестировании позволяет ожидать раннего прогрессирования рассеянного склероза; локальные изменения биопотенциалов головного мозга и появление эпилептиформной активности на ЭЭГ свидетельствуют о дополнительных очагах патологического процесса при рассеянном склерозе, формирующих в последующем фокусы демиелинизации.
3. Положительная ПЦР с антигенами вирусов семейства герпеса в сочетании со сниженной индуцированной продукцией ИНФ- α позволяет диагностировать у больных вирусассоциированную инициацию рассеянного склероза. Выявление СЛЦ-

к в цереброспинальной жидкости в подавляющем большинстве случаев рассеянного склероза и корреляция этого показателя интратекального синтеза антител с высокой частотой положительной ПЦР с антигенами EBV и HHV 6 указывает на возможность индукции аутоиммунного процесса вирусными антигенами.

4. Комплексное применение исследования вызванных потенциалов различной модальности, электроэнцефалографии, количественного сенсорного тестирования, магнитно-резонансной, позитронно-эмиссионной томографии и современных лабораторных анализов крови и ликвора в обследовании больных рассеянным склерозом способствует улучшению качества ранней диагностики некоторых патогенетических особенностей данного заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Основные результаты работы доложены на Всероссийской юбилейной научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической неврологии» (Санкт-Петербург, 2009), V ежегодной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» (Санкт-Петербург, 2010), XVII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 2015), XV юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2016).

По материалам диссертации опубликовано 25 печатных работ, в том числе 1 коллективная монография, 2 учебных пособия, 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы используются в лекциях, семинарах и практических занятиях с врачами, клиническими ординаторами, интернами и аспирантами кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России и в практической работе отделений неврологии этого же учреждения.

Личное участие автора в получении результатов

Автором сформулированы цель, задачи исследования, выводы и основные положения, выносимые на защиту. Автором выполнено клинико-неврологическое обследование больных и инструментальная количественная оценка температурной и вибрационной чувствительности в сочетании с результатами инструментальных (нейрофизиологические и нейровизуализационные) и лабораторных методов обследования, обобщение и статистическая обработка результатов исследования. Личное участие автора подтверждено актами проверки первичной документации и актами внедрения полученных результатов в учебный и лечебно-диагностический процессы.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, приложения, указателя литературы, включающего 242 источник, из них 53 отечественных и 189 иностранных. Диссертация изложена на 151 странице, содержит 33 таблицы и 24 рисунка.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

На базе ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» за период с 2005 по 2015 годы обследованы 197 больных, из них 50 мужчин и 147 женщин в возрасте 18—66 лет (средний возраст $35,4 \pm 11,6$) с достоверным (180 человек) или вероятным РС (17 человек). Распределение больных по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Таблица 1. – Распределение больных по возрасту и полу (n=197)

Пол	Возраст (лет)					Всего (n)
	< 21	21-30	31-40	41-45	> 45	
Мужской	3	16	6	5	20	50
Женский	13	61	30	18	25	147
Итого:	16	77	36	23	45	197

Впоследствии у всех 17 пациентов с вероятным РС был подтвержден диагноз достоверного РС. Специальная выборка не проводилась.

Минимальный возраст дебюта РС составил 15 лет, максимальный — 51 год (в среднем $28,64 \pm 10,32$). Средняя продолжительность заболевания при обследовании составила $6,32 \pm 7,58$ года. Среднее значение балла по шкале EDSS у женщин и мужчин было практически равным ($2,82 \pm 1,3$ и $2,8 \pm 1,26$ соответственно). Скорость прогрессирования заболевания у женщин составила $4,25 \pm 8,88$, у мужчин — $2,97 \pm 5,76$.

Все больные были разделены на четыре группы в зависимости от типа течения РС: пациенты с RPPC — 137, RPPC — 19, ВПРС — 27, ППРС — 14.

В зависимости от выраженности неврологического дефицита все обследованные больные были разделены на три группы: с легкой (163 больных — 82,74 %) — от 1 до 3,5 баллов по шкале EDSS, средней (32 больных — 16,24 %) — от 4 до 6,5 баллов и тяжелой (2 больных — 1,02 %) степенью инвалидизации — более 7 баллов. Продолжительность заболевания в период обследования у 50 больных (25,38 %) составляла менее 1 года, от 1 до 5 лет — у 108 (54,82 %) и от 5 до 10 лет — 39 (19,79 %).

У всех пациентов было выполнено комплексное клинико-неврологическое обследование. Для выделения основных стадий РС использовались определения, сформулированные С.М. Poser и соавт. (1983). Достоверный или вероятный РС был установлен в соответствии с критериями С.М. Poser (1983) и МакДональд (2001, 2005, 2010) (Polman C. et al., 2011). Для выделения типа течения заболевания использованы критерии F.D. Lublin, S.C. Reingold (1996). При оценке неврологического статуса использованы шкалы Куртцке (Kurtzke J.F., 1983): шкалы функциональных систем (FS) и расширенная шкала инвалидизации Expanded Disability Status Scale (EDSS). Быстроту нарастания неврологического дефицита оценивали по «скорости прогрессирования» (Verjans E. et al., 1983; Малкова Н.А., 2006).

Запись ЗВП, СВП, ССВП выполнена по стандартной методике на аппарате Viking Select (Nicolet Biomedical, USA) у 172 больных.

Количественное сенсорное тестирование выполнено у 172 больных на аппарате TSA II (Medoc, Israel) с компьютерной регистрацией и обработкой данных. На симметричных сегментах C₂, C₇ и L₄ определялись пороги температурной и вибрационной чувствительности по методу Marstock. Максимальная температура

нагревания датчика составляла + 50 °С, минимальная — 0 °С. На сегментах С₇ и L₄ определялись пороги вибрационной чувствительности по методу Fagius и др. (Fagius J., Wahren L.K., 1981). Максимальное значение вибрации датчика составляло 50 децибел. Для оценки результатов использованы нормативы, сопровождающие программу.

Регистрация биопотенциалов головного мозга выполнена на системе Alliance (Nicolet Biomedical, USA) или «Энцефалан» (ООО НПКФ «Медиком МТД», Россия) у 151 пациента основной группы.

Магнитно-резонансная томография головного мозга выполнена у 172 пациентов на аппарате Signa Infinity (General Electric, USA) с напряжённостью магнитного поля 1,5Т по стандартной методике в режимах T1- и T2-ВИ с выполнением срезов в 3 стандартных плоскостях, толщиной срезов 5 мм и частотой шага 5 мм. Для контрастного усиления использован препарат «Омнискан». У 25 пациентов проведен анализ ранее выполненной МРТ.

Позитронно-эмиссионная томография выполнена в ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» и в Институте мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН на томографах Ecat Exact 47 и Ecat Exact HR+ (Siemens, Germany) у 28 больных. F18-флюорозедоксиглюкозу (F18ФДГ) вводили в дозе 150-210 МБк (100 МБк на метр поверхности тела). Сканирование головного мозга начинали через 30-35 минут после введения радиофармпрепарата (РФП) и продолжали в течение 20 минут в статическом режиме. Обработка ПЭТ-данных включала вычисление отношений радиоактивности, накопленной в области интереса по отношению к контралатеральной зоне и к среднему значению данного показателя во всей коре головного мозга, за исключением височных долей. Достоверным считали снижение метаболизма глюкозы более чем на 7 % по сравнению с контралатеральной областью. Результаты указанных отношений выражали в процентах.

У 59 больных РС исследована ЦСЖ с оценкой общего цитоза и клеточного состава ликвора, ряда биохимических показателей (общий белок, глюкоза, сахар, хлориды). Выполнена ПЦР в ликворе, крови и слюне с антигенами герпетических инфекций (HSV I/II, VZV, CMV, EBV, HHV6, HHV7, HHV8). Исследована ПЦР в

крови и ликворе с антигенами *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Toxoplasma Gondii*, *Borrelia burgdorferi*, возбудителей клещевого энцефалита. Проведено исследование крови на наличие антител IgG к HSV I/II; CMV, EBV, *Borrelia burgdorferi*, вирусу клещевого энцефалита, *Toxoplasma Gondii*. Обследование выполнено в лабораториях молекулярной диагностики НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Городского вирусологического центра, ГИБ им. С.П. Боткина, лаборатории БиоТехСервис.

У 45 больных определены СЛЦ- κ и СЛЦ- λ в пробах ликвора (клиническая лаборатория ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»), а также олигоклональные полосы IgG в парных пробах ликвора и сыворотки крови (лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова).

У 48 больных исследованы субпопуляции лимфоцитов, антител в крови к ОБМ IgM, IgG; оценивалась сенсibilизация лимфоцитов в крови к ОБМ в РБТЛ при постановке реакции с двумя дозами антигена; параметров цитокинового звена иммунитета с индуцированной продукцией интерферона- α ; оценкой спонтанной продукции интерферона- γ и ФНО- α ; спонтанного и индуцированного содержания ИЛ-10; содержание в сыворотке BDNF (лаборатория ВЦЭРМ МЧС).

Полученные данные обрабатывали с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. BXXR310F964808FA-V). Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводили с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Сравнение количественных параметров в исследуемых группах проводили с использованием критериев Манна — Уитни, Вальда, медианного χ^2 и модуля ANOVA (Боровиков В.П., 2001; Реброва О.В., 2002; Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., 2005). Для визуализации структуры исходных данных и результатов их анализа мы использовали графические возможности системы Statistica for Windows и модуль построения диаграмм системы Microsoft Office.

Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты клинического обследования больных РС

Средний возраст дебюта РС составил $28,64 \pm 10,32$ года. При ППРС заболевание дебютировало достоверно позже ($44,6 \pm 3,21$ лет), чем при РПРС ($27,42 \pm 10,01$) и РПРС ($37,55 \pm 8,13$) ($p < 0,05$). Провоцирующими факторами для манифестации или обострения РС являлись инфекционные заболевания, инсоляция, стресс, интоксикации, травма, переохлаждение, роды. Характер дебюта РС в 26,4 % был клинически многоочаговым (52 больных). Для ремиттирующе-прогрессирующего течения РС было типичным начало с чувствительных и двигательных расстройств. Первично-прогредиентное течение начиналось преимущественно с двигательных нарушений. Наличие общих черт в особенностях дебюта и клинических проявлениях больных с РПРС и ППРС объяснимо их фенотипической общностью и большей выраженностью нейродегенеративного процесса по сравнению с воспалительным (Бисага Г.Н., 2015; Lassmann H. et al., 2007, 2012).

Неврологический статус больных РС был представлен чувствительными (59,9 %), двигательными (31,98 %), зрительными (64,97 %), координаторными (19,8 %) нарушениями; патологией черепных нервов (17,77 %), тазовыми нарушениями (8,12 %), эпилептическими припадками (8,63 %) и другими расстройствами (20,3 %). Группу больных с РС и эпилептическими припадками характеризовал более молодой возраст дебюта РС (22,93 года), что согласуется с современными данными (Allen A.N., Seminog O.O., Goldacre M.J., 2013). В данной группе преобладал ремиттирующе-рецидивирующий тип течения РС (Etemadifar M. et al., 2012) и отмечалась более высокая скорость прогрессирования (4,17 против 3,93 в общей группе обследованных больных РС). Эпилептические припадки развивались впервые как до начала РС (8 больных), так после его начала (7 больных) и как презентующий симптом (2 пациента). У 15 больных РС была диагностирована локально обусловленная эпилепсия (ЛОЭ) с наличием приступов бессудорожного характера у 6 пациентов или сочетанием судорожных и бессудорожных приступов (у 9).

Результаты нейрофизиологических методов исследования у больных РС

При исследовании зрительных, стволовых слуховых и соматосенсорных вызванных потенциалов отмечали статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение

латентности пика P100 (87,7 %) при исследовании зрительных вызванных потенциалов на реверсивный шахматный паттерн по сравнению с нормальными значениями в обследованной группе. Оценка результатов регистрации слуховых стволовых вызванных потенциалов показала увеличение латентностей между I и V пиком, увеличение латентности V пика (19,9 %), увеличение латентности или выпадение пика P37 (46,51 %). При этом ЗВП на 22,6 % чаще выявляли поражение зрительного проводящего пути по сравнению с клиническим офтальмологическим исследованием, а данные ССВП при стимуляции нервов нижних конечностей в 11,61 % выявляли нарушение афферентации при отсутствии клинических симптомов нарушения чувствительности.

Наблюдалась прямая связь длительности заболевания со значениями пика P100, когда по мере увеличения длительности заболевания наблюдалась тенденция к увеличению значения латентности указанного пика ($p < 0,05$; $R > 0,15$). Степень инвалидизации больных РС коррелировала при регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов с показателями латентности пика P37 ($p < 0,05$; $R > 0,15$), что имеет прогностическое значение.

Степень инвалидизации пациентов с клинически достоверным РС также прямо коррелировала с показателями латентности V пика при оценке слуховых стволовых вызванных потенциалов ($p < 0,05$; $R > 0,15$), что можно использовать в качестве прогностического критерия для оценки риска прогрессирования РС (рисунок 1).

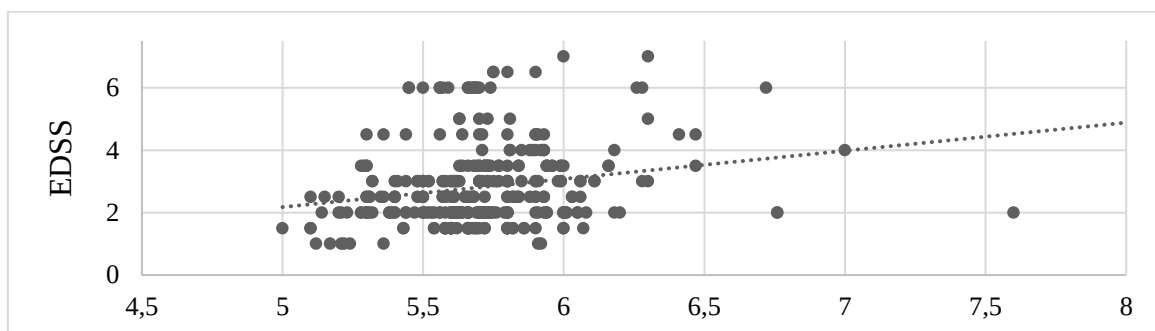


Рисунок. — Значение V пика (мс) в зависимости от степени инвалидизации ($p < 0,05$; $R > 0,15$)

Исследование порогов холодовой чувствительности в сегментах C₂, C₇ и L₄ показало, что наиболее низкий порог холодовой чувствительности определяется в сегменте C₂. При оценке тепловой чувствительности в тех же сегментах было

выявлено повышение порогов тепловой чувствительности от сегмента С₂ к сегменту L₄. При исследовании вибрационной чувствительности у больных РС пороговые значения амплитуды вибрации датчика (среднее, дельта среднего, минимум и максимум) оказались меньше в сегменте С₇ и больше в сегменте L₄.

При количественном сенсорном тестировании сопоставление значений порогов холодовой и тепловой чувствительности у больных с разными типами течения РС показало значимое различие на левой половине тела в сегменте С₂ между группами больных с РРРС и РПРС ($p < 0,005$). Разброс значений порогов холодовой чувствительности в сегменте С₂ при прогредиентных типах РС был больше, отмечалась тенденция к повышению порога (холодовая гипестезия).

Пороги холодовой чувствительности в сегменте С₂ прямо коррелировали со значением балла по шкале EDSS ($p < 0,05$).

Нами выявлена достоверная связь порогов холодовой чувствительности в сегменте L₄ с длительностью заболевания ($p < 0,05$). Кроме того, пороговое значение при исследовании тепловой чувствительности в сегменте L₄ коррелировало со значением балла по шкале EDSS ($p < 0,05$).

Если клиническое обследование выявляло измененную температурную чувствительность у 32,49 %, при количественном сенсорном тестировании удавалось выявлять нарушение температурной чувствительности в зависимости от исследуемого участка тела у большинства обследованных, что согласуется с данными M.W. Heijenbrok et al. (1992), M.P. Merchut, G. Gruener (1993), L. Leocani et al. (2003) и делает метод КСТ в оценке нарушений температурной чувствительности приоритетным, позволяя точнее выявлять и оценивать количественно поражение экстралемнисковых проводящих путей.

Сопоставление порогов вибрационной чувствительности у пациентов с разными типами течения РС выявило значимые различия между тремя группами, а также между группами с РРРС и РПРС ($p < 0,005$). Выявлялась достоверная связь между показателями вибрационной чувствительности в сегменте L₄ с длительностью заболевания РС ($p = 0,001$) (Zackowski K.M. et al. (2015)). Нарушения вибрационной чувствительности, определяемые на нижних конечностях по данным теста КСТ, у

больных РС определялись в 18,6 % ($p=0,002$). Нарастание порогов вибрационной чувствительности на ногах у больных РС было связано с прогрессивным течением РС ($p<0,05$).

Для оценки значения ЭЭГ в диагностике и прогнозировании течения заболевания у больных РС пациенты были разделены на группы в зависимости от характеристик типа ЭЭГ. Первая группа включала пациентов с относительно нормальной ЭЭГ и/или без пароксизмальной активности — 19 пациентов (12,58 %). Во вторую группу были включены пациенты с преобладающим типом покоя с легкими или умеренными диффузными изменениями биоэлектрической активности. Несмотря на проведение повторных ЭЭГ и выполнение исследований с функциональными нагрузками, у этих пациентов определялись только незначительные неспецифические изменения ирритативного характера — 35 пациентов (23,18 %). В третьей группе определялись умеренно выраженные и выраженные диффузные общемозговые и локальные изменения с продукцией эпилептиформной активности в виде острых волн и комплексов «острая-медленная волна» и «пик-медленная волна» — 97 больных (64,24 %).

Сопоставление полученных данных при ЭЭГ и скорости прогрессирования РС у пациентов с быстрым (скорость прогрессирования $\geq 1,2$) и медленным (скорость прогрессирования $< 1,2$) прогрессированием показало достоверную связь между выраженными изменениями на ЭЭГ и темпом прогрессирования РС ($p=0,043$) (Базий Н.И., 2004), что свидетельствует об устойчивой активации механизмов воспаления (Vezzani A., Granata T., 2005; Fabene P.F. et al., 2008).

Результаты нейровизуализационных методов исследования у больных РС

МРТ головного мозга выявила перивентрикулярные, субэпендимальные и субкортикальные очаги округлой формы с четкими границами или с зоной перифокального отека. Наличие гиперинтенсивных очагов на T2 ВИ отмечалось у 96,95 % всех обследованных. При КИС МРТ-позитивными оказались 22 из 28 больных (78,75 %), при достоверном РС у всех 100 % пациентов обнаружены гиперинтенсивные T2 ВИ очаги демиелинизации в белом веществе головного мозга. У 135 больных (69 %) по данным МРТ не было обнаружено накопления контрастного

вещества в очагах демиелинизации. У 62 (31 %) больных отмечен по крайней мере один «активный» очаг, из них 15 больных с эпилептическими припадками. Только у 2 пациентов с РС и припадками не отмечено накопления контраста в фокусах демиелинизации.

Локализация очагов в белом веществе полушарий мозга преобладала у больных ВПРС, РПРС и РРРС по сравнению с больными с ППРС ($p < 0,05$). При ВПРС также отмечалось большее количество пациентов с наличием очагов в мозолистом теле (74,07 %). При ППРС преобладали бляшки субтенториальной локализации (92,85 %) ($p < 0,05$) и полушарной локализации (78,57 %). Субкортикальные и кортикальные очаги отмечались у пациентов с РРРС, РПРС и ВПРС. Демиелинизация у больных с РС и эпилептическими припадками характеризовалась вовлечением субкортикальных отделов больших полушарий и белого вещества у 100 % пациентов этой группы ($p < 0,05$) с наличием субтенториальных очагов — у 15 пациентов, перивентрикулярных очагов — у 14 и кортикальных — у 6.

Среди больных с РС и эпилептическими припадками у 47,06 % (8 больных) локализация очагового повреждения головного мозга по результатам МРТ была достоверна связана с данными ЭЭГ ($p < 0,05$) и у 9 (52,94 %) такой взаимосвязи обнаружено не было.

У 9 больных с КИС и у 19 больных с достоверным РС была выполнена ПЭТ с ФДГ. Данное исследование позволяло оценивать функциональную активность серого и белого вещества головного мозга. Процессы гипометаболизма и/или гиперметаболизма глюкозы в различных церебральных структурах зарегистрированы у 22 (78,57 %) обследованных данной группы (Столяров И.Д., 2016). Гипометаболизм глюкозы чаще встречался в лобных долях — у 17 (60,7 %) из 28 обследованных.

Сопоставление результатов ПЭТ с данными ЭЭГ свидетельствует о преобладании у больных с КИС и гипометаболизмом глюкозы локальных изменений и эпилептиформной активности на ЭЭГ ($p < 0,05$). При сопоставлении данных ПЭТ и МРТ головного мозга установлено, что выявленные области измененного метаболизма ФДГ в 21 из 28 случаев (75 %) не совпадают с локализацией очагов демиелинизации (Бисага Г.Н., 2004). У больных с РС и эпилептическими припадками

данные ПЭТ выявляли наличие более обширного нарушения мозговой функции, чем ЭЭГ.

Результаты лабораторных методов исследования у больных РС подтверждали наличие хронического иммунологически опосредованного воспалительного и дегенеративного процессов в ЦНС.

Наличие положительной ПЦР с антигенами одновременно HSV I/II, EBV и HHV6, либо CMV, EBV и HHV6 было достоверно связано с активным течением РС, когда отмечалось 2 и более обострений за последние 2 года заболевания (17 больных) ($p < 0,05$). Микст-инфекция в виде различных сочетаний была выявлена у 83 % обследованных больных РС. Из 17 больных с РС и эпилепсиями у 15 была диагностирована актуальная герпесвирусная инфекция в микст-варианте (88,23 %) (Скрипченко Н.В. и др., 2012; Лобзин Ю.В. и др., 2013). (Таблица 2).

Таблица 2. — Частота изменений лабораторных показателей у больных рассеянным склерозом

Показатель	Частота	
	п	%
Плеоцитоз в ЦСЖ (n=59)	29	49,15
Протеинрагия (n=59)	12	20,34
> 10 олигоклональных полос IgG в ЦСЖ (n=45)	41	91,11
Свободные легкие цепи- κ в ЦСЖ, >0,5 мкг/мл (n=45)	42	93,3
Свободные легкие цепи- λ в ЦСЖ, >0,1 мкг/мл (n=45)	26	57,78
ПЦР с антигенами HSV I/II в биологических средах (n=59)*	5	8,47
ПЦР с антигенами CMV в биологических средах (n=59)*	14	23,73
ПЦР с антигенами EBV в биологических средах (n=59)*	31	52,54
ПЦР с антигенами HHV6 в биологических средах (n=59)*	47	79,66
ПЦР с антигенами HHV7 в биологических средах (n=59)	12	20,34
ПЦР с антигенами Chlamydia trachomatis в биологических средах (n=59)	2	3,39
ПЦР с антигенами Mycoplasma hominis в биологических средах (n=59)	7	11,86
IgM, IgG к основному белку миелина в крови, >1,1 (n=59)	15	31,25
IgM к основному белку миелина в крови, >1,1 (n=59)	10	16,95
IgG к основному белку миелина в крови, >1,1 (n=59)	12	20,33
РБТЛ спонтанная (n=48)	23	48
РБТЛ стимулированная 2,5 мг/мл антигена (n=48)	11	23
РБТЛ стимулированная 15 мг/мл антигена (n=48)	19	39,6

*связь с активным течением РС ($p < 0,05$)

У большинства (72,92 %) больных РС отмечено снижение индуцированной продукции ИНФ- α , которое в сочетании с повышенным сывороточным содержанием связано с активным течением РС ($p < 0,05$). Снижение индуцированной продукция ИНФ- γ выявлено у 77,08 %). Повышение сывороточного содержания ИНФ- γ (68,75 %) и его спонтанной продукции (60,42 %), а также сывороточного содержания ФНО- α (62,5 %), и его спонтанной продукции (56,25 %) могут быть обусловлены продолжающимся иммунным воспалением в присутствии персистирующих экзо- и аутоантигенов.

Сывороточное содержание ИЛ-10 было повышено у 43,75 %, тогда как индуцированное снижено у 41,67 % и повышено у 8,33 %. У больных РС также изменяется пролиферативная активность лимфоцитов: как в сторону снижения спонтанной пролиферации (23 %), так и в сторону ее повышения (25 %). При стимуляции РБТЛ 2,5 мг/мл основного белка миелина индекс стимуляции был повышен у 23 % и при стимуляции 15 мг/мл – у 39,6 %.

ВЫВОДЫ

1. Для ремиттирующе-рецидивирующего типа течения рассеянного склероза наиболее характерен дебют с чувствительных расстройств, ретробульбарного неврита. Для ремиттирующе-прогрессирующего течения типично начало с чувствительных и двигательных расстройств. Первично прогрессивное течение рассеянного склероза отличается началом преимущественно с двигательных нарушений. В отдельных случаях (1,02 %) дебют рассеянного склероза у взрослых может быть представлен эпилептическими припадками.

2. Одновременное исследование вызванных потенциалов различной модальности позволяет диагностировать поражение зрительного нерва, спинного мозга и ствола головного мозга до развития клинических симптомов многоочаговой демиелинизации и подтверждает раннее прогностическое значение афферентных нарушений по сравнению с эфферентными.

3. Количественное сенсорное тестирование температурной и вибрационной чувствительности позволяет проводить раннюю топическую диагностику поражения

слабомиелинизированных и немиелинизированных нервных волокон, что расширяет представление о патологических процессах при рассеянном склерозе.

4. В дебюте и при клинически доказанном заболевании у 64,24 % больных рассеянным склерозом выявлены локальные изменения биопотенциалов головного мозга и эпилептиформная активность по данным ЭЭГ, что являлось негативным прогностическим критерием предуготовленности мозга к формированию фокусов демиелинизации, подтвержденных МРТ и ПЭТ исследованиями.

5. Иммунологические исследования крови и ликвора с количественным определением содержания свободных легких цепей иммуноглобулинов, цитокинового, интерферонового статуса, сенсibilизации лимфоцитов к основному белку миелина, а также наличие антигенов вируса Эпштейна — Барр и вируса герпеса человека 6 типа позволяют на стадии клинически изолированного синдрома (КИС) диагностировать аутоиммунный характер поражения нервной системы и вирус-ассоциированные особенности патогенеза заболевания.

6. Разработанный алгоритм комплексной клинико-инструментальной и лабораторной диагностики дебюта и ранних этапов рассеянного склероза существенно улучшает прогнозирование течения заболевания, позволяет выявлять его патогенетические особенности и рекомендовать обоснованно дифференцированную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное клинико-инструментальное и лабораторное исследование позволило разработать диагностический алгоритм и усовершенствовать раннюю клинико-патогенетическую диагностику рассеянного склероза. Таким образом, поставленная нами цель исследования достигнута и его основные задачи решены.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ

ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Всех пациентов с подозрением на наличие рассеянного склероза и при отсутствии клинических и нейровизуализационных признаков многоочагового поражения ЦНС следует направлять на исследование мультимодальных вызванных потенциалов для ранней диагностики и прогноза заболевания.

2. При дебюте РС следует обязательно исследовать ЦСЖ на наличие свободных легких цепей каппа и лямбда и антигенов вируса Эпштейна — Барр и вируса герпеса человека 6 типа для обоснования адекватной терапии.

3. Иммунологические исследования крови должны включать определение цитокинового, интерферонового статуса и сенсibilизации лимфоцитов к мозгоспецифическим антигенам.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Целесообразно продолжить исследование вызванных потенциалов, количественного сенсорного тестирования, ликворологических тестов с оценкой свободных легких цепей каппа и лямбда, а также иммунологических тестов с оценкой антител к нейроспецифическим антигенам (миелинассоциированный гликопротеин, миелинолигодендроцитарный гликопротеин, S100, кристаллин) у пациентов с рассеянным склерозом, особенно на стадии клинически и радиологически изолированного синдрома.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Головкин, В.И. Диагностика и коррекция метаболического синдрома у больных рассеянным склерозом / В.И. Головкин, Ю.В. Симонова, М.В. Фоминцева // «Рассеянный склероз»: материалы IX Всероссийского съезда неврологов. — Ярославль, 2006. — С. 314.
2. Головкин, В.И. Диагностика и коррекция нарушений афферентации у больных рассеянным склерозом / В.И. Головкин, С.Н. Жулёв, М.В. Фоминцева // Материалы II съезда общероссийского общества организации инвалидов-больных рассеянным склерозом, Новосибирск, 2007. — С. 171–172.
3. Головкин, В.И. Метаболическая терапия рассеянного склероза / В.И. Головкин, Ю.Ф. Камынин, М.В. Фоминцева // «Биохимические и морфологические основы метаболической терапии нервных болезней» (ред. В.И. Головкин, Н.М. Жулев): СПб, РИФ «Роза мира», 2007. — С. 79–93.
4. Головкин, В.И. Митохондриальная нейропротекция при рассеянном склерозе с использованием фосфатидил-серина / В.И. Головкин, М.В. Фоминцева, Т.А. Пономарева // «Актуальные проблемы психиатрии и неврологии»: материалы

Всероссийской юбилейной научно-практической конференции с международным участием СПб, 2007. – С. 162.

5. Головкин, В.И. Диагностика и коррекция нарушений афферентации у больных рассеянным склерозом / В.И. Головкин, С.Н. Жулёв, М.В. Фоминцева // Материалы XIV национального конгресса «человек и лекарство», Москва, 2007. – С. 24.
6. Жулев, Н.М. Рассеянный склероз / Н.М. Жулев, В.И. Головкин, М.В. Фоминцева [и др.] // Учебно-методическое пособие, рекомендованное УМО. – СПб., Издательский дом СПбМАПО, 2008. – 98 с.
7. Головкин, В.И. Коррекция нарушений афферентации у больных рассеянным склерозом с помощью мексидола / В.И. Головкин, С.Н. Жулёв, М.В. Фоминцева // Бюллетень сибирской медицины, 2008. – Том 7 Приложение 1. – С. 126–127.
8. Головкин, В.И. Нейропротекция с помощью мексидола при рассеянном склерозе / В.И. Головкин, Ю.Ф. Камынин, М.В. Фоминцева // Там же. – С. 127.
9. Головкин, В.И. Терапия когнитивных нарушений при рассеянном склерозе / В.И. Головкин, М.В. Фоминцева, Ю.Ф. Камынин [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2008. – № 3 (19). – С. 75–79.
10. Головкин, В.И. Диагностика нарушений афферентации у больных рассеянным склерозом / В.И. Головкин, С.Н. Жулёв, М.В. Фоминцева // Материалы юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Давиденковские чтения». Актуальные проблемы клинической неврологии. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 37.
11. Фоминцева, М.В. Особенности нарушений температурной и вибрационной чувствительности у больных РС / М.В. Фоминцева, В.И. Головкин, С.Н. Жулёв // Труды пятой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения». – Санкт-Петербург, 2010. – С. 322–323.
12. Жулев, Н.М. Оптимизация методов диагностики, лечения и реабилитации больных с нервно-мышечными, иммуноопосредованными, наследственными и сосудистыми заболеваниями нервной системы, с применением современных технологий нейровизуализации, генетических и нейрофизиологических

исследований / Н.М. Жулев, С.В. Лобзин, М.В. Фоминцева [и др.] // Сборник научных трудов (по материалам отчетной сессии). – СПб, 2010. – С. 109–113.

13. Алексеева, Т.М. Социально значимые заболевания в неврологии: состояние проблемы / Т.М. Алексеева, А.А. Скоромец, **М.В. Фоминцева** [и др.] // **Вестник Санкт-Петербургского университета.** – 2011. – Вып. 4 Сер. 11. – С. 48–61.

14. Фоминцева, М.В. Нейрофизиологические особенности нарушений афферентации у больных рассеянным склерозом / М.В. Фоминцева, В.И. Головкин, С.Н. Жулёв // **Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.** – 2011. – Том 3 №1. – С. 59–63.

15. Фоминцева, М.В. Вызванные потенциалы и афферентация у больных рассеянным склерозом в сравнении с результатами количественного сенсорного тестирования / М.В. Фоминцева, В.И. Головкин, С.Н. Жулёв // **Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.** – 2011. – Том 3 №4. – С. 55–59.

16. Фоминцева, М.В. Количественное сенсорное тестирование и данные МРТ у больных рассеянным склерозом / М.В. Фоминцева, В.И. Головкин, С.Н. Жулёв // Материалы XVIII Всероссийской научно-практической конференции неврологов «Нейроиммунология. Рассеянный склероз». – Санкт-Петербург, 2011. – С. 162.

17. Фоминцева, М.В. Хроническая цереброспинальная венозная недостаточность у больных рассеянным склерозом / М.В. Фоминцева, В.И. Головкин // Сборник X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. – Нижний Новгород, 2012. – С. 252–253.

18. Лобзин, С.В. Ассоциированный рассеянный склероз / С.В. Лобзин, В.И. Головкин, **М.В. Фоминцева** [и др.] // **Вестник Северо-Западного Государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.** – 2014. – Том 6 № 2. – С. 120–123.

19. Василенко, А.В. Роль нейроинфекционных факторов в патогенезе локально обусловленной эпилепсии / А.В. Василенко, С.В. Лобзин, М.В. Фоминцева [и др.] // Материалы XVII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Давиденковские чтения», 2015. – С. 48–49.

20. Василенко, А.В. Патогенетические механизмы возникновения локально обусловленной эпилепсии постинфекционной этиологии / А.В. Василенко, С.В. Лобзин, М.В. Фоминцева [и др.] // Сборник статей и тезисов (электронное издание) Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 155-летию кафедры нервных и душевных болезней ВМедА им. С.М. Кирова «Актуальные проблемы современной неврологии и психиатрии», 2015 – С. 127–128.
21. Фоминцева, М.В. Эпилептические припадки у больных рассеянным склерозом / М.В. Фоминцева, А.В. Василенко, В.И. Головкин // Там же. – С. 189.
22. Фоминцева, М.В. Постинфекционная эпилепсия: особенности клинической картины и диагностики // А.В. Василенко, С.В. Лобзин, М.В. Фоминцева [и др.] // Сб. материалов конференции, посвященной 105-летию учреждения Российской противоэпилептической Лиги и 140-летию со дня рождения Л.М. Пуссера «Эпилептология в системе нейронаук», 2015. – С. 57–58.
23. Фоминцева, М.В. Эпилептический синдром при рассеянном склерозе / А.В. Василенко, С.В. Лобзин, М.В. Фоминцева [и др.] // Там же. – С. 193–194.
24. Лобзин, С.В. Вариант герпес-ассоциированной демиелинизации с синдромом рассеянного склероза / С.В. Лобзин, В.И. Головкин, **М.В. Фоминцева** [и др.] // **Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 4. – С. 101–104.**
25. Головкин, В.И. Антифосфолипидный синдром в неврологической практике / В.И. Головкин, А.А. Зуев, М.В. Фоминцева [и др.] // Учебное пособие. СПб: СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2016. – 28 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИ — взвешенное изображение
 ВП — вызванные потенциалы
 ЗВП — зрительные вызванные потенциалы
 ИЛ-10 — интерлейкин 10
 ИНФ-α — интерферон альфа
 КИС — клинически изолированный синдром
 КСТ — количественное сенсорное тестирование
 ОБМ — основной белок миелина
 ОКИ — олигоклональный иммуноглобулин
 ПЦР — полимеразная цепная реакция
 ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
 РБТЛ — реакция бласттрансформации лимфоцитов

РС — рассеянный склероз
СВП — слуховые стволовые вызванные потенциалы
СЛЦ — свободные легкие цепи
ССВП — соматосенсорные вызванные потенциалы
ФНО- α — фактор некроза опухолей альфа
ЦНС — центральная нервная система
ЦСЖ — цереброспинальная жидкость
CMV — цитомегаловирус
EBV — вирус Эпштейна — Барр
EDSS — расширенная шкала инвалидизации
HHV6 (7, 8) — вирус герпеса 6 (7, 8) типа
HSV I/II — вирус герпеса I/II типа
VZV — вирус опоясывающего герпеса