

ПОГРЕБНОВА
ЮЛИЯ ЮРЬЕВНА

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ
ИДИОПАТИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону

2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель доктор медицинских наук, доцент
Гончарова Зоя Александровна

Официальные оппоненты: Столяров Игорь Дмитриевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией нейроиммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН

Смагина Инна Вадимовна
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ведущая организация ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России

Защита состоится «___» _____ 2022г. в ___ час на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2021г.

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

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования

Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы – неоднородная группа, объединенная общностью патоморфологии (преимущественное поражение белого вещества). Целесообразность выделения подгруппы “Идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания”, определяется в первую очередь общим взглядом на этиопатогенез – процесс возникает в результате развертывания каскада иммунопатологических реакций при воздействии различных факторов внешней среды (вирусные инфекции, особенно ретровирусы, и вирус Эпштейн-Барр, недостаток витамина Д, курение, изменения микробиома кишечника и другие) у генетически предрасположенных лиц (Тотолян Н.А., 2004, Малкова Н.А., 2005, Naahr S., 2006, Pugliatti M., 2006, Столяров И.Д., 2008, Shirani A., 2010, Samões R., 2013, Смагина И.В., 2011, 2013, Hedström A.K., 2013, 2014, Ascherio A., 2014). Актуальность настоящего исследования определяется также немногочисленностью клинико-эпидемиологических исследований (за исключением рассеянного склероза (РС)), отсутствием общепринятой классификации ИВДЗ, необходимостью четкого и своевременного определения тактики ведения конкретной формы. Так, некорректное применение препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), при заболеваниях спектра оптикомиелита может даже ухудшать течение заболевания (Barnett M., 1997, Palace J., 2010, Shimizu J., 2010, Kim S.H., 2012, Kleiter I., 2012, Min J.H., 2012, Izaki S., 2013); ожидается внедрение в практику иммуномодулирующих препаратов для лечения ОМ, находящихся на стадии клинических исследований. До настоящего времени отсутствует однозначное мнение о нозологической принадлежности ряда атипичных форм демиелинизации (псевдотуморозный РС, болезнь Марбурга) (Гурьянова О.Е., 2011; Попова Е.В., 2019; Щепарева М.Е., 2020). При этом, в Международной Классификации Болезней (МКБ-10) некоторые из них (концентрический склероз Балло, диффузный склероз Шильдера) представлены как отдельные единицы. В группу ИВДЗ входит, в случаях если не установлен патологический агент, острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) (Тотолян Н.А., 2004, De Seze J., 2007, Ashraf M., 2013, Bruchet B., 2015, Бисага Г.Н., 2017).

Заболевание редко встречается во взрослом возрасте, но с учетом схожести нейровизуализационной картины и наличия олигоклонального синтеза может вызывать значительные диагностические трудности с дебютом РС. Особая сложность состоит в необходимости дифференцировать ИВДЗ, не только между собой, но и с хроническими нейроинфекциями, церебральными васкулопатиями и васкулитами, воспалительными и наследственными заболеваниями ЦНС (Miller D.H., 1997).

Диагностика ИВДЗ постоянно совершенствуется, в практику входит использование биологических маркеров, что требует анализа и систематизации данных по всем нозологическим формам, входящим в данную группу, определения четких показаний, особенно с учетом потенциальных осложнений инвазивных манипуляций (люмбальная пункция). Обновлены и дополнены критерии достоверного РС, учитывающие, наряду с клиническими, данные нейровизуализации и определение олигоклональных иммуноглобулинов в ликворе, что требует пересмотра эпидемиологических показателей РС с учетом диагностических критериев McDonald 2017г. (Thompson A.J., 2018).

Особый интерес к проблеме вызывает рост распространенности и заболеваемости, ряд эпидемиологических тенденций и медико-социальная значимость самого распространенного заболевания в группе ИВДЗ – РС, что требует дальнейшего проспективного анализа (Бойко А.Н., 2011, Гончарова З.А., 2013, Бахтиярова К.З., 2014, Voiko A., 2020). Проведенное в популяции Ростовской области эпидемиологическое исследование (Гончарова З.А., 2013) выявило факторы риска развития РС (неблагоприятные экологические факторы, хронический тонзиллит, травма головы и позвоночника, рассеянный склероз у матери, преобладание в диете животного жира и ряд других). С учетом современных представлений о роли эпигенетических процессов в развитии РС, роста morbidity и prevalence, патоморфоза клинической картины в сторону более злокачественного течения в последние годы (Гончарова З.А., 2013), представляет интерес выявление возможных факторов риска неблагоприятного течения заболевания, особенно с позиций их потенциальной модифицируемости.

Степень разработанности темы исследования

Исследованию редких форм ИВДЗ (за исключением РС) посвящены единичные иностранные исследования, базирующиеся при этом на различных вариантах классификации (Warabi Y., 2006, Cañellas A.R., 2007, De Seze J., 2007, Wingerchuk D.W., 2008, Kim S.M., 2014, Bruchet B., 2015, Fernández O., 2015, Regina M.P., 2015).

В России проведено одно масштабное исследование ИВДЗ, описаны особенности клиники и предложены дифференциально-диагностические алгоритмы с учетом последних на тот момент данных (Тотолян Н.А., 2004). В последующем в России проводились сравнительные описания некоторых редких и сложно диагностируемых форм ИВДЗ, без попыток создания их обобщенной классификации на основании меняющихся со временем критериев (Гурьянова О.Е., 2011, Симанив Т. О., 2014, Бакулин И.С., 2015, Шмидт Т.Е., 2016). На юге России, в том числе в городе Ростове-на-Дону, подобных исследований не проводилось.

Цель исследования

Оптимизация тактики ведения пациентов с идиопатическими воспалительными демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы на основании клинико-эпидемиологического анализа и выявления факторов, определяющих прогноз течения.

Задачи исследования

1. Изучить эпидемиологические характеристики ИВДЗ в популяции г. Ростова-на-Дону за период 2013-2019гг. с оценкой их динамики в подгруппе РС.
2. Охарактеризовать спектр и упорядочить клинические проявления различных форм ИВДЗ в популяции г. Ростова-на-Дону.
3. Оценить диагностическое и прогностическое значение 2 типа синтеза олигоклонального IgG в ранней диагностике ИВДЗ.
4. Выявить роль факторов, влияющих на течение и прогноз РС в популяции г. Ростова-на-Дону

5. На основании полученных данных разработать вариант классификации и диагностический алгоритм ИВДЗ для определения тактики ведения пациентов в амбулаторно-поликлинических условиях (кабинет РС).

Научная новизна

Впервые описаны клинико-эпидемиологические особенности идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС в городе Ростове-на-Дону, создан регистр ИВДЗ ЦНС. Отражена структура идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, на основании чего предложен вариант классификации и дифференциально-диагностический алгоритм ИВДЗ.

Охарактеризована структура форм РС в популяции г. Ростова-на-Дону с учетом новых представлений о первично-прогрессирующем РС (Pittock S.J., 2008, Ziemsen, T., 2012), а также представлений об активности РС (Lublin, F.D., 2014). Определено влияние экзогенных и эндогенных факторов на скорость прогрессирования РС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Созданный регистр ИВДЗ позволит определить распределение различных нозологических форм в этой группе заболеваний. Полученные клинические данные дали возможность создания варианта классификации идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний.

Проведенная динамическая оценка эпидемиологических особенностей РС в городе Ростове-на-Дону позволит оптимизировать распределение бюджетных средств при оказании различных форм медицинской помощи.

Разработанный дифференциально-диагностический механизм поможет ускорить постановку диагноза, назначения специализированного лечения и тем самым улучшить прогноз заболевания.

Установленная роль эндогенных и экзогенных факторов позволит судить о скорости прогрессирования РС и оптимально подбирать специализированную терапию на ранних этапах.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала оценку эпидемиологических показателей ИВДЗ (ретроспективное/проспективное сравнительное клиническое исследование) и определение влияния экзо- и эндогенных факторов риска ВАРС. Объективизация данных проводилась с использованием анкет пациента и шкал, лабораторных и инструментальных методов исследования. Статистическая обработка полученных результатов была проведена в том числе с использованием программ анализа больших массивов данных и систем машинного обучения. Исследование было проведено с соблюдением принципов доказательной медицины.

Положения выносимые на защиту

1. Самым распространенным ИВДЗ ЦНС в популяции г. Ростова-на-Дону является РС (превалентность на 01.01.19 составила 62,6 на 100 тыс. населения), остальные заболевания, входящие в данную группу являются орфанными. Объективные трудности дифференциальной диагностики ИВДЗ, рост распространённости и необходимость своевременного определения тактики ведения в случае подтверждения достоверного РС требуют обновления классификации, ведения общего регистра для всех форм ИВДЗ.

2. С целью своевременной диагностики достоверного РС при атипичном течении ИВДЗ и на стадии КИС необходимо определение олигоклонального иммуноглобулина G.

3. На прогноз течения РС влияют сопутствующие воспалительные, аллергические и аутоиммунные заболевания, хирургические вмешательства, особенности питания, детские инфекции и беременности в анамнезе.

4. Имеет место рост распространенности семейных случаев РС, ухудшающих тяжесть течения и прогноз по сравнению со спорадическим РС.

Степень достоверности и апробация результатов

О достоверности результатов исследования свидетельствуют достаточный объём выборки, адекватные методы статистической обработки результатов с использованием пакета лицензионных программ Statistica 13.0 (корреляционный

анализ проводился при помощи коэффициентов Пирсона, Спирмана, точечного бисериального коэффициента корреляции) и проекта машинного обучения BigML. Результаты исследования были доложены на Всероссийской научно-практической конференции: «Демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы. Редкие и атипичные формы», г. Ярославль, 24-25 мая 2017, III Российском конгрессе с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания» (Конгресса РОКИРС/RUCTRIMS), г. Екатеринбург, 14-16 сентября 2018, Всероссийской научно-практической конференции: «Актуальные вопросы исследований и лечения рассеянного склероза», г. Санкт-Петербург, 17-18 мая 2018, Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы исследований и лечения рассеянного склероза», г. Санкт-Петербург (онлайн), 4 - 5 октября 2019, 8th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS 2020) october 16-19, 2020, virtual Congress, Межрегиональной научно-практической онлайн-конференции с международным участием «Аутоиммунные заболевания нервной системы – актуальные вопросы диагностики и лечения», приуроченной к 90-летию Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону, 13-14 ноября 2020, Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы исследований и лечения рассеянного склероза», г. Санкт-Петербург (онлайн), 27 - 28 ноября 2020.

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них: 5 – статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных перечнем ВАК, 1 статья в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в работу городского центра рассеянного склероза, на базе МБУЗ ГБ №7 г. Ростова-на-Дону, неврологического центра ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Результаты исследования используются в учебно-методической работе кафедры нервных болезней и нейрохирургии и кафедры неврологии и нейрохирургии ВО РостГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором выполнена формулировка темы исследования, определение содержания работы, постановка целей и задач исследования, возможность их решения в пределах проводимого исследования, составление плана диссертации, определением оптимальных методик комплексного клинико-эпидемиологического исследования. Создан электронный регистр пациентов с ИВДЗ, включающий внесение дополнений в существующий регистр пациентов с РС и создание регистра пациентов с другими нозологическими формами из группы ИВДЗ в г. Ростове-на-Дону. База данных включает сведения об основном заболевании (возраст дебюта, количество и частота обострений, их клинические и нейровизуализационные характеристики, показатели ликворологического обследования и других значимых диагностических мероприятий), а также анамнестические факторы, которые по данным литературы значимо влияют на течение заболевания. Проведён математико-статистический анализ полученных результатов. Из 803 пациентов, включенных в регистр ИВДЗ, 41,3 % (332 человека) было осмотрено автором лично, пациенты с неврологическим дефицитом по шкале EDSS 7,0—9,0 балла — на дому. Личное участие автора подтверждено актами проверки первичной документации и актами внедрения.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 215 страницах машинописного текста, состоит из 5 глав: введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных наблюдений с обсуждением полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована таблицами, рисунками и схемами. Список литературы включает 323 источника, в том числе 95 отечественных и 228 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Эпидемиологический анализ. В исследование с 2013-2018гг. было включено 803 пациента, проживающих в г. Ростове-на-Дону с достоверным диагнозом ИВДЗ (из них с РС по критериям McDonald (2010, 2017 гг.) – 710 человек).

Распространённость ИВДЗ в популяции г. Ростова-на-Дону на контрольный день 01.01.2019 г. составила 71,0/100₀₀₀. Самым распространенным ИВДЗ ЦНС в популяции г. Ростова-на-Дону является РС (превалентность - 62,6/100₀₀₀). Превалентность КИС составила 4,6/100₀₀₀, РИС – 1,7/100₀₀₀. СОМАР (0,5/100₀₀₀), ОМ (0,03/100₀₀₀), ОРЭМ (1,5/100₀₀₀), заболевания с индуцированными формами демиелинизации (с постлучевой – 0,09/100₀₀₀ и с левамизол-индуцированной - 0,09/100₀₀₀).

Превалентность РС в г. Ростове-на-Дону превышает показатели других регионов Юга России в 2 и более раза (Докучаева Н.Н., 2006, Магомедов М.М., 2009, Гусев Е.И., 2011, Бойко А.Н., 2011, Ахмадов Т.З., 2012, Зихова А.Р., 2013, Стрельникова О.В., 2014, Гончарова З.А., 2017, Ибрагимова Х.У., 2017) и приближается к северным регионам России, что можно объяснить как перспективным характером эпидемиологического исследования с использованием единых методологических подходов, так и ростом заболеваемости, увеличением продолжительности жизни пациентов с РС, значительными миграционными потоками в регионе.

Показатель распространённости значительно варьируется в различных возрастных группах. Максимальный в подгруппе 40-49 лет (129,9/100₀₀₀), минимальный – до 20 лет (3,7/100₀₀₀), при этом катamnестически у 10,6 % пациентов первые симптомы заболевания появились в возрасте до 18 лет. Объяснить это можно сохраняющейся недостаточной настороженностью к РС в педиатрической практике.

Установлено значительное преобладание РС в женской популяции: превалентность у женщин составила 72,8/100₀₀₀, у мужчин – 52,6/100₀₀₀. Соотношение м:ж в абсолютных значениях составило 1:2,2 (68,4% женщин), что превышает соотношения, выявленное в 2013 году (Гончарова З.А., 2013) - 1:2,1 (65,4 % женщин), и вероятно будет иметь тенденцию к дальнейшему увеличению процента женщин. Преобладание женщин выявлено во всех возрастных группах, кроме самой младшей, где соотношение мужчин и женщин одинаковое, с тенденцией увеличения доли женщин с возрастом и максимальным преобладанием в группе пациентов старше 60 лет (м:ж - 1:4,4).

В период проведения исследования с 01.01.2016 г. по 01.01.2019 г. в г. Ростове-на-Дону диагностировано 77 новых случаев достоверного РС. За период с 2013 по 2018гг. отмечается достоверный рост распространенности рассеянного склероза в абсолютных значениях (Таблица 1). Анализ распространённости РС в динамике отражает ее достоверное превышение более чем в 2 раза относительно показателя от 15.12.2006 г. - 26,3/100₀₀₀, $p < 0,05$ (Бойко А.Н., 2013).

Таблица 1 – Динамика распространенности рассеянного склероза в г. Ростове-на-Дону, 2013-2018гг.

Год	Число больных,	Численность население	Распространённость на 100 тыс. населения
2018	708	1 130 305	62,6
2017	680	1 125 299	60,4
2016	655	1 119 875	58,5
2015	631	1 114 806	56,6
2014	617	1 109 835	55,6
2013	599	1 103 733	54,3

Таким образом основной прирост пациентов с РС складывается в основном из молодых женщин, с первичным диагнозом КИС (отношение м:ж=1:2,9), уточненным благодаря критериям McDonald 2017г. Так же актуальное исследование выявило увеличение пациентов в старших возрастных группах (распространенность в группе старше 50 лет – 89,4/100₀₀₀, старше 60 лет - 17,8/100₀₀₀), в том числе пациентов с дебютом после 50 лет (12 женщин и всего 1 мужчина), которые отсутствовали в ранее проводимых исследованиях (Гончарова З.А., 2013).

Полученную динамику роста распространенности можно объяснить как оптимизацией диагностики РС в последние годы, практически повсеместной доступностью нейровизуализационных методов диагностики, ведением регистра и накоплением пациентов в популяции за счет существующего эффективного лечения, так и истинным ростом распространенности.

На основании имеющегося регистра проведен анализ и виден ежегодный рост распространенности, за исключением провала в 2014г., что отражает ранее

выявленную тенденцию к волнообразному росту заболеваемости в Ростовской области (Бойко А.Н., 2013).

Максимальная морбидность РС выявлена в 2018 г. - $2,5/100_{000}$ (28 человек), что достоверно выше по сравнению с 2006 г. ($0,3/100_{000}$) ($OR=8,27$, ДИ $0,19-368,19$, $p<0,05$). Средняя заболеваемость за 2014-2018гг. среди женщин в 3 раза превышала таковую среди мужчин и составляла - $1,6/100_{000}$ среди женщин и $0,5/100_{000}$ среди мужчин.

Интервал дебют-диагноз составил $3,8\pm0,5$ года. У мужчин этот временной промежуток в среднем составил $3,1\pm0,7$ года, у женщин $4,0\pm0,7$ года. Данный факт, вероятно, отражает более мягкое течение РС у женщин, характеризующееся более длительной первой ремиссией, а также это может говорить о нарушениях графика посещения врача при динамическом наблюдении. В 2013г интервал “дебют-диагноз” составлял в среднем $4,6\pm0,3$ (Гончарова З.А., 2013), что говорит об улучшении диагностики. С учетом интервала дебют-диагноз, выявленный рост заболеваемости можно считать истинным, т.к. период наблюдения превышает интервал дебют-диагноз. Смертность от РС в г. Ростове-на-Дону в 2017 г. составила $0,6/100_{000}$ (7 человек), в 2018г. - $0,4/100_{000}$ (5 человек). По данным Облстатуправления, в 2000г. смертность составляла - $0,5/100_{000}$, что достоверно выше показателя 2018г. ($OR=0,88$, ДИ $0,015-50,58$, $p<0,05$).

Анализ типов течения заболевания выявил у 87,4% пациентов (619 человека) РРРС, ППРС у 3,4% пациентов (24 человека). ВПРС в 9,1% (65 пациентов), в том числе ВПРС с обострениями у 32,3% (21 пациент из 65), что крайне важно с учетом использования ряда ПИТРС в данной подгруппе.

Средний возраст дебюта у пациентов с РРРС составил $29,6\pm0,8$, $p<0,05$, у пациентов с ППРС – $38,4\pm4,1$ года, что соответствует данным литературы - $38,5\pm10,4$ года (Попова Е.В., 2019г.). Продолжительность первой ремиссии у пациентов с РРРС составила $3,8\pm0,6$ лет.

ВАРС был выявлен у 30 пациентов, что составило 4,2% от общего числа больных. Средний возраст в этой группе пациентов составляет $25,9\pm4,3$, $p<0,05$ года, что достоверно меньше среднего возраста дебюта в общей группе пациентов с РРРС ($29,6\pm0,8$, $p<0,05$), продолжительность первой ремиссии составляла $3,0\pm1,5$, $p<0,05$ года.

Когорта пациентов с мягким течением РС составила 56 человек (7,9% от общего числа пациентов с РС). Средний возраст дебюта - $25,4 \pm 1,6$, $p < 0,05$ года, что так же меньше среднего возраста дебюта у пациентов с РППС, при этом достоверно значимых различий со средним возрастом дебюта у пациентов с ВАРС не получено, продолжительность первой ремиссии составляла $6,6 \pm 1,8$, $p < 0,05$ года, что практически в два раза превышает длительность первой ремиссии у всех пациентов с РППС и более чем в 2 раза превышает длительность первой ремиссии у пациентов с ВАРС.

Анализ клинической картины дебюта выявил преобладание полисимптоматики - 33,6%. При ВАРС полисимптомный дебют наблюдался у 46,2%, а ПППС в 95,8% случаев дебютировал с полисимптомной клинической картины. Дебют со зрительных нарушений при РППС наблюдался 22,8%, при ВАРС - 15,3%, а при ПППС зрительных нарушений в дебюте заболевания не наблюдалось. Полученные данные соответствуют результатам других исследователей (Попова Е.В., 2019г.).

На основании полученных данных можно предположить наиболее благоприятное сочетание клинической картины, характерной для мягкого течения РППС – дебют с РБН, при максимально длительной первой ремиссии (6,6 года и более), без достоверной значимости возраста дебюта. Полисимптомный дебют в сочетании с короткой первой ремиссией можно считать неблагоприятным прогностическим признаком в течении РС.

Корреляционный анализ обнаружил достоверную связь СП РС с длительностью первой ремиссии (КК - 0,25, $p < 0,05$), что говорит о более высокой скорости роста EDSS у пациентов с меньшей продолжительностью первой ремиссии, что соответствует данным других исследователей (Бахтиярова К.З., 2007, Гончарова З.А., 2013).

Анализ возможной связи анамнестических экзогенных факторов на СП РС выявил слабую достоверную связь для выборки 300-400 человек ($p < 0,05$) для сопутствующих воспалительных заболеваний (КК 0,13), для аллергических и аутоиммунных заболеваний (КК 0,15), максимальная корреляционная связь обнаружена с детскими инфекциями в анамнезе (КК 0,2). Все вышеизложенное иллюстрируется графиками Каплана-Майера, на которых показана скорость достижения EDSS 6 баллов у пациентов с наличием в анамнезе фактора риска и без

него (Рисунок 1). При наличии в анамнезе детских инфекций скорость нарастания EDSS выше на всех этапах заболевания, что важно учитывать при подборе терапии.

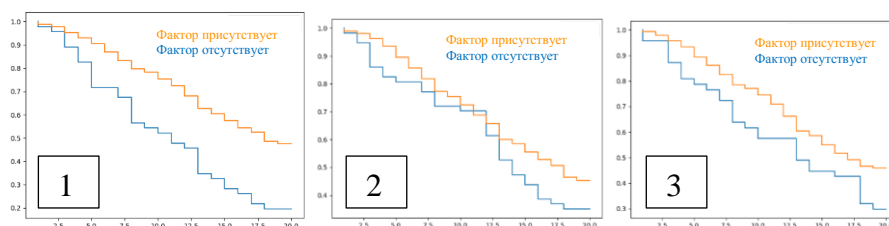


Рисунок 1 – Время достижения EDSS 6 баллов у пациентов с наличием в анамнезе детских инфекций (1), аллергических и аутоиммунных заболеваний (2), сопутствующих воспалительных заболеваний (3) и без них

С целью определения возможности прогнозирования длительности первой ремиссии так же проанализирована ее связь с экзогенными анамнестическими факторами, слабая достоверная связь обнаружена только с хирургическими вмешательствами в анамнезе, в том числе с аппендэктомией, (КК 0,18, $p < 0,05$). Учитывая достоверную связь длительности первой ремиссии со СП РС возможно предположить опосредованное влияние хирургических вмешательств и на СП.

Анализ влияния деторождения и прерывания беременности в анамнезе (до дебюта заболевания) на длительность первой ремиссии выявил слабую достоверную корреляцию с беременностями (КК 0,15, $p < 0,05$) и абортами (КК 0,24, $p < 0,05$).

С целью выявления возможного влияния экзогенных факторов и клинических особенностей дебюта заболевания на течение РС, был использован проект машинного обучения BigML, с помощью которого был проведен многовариантный анализ группы пациентов с достоверно подтвержденным ВАРС. Установлена достоверная значимость аппендэктомии как фактора риска развития высокоактивного РС (КК 0,014) (Рисунок 2).

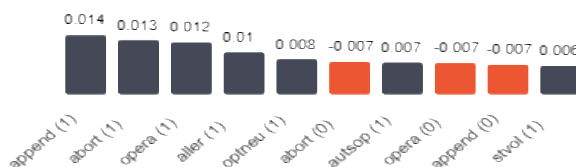


Рисунок 2 – Роль влияния экзогенных факторов и клинических особенностей дебюта заболевания в развитии ВАРС (проект машинного обучения BigML)

Дальнейший анализ при помощи коэффициента Спирмана подтвердил наличие достоверной связи аппендэктомии с ВАРС (КК 0,427, $p < 0,05$). Учитывая до конца не исследованную роль пейеровых бляшек аппендикса в иммунных процессах, в том числе при аутоиммунных заболеваниях, полученные результаты требуют дальнейшего изучения.

Анализ особенностей питания выявил обратную корреляционную связь предпочтительного преобладания в диете молочных продуктов как в возрасте до 15 лет, так и до дебюта заболевания (КК -0,35, $p < 0,05$) со СП РС (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Коэффициенты корреляции особенностей диеты и СП РС.

В проведенных ранее исследованиях частое употребление копченых продуктов и яиц служило неблагоприятным прогностическим фактором риска развития РС (Гончарова З.А., 2013), в актуальном же исследовании частое употребление копченых продуктов как в возрасте до 15 лет (КК 0,23, $p < 0,05$), так и после дебюта заболевания имело прямую корреляционную связь с высокой скоростью нарастания инвалидизации (КК 0,27, $p < 0,05$), а частое употребление яиц

имело значение лишь до дебюта заболевания (КК 0,23 – до 15 лет и 0,19 после 15 до дебюта заболевания) (Рисунок 4).

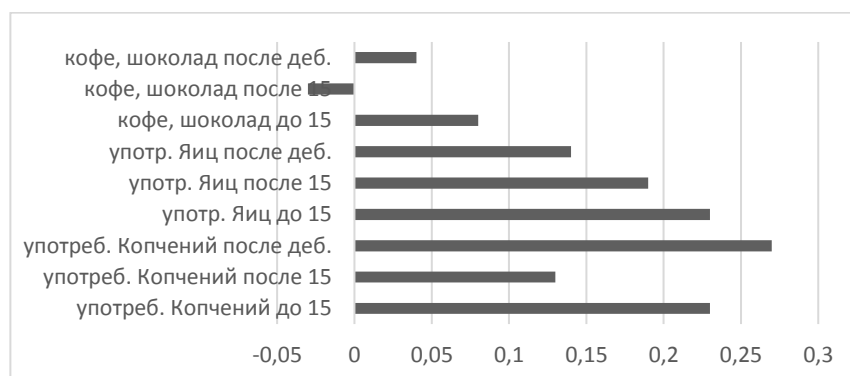


Рисунок 4 – Коэффициенты корреляции особенностей питания и скорости прогрессирования рассеянного склероза

В анализируемой популяции выявлено 78 семейных случаев (2 и более больных РС в семье) в 44 семьях. Отмечается увеличение числа семейных случаев по сравнению с результатами предыдущих исследований в данной популяции (Гончарова З.А., 2009; Гончарова З.А., 2013). Обращает внимание значительно большая доля женщин, чем в общей группе больных РС (соотношение м:ж среди семейных случаев - 1:3,5). Родство I степени было зарегистрировано в 39 семьях, II степени – в 5 семьях. В одной семье РС наблюдался в 3-х поколениях, в 31 семье - в 2-х поколениях, в 12 семьях – в 1 поколении. При генеалогическом анализе видны возможность всех трех типов наследования (аутосомно–доминантный, рецессивный и сцепленный с полом), что так же говорит в пользу полигенности заболевания. Анализ клинических особенностей первых симптомов выявил преобладание полисимптомного дебюта в 20,6% случаев. Увеличение числа семейных форм РС, а также прогностически более агрессивное течение РС у таких пациентов требует дальнейшего изучения наследственных предикторов РС.

Анализ структуры ИВДЗ показал, что РС составил 88,1% от общего числа ИВДЗ, КИС – 6,5%, РИС – 2,4%, СОМАР – 0,5%, ОРЭМ – 2,1%, индуцированные демиелинизации – 0,25%. При всех ИВДЗ ЦНС выявлено значительное преобладание женщин.

Средний возраст дебюта КИС – $33,1 \pm 2,1$ года, РИС – 34,1 года, что значительно не отличается между собой, но достоверно выше среднего возраста дебюта при

РРС. У 40,6% (n=39) за время наблюдения автором был диагностирован КДРС, главным образом за счет положительного анализа на олигоклональный IgG. Возраст дебюта ОРЭМ в анализируемой популяции составил 42,9 года (в исследование не включали пациентов до 18 лет). Важно отметить, что у 5 пациентов с клиникой ОРЭМ) при дообследовании определялись различные классы антинейрональных антител, как признак паранеопластического синдрома и в дальнейшем у пациента диагностировалось онкологическое заболевание, что соотносится с литературными данными (Darnell R.V., 2011) и требует проведения онкоскрининга у взрослых пациентов с клиникой ОРЭМ.

С учетом высокой социальной значимости заболеваний из группы идиопатических воспалительных демиелинизирующих по причине ранней инвалидизации пациентов трудоспособного возраста, а так же высокой стоимости патогенетической терапии РС и возможности ее негативного влияния на течение других ИВДЗ, требуется создать классификацию ИВДЗ и вести учет пациентов со всеми нозологическими формами, а не только с РС. Проанализировав доступную литературу и собственный опыт ведения пациентов с ИВДЗ представляется возможным предложить вариант классификации ИВДЗ для дальнейшего обсуждения, исправления и дополнения.

1. Рассеянный склероз (по критериям McDonald 2010, 2017гг. (Polman С.Н., 2011, Thompson, А.Ј., 2018))

- ремиттирующий РС (активный, неактивный (Lublin F.D., 2014)),
- вторично-прогрессирующий РС (активный, неактивный (Lublin F.D., 2014)),
- первично-прогрессирующий РС, (активный, неактивный (Lublin F.D., 2014))
- атипичные варианты РС (псевдотуморозный рассеянный склероз, злокачественный РС (вариант Марбурга))

2. Клинически изолированный синдром:

- монофокальный вариант
- мультифокальный вариант
- хроническая прогрессирующая воспалительная миелопатия (синдром, имитирующий ПРС),

3. Радиологически изолированный синдром

4. Заболевания из спектра оптикомиелита (по критериям Wingerchuk D.M., 2015)

- Серопозитивные AQP4-IgG пациенты с ограниченными или неполными вариантами ОМ, в виде изолированного продольного миелита и/или одно или двухстороннего ретробульбарного неврита, как монофазного, так и рецидивирующего.

- Серонегативные AQP4-IgG либо при неизвестном AQP4-IgG статусе у пациентов с оптическим невритом, острым продольным распространенным поперечным миелитом либо синдромом поражения area postrema;

5. ОРЭМ (по критериям Koelman D.L., 2016), в том числе:

- Острый геморрагический лейкоэнцефаломиелит (тип Херста)

- Левамизол индуцированная демиелинизация.

6. Другие ИВДЗ с рецидивирующим или рецидивирующе-прогредиентным течением, в том числе:

- МОГ-ассоциированный энцефаломиелит

- Хронический энцефаломиелит

- Болезнь Шильдера

- Болезнь Шольца

- Концентрический склероз Балло

- Поздняя постлучевая демиелинизация

7. Вероятно индуцированные формы демиелинизации:

- Поздняя постлучевая демиелинизация,

- Левамизол индуцированная демиелинизация.

На наш взгляд включение т.н. индуцированных демиелинизаций (постлучевых и левамизол индуцированных и др.), обоснованно их схожестью этиопатогенетическими особенностями развития, которое, возможно, обусловлено иммуноопосредованной демиелинизацией с признаками нарушения гематоэнцефалического барьера, что очень схоже с патогенезом других ИВДЗ (Бардычев М.С., 2002, Limoli C.L., 2006). Так же общность клинической и радиологической картины индуцированных форм демиелинизации требует их дифференциальной диагностики с ИВДЗ и определяет необходимость их включения в обобщенный вариант классификации.

Учитывая сложности дифференциальной диагностики ИВДЗ, особенно при нетипичном дебюте, важно определение биомаркеров РС, в первую очередь определение олигоклонального IgG в ликворе. Однако, метод является инвазивным, по данным литературы у 10-18% могут возникать постпункционные осложнения (Strupp M., 2009г., Левченко О.К., 2011г.). Ограниченность метода, особенно в регионах, также обусловлена тем, что он не входит в базовую программу ОМС, дорогостоящ, выполняется только единичными лабораториями. За период с 2013-2019гг. в неврологическом центре клиники РостГМУ проведено 212 ликворологических исследования в сложных и нетипичных случаях ИДВЗ, а также пациентам с КИС для подтверждения КДРС и назначения терапии в кратчайшие сроки.

Высокоспецифичный для РС 2 тип синтеза, позволивший подтвердить диагноз достоверного РС по критериям McDonald 2017г. (Thompson A.J., 2018) выявлен у 104 пациентов (49,1%). 1 тип синтеза, более характерный для здоровых людей выявлен у 100 (47,2%) пациентов. Остальные типы встречались намного реже, у 8 пациентов (3,8%). Из них у 4 (1,9%) выявлен 3 тип синтеза, встречающийся при РС, системных аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, саркоидоз и ряд других); у 1 пациента (0,5%) отмечен 4 тип синтеза, характерный для генерализованных процессов с вовлечением ГЭБ (боррелиоз, постинфекционные энцефалиты, нейросифилис и ряд других); у 3 пациентов (1,4%) обнаружен 5 тип синтеза.

С 1 типом синтеза IgG в ликворе, не характерным для РС (но не исключающим данный диагноз в дебюте) позволил установить следующие диагнозы: у 48 человек на момент проведения обследования был оставлен диагноз КИС, у 6 - СОМАР (из них у 3 пациентов выявлены антитела к аквапорину- 4 и подтвержден ОМ), у 13 пациентов при динамическом наблюдении был подтвержден РС (длительность заболевания составила 4,6 года), ОРЭМ у 11 пациентов, новообразование ЦНС у 5 пациентов, энцефалит у 3 пациентов, также у 2 пациентов диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения и хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия.

У 10,6% пациентов с предварительным диагнозом “ ИВДЗ”, на основании клинической картины не характерной для типичного РС выявлен 2 тип синтеза IgG,

что отражает необходимость совместного рассмотрения всех заболеваний из группы ИВДЗ, ведение общего регистра и создание обобщённого алгоритма диагностики.

При попытке выявления зависимости чувствительности метода от длительности заболевания РС, достоверной корреляционной связи выявлено не было. Полученные данные также возможно объясняются быстрым достижением определенного уровня олигоклональных антител с минимальными их колебаниями при дальнейшем течении заболевания, что отражает предположение о преобладании аутоиммунной агрессии в ЦНС только на ранних этапах РС, в дальнейшем же на первый план выходят атрофические процессы и требует последующего изучения.

При анализе корреляции типичных МРТ очагов с синтезом олигоклонального иммуноглобулина была выявлена слабая достоверная связь (КК - 0,25, $p < 0,05$).

Выявлено достоверное совпадение верифицированного диагноза РС с наличием специфического олигоклонального синтеза (чувствительность - 80,6%, специфичность - 92,3%), что характеризует этот диагностический инструмент как значительно облегчающий и ускоряющий диагностику РС при КИС и атипичных формах ИВДЗ и позволяет рекомендовать его как основной метод ранней диагностики РС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый в исследовании динамический анализ основных клинико-эпиде-миологических показателей ИВДЗ в г. Ростове-на-Дону позволил отразить значительный рост распространенности РС без значимого роста заболеваемости, причины чего требуют дополнительного изучения. На основании полученных данных предложен вариант классификации ИВДЗ. Анализ влияния экзогенных факторов на СП РС и определение возможностей ликворологического обследования позволит выявить ведущие клинико-анамнестические факторы и оптимизировать оказание специализированной помощи на ранних этапах. Таким образом, в результате работы достигнута поставленная цель и решены задачи исследования.

ВЫВОДЫ

1. Распространённость ИВДЗ в популяции г. Ростова-на-Дону на контрольный день 01.01.2019 г. составила 71,0/100₀₀₀. Сравнительный анализ распространённости (62,6/100₀₀₀) и заболеваемости (2,5/100₀₀₀) самой часто встречающейся формы – рассеянного склероза отражает ее достоверный рост более, чем в 2 раза относительно данных от 15.12.2006 г. Смертность у пациентов с РС составила 0,4/100₀₀₀.

2. Структура ИВДЗ в популяции г. Ростова-на-Дону на контрольный день 01.01.2019 г. представлена следующими нозологическими формами: РС, КИС, РИС, заболевания из спектра оптикомиелита и ОМ, ОРЭМ, МОГ-ассоциированный энцефаломиелит, индуцированные формы демиелинизации (постлучевая, левамизол-индуцированная).

3. Определение олигоклонального иммуноглобулина G выявило совпадение верифицированного диагноза РС с наличием 2 типа синтеза с чувствительностью - 80,6%, специфичность - 92,3%, что позволяет рекомендовать его как основной метод диагностики в сложных и нетипичных случаях ИВДЗ, не зависимо от длительности заболевания.

4. Анализ влияния экзогенных факторов на скорость прогрессирования РС выявил достоверную связь с детскими инфекциями в анамнезе, сопутствующими воспалительными заболеваниями, аллергическими и аутоиммунными заболеваниями, особенностями питания, аппендектомией. На длительности первой ремиссии оказывали влияние хирургические вмешательства, беременности и аборт в анамнезе. Так же выявлено негативное влияние отягощенного семейного анамнеза на тяжесть течения РС.

5. Полученные данные позволили разработать вариант классификации и диагностический алгоритм ИВДЗ для определения тактики ведения пациентов в амбулаторно-поликлинических условиях (кабинет РС).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам общей практики при обнаружении у пациента признаков идиопатического воспалительного демиелинизирующего заболевания рекомендовано направление пациента в городской центр рассеянного склероза.

2. Врачам-неврологам при определении возможности конверсии КИС в РС необходимо учитывать анамнестические особенности пациента и рекомендовать проведение ликворологического исследования с целью ранней диагностики РС.

3. Врачам-неврологам городского центра рассеянного склероза при выборе препарата специфической терапии РС на ранних этапах рекомендовано учитывать экзогенные анамнестические факторы и наследственный анамнез.

4. Врачам-неврологам даны рекомендации по ведению пациентов с целью уменьшения рисков воздействия, достоверно связанных со скоростью прогрессирования РС факторов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Учитывая выявленный неуклонный рост эпидемиологических показателей в регионе, отражена целесообразность дальнейших исследований. Выявленное влияние экзогенных факторов на скорость прогрессирования и длительность первой ремиссии требует дополнительного изучения возможности влияния на этот фактор. Выявленная достоверная связь аппендэктомий со скоростью прогрессирования РС у пациентов с ВАРС говорит о необходимости дальнейших исследований роли аппендикса в иммунопатологических процессах. Описанные семейные формы РС показали возможность ВАРС у таких пациентов и необходимость дальнейшего изучения наследственных предикторов РС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Погребнова, Ю.Ю. Ранняя диагностика рассеянного склероза: опыт использования олигоклонального иммуноглобулина класса G / З.А. Гончарова, Ю.Ю. Погребнова, Н.М. Ярош, С.М. Салах // **Российский неврологический журнал.** – 2021. – Т. 26, №3. – С. 34-39.

2. Погребнова, Ю.Ю. Трудности дифференциальной диагностики псевдотуморозной формы рассеянного склероза (клинический случай) / З.А. Гончарова, Ю.Ю. Погребнова, Н.М. Ярош // **Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова.** – 2021. – Т. 13, специальный выпуск. – С. 180-181.

3. Погребнова, Ю.Ю. «Семейный» рассеянный склероз: обзор литературы, анализ собственных данных / З.А. Гончарова, Ю.Ю. Погребнова, Ю.В. Тринитатский, Т.В. Сычева // **Практическая медицина.** – 2020. – Т. 18, № 5. – С. 69-75.

4. Pogrebнова, Y. Children's multiple sclerosis in Rostov-on-Don / S. Berezanskaya, M. Abduragimova, D. Sozaeva et al. // The 8th Congress of the European Academy of Paediatric Societies - EAPS 2020. – 2020. – P. 1931.

5. Pogrebнова, Yu.Yu. Clinical and epidemiological features of familial multiple sclerosis / Z.A. Goncharova, Yu.Yu. Pogrebнова // **Saratov Journal of Medical Scientific Research.** – 2020. – Vol. 16, № 10. – С. 416-420.

6. Погребнова, Ю.Ю. Динамическая оценка клинико-эпидемиологических особенностей рассеянного склероза в городе Ростове-на-Дону / Ю.Ю. Погребнова, З.А. Гончарова // *Неврология Сибири.* – 2019. – Т1, №5. – С. 86-91.

7. Погребнова, Ю.Ю. Идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы: современный взгляд на классификацию, опыт создания регистра / З.А. Гончарова, Ю.Ю. Погребнова, Н.М. Ярош // **Практическая медицина.** – 2018. – Т.16, № 10. – С. 30 - 34.

8. Погребнова, Ю.Ю. Динамика эпидемиологических показателей рассеянного склероза в Ростове-на-Дону / З. А. Гончарова, Ю.Ю. Погребнова, Б.А. Долгий // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2018. – № 8 (2). – С. 135.

9. Погребнова, Ю.Ю. Трудности диагностики острого рассеянного энцефаломиелита / Ю.Ю. Погребнова // Ростов-на-Дону сборник материалов «5-й итоговой научной сессия молодых учёных РостГМУ. – 2018. – С. 115-116.

10. Погребнова, Ю.Ю. Трудности диагностики постлучевой миелопатии / З. А. Гончарова, Н. М. Ярош, Ю.Ю. Погребнова и соавт. // *Сибирское медицинское обозрение.* – 2017. – № 1. – С. 74-77.

11. Погребнова, Ю.Ю. Поздняя постлучевая миелопатия: механизмы возникновения демиелинизации, сложности диагностики / З. А. Гончарова, Н. М. Ярош, Ю.Ю. Погребнова // **Практическая Медицина.** – 2017. - №1. – С. 173–176.

12. Погребнова, Ю.Ю. Клинически изолированный синдром: дифференциальная диагностика и прогноз / З.А. Гончарова, Н.М. Ярош, Ю.Ю. Погребнова и соавт. // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2017. – Т10, №2. – С. 63

13. Погребнова, Ю.Ю. Идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания: новый взгляд на классификацию / Ю.Ю. Погребнова // Ростов-на-Дону сборник материалов «4-й итоговой научной сессия молодых учёных РостГМУ. – 2017. – С. 66-67.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВАРС – высокоактивный рассеянный склероз

ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

ИВДЗ – идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания

КДРС – клинически достоверный рассеянный склероз

КИС – клинический изолированный синдром

КК – коэффициент корреляции

МОГ – гликопротеин миелина олигодендроцита

ОМ – оптикомиелит

ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит

ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз

РИС – радиологический изолированный синдром

РРРС – рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз

СОМАР – спектр оптикомиелит-ассоциированных расстройств

СП – скорость прогрессирования

ЦНС – центральная нервная система

EDSS – Expanded Disability Status Scale