

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЖУКОВА
АЗИЗА РАМАЗАНОВНА

КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ
И ПОЛИМОРФИЗМ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ
ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

14.01.11– нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Рождественский Алексей Сергеевич

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Игнатъев Юрий Тимофеевич

Омск

2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	12
1.1 История изучения рассеянного склероза	12
1.2 Эпидемиология рассеянного склероза	16
1.3 Генетические аспекты рассеянного склероза	19
1.3.1 Биологическая роль и ассоциация с рассеянным склерозом гена факто- ра некроза опухоли – альфа	22
1.3.2 Биологическая роль и ассоциация с рассеянным склерозом гена интер- лейкина – 18	23
1.3.3 Биологическая роль и ассоциация с рассеянным склерозом гена CD40.	25
1.4 Магнитно-резонансная томография в диагностике рассеянного склероза	26
1.5 Заключение	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1 Дизайн исследования	32
2.2 Общая характеристика обследованных.	35
2.3 Молекулярно-генетическое исследование	40
2.4 Магнитно-резонансная томография	44
2.5 Статистический анализ	50
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИ- ОННОЙ КАРТИНЫ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА	51
3.1 Клиническая характеристика пациентов	51
3.2. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга.	54
3.2.1 Исследование очагового поражения головного мозга	54
3.2.2 Исследование общей церебральной атрофии	58
3.3 Анализ взаимосвязей клинических проявлений рассеянного склероза с особенностями нейровизуализационной картины головного мозга.	65
3.4 Характеристика очагового и атрофического поражения головного мозга	

у пациентов с различной длительностью рассеянного склероза	76
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РАС- СЕЯННОГО СКЛЕРОЗА С ОСОБЕННОСТЯМИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗА- ЦИОННОЙ КАРТИНЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА.	80
4.1 Ассоциации исследуемых полиморфных локусов генов иммунной си- стемы с показателями очагового поражения головного мозга при рассеянном склерозе	80
4.2 Ассоциации исследуемых полиморфных локусов генов иммунной си- стемы с показателями общей церебральной атрофии при рассеянном склерозе.	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95
ВЫВОДЫ	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	106
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	108
ПРИЛОЖЕНИЕ	127

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- РС – рассеянный склероз
- РРС – ремиттирующий рассеянный склероз
- ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз
- ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз
- ЦНС – центральная нервная система
- HLA – Human Leukocyte Antigens
- ГКГ – главный комплекс гистосовместимости
- GWAS – genome-wide association screening
- IMSGC - International Multiple Sclerosis Genetic Consortium
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- SNP – single nucleotide polymorphism
- T1-ВИ – T1 взвешенное изображение
- T2-ВИ – T2 взвешенное изображение
- FLAIR - fluid attenuated inversion recovery
- ФНО- α (TNF α) – фактор некроза опухоли – альфа
- CD40 – рецептор антигенпрезентирующих клеток
- IL-18 – интерлейкин 18
- ШТЖ – ширина третьего желудочка
- ИТЖ – индекс третьего желудочка
- ФС – функциональная система
- ФС 1 – зрительные функции
- ФС 2 – функции ствола головного мозга
- ФС 3 – пирамидные функции
- ФС 4 – функции мозжечка
- ФС 5 – чувствительные нарушения
- ФС 6 – функции тазовых органов
- ФС 7 – высшие мозговые функции
- EDSS - expanded disability status scale
- ВМФ – высшие мозговые функции

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Рассеянный склероз (РС) – мультифакториальное воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС). Ранняя инвалидизация, высокая стоимость лечения и обследования пациентов, а также повсеместный рост заболеваемости РС являются основными причинами повышенного внимания к этой проблеме. По современным представлениям, РС - мультигенное заболевание, в формировании предрасположенности к которому участвует более 200 локусов почти на всех хромосомах человека (Бойко А.Н., Гусев Е.И., 2017; Reich D.S. et al., 2018; Patsopoulos N.A., De Jager P.L., 2020). Среди причинных генов, повышающих риск развития РС, следует отметить гены главного комплекса гистосовместимости (ГКГ), гены цитокинов, иммуноглобулинов, белков миелина (Baranzini S., Oksenberg J., 2017; Hedstrom A. et al., 2017; De Silvestri A. et al., 2019). Вне региона HLA (human leukocyte antigen) обнаружено более 100 полиморфных вариантов генов, достоверно связанных с развитием РС (Sawcer S. et al., 2014). Известно, что кроме HLA-системы, генетический контроль иммунного ответа определяют полиморфные гены цитокинов и их рецепторов, а также гены молекул адгезии, иммуноглобулинов. Выявление даже ограниченного эффекта того или иного гена на развитие или характер течения РС может способствовать пониманию биологической природы заболевания и открыть новые возможности для его профилактики и лечения (Фаворова О.О. и соавт., 2010). Роль так называемых генов малых эффектов, связанных с иммунным ответом в развитии РС, активно изучается в последние десятилетия. Так, были накоплены сведения о полиморфизме генов фактора некроза опухоли α (TNF α), интерлейкина-18 (IL-18), лимфоцитарного рецептора CD40 при РС и сигнальных путях, к которым относятся их белковые продукты (Nicoletti F. et al., 2001; Bahlo M. et al., 2009; Sedimbi S.K. et al., 2013; Frago J.M. et al., 2014). Выявлены также ассоциации полиморфизма этих генов с клиническими особенностями заболевания (Какуля А.С. и соавт.,

2012; Коробко Д.С. и соавт., 2012; Делов Р.А. и соавт., 2013; Соколова Е.А. и соавт., 2013; Ельчанинова С.А. и соавт., 2015; Палащенко А.С. и соавт., 2018). В то же время их роль в формировании клинико-нейровизуализационной картины рассеянного склероза не освещалась. Между тем, известно, что данные нейровизуализации лишь отчасти согласуются с симптоматикой РС. Частота появления новых очагов при магнитно-резонансной томографии (МРТ) не совпадает с частотой обострений – новые очаги в мозге возникают значительно чаще, чем клинические обострения. Вопрос о том, какие факторы в конечном счете определяют выраженность очаговых и атрофических изменений головного мозга при РС остается дискуссионным.

Степень разработанности темы

Новые сведения о нейродегенеративном компоненте рассеянного склероза способствовали поиску новых клинико-лучевых взаимосвязей. Было показано, что развитие необратимой инвалидизации связано с дегенеративным процессом (Fisniku L.K. et al., 2008; Friese M.A. et al., 2014; Прахова Л.Н. и соавт., 2014; Кротенкова И.А. и соавт., 2018; Schirmer L. et al., 2019). Церебральная атрофия коррелирует со степенью инвалидизации пациентов с РС и считается в настоящее время суррогатным маркером прогрессирования РС, отражая деструктивный необратимый процесс (Fisher E. et al., 2008; Столяров И.Д. и соавт., 2017).

Выявлены ассоциации генов HLA-региона с выраженностью очаговых и атрофических изменений головного мозга и степенью инвалидизации по шкале EDSS (Zivadinnov R. et al., 2007; Okuda D.T. et al., 2009; Liguori M. et al., 2011, Isobe N. et al., 2016). На русской популяции установлена взаимосвязь между количеством очагов демиелинизации в головном мозге и наличием локуса DR4 у больных РС (Бойко А.Н., Сиверцева С.А., 2010). Данные этих исследований подтверждают, что различные аллели HLA-региона влияют на фенотипические проявления РС, в том числе и на МРТ-картину. Данных о влиянии генов, не относя-

щихся к HLA-региону, на радиологические особенности РС в литературе крайне мало.

Предмет исследования

В работе оценивается влияние функционально значимых полиморфных локусов генов иммунной системы на выраженность очагового и атрофического поражения головного мозга больных рассеянным склерозом.

Объект исследования

Пациенты с достоверным диагнозом «Рассеянный склероз» г. Омска и Омской области, медицинская документация: амбулаторные карты, истории болезней пациентов, находящихся в стационарах и на диспансерном учете в городских поликлиниках г. Омска.

Цель исследования

Изучить роль генетических факторов в формировании клинико-нейровизуализационной картины рассеянного склероза для повышения эффективности диагностики.

Задачи исследования

1. Оценить МР-показатели очагового и атрофического поражения головного мозга у больных ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом.
2. Изучить взаимосвязь клинических проявлений рассеянного склероза с выраженностью общей церебральной атрофии и очагового поражения головного мозга.

3. Провести анализ ассоциаций очагового и атрофического поражения головного мозга при рассеянном склерозе с полиморфными вариантами генов TNF α , IL-18, CD40.

Научная новизна

Проведен комплексный анализ клинических, нейровизуализационных и генетических данных пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом.

Изучена связь генов иммунной системы TNF α , IL-18 и CD40 с особенностями нейрорадиологической картины рассеянного склероза. Выявлены ассоциации полиморфных локусов генов TNF α и IL-18 с выраженностью очагового и атрофического поражения головного мозга при рассеянном склерозе.

Определены количественные параметры очагового поражения головного мозга и общей церебральной атрофии, демонстрирующие корреляционные связи с выраженностью неврологического дефицита и степенью инвалидизации пациентов.

Теоретическая и практическая значимость

Определены доступные в повседневной клинической практике параметры общей церебральной атрофии, демонстрирующие прямые корреляционные связи с выраженностью клинических симптомов и степенью инвалидизации больных РС. Результаты исследования о генетических детерминантах поражения головного мозга при РС, выявляемого при магнитно-резонансной томографии, позволяют реализовать персонифицированный подход в выборе тактики ведения и лечения пациентов. Данные о взаимосвязи общей церебральной атрофии и степени инвалидизации пациентов с РС могут быть использованы для разработки терапевтических стратегий, направленных на нейродегенеративный компонент заболевания. Данные об ассоциации полиморфизма иммунокомпетентных генов с особенно-

стями нейровизуализационной картины могут быть использованы для исследования фармакогеномики РС.

Методология и методы исследования

Исследование проведено в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в центре рассеянного склероза бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический диагностический центр». Использовались современные методы нейровизуализации и генотипирования. Выполнялось клиническое неврологическое обследование пациентов с рассеянным склерозом, магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием. Генотипирование выполнялось методом Real time ПЦР и с использованием технологии TaqMan. Участникам контрольной группы выполнялась магнитно-резонансная томография головного мозга (без введения контрастного препарата). Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 «Statsoft» и возможностей Microsoft Office Excel.

Положения, выносимые на защиту

1. Выраженность общей церебральной атрофии при рассеянном склерозе коррелирует со степенью инвалидизации и выраженностью неврологического дефицита и может быть охарактеризована планиметрическими показателями при проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга.

2. Полиморфные варианты локуса rs1800629 гена TNF α ассоциированы с выраженностью очагового поражения головного мозга пациентов с рассеянным склерозом.

3. Полиморфные варианты локуса rs187238 гена IL-18 ассоциированы с выраженностью общей церебральной атрофии у больных рассеянным склерозом.

Личный вклад в результаты исследования

Диссертация является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой. Автором выполнен поиск научной литературы по изучаемому вопросу, сформулированы цель и задачи исследования, определены методологические подходы. Лично автором производились сбор клинико-анамнестических данных и клинический неврологический осмотр пациентов. Магнитно-резонансная томография выполнялась квалифицированными специалистами отделения лучевой диагностики БУЗ ОО Клинический диагностический центр (г. Омск). Выделение ДНК и генотипирование выполнялось специалистами лаборатории фармакогеномики ИХБФМ СО РАН (г. Новосибирск). Автором самостоятельно выполнены статистическая обработка и анализ полученных клинико-нейровизуализационных и генетических данных, написаны главы диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации и доклады о результатах исследования.

Внедрение в практику

Основные положения диссертации включены в научную и педагогическую деятельность на кафедре неврологии дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Полученные результаты внедрены в клиническую практику центра рассеянного склероза и отдела рентгенологических методов исследований БУЗ ОО «Клинический диагностический центр» (г. Омск).

Степень достоверности и апробация результатов

Репрезентативность выборок, проведение комплексного анализа, включающего клиническое, инструментальное и лабораторное обследование, применяемых в соответствии со сформулированными целью и задачами, а также ис-

пользование соответствующих методов статистического анализа обеспечивают достоверность и обоснованность полученных результатов исследования.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на межрегиональной научно-практической конференции "ОНМК-ОМСК: диагностика, лечение, реабилитация, профилактика цереброваскулярных заболеваний" (Омск, 2016 г.), IX Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания нервной системы – от диагноза к терапии» (Новосибирск, 2019 г.), всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы исследований и лечения рассеянного склероза» (Санкт-Петербург, 2019), межрегиональной научно-практической конференции с международным участием "Сибирская школа клинической неврологии" (Омск, 2017 - 2020 гг.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав (обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований), а также заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 158 источников, из них 44 отечественных и 114 иностранных. Работа содержит 27 таблиц, иллюстрирована 28 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 История изучения рассеянного склероза

В начале XIX века начинают обособляться в отдельную группу состояния, которые ныне рассматриваются в рамках неврологии и психиатрии. Выделены в то время были лишь несколько заболеваний: апоплексия, эпилепсия, нейросифилис, параплегия, врожденная идиотия и «мозговая лихорадка». То заболевание, что сегодня называется рассеянным склерозом, попадало в раздел параплегии [124].

Наиболее известное, а, возможно, и самое раннее описание симптомов рассеянного склероза можно найти в дневнике сэра Августуса Д'Эсте (Augustus D'Este), внука короля Великобритании Георга III, который в 1822 году перенес оптический неврит и подробно излагал на протяжении последующей жизни симптомы развивающейся болезни. Дневник прерывается в 1843 г., когда предположительно у Д'Эсте развились атаксия, ночные судороги, онемение ниже пояса, последующие описания этого случая приведены в записях Д. Фёрта (D. Firth) [71]. Первым «признанным» медицинским описанием РС называют описание МакКензи (W. McKenzie) в 1840 году 23-летнего мужчины, «поступившего в госпиталь Св. Варфоломея с параличом конечностей, который нарастал на протяжении предшествовавших шести месяцев» [117]. Согласно изложенному МакКензи, в начале у пациента было нарушение зрения – «он не видел ни одного предмета отчетливо», затем развились асимметричная слабость в руках, дизартрия и недержание мочи. Спустя три недели состояние стало улучшаться и через два месяца к нему полностью вернулось зрение, он смог двигать руками почти также как раньше, функция мочевого пузыря полностью восстановилась, речь стала членораздельной [133].

Шотландский патологоанатом Р. Карсвелл (R. Carswell) в 1838 году описал «отдельные пятна в Варолиевом мосту желтовато-коричневого цвета... и такого же вида пятна в спинном мозге, твердые, полупрозрачные и атрофичные», привел

иллюстрации в своём атласе патологической анатомии [60]. Но Карсвелл не дал клинического описания из истории болезни этих больных, в связи с чем и не смог «пролить свет на природу этого поражения». Почти одновременно французский патологоанатом Ж. Крювелье (J. Cruveilhier) в 1841-1842 гг. в своем атласе описал похожие «множественные красновато-серые островки, серую дегенерацию столбов спинного мозга, ствола и мозжечка» на четырех аутопсиях и для одной из них привел клиническое описание женщины, у которой прогрессировала слабость конечностей, имелись затруднения при глотании и нарушения зрения, которые он связал с поражением верхнего отдела спинного мозга. Немецкий ученый Э. Риндфлейш (E. Rindfleisch) в 1863 году отмечал, что в центре каждого очага проходит кровеносный сосуд и указывал на то, что первичная причина заболевания, вероятно, в повреждении отдельных сосудов и их ветвей. Э. Вульпиан (E. Vulpian) в Париже и Э. Лейден (E. Leyden) в Берлине описывают в это же время (середина XIX в.) случаи эпизодического неврологического заболевания. Лейден приводил 34 случая, в которых проследил половые и возрастные особенности и впервые высказался, что в некоторых случаях заболевание передается по наследству [124].

Ж.-М. Шарко (J.-M. Charcot) в 1866-1868 гг. первым дал наиболее полное описание клинических и морфологических проявлений рассеянного склероза. Изучение РС Шарко начал с методичного осмотра всех пациентов госпиталя Сальпетриер (La Salpêtrière), имеющих отчетливые симптомы дрожания. Часть этих пациентов соответствовала дрожательному параличу, описанному Дж. Паркинсоном (J. Parkinson), другие были отнесены к некоему новому заболеванию. При описании этой болезни Шарко указал на многоочаговость поражения головного и спинного мозга, а также на взаимосвязь разнообразных неврологических нарушений с определяемыми на секции «коричневыми пятнами» в центральной нервной системе. Сам Шарко определял его как «склероз в форме бляшек» («la sclérose en plaques») [16, 83]. Ученый представил описания различных форм рассеянного склероза (цефалическая, спинальная и цереброспинальная) и его симптомов: атаксии, спастической параплегии, интенционного тремора, нистагма, зрительных и речевых нарушений. Знаменитая «триада Шарко» (интенционный тре-

мор, нистагм, скандированная речь) сыграла важную роль в улучшении диагностики рассеянного склероза [124]. Рисунки Шарко, представленные в Париже в 1867 году, были первым изображением специфического ориентированного вокруг желудочков поражения полушарий головного мозга. Работу Шарко в изучении множественного склероза продолжили его ученики Дж. Бабински (J. Babinski) и П. Мари (P. Marie).

О наследственной природе РС после Лейдена серьезно заговорили лишь в 1930-х годах, когда Ф. Куртиус (F. Curtius) и его коллеги стали оценивать генетическую эпидемиологию РС в Германии и продемонстрировали четкую семейную кластеризацию заболевания в некоторых случаях. Однако требовались доказательства на большем количестве наблюдений. И только в 1980 году в Канаде было организовано исследование, включившее более 30 тысяч больных, показавшее роль генетических факторов в семейной кластеризации РС [124].

В 1954 г. R.S. Allison и J.H. Millar классифицировали свои наблюдения и создали первые общепризнанные критерии диагноза РС. Все случаи были определены как «ранний», «вероятный» и «возможный» РС. В 1965 г. Ч. Позер (C. Poser), сформулировавший позднее ведущие критерии диагноза РС, установил, что критерии Allison-Millar имеют диагностическую точность 66%, тем самым подчеркнув необходимость разработки более точных и понятных критериев. В это же время Т. Вроман улучшил клинические критерии Allison-Millar, дополнив их анализом цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Вроман также впервые стал настаивать о необходимости формулирования требований «диссеминации в пространстве и во времени» для рассеянного склероза [79].

В 1965 г. группа ученых под руководством G. Schumacher разработала критерии диагностики РС, согласно которым необходимо было доказать поражение двух или более областей белого вещества мозга, случившихся в двух или более эпизодах (обострениях) с интервалом в 1 месяц или непрерывное прогрессирование на протяжении более чем 6 месяцев [149]. Появляется ограничение возраста пациентов – 10-50 лет. Конечно, из-за отсутствия специфических диагностических тестов и патогномичных симптомов и эти критерии подверглись разнооб-

разной критике, но они стали золотым стандартом, особенно для эпидемиологических исследований.

В дальнейшем были созданы модификации критериев McAlpine и соавт. (1972 г.) и A.S. Rose и соавт. (1976 г.). В 1983 г. коллектив исследователей во главе с С. Poser публикует новые рекомендации, дающие определение «атаке рассеянного склероза» и увеличивающие возраст дебюта до 59 лет [136]. Для доказательства диагноза РС вводятся параклинические методы исследования: компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), исследование ЦСЖ, вызванные потенциалы. Несколько позже в 1985 году путем патоморфологических исследований «клинически достоверного» РС по критериям Poser была показана высокая диагностическая точность этих критериев – 94% [79]. Диагноз «вероятного» РС по критериям Poser оказался верен в 66% случаев. Критерии Poser получили широкое распространение и признание. Интересно, что Poser и его соавторы отмечали неприемлемость такой категории как «вероятный» РС для научных исследований и испытаний лекарств.

В середине и второй половине XX века происходят события, кардинально изменившие диагностический подход не только в неврологии, но и во многих других разделах медицинской науки. Американские физики Ф. Блох и Э. Парселл (F. Bloch, E. M. Purcell, 1946) открывают явление ядерного магнитного резонанса, на основе которого в 1972-1976 гг. П. Лаутербур (P. Lauterbur) и П. Мансфилд (P. Mansfield) получили первые МР-изображения. В последующем метод магнитно-резонансной томографии развивался стремительно: появлялись все новые более компактные МР-системы, сокращалось время исследования и, конечно же, совершенствовалось качество изображений. Отсутствие лучевой нагрузки (безвредность), возможность *in vivo* получать изображения мягкотканых образований в высоком разрешении (по сравнению с МСКТ) позволили МРТ быстро и прочно занять позиции наиболее информативного и безопасного метода для диагностики заболеваний нервной системы [24, 31].

Магнитно-резонансная томография впервые была применена у пациентов с РС I. Young et al. в 1981 г. и выявила в 10 раз больше очагов, чем компьютерная

томография [157]. Чувствительность МРТ в диагностике очагов демиелинизации достигает 95-99% [40, 119]. Метод позволил получить данные о характере патологического процесса при РС. Стало очевидным, что при рассеянном склерозе в головном мозге существует достаточно много бессимптомных очагов. В 1988 г. применение контрастного вещества на основе гадолиния (D. Miller) позволило выявлять активные очаги, соответствующие клиническому обострению [118]. Как рекомендуемый метод инструментального обследования для диагностики рассеянного склероза МРТ впервые звучит в диагностических критериях Poser и соавт. редакции 1983 года [136]. Постепенно меняется роль МРТ в диагностике РС. Если ранее МРТ применялось скорее для исключения РС, то в последующем становится методом наиболее раннего подтверждения диагноза и в 2001 году критериями McDonald МРТ утверждается как необходимый метод подтверждения диагноза РС в наиболее ранние сроки [116]. С прогрессом в лечении РС, появлением препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС) появляется еще одно показание к проведению МРТ – оценка эффективности терапии. Последующие пересмотры критериев диагноза РС были направлены на увеличение специфичности диагностики и до настоящего времени активно обсуждаются и являются предметом дискуссий. Однако ключевую роль в инструментальной диагностике РС неизменно играет МРТ.

1.2 Эпидемиология рассеянного склероза

Рассеянный склероз является самым распространенным хроническим воспалительным заболеванием центральной нервной системы [139]. Среди неинфекционных неврологических заболеваний РС по распространенности во всем мире уступает головной боли, болезни Альцгеймера, инсульту, эпилепсии и болезни Паркинсона, но по количеству утраченных лет здоровой жизни РС выходит на лидирующие позиции, уступая лишь инсультам и эпилепсии [69]. За последние два десятилетия наблюдается тенденция к увеличению количества случаев заболевания РС [56, 61, 156]. Рост заболеваемости рассеянным склерозом связан как с

успехами в его диагностике, так и с истинным увеличением числа заболевших. Только в 28 странах Евросоюза, по данным 2015 года, проживает более 700 000 больных РС [84]. В США рассеянным склерозом страдают приблизительно 400 000 человек [95]. По данным D.S. Goodin (2014 г.) в мире число больных РС составляет более 2,5 млн человек. В целом, заболеваемость РС 1:800 или 0,12% от общего числа населения [84].

В эпидемиологии рассеянного склероза традиционно прослеживался градиент убывания частоты заболевания «Север - Юг», чем дальше от экватора, тем распространенность больше. Выделялись зоны риска – высокого (50 и более случаев на 100 000 населения), среднего (от 10 до 49 случаев на 100 000 населения), низкого (менее 10 случаев на 100 000 населения) [5, 43, 146]. Однако в последнее время отмечено стирание традиционного градиента «Север – Юг» в Северном полушарии, выявление РС среди этнических групп, которые ранее считались «свободными» от РС, и увеличение числа случаев РС в «нетипичных» возрастных группах, т.е. с началом заболевания в возрасте моложе 18 и старше 45 лет (особенно существенно среди детей и подростков) [61, 156]. Характерной особенностью является повышение частоты встречаемости РС (т.е. общего количества больных) во многих регионах.

Распространенность РС в ряде популяций может превышать 150-200 случаев заболевания на 100 000 населения [137]. Так, в США распространенность РС варьирует от 39,9 случаев на 100 000 в штате Техас до 191,9 на 100 000 в Миннесоте. В Канаде распространенность РС по данным 2005 г. колеблется от 56,4 на 100 000 в Ньюфандленде до 298 на 100 000 человек в Саскатун. Среди стран Южной Америки наиболее высока распространенность РС в Аргентине, регион Патагония – 17,2 на 100 000 человек. В Великобритании распространенность РС варьирует от 96 на 100 000 населения на Британских островах до 200 случаев на 100 000 человек в Северной Ирландии и Шотландии. Высокой распространенностью и заболеваемостью РС характеризуется итальянский остров Сардиния – более 100 случаев на 100 000 человек [95]. Makhani N. и соавт. в своем систематическом обзоре проанализировали данные о распространенности и заболеваемости

РС в Азии, Африке, Австралии и Новой Зеландии, опубликованные с 1985 по 2011 годы, и пришли к заключению, что наиболее низки эти показатели в Африке, наиболее высоки в Австралии. Среди австралийцев распространенность РС достигала 125 случаев на 100 000 населения. Среди южноафриканских чернокожих распространенность составляла 0,22 на 100 000 человек [114].

Российская Федерация по распространенности РС относится к зоне среднего риска с колебаниями показателей от 30 до 70 наблюдений на 100 000 населения. Всего в России более 150 тысяч больных РС [10, 59]. Распространенность РС выше в западной, восточной и центральной частях страны, ниже – в северных районах и на Дальнем Востоке. Популяционные исследования, проведенные в различных регионах России, указывают на увеличение распространенности РС почти повсеместно, наиболее значимо в Восточной Сибири и на Дальнем Востоке. Эти данные связывают с улучшением качества диагностики РС, увеличением случаев «мягкого» РС, активной симптоматической и антибактериальной терапией, продлевающей жизнь пациентам, ведением регистров больных, что препятствует уходу пациента из-под медицинского наблюдения [19, 59]. В Западной Сибири ретроспективное 25-летнее популяционное исследование было проведено в Новосибирской области и продемонстрировало значительное увеличение заболеваемости РС между 1980 и 2000 годом с 1,6 до 5,4 случаев на 100 000 человек. Распространенность РС в настоящее время в Новосибирске 60 случаев на 100 000 населения [25]. В Тюменской области распространенность РС варьирует от 19,9 случаев на 100 000 населения в Ханты-Мансийском и Ямало-Ненецком округах до 24,8 случаев в южной части региона. В малонаселенном Ямало-Ненецком округе распространенность РС достигает 27,8 случаев на 100 000 человек, причем были зарегистрированы случаи РС среди коренных жителей [29, 30].

1.3 Генетические аспекты рассеянного склероза

На сегодняшний день господствует представление, что в развитии РС имеют ключевое значение генетическая предрасположенность и влияние факторов внешней среды [10, 37, 42].

Рассеянный склероз чаще встречается в семьях больных РС, чем в популяции в целом. Однако передача заболевания в семье происходит не по менделевскому типу наследования. Для родственников больных РС величина относительного риска заболевания в 20-50 раз выше, чем в популяции в среднем [68, 139], причем в зависимости от генетической дистанции по отношению к пробанду наблюдается систематическое уменьшение относительного риска [141, 144]. Такой тип наследования характерен для полигенных заболеваний, возникающих в результате совместного вклада множества независимо действующих или взаимодействующих полиморфных генов [34, 57].

Для определения совокупности генов, вовлеченных в развитие заболевания, используется метод «генов-кандидатов» – функционально важных генов, выбранных исходя из аутоиммунной природы РС (функциональное картирование). Этот метод эффективен в отношении заболеваний с достаточно детально изученной патофизиологией. В семьях, в которых имеются два и более больных РС, проводят полногеномный анализ сцепления генетического локуса с заболеванием с целью проследить наследование заболевания и идентифицировать области генома, которые отклоняются от независимой сегрегации и косегрегируют с заболеванием. Поиск генов, вовлеченных в развитие полигенных заболеваний, также выполняется при полногеномном поиске ассоциаций (GWAS - genome-wide association screening) – анализе связи с развитием заболевания широкого спектра хромосомных локусов. Метод GWAS стал прорывом в изучении мультифакториальных заболеваний. В отличие от функционального картирования анализу подвергается огромный массив генетической информации. При этом патогенез мультифакториального заболевания может быть малоизучен [34, 41].

Первым идентифицированным локусом, влияющим на предрасположенность к РС, стал район хромосомы 6 (6p21.3), содержащий гены главного комплекса гистосовместимости (МНС – Major Histocompatibility Complex). У человека эта система антигенов получила название human leukocyte antigen (HLA), т.к. впервые была обнаружена на лейкоцитах человека. HLA-система – это комплекс генов, которые сами, либо через кодируемые ими продукты обеспечивают генетический контроль гомеостаза в организме человека [35]. Система HLA характеризуется чрезвычайно высоким уровнем полиморфизма, т. е. содержит гены, которые проявляются более чем в одной фенотипической форме. В 1970-х годах была подтверждена ассоциация аллелей HLA-A3, HLA-B7, LD-7a, HLA-DRB1*15 с РС [154]. Позднее в 2007 году ассоциация локуса HLA с развитием РС была показана с уровнем значимости $p < 10^{-81}$ [89]. Протективный эффект в отношении восприимчивости к РС был доказан для аллелей HLA класса II (преимущественно для HLA-A*02:01) [132, 146].

Носительством аллеля DRB1*1501 можно объяснить от 20 до 60% всех случаев РС у европеоидов [32, 42]. Ассоциация с генами HLA класса II является наиболее сильной из всех, выявленных для РС, и подтверждена почти во всех популяциях. При этом вклад этих генов в развитие РС меньше, чем в случае других аутоиммунных заболеваний [42]. Сложная архитектура HLA-региона и сильное неравновесие по сцеплению в нем затрудняют определение причинного гена/генов [62]. Поэтому для более полного понимания механизмов патогенеза РС необходима идентификация других генов с меньшим эффектом [34]. Результаты многих исследований указывают на то, что в составе главного комплекса гистосовместимости находится несколько генов, независимо от генов HLA влияющих на восприимчивость к РС – так называемые не-HLA гены (non-HLA genes) [139, 146]. Среди них наиболее изучены гены иммунного ответа.

В 2007 году были опубликованы первые результаты анализа генетической предрасположенности к РС, полученные Международным консорциумом по генетике РС (International Multiple Sclerosis Genetic Consortium, IMSGC) методом полного геномного поиска ассоциаций (genome-wide association screening, GWAS) с

использованием 500 000 SNP (single nucleotide polymorphisms) на 931 семье с больным РС [89]. За последующие 10 лет по результатам полногеномных исследований были обнаружены ассоциации повышенного риска развития РС с более чем 200 вариантами генов [50, 139]. Анализ списка генов, выявленных и реплицированных в GWAS как ассоциированные с РС, показывает, что большинство из них вне зависимости от функций, экспрессируются в клетках иммунной системы, а многие напрямую вовлечены в функционирование иммунной системы [41].

По мнению S.E. Baranzini, J.R. Oksenberg, рассеянный склероз стал одним из наиболее значимых достижений эры GWAS в генетике человека [50]. Метод GWAS, однако, имеет и ряд нерешенных методических и статистических проблем, в том числе «проблему множественных сравнений», большое количество ассоциаций с недостаточным для полногеномного поиска уровнем значимости ($0,05 < p < 10^{-8}$), а так же достаточно высокую стоимость. Следует отметить, что выводы об ассоциации некоторых генов (HLA DRB1, IL-7RA, IL-2RA) были сделаны ранее с использованием подхода «генов-кандидатов», выбранных на основании данных об аутоиммунной природе РС. По мнению О.О. Фаворовой, этот факт ставит под вопрос целесообразность использования дорогостоящего метода GWAS для РС как заболевания с достаточно убедительно сформулированной теорией патогенеза [42].

Локусы, участвующие в формировании предрасположенности к РС, были обнаружены практически на всех хромосомах [4, 42]. Тот факт, что сочетание аллелей отдельных генов оказывают совместное влияние на развитие РС, при этом порознь они не влияют на восприимчивость к заболеванию, подтверждает генетическую гетерогенность РС. Мета-анализ объединенных данных полногеномного поиска в разных этнических группах не дал совпадающих результатов. Выявление даже ограниченного эффекта того или иного гена на развитие или характер течения РС может способствовать пониманию биологической природы заболевания и открыть новые возможности для его профилактики и лечения [42].

1.3.1 Биологическая роль и ассоциация с рассеянным склерозом гена фактора некроза опухоли – альфа

Ген фактора некроза опухоли α (ФНО α , TNF α) расположен между регионами HLA-B класса I и HLA класса III в тандеме в области главного комплекса гистосовместимости в 6 хромосоме в её коротком плече (6p21.1—p21.3) [134]. Расположение в пределах региона MHC позволило предположить об акценте TNF α в этиологии аутоиммунных заболеваний, связанных с MHC. По результатам полногеномного поиска в крупном европейском проекте GAMES (Genetic Analysis of Multiple sclerosis in EuropeanS), объединившем 19 популяционных исследований, была подтверждена роль этого микросателлитного маркера в развитии РС [49]. Позже ассоциация гена TNF- α с риском развития РС была показана на иранской популяции [138]. Ген фактора некроза опухоли α и его белковый продукт – цитокин TNF- α – играют важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, среди которых наиболее распространенными являются ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Грэйвса, сахарный диабет 1 типа и рассеянный склероз [74]. TNF- α синтезируется в виде трансмембранного белка с молекулярной массой 26 kD и состоит из 233 аминокислот. Металлопротеиназа TACE (TNF-alpha-converting enzyme) отщепляет первые 76 аминокислот, действующих как сигнальный пептид, с образованием растворимой формы цитокина sTNF (soluble TNF) с молекулярной массой 17 kD, которая сохраняет свою биологическую активность. Растворимые и мембраносвязанные формы TNF сосуществуют в виде моно-, ди- и тримерных белков, но биологической активностью обладают именно тримерные формы [38]. TNF- α синтезируется моноцитами, макрофагами и T-клетками. Этот цитокин активирует пролиферацию фибробластов, стимулирует образование простагландинов, лейкотриенов и матриксных металлопротеиназ, а также свободных радикалов. Источником этого цитокина в ЦНС является глия, а основным биологическим эффектом показывает, что большинство из них, вне зависимости от функций, экспрессируются в клетках – повреждение миелина и олигодендроцитов, поэтому секрецию TNF α рассматривают как составляющую одно-

го из главных механизмов повреждения нервной ткани [55]. Повышение концентрации TNF- α в ликворе рассматривается как предиктор обострения РС [13, 33].

Установлено, что аллель А полиморфного локуса rs1800629 гена TNF α у лиц европеоидной расы ассоциирован с ранним началом РС, а аллель G может являться фактором риска развития РС [18]. С.А. Ельчанинова и соавт. не обнаружили значимой ассоциации РС с генотипом полиморфного локуса TNF α (rs1800629), но выявили, что аллель А этого полиморфизма в сочетании с женским полом связан с развитием РС [14].

1.3.2 Биологическая роль и ассоциация с рассеянным склерозом гена интерлейкина – 18

Интерлейкин -18 (IL-18) является плейотропным провоспалительным цитокином, участвующим в формировании клеточного и гуморального [125], врожденного и приобретенного иммунитета [66]. IL-18 стимулирует продукцию интерферона- γ , TNF α , IL-1, IL-2, молекул адгезии и факторов апоптоза, увеличивает пролиферативную активность Т-лимфоцитов, повышает литическую активность НК-клеток. Перечисленные свойства этого цитокина позволяют рассматривать его как один из ключевых факторов противоинфекционной и противоопухолевой защиты организма. Кроме того, широкий спектр биологических эффектов, которым обладает IL-18, делает его важным патогенетическим фактором в формировании заболеваний, сопровождающихся острым и хроническим воспалением [44].

У человека ген IL-18 локализован в 11q22.2-q22.3 хромосоме и состоит из 6 экзонов и 5 интронов с промоторной активностью в 5' области [104, 127]. Неактивный предшественник IL-18 – про-IL-18 – белок молекулярной массой 24 kDa разрезается конвертирующим ферментом капсаза-1 с образованием зрелого биологически активного пептида IL-18 молекулярной массой 18,3 kDa [128]. Конститутивно рецептор к IL-18 экспрессируется на макрофагах, Купферовских клетках

печени, НК- и НКТ-клетках (65% позитивных НК-клеток, 18% позитивных НКТ-клеток), Тх0 и клетках с фенотипом CD19+ (В-клетки) и CD8+ [91].

Ряд исследований показал, что пациенты с хроническим прогрессирующим течением РС имели наивысшие значения уровня IL-18 сыворотки, за ними пациенты с обострением РРС и в состоянии ремиссии [112, 126]. В исследовании D. Franciotta и соавт. (2002), в ликворе пациентов с обострением РРС уровень фермента капсазы-1 был повышен [75]. W.X. Huang и коллеги (2004) обнаружили, что у пациентов, не получавших иммуномодулирующей терапии, повышены уровни капсазы-1 и IL-18 в мононуклеарных клетках периферической крови [96]. In vitro стимуляция мононуклеаров периферической крови больных РС анти-CD3/CD28 антителами приводила к значимому повышению продукции IL-18, особенно в биоматериале, полученном от пациентов, страдавших ВПРС. За продукцию IL-18 отвечали CD4+ (а не CD8+) Т-клетки через взаимодействие CD40-CD40L, что впоследствии приводило к повышению уровня интерферона- γ у пациентов с РС [106]. Результаты этих исследований указывают на раннюю медиаторную роль IL-18 в развитии аутоиммунного ответа через Th1-эффекторный путь патогенеза благодаря своей способности стимулировать продукцию интерферона- γ Т-клетками и натуральными киллерами. Данные о повышенном уровне этого цитокина в биоматериалах пациентов в стадии обострения РРС свидетельствуют о его влиянии на прогрессирование заболевания [150].

I. Gutcher и соавт. (2006) в эксперименте на мышах с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом (ЭАЭ) показали, что животные с дефицитом IL-18 восприимчивы к ЭАЭ [88].

На турецкой популяции C.S. Karakas и соавт. (2014) показали, что полиморфизм IL-18 -137G/C (rs187238) (замена G на C в позиции – 137) повышает риск развития РС [105]. Риск РС более чем в 3 раза был выше у носителей генотипа CC, чем у носителей генотипа GG полиморфизма IL-18 -137. Однако в более раннем исследовании V. Giedraitis и соавт. (2001) на шведской популяции не было установлено влияния полиморфизма гена IL-18 на восприимчивость к РС [81]. Р.А. Делов и соавт. выявили ассоциации генотипа CC и аллеля C полиморфного

локуса rs187238 гена IL-18 с быстрым прогрессированием ремиттирующего РС у лиц европеоидной расы [11].

1.3.3 Биологическая роль и ассоциация с рассеянным склерозом гена CD40

Лимфоцитарный клеточный рецептор CD40 принимает активное участие в развитии процессов воспаления. Он является частью системы сигнальных молекул «рецептор CD40 - лиганд CD40L» (CD40 - CD40L). Эта система участвует в формировании иммунновоспалительных реакций в сердечно-сосудистой системе, тромбообразовании, в развитии аутоиммунных заболеваний, реакциях отторжения трансплантата. Рецептор CD40 представляет собой трансмембранный гликопротеид, относящийся к семейству рецепторов ФНО. Экспрессия CD40 свойственна многим клеткам, в наибольшей степени дендритным и В-клеткам, а также эпителиальным, гладкомышечным, эндотелиальным, кератиноцитам и фибробластам, нейронам. CD40L (CD154) экспрессируется преимущественно CD4⁺ Т-лимфоцитами и тромбоцитами, но макрофаги, базофилы, натуральные киллеры и В-клетки также могут продуцировать этот лиганд. Взаимодействие CD40 - CD40L играет важную роль в регулировании Т-клеточной активации антигенпрезентирующими клетками [6, 20].

Ген CD40 расположен на хромосоме 20q13, а ген CD40L локализован на X хромосоме. В эксперименте на животных было показано, что функциональная блокада CD40 мышинными антителами предотвращает развитие аллергического энцефаломиелита [58, 90]. У нокаутированных по гену CD40L мышей не развивается ЭАЭ, т.к. нарушается взаимодействие Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток [86]. Фактически взаимодействие CD40 и CD40L вызывает иммунный ответ. В исследовании Denfeld R.W. и соавт. (1996) было показано, что кератиноциты и эндотелиальные клетки в псориатических бляшках экспрессируют на своей поверхности CD40 в то время, как в периферической крови обнаруживается повышенный уровень CD40L [65]. Повышенный уровень циркулирующего

CD40L был обнаружен у пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, синдромом Шегрена в фазе обострения [155].

В 2009 году методом полногеномного скрининга была обнаружена ассоциация полиморфных вариантов rs1569723 и rs6074022 гена CD40 и РС [47]. В исследовании Соколовой Е.А. и соавт. на российской популяции была показана статистически значимая ассоциация аллеля С полиморфизма rs6074022 и аллеля Т полиморфизма rs1883832 гена CD40 с развитием РС, при чем связь с rs6074022 более сильная, чем с rs1883832 [153]. Кроме того, было показано, что генотипы CC полиморфизма rs6074022 и CG полиморфизма rs11086998 гена CD40 ассоциируются с более высоким уровнем инвалидизации [21].

1.4 Магнитно-резонансная томография в диагностике рассеянного склероза

Магнитно-резонансная томография является основным методом визуализации многоочагового поражения центральной нервной системы, обладает высокой разрешающей способностью, позволяет получить изображение головного и спинного мозга в любой плоскости без перемещения больного. Стандартное T2-взвешенное изображение имеет высокую чувствительность (около 95%), поэтому выявление нормальной МР-томограммы имеет высокую отрицательную прогностическую значимость – 97% [121]. Проведение МРТ с внутривенным контрастированием позволяет судить об активности воспаления в ЦНС. Накопление контрастного вещества четко соответствует обострению РС и является более ранним способом диагностики, чем клиническое исследование [8, 39, 92, 107]. Единого МРТ-протокола обследования пациента с предполагаемым или установленным диагнозом РС нет. Однако большинство специалистов по лучевой диагностике считают обязательными для выполнения первичного МРТ импульсные последовательности T2/FLAIR или T2/PD, обладающие высокой чувствительностью к очагам демиелинизации, и последовательность T1 с введением контрастного вещества [9].

В исследовании J.P. Mostert et al. было показано, что наличие более 10 T2-гиперинтенсивных очагов у пациентов с РС более чем в два раза повышает риск прогрессирования заболевания и перехода в ВПРС. Наличие сливных очагов повышает этот риск еще больше. При этом линейные показатели атрофии предиктивного характера не показали [122].

Попытки определить взаимосвязь клинических, томографических и морфологических изменений при РС предпринимались неоднократно [1, 40, 103]. Для оценки связи между количеством, локализацией, размерами очагов и тяжестью заболевания по шкале EDSS использовали различные методы изучения очагов, однако полученные результаты исследований противоречивы. Несмотря на очевидную роль очагов демиелинизации в поражении ЦНС, установлено как наличие прямой связи между совокупными характеристиками очагов и тяжестью состояния больных по шкале EDSS [97], так и отсутствие такой связи [102]. Разноречивость результатов о характере клинико-морфологических корреляций при РС, возможно, связана с регистрацией на МРТ «ложных» очагов (зон обратимого отека), наличие которых не подтверждалось при аутопсии, а также наличием «немых» очагов, которые видны на томограммах, но клинически себя не проявляли. Ряд исследований показал, что количество, размеры и локализация очагов поражения, выявленных на МРТ, слабо коррелируют не только с клинической симптоматикой, но и с прогнозом заболевания [7, 39, 52, 107]. При РС и ВПРС активность болезни, определяемая по МРТ, примерно в 10 раз превышает активность по клиническим признакам, т.е. только 1 из 10 очагов, обнаруживаемых при МРТ, проявляется клинически [43]. В клинической практике встречаются и противоположные примеры, когда при развернутой клинической картине заболевания на МРТ выявляются единичные очаги демиелинизации. Это несоответствие было названо феноменом клинико-томографической диссоциации (клинико-МРТ парадоксом) при РС. Среди причин этого явления рассматриваются пластичность нервной системы, особенности нейропсихологического статуса пациента, появление современных МРТ-методик, выявляющих большее количество очагов [12, 53]. В 2008 г. Okuda D. и соавт. впервые для описания случаев, когда обнаруживались

очаги в ЦНС у пациентов без каких-либо клинических проявлений, применил термин «радиологически изолированный синдром» (РИС) и сформулировал диагностические критерии для РИС [130]. Клиническое и прогностическое значение бессимптомных очагов у пациентов с РИС остается предметом споров. Было показано, что пациенты с РИС имеют повышенный риск развития РС: у трети пациентов развиваются симптомы заболевания в течение 5 лет наблюдения, около двух третей пациентов демонстрируют прогрессирование по данным МРТ [85]. Трудности, возникающие при интерпретации выявляемых многоочаговых изменений в ЦНС, могут быть связаны также с недостаточной специфичностью изменения сигнала на МРТ, а также самих очагов [51].

Совершенствование и широкое использование МРТ-методик позволило *in vivo* проследить динамику повреждения головного и спинного мозга при РС, благодаря чему был сделан ряд важных наблюдений. Во-первых, стало ясно, что очаги в белом веществе – это только часть всего спектра нейровизуализационных проявлений РС. На ранних стадиях заболевания малоочевидны повреждения вне бляшек демиелинизации в так называемом «нормально-выглядящем белом веществе» и общая атрофия головного мозга [99, 143]. Во-вторых, данные МР-спектроскопии подтвердили более ранние наблюдения о том, что не только миелиновая оболочка, но и аксоны и нейроны поражаются при РС [77]. Нейродегенерация, как предполагается, постепенно становится самоподдерживающимся процессом и приводит к необратимой инвалидизации пациентов [23, 28, 73, 76, 78].

Церебральная атрофия как маркер тяжести заболевания у пациентов с РС подразделяется на общую (уменьшение объема мозговой паренхимы и увеличение объема субарахноидальных пространств и желудочков мозга) и регионарную (уменьшение объема отдельных структур мозга). Ассоциация общей и регионарной атрофии головного мозга со степенью инвалидизации была показана и в отечественных, и в зарубежных исследованиях [17, 28, 73]. В развитие общей церебральной атрофии при РС свой вклад вносят как демиелинизация и убыль белого вещества, так и нейродегенерация и потеря аксонов [23, 43]. В исследовании E. Fisher et al. за более чем 4-летний период было показано, что скорость атрофии

серого вещества при РС значительно превышает скорость атрофии белого. Атрофия серого вещества при трансформации КИС в РРС увеличивается в 3,4 раза, а при трансформации из РРС в ВПРС – 14-кратно. При этом атрофия серого вещества коррелировала со степенью инвалидизации пациентов с РС [72].

Прогрессирующая атрофия головного мозга в настоящее время рассматривается как суррогатный маркер прогрессирования заболевания в долгосрочной перспективе [36]. Высказано предположение, что церебральная атрофия при РС отражает деструктивный и необратимый патологический процесс, что и делает ее более надежным маркером прогрессирования заболевания в отличие от оценки неспецифичного T2-гиперинтенсивного поражения [151]. Есть данные, что атрофия серого вещества, а не белого коррелирует со степенью инвалидизации пациентов с РС и потому оценка атрофии серого вещества более ценна в прогностическом плане [73]. По мнению F. Barkhof и соавт., оценка общей атрофии головного мозга является одним из наиболее перспективных направлений для клинических исследований нейропротективных и репаративных стратегий при РС, мишенью которых является нейродегенеративный компонент заболевания [51].

Следует отметить, что к настоящему времени отсутствуют общепринятые методики постпроцессинговой обработки томограмм, волюметрических расчетов анатомических структур мозга. В связи с этим зачастую возникают противоречия данных различных исследований, сопоставлять такие результаты порой невозможно ввиду методологических расхождений. Планиметрические измерения в этом свете имеют ряд преимуществ – они просты, воспроизводимы, не требуют специального программного обеспечения. К планиметрическим показателям общей атрофии головного мозга относятся ширина желудочков мозга, вентрикуло-церебральные коэффициенты, межъядерный показатель.

Ширина третьего желудочка (ШТЖ) является важнейшим показателем для оценки степени атрофического процесса головного мозга. Показано, что у пациентов с РС ширина третьего желудочка коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений, и увеличение ШТЖ является предиктором их развития [45, 113]. Планиметрические измерения ШТЖ по МРТ показывают сильнейшую связь с

объемом третьего желудочка ($r=0,74$, $p<0,01$), но при этом ШТЖ измерить проще и быстрее, чем объем [108]. Поэтому ШТЖ рекомендуется исследователями как наиболее эффективный и надежный биомаркер при количественной оценке атрофии головного мозга у больных РС [45, 123].

Межъядерный показатель (МП, в англоязычной литературе – bicaudate ratio) определяется как отношение минимального расстояния между хвостатыми ядрами (межъядерная дистанция) к ширине головного мозга в вдоль той же линии [46]. МП используется для оценки степени субкортикальной атрофии головного мозга у пациентов с РС [54, 115]. Вычисление МП не требует специального программного обеспечения, легко воспроизводимо при адекватной МР-визуализации хвостатых ядер и передних рогов боковых желудочков.

В настоящее время МРТ является доступным методом – большинство крупных лечебно-диагностических учреждений оснащены магнитно-резонансными томографами. Метод МРТ прочно занимает место «золотого» стандарта диагностики, но при всей его значимости и информативности требует грамотной и осторожной интерпретации.

1.5 Заключение

Углубленное всестороннее изучение рассеянного склероза (его нейроиммунологических, нейровизуализационных, клинико-генетических аспектов) показало значительную гетерогенность этого заболевания – и клиническую, и генетическую. Описано 8 форм рассеянного склероза, в том числе атипичные. Наряду с другими аутоиммунными заболеваниями нервной системы рассеянный склероз в настоящее время может рассматриваться как группа заболеваний или синдромов [27]. Значительная вариабельность клинической картины, отсутствие надежных клинико-радиологических, клинико-иммунологических коррелятов зачастую не позволяет прогнозировать течение заболевания. Пациенты, клинически сопоставимые на этапе постановки диагноза, могут иметь совершенно разные частоту обострений, ответ на патогенетическую терапию, продолжительность ремиссии,

время достижения 3 и 6 баллов по шкале EDSS. Фенотипические проявления рассеянного склероза, безусловно, генетически детерминированы. Исследования последних лет достаточно подробно рассматривают связь различных локусов (наиболее часто HLA региона) с особенностями клинической картины. Вклад генетических детерминант в формирование нейровизуализационных особенностей РС рассматривается реже. Выводы об ассоциации основных причинных для РС HLA-генов с выраженностью очаговых и атрофических изменений головного мозга и степенью инвалидизации по шкале EDSS были сделаны в ряде исследований [101, 110, 129, 158]. На русской популяции установлена взаимосвязь между количеством очагов демиелинизации в головном мозге и наличием локуса DR4 у больных РС [2]. Данные этих исследований подтверждают, что различные аллели HLA-региона влияют на фенотипические проявления РС, в том числе и на МРТ-картину. Данных о влиянии генов, не относящихся к HLA-региону, на нейровизуализационные особенности РС в литературе крайне мало.

С учетом рассмотренных актуальных проблем в МРТ-диагностике РС (слабая взаимосвязь выраженности очагового поражения с клиническими проявлениями и феномен клинико-томографической диссоциации) и в свете новых данных о прогностическом значении церебральной атрофии, изучение влияния генетических факторов на клинико-нейровизуализационные особенности РС представляется интересным. Вопрос о том, какие факторы определяют, в конечном счете, выраженность очагового и атрофического поражения ЦНС при рассеянном склерозе остается открытым.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование было проведено в период с 2015 по 2018 г. Локальный этический комитет ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России одобрил проведение настоящего исследования. Отбор участников исследования проводился на клинических базах кафедры неврологии дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ и в центре рассеянного склероза БУЗ ОО «Клинический диагностический центр» (г. Омск). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В основную группу были включены 135 пациентов с рассеянным склерозом, в контрольную группу вошли 55 здоровых добровольцев.

Критериями включения в основную группу были:

- достоверный диагноз рассеянный склероз по критериям McDonald 2010,
- европеоидная раса,
- возраст от 18 лет,
- длительность заболевания не менее 1 года,
- клиническая и нейрорадиологическая ремиссия,
- согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- клиническое обострение РС и/или активность очага(ов) по МРТ,
- принадлежность к неевропеоидной расе,
- сопутствующие заболевания, сопровождающиеся многоочаговым поражением ЦНС,
- противопоказания к проведению МРТ головы.

Все обследуемые из группы контроля сообщили в своих анкетах, что не имели тяжелых и средней тяжести черепно-мозговых травм, аутоиммунных, онкологических заболеваний, не страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями,

тяжелых инфекционных заболеваний не переносили. Все добровольцы также сообщили, что не имеют родственников, страдающих РС.

Оценка клинического статуса у больных РС проводилась по общепринятой методике с использованием шкалы неврологического дефицита Kurtzke для оценки нарушений основных неврологических функций. Степень инвалидизации определена по шкале EDSS [108]. Для оценки по функциональной системе 1 (ФС 1) – зрительные функции – все больные рассеянным склерозом были осмотрены офтальмологом. Магнитно-резонансная томография была выполнена на томографе EXCELART Vantage Atlas-X, Toshiba, с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл в условиях БУЗОО «Омский клинический диагностический центр». Всем пациентам с рассеянным склерозом был выполнен забор венозной крови для проведения молекулярно-генетического анализа, который был выполнен в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН в лаборатории фармакогеномики, г. Новосибирск.

Дизайн исследования схематично отражен на рисунке 1.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

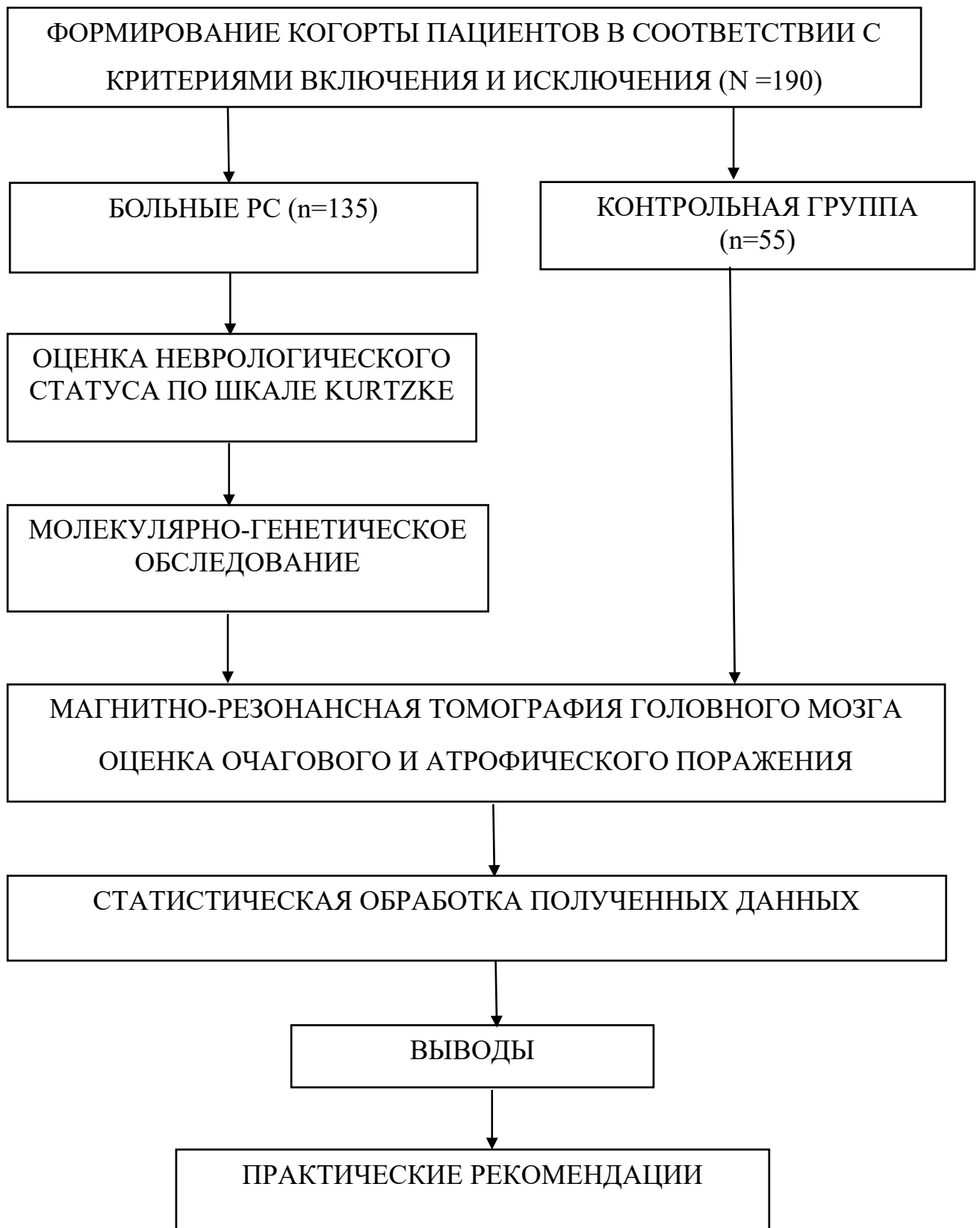


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Общая характеристика обследованных

В исследование были включены 135 пациентов с рассеянным склерозом, проживающих в городе Омске и Омской области. Среди них 38 (28,1%) мужчин и 97 (71,9%) женщин (соотношение м:ж = 1:2,6) в возрасте от 21 до 51 года. Медиана возраста пациентов с РС составила 37 (30; 43) лет. У 65 (48,1%) был диагностирован ремиттирующий тип течения (РРС), у 70 (51,9%) – вторично-прогрессирующий (ВПРС). Среди пациентов с РРС медиана возраста составила 31 (26; 37) года, в группе с ВПРС - 40,0 (35; 44) лет (рисунок 2).

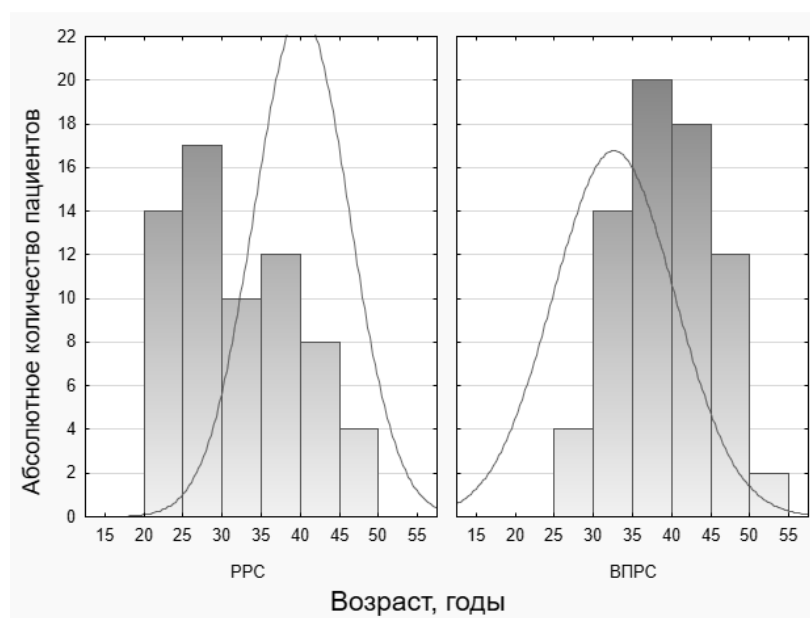


Рисунок 2 – Распределение пациентов по возрасту в группах с ремиттирующим (РРС) и вторично-прогрессирующим (ВПРС) типами течения рассеянного склероза

Характеристика пациентов с РС в группах с разным типом течения отражена в таблице 1, сравнение двух независимых групп (по типам течения) проведено с помощью U-критерия Манна-Уитни. Возраст пациентов с ВПРС на момент исследования был старше, чем возраст пациентов с РРС ($p < 0,01$).

Таблица 1 – Характеристика основной группы в зависимости от варианта течения рассеянного склероза, Me (P₂₅; P₇₅)

Характеристики	Все пациенты (n=135)	РРС (N=65)	ВПРС (N=70)	U/p
Возраст, годы	37 (30; 43)	31 (26; 37)	40,0 (35; 44)	1057/<0,01*
Возраст дебюта РС, годы	26 (20; 31)	25 (20; 30)	26 (21; 34)	1987 / 0,2
Длительность первой ремиссии, месяцы	14 (12; 30)	14 (12; 24)	24 (12; 36)	2014/ 0,24
Длительность заболевания, годы	9 (6; 15)	6 (3; 9)	14 (8; 16)	916/ <0,01*
EDSS, баллы	4,5 (2,5; 5,5)	2,5 (1,5; 4)	5,5 (4,5; 6,0)	356/ <0,01*

Примечание: *– значения p, достигшие статистической значимости различий

Возраст дебюта в исследуемой выборке колебался от 11 до 44 лет. Как видно из таблицы 1, медиана возраста дебюта РС составила 26,0 (20; 31) лет. Ранний РС (с началом до 16 лет включительно) наблюдался в 13 (9,6%) случаях. Поздний дебют РС (в возрасте 40 лет и старше) наблюдался в 10 (7,4%) случаях. Остальные 112 (83%) пациентов имели типичный возраст начала РС. По возрасту дебюта заболевания пациенты с РРС и ВПРС были сопоставимы (p=0,2). Распределение пациентов по возрасту дебюта в группах РРС и ВПРС отражено на рисунке 3.

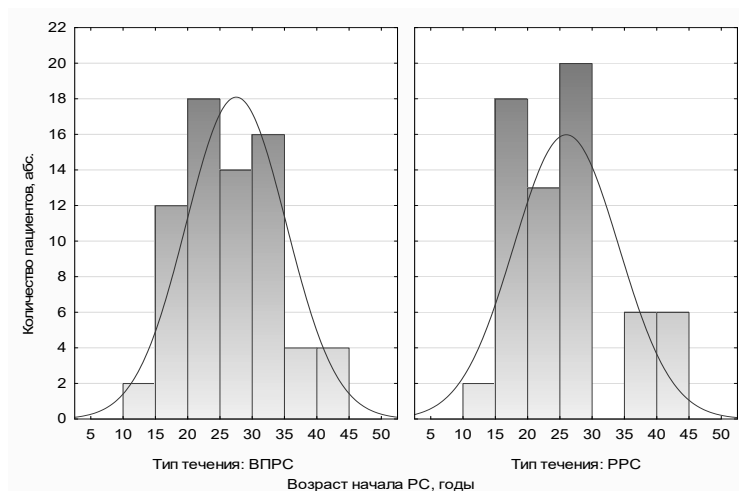


Рисунок 3 – Гистограммы распределения пациентов по возрасту дебюта в группах с разным типом течения РС (ВПРС – вторично-прогрессирующий тип, РРС – ремиттирующий тип)

Длительность первой ремиссии рассеянного склероза варьировала в широких пределах от 2 до 96 месяцев. Медиана длительности первой ремиссии составила 14 (12; 30) месяцев (таблица 1). По длительности первой ремиссии пациенты с РРС и ВПРС значимо не отличались ($p=0,24$).

Длительность рассеянного склероза варьировала от 1 года до 26 лет, медиана длительности заболевания в общей выборке составила 9 (6; 15) лет (таблица 1), при этом у 81 (60%) пациента длительность заболевания не превышала 10 лет, у 50 (37%) пациентов длительность заболевания составляла от 11 до 20 лет. Более 20 лет заболевание длилось у 4 (3%) пациентов (рисунок 4). Длительность заболевания у пациентов с ВПРС была значимо больше, чем у пациентов с РРС ($p<0,01$).

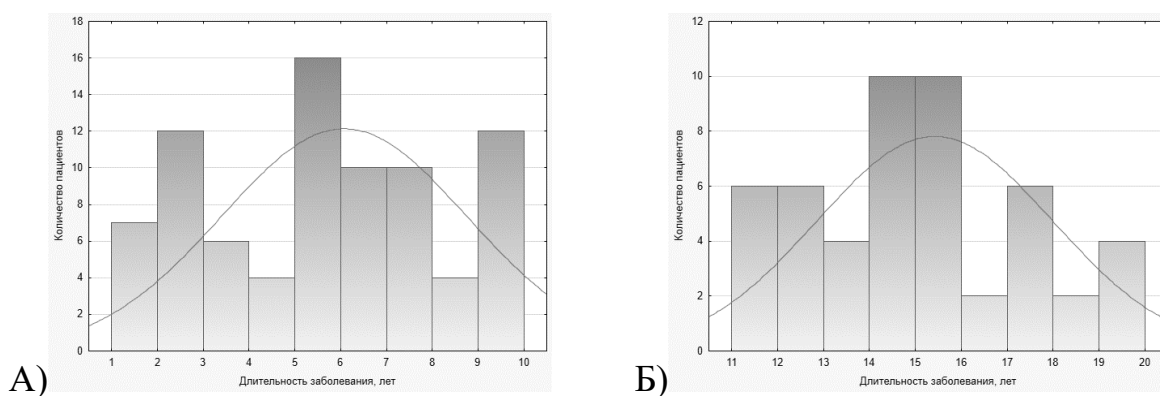


Рисунок 4 – Распределение пациентов в группах с различной длительностью рассеянного склероза – А) менее 10 лет; Б) от 11 до 20 лет

Характеристика пациентов в группах с различной длительностью заболевания представлена в таблице 2, сравнение двух независимых групп проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Таблица 2 – Характеристика пациентов с различной длительностью рассеянного склероза, Me (P₂₅; P₇₅)

Характеристики	Менее 10 лет (N=81)	11-20 лет (N=50)	U/ p
Длительность заболевания, годы	6 (4; 8)	15 (14; 17)	-
Возраст, годы	33 (28; 40)	41 (35; 44)	1184/ <0,01*
Возраст дебюта РС, годы	27 (24; 35)	25 (18; 29)	1570/ 0,03*
Длительность первой ремиссии, месяцы	12 (12; 20)	24 (12; 48)	983/ <0,01*
EDSS, баллы	3,5 (2; 5)	5,5 (3,5; 6)	1138/ <0,01*

Примечание*– значения p, достигшие статистической значимости различий

Пациенты в группах с различной длительностью РС значимо различались по возрасту на момент обследования – пациенты в группе 11-20 лет были старше ($p < 0,01$). При этом возраст дебюта РС был значимо моложе в группе с большей длительностью заболевания ($p = 0,03$). Это различие можно объяснить особенностями отбора в исследование: исключались все случаи с сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися многоочаговым поражением ЦНС, чаще всего с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В связи с этим выборка на 87% (117 из 135) была представлена пациентами моложе 45 лет. Поэтому в группе с большей продолжительностью заболевания наблюдались пациенты с наиболее ранним дебютом.

Если рассмотреть гистограммы распределения пациентов в этих двух группах по длительности первой ремиссии, то можно увидеть, что все максимальные

значения длительности первой ремиссии вошли в группу пациентов с большей длительностью РС (рисунок 5).

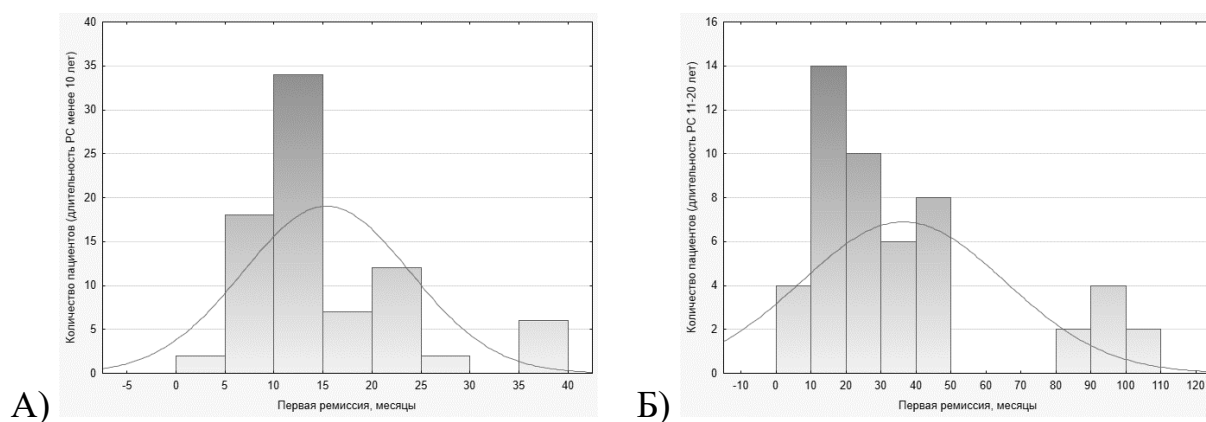


Рисунок 5 – Распределение пациентов по длительности первой ремиссии (в месяцах) в группах с различной длительностью РС - А) менее 10 лет; Б) от 11 до 20 лет

Оценка неврологического дефицита по шкале EDSS варьировала от 1 до 7 баллов, медиана оценки по шкале EDSS в группе пациентов с РС составила 4,5 (2,5; 5,5) балла (таблица 1). Степень инвалидизации была значимо меньше в группе РРС – медиана 2,5 (1,5; 4) балла. В группе ВПРС медиана балла по шкале EDSS составила 5,5 (4,5; 6,0). Среди пациентов с меньшей продолжительностью РС (менее 10 лет) балл по шкале EDSS был значимо меньше, чем при большей длительности заболевания ($p < 0,01$, таблица 2).

В контрольной группе обследованы 55 здоровых добровольцев. Из них 16 (29%) мужчин и 39 (71%) женщин. Соотношение мужчины:женщины 1:2,4. Возраст обследуемых варьировал от 20 до 46 лет, средний возраст $33,1 \pm 7,7$ лет. Группа контроля и группа больных РС были сопоставимы по половому и возрастному составу (таблица 3).

Таблица 3 – Сопоставление основной и контрольной группы по возрасту (использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни/p-value) и полу (тест Фишера p)

	Группа пациентов с РС (N=135)	Группа контроля (N=55)	p
Возраст, Me(P ₂₅ ; P ₇₅)	37 (30; 43)	31 (28,5; 39,5)	613,5/0,17
Мужчины	38	16	0,99
Женщины	97	39	

Всем пациентам из группы контроля было проведена стандартная магнитно-резонансная томография головного мозга. Неврологический осмотр не выявил признаков поражения нервной системы.

2.3 Молекулярно-генетическое исследование

На каждого участника молекулярно-генетического исследования была заполнена анкета Международного генетического консорциума РС, в которой отмечали пол, возраст, национальность, информацию о смене места жительства в регион с резко отличными климатическими условиями, уточнялись сведения об аутоиммунных заболеваниях, наличии родственников – больных рассеянным склерозом.

Первым этапом было выделение взвеси лейкоцитов. С целью формирования интерфазы кровь после забора хранили вертикально не более недели. Кровь от эритроцитов отмывали один раз, затем из каждой пробирки кровь отбирали в другие две пробирки по 0,5 мл, добавляли буфер RCLB – 1000 мкл (буфер, лизирующий эритроциты). Перемешивали вручную, пробирки выдерживали в течение 10 минут при комнатной температуре, затем центрифугировали с частотой 3500 оборотов в минуту продолжительностью 10 минут. В последующем мерной пипеткой отбирали супернатант, таким образом, в осадке оставался 1 мл лейкоцитов. Выде-

ленную взвесь лейкоцитов хранили при температуре – 20 градусов в пробирках типа Eppendorf.

Состав буфера RCLB (конечные концентрации): 10 mM Tris – HCl (pH 7,8 – 8,0); 5 mM MgCl₂; 10 mM HCl. Всего 400 мл. Стоковые растворы буфера: 1 mM Tris – HCl (pH 7,8 – 8,0) – 1 ml; 1M HCl – 1 ml; 1M MgCl₂ – 2 ml. Суммарный объем – 400 мл.

Следующим этапом было выделение ДНК, которое проводили с помощью фенол-хлороформной экстракции. Пробирки с образцами лейкоцитарной массы центрифугировали с частотой 14 тысяч оборотов в минуту в течение 15 минут на центрифуге Eppendorf 5415C, затем ресуспендировали осадок в растворе №1 (100 mM Tris HCl pH = 8,0; 10 mM ЭДТА, 100 mM NaCl) – 300 мкл. К полученной массе добавляли раствор №2 (10% додецил сульфат натрия (SDS)) в количестве 50 мкл и протеиназу К (10 мг/мл) – 10 мкл, перемешивали и подвергали инкубации в течение 1 часа при 55°C. Добавляли фенол – 200 мкл, уравновешенный TE, и хлороформ – 200 мкл. Тщательно перемешивали и центрифугировали на максимальной скорости (14 тысяч оборотов в мин.) на центрифуге Eppendorf 5415C в течение 10 минут. Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку и вновь добавляли хлороформ – 400 мкл, с последующим перемешиванием и центрифугированием в течение 5 минут на прежней скорости. Образовавшаяся верхняя фаза была перенесена в чистую пробирку, не трогая нижнюю фазу и интерфазу, добавляли ЛПААГ – 10 мкл, 3M AcNa pH 5.4 – 40 мкл, EtOH – 800 мкл, интенсивно перемешивали, затем инкубировали в течение ночи при температуре –20°C, центрифугировали с частотой 14 тысяч оборотов в мин. на центрифуге Eppendorf 5415C 15 минут. Супернатант отбирали, к полученному осадку добавляли 75% EtOH – 400 мкл, вновь инкубировали 10 мин при комнатной температуре. Удаляли супернатант, таким образом, чтобы образовавшийся осадок оставался в пробирке. В термостате пробирки с открытыми крышками подвергали сушке при 37°C продолжительностью 15 минут, затем добавляли к осадку дистиллированную воду – 1 мл и прогревали в течение 10 минут при 65°C.

Реактивы:

В работе были использованы следующие реагенты: Tween-20, акриламид, N,N'- метилен-бисакриламид ("Serva", USA), Tris-base (ICN, USA), ТЭМЕД (Reanal), Green Buffer, Orange Buffer (SibEnzyme), ПСА (Sigma).

Все остальные реактивы: MnCl₂, (NH₄)SO₄, HCl, ЭДТА, NaCl, SDS, EtOH, ЛПААГ, NaAc отечественного производства и имеют категорию не ниже х.ч. dNTP (ИХБФМ СО РАН).

Дезоксирибонуклеотидные праймеры синтезированы на базе Института химической биологии и фундаментальной медицины (ИХБФМ СО РАН). Дезоксирибонуклеотидные праймеры, конъюгированные с флюоресцентными красителями, синтезированы в ООО «Синтол», Москва.

Ферменты:

Эндонуклеазы рестрикции (Kzo9, Rsa, Bst2U, Bme) (SibEnzyme), Taq-полимераза (ИХБФМ СО РАН).

Используемые буфера:**Буфер для ПЦР:**

С 35:

650 mM Трис-HCl (pH 8.9),

35 mM MgCl₂,

160 mM (NH)₂SO₄,

0,5% Tween-20,

0,2 mM dNTP.

Буфер для рестрикции (на реакцию):

SEBuffer Green ×1,

SEBuffer Blue ×1,

SEBuffer Orange ×1.

Электрофоретический буфер TBE × 0.5:

0.045 M трис-борат.

0.045 M борная кислота.

0.0125 M ЭДТА.

Длины молекулярных маркеров.

pBluescriptII SK (+) / MspI: 710, 489, 404, 328, 242, 190, 157, 147, 110, 67, 57, 34, 26.

Генотипирование осуществлялось методом аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени (Real-time ПЦР) для IL-18, rs187238 или с использованием технологии TaqMan для TNF α , rs1800629 и CD40, rs6074022. По структуре зонды отличались на один нуклеотид, соответствующий SNP (располагается в центре олигонуклеотидного зонда). Амплификация каждого образца проводилась с применением двух зондов, которые несут «гаситель» на 3'-конце и FAM либо R6G флюоресцентный краситель на 5'-конце и пары праймеров. Реакционная смесь общим объемом 25 мкл содержала ДНК 40-100 нг, 300 нМ каждого праймера, по 100-200 нМ Taqman зондов, конъюгированных с FAM или R6G, 200 мкМ-ные dNTP, амплификационный буфер, термостабильную Taq-полимеразу – 0,5 ед. акт./реакц.. Структура зондов и праймеров приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Структура зондов и праймеров, использованных для генотипирования

Ген	rs	Название	Последовательность
CD40	6074022	4022-p-T	5'-FAMCTGCCATGTCATGAGGACAC-BHQ3'
		4022-p-C	5'-R6GCTGCCATGTCGTGAGGACAC-BHQ3'
		4022U	5'-ATACGGACTTCTCCATAGGCTG3'
		4022R	5'-CCCTGCACTGTCTCCAGG-3'
TNF α	1800629	U	5'-TTCCGAGGGGGGTCTTCTG-3'
		R	5'- GTTCTATCTTTTTCTGCATCCTGT3'
		TNF-A	5'-FAM-CCCGTCCTCATGCCC-BHQ3'
		TNF-G	5'-R6G-CCCGTCCCCATGCCC-BHQ3'

Для проведения генотипирования использовался амплификатор iCycler iQ5 (Bio-Rad, США). Условия амплификации: начальная денатурация 3' при температуре 96°C; затем 40 циклов, которые включают денатурацию при температуре

96°C-8", затем отжиг праймеров и последующая элонгация при температуре 58°C-35". На каждом этапе осуществлялась регистрация флюоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флюоресценции R6G и FAM флюорофоров.

2.4 Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография головного мозга выполнялась на базе БУЗОО «Омский клинический диагностический центр». Исследование выполнялось на томографе EXCELART Vantage Atlas-X фирмы Toshiba с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, толщина среза 5 мм, дистанционный фактор – 0. Получены T1 -, T2 – взвешенные изображения (T1-ВИ, T2-ВИ), а также изображения в режиме FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) в аксиальной, сагиттальной, коронарной проекциях. Количество срезов – 22 - 25. Всем пациентам выполнялось внутривенное контрастирование для определения активности процесса. Использовался гадолиний-содержащий препарат (Магневист) с концентрацией 0,5 ммоль в расчете 0,2 мл на 1 килограмм массы тела. В таблице 5 указаны физико-технические характеристики параметров МРТ-сканирования обследованных пациентов.

Таблица 5 – Физико-технические характеристики параметров МРТ-сканирования обследованных пациентов

Ориентация срезов	TR	TE	DFOV
Ах T2	5350	105	30.5x22.0
Ах FLAIR	8000	120	30.5x22.0
Sag FLAIR	8000	120	34.6x25.0
Sag T1	1930	15	34.6x25.0
COR T2	6100	120	33.2x24.0
30-40 минут			
Sag T1+C	1930	15	34.6x25.0
Ах T1+C	2297	15	33.2x24.0
Ориентация срезов	TR	TE	DFOV
COR T1+C	2756	15	30.5x22.0

Сканирование головного мозга в аксиальной плоскости проводили с ориентацией по нижнему контуру колена мозолистого тела и валика мозолистого тела (рисунок 6, А). В сагиттальной плоскости сканирование выполнялось с ориентацией среза на строго срединную сагиттальную плоскость (рисунок 6, Б). Сканирование в коронарной плоскости выполнялось с ориентацией параллельно стволым структурам (рисунок 6, В).

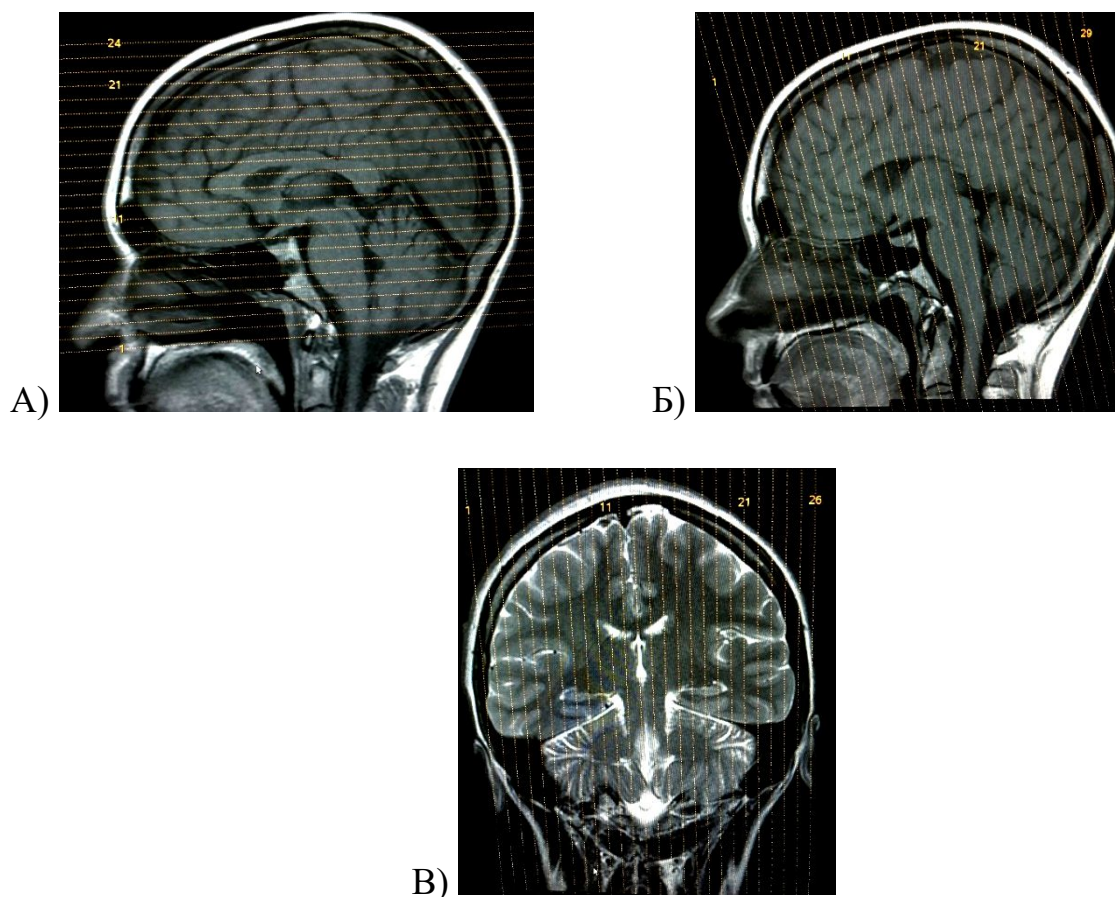


Рисунок 6 – Методика сканирования головного мозга в А) аксиальной плоскости, Б) сагиттальной, В) коронарной плоскостях

Для анализа томограмм использовались данные в DICOM формате. Оценка изображений проводилась с использованием возможностей графической станции «e-Film Workstation 4.1», Merge. Оценивались следующие параметры МР-картины головного мозга: количество гиперинтенсивных очагов на T2-ВИ и количество гипоинтенсивных очагов на T1-ВИ, локализация очагов (перивентрикулярная, субкортикальная, субтенториальная), площадь очагов в T1 и T2 режимах, наличие гадолиний-накапливающих очагов в T1 режиме (критерий исключения из исследования). Для определения количества очагов использовался простой подсчет количества очагов на T1- и T2-ВИ. Подсчет проводился на всех аксиальных срезах последовательно, а затем количество суммировалось. При этом фиксировалось, сколько очагов локализовано перивентрикулярно, субкортикально, субтенториально.

После выделения зоны очага на срезе площадь очагов автоматически определялась программой и выводилась в диалоговое окно (рисунок 7).

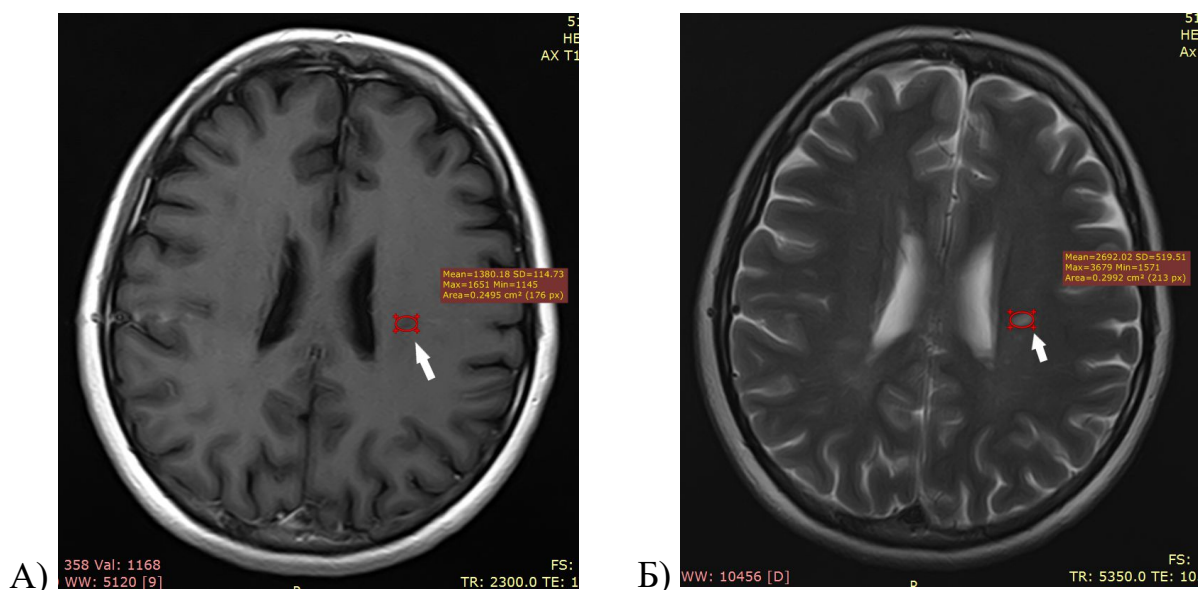


Рисунок 7 – Определение площади очагов на T1-ВИ (А) и T2-ВИ (Б)

По формуле (1) рассчитывался объем поражения головного мозга, равный сумме произведений площадей всех послойно выделенных очагов, умноженных на толщину среза:

$$\text{Объем поражения головного мозга} = \sum_i dS_i, \quad (1)$$

где S_i – площадь пораженного региона на срезе i , d – толщина среза i .

Рассчитывалось отношение объема очагов в T1 режиме к объему очагов в T2 режиме, или индекс T1/T2.

Для оценки атрофического поражения головного мозга у пациентов с РС и пациентов контрольной группы определялись следующие планиметрические показатели: ширина боковых желудочков (на уровне передних рогов и тел) и индекс боковых желудочков, ширина III желудочка, индекс III желудочка [120], межъядерный показатель [46, 54]. Определение ширины желудочков и индексов выполнялось на T1-ВИ или изображениях в режиме FLAIR.

Ширина передних рогов боковых желудочков определялась на аксиальном скане, наилучшим образом визуализирующем левый и правый передние рога на

уровне отверстий Монро (рисунок 8, А). Ширина тел боковых желудочков определялась на аксиальном скане, где наилучшим образом были визуализированы оба желудочка на уровне тел (рисунок 8, Б). Индекс боковых желудочков рассчитывался как отношение максимального расстояния между телами боковых желудочков к максимальному расстоянию между внутренними пластинками костей черепа (рисунок 8, В).

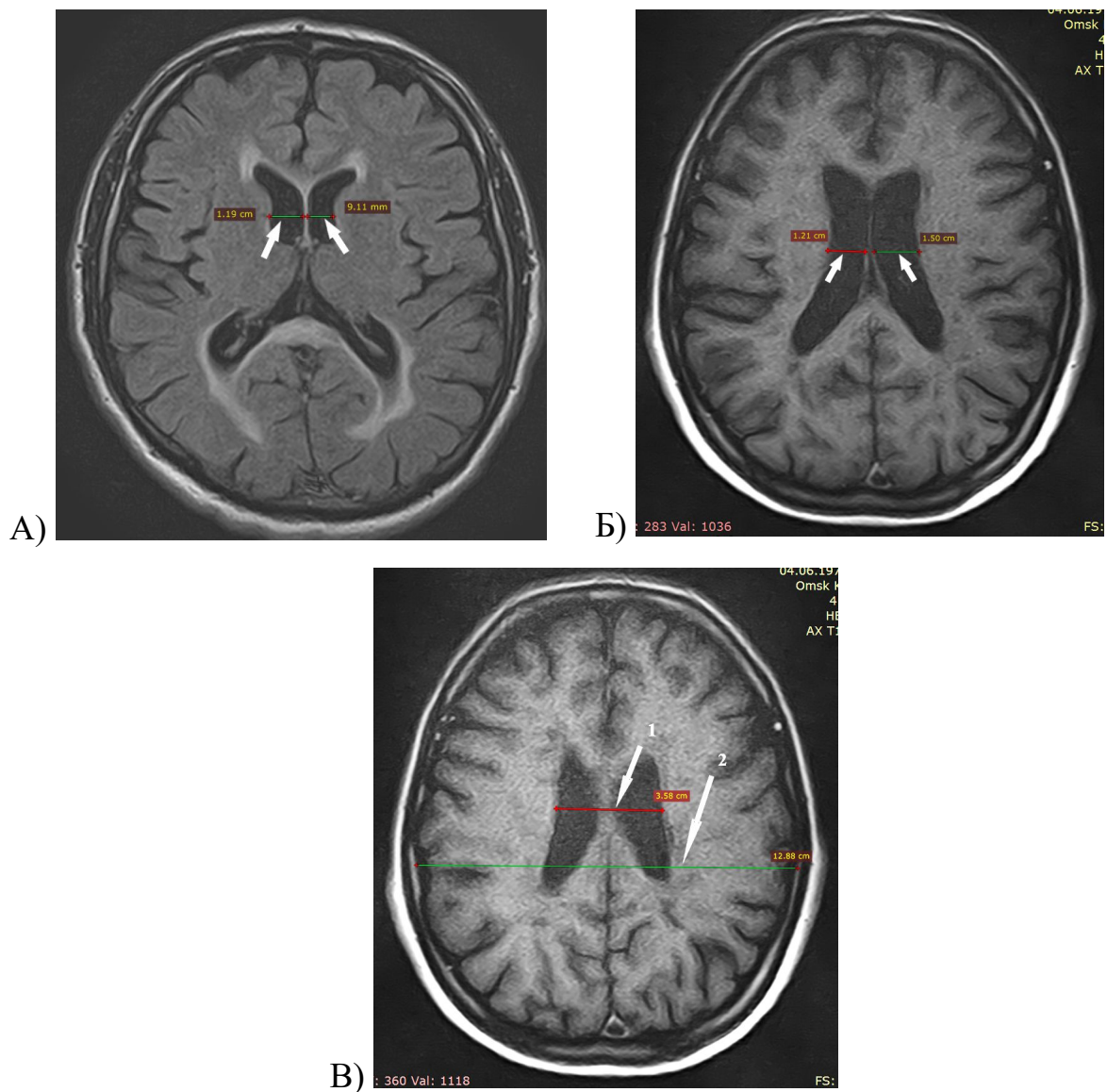


Рисунок 8 – МР-изображения головного мозга в аксиальной проекции с определением изучаемых параметров общей церебральной атрофии: А – определение ширины правого и левого передних рогов боковых желудочков; Б – определение ширины левого и правого боковых желудочков; В – определение индекса боковых желудочков (стрелка 1 – расстояние между границами боковых желудочков, стрелка 2 – максимальное расстояние между внутренними пластинками костей черепа)

Ширина III желудочка (ШТЖ) определялась на аксиальном срезе, в котором наилучшим образом визуализировался III желудочек, проведением линии перпендикулярной межполушарной щели в середине третьего желудочка. Индекс III желудочка (ИТЖ) определялась как отношение ШТЖ к расстоянию между внутренними пластинками костей черепа на том же уровне (рисунок 9, А).

Для определения МП подбиралась аксиальная томограмма в режиме FLAIR, на которой наилучшим образом были визуализированы рога боковых желудочков, головки хвостатых ядер были бы наиболее близки друг к другу. Минимальное расстояние между внутренними границами хвостатых ядер называется межъядерной дистанцией. Межъядерный показатель определялся как отношение межъядерной дистанции к расстоянию между наиболее удаленными границами мозга вдоль той же линии, по которой проводилось измерение межъядерной дистанции (рисунок 9, Б).

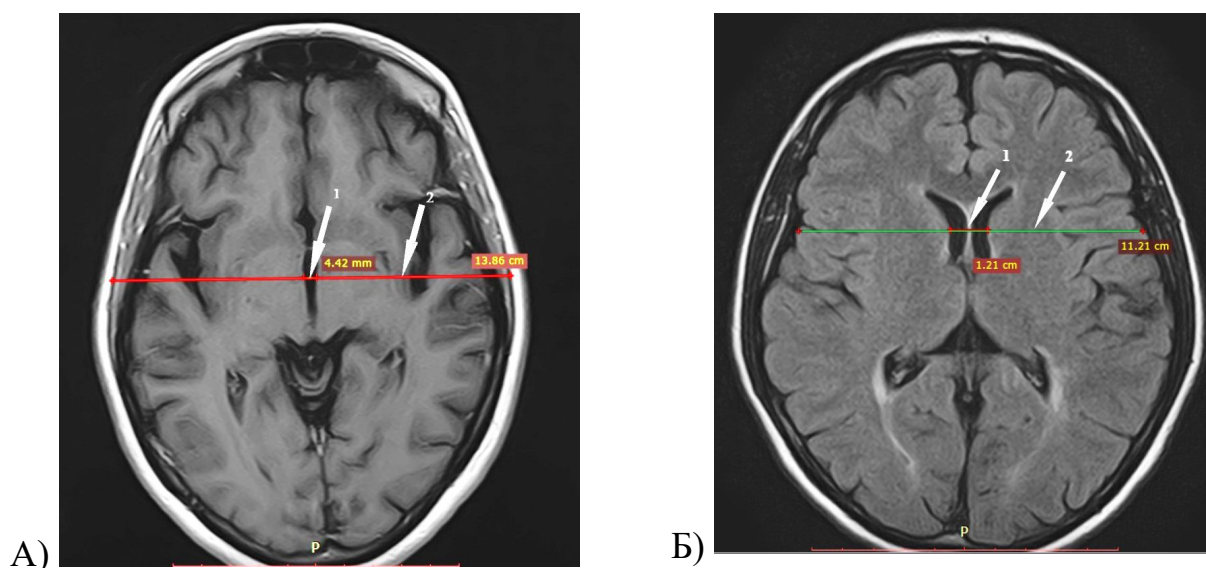


Рисунок 9 – МР-изображения головного мозга в аксиальной проекции с определением изучаемых параметров общей церебральной атрофии: А – определение ширины третьего желудочка (стрелка 1) и расстояния между внутренними пластинками костей черепа (стрелка 2); Б – определение межъядерного показателя (стрелка 1 – межъядерная дистанция, стрелка 2 – расстояние между наиболее удаленными границами мозга вдоль той же линии)

Все полученные численные значения округлялись до двух знаков после запятой.

2.5. Статистический анализ результатов

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 “Statsoft” и возможностей Microsoft Office Excel. Для описания исследуемой совокупности использовались методы описательной статистики, в том числе гистограммы. Характер распределения количественных признаков определялся с помощью критерия Шапиро-Уилка. Все полученные количественные данные имели характер распределения отличный от нормального, поэтому представлены в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей (P₂₅; P₇₅). Для сравнения двух независимых групп применялся U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения трех и более групп рассчитывался H-критерий Краскела-Уоллиса. С целью выявления связи между исследуемыми признаками был использован корреляционный анализ с помощью непараметрического критерия Спирмена. Влияние одного фактора на другой оценивалось методом корреляционно-регрессионного анализа. Проведены все необходимые процедуры проверки значимости корреляционно-регрессионного анализа, в том числе визуальная. Тесты на соблюдение равновесия Харди-Вайнберга, а также проверку гипотезы о наличии/отсутствии ассоциаций выполняли с помощью точного критерия Фишера. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЙ КАРТИНЫ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

3.1 Клиническая характеристика пациентов

Оценка неврологического дефицита проводилась с использованием шкалы Kurtzke. На рисунке 10 показаны относительные частоты выявления неврологических нарушений по функциональным системам шкалы Kurtzke у пациентов с различным типом течения РС. В структуре неврологических нарушений при РРС преобладают мозжечковые (89%), стволые (78,5%), пирамидные (77%), почти две трети обследованных пациентов с РРС страдают нарушениями зрительных функций (73,8%). Практически каждый второй пациент с РРС имел нарушения высших мозговых (53,8%) и тазовых (44,6%) функций. Наименее часто встречались расстройства чувствительности – 27,7%. Почти в два раза чаще при ВПРС, чем при РРС, выявлялись нарушения высших мозговых функций (98,6%) и нарушения функций тазовых органов (95,7%). У всех пациентов с ВПРС выявлялись пирамидные, мозжечковые и стволые нарушения. Реже всего выявлялись нарушения чувствительности, но при этом при ВПРС они выявлялись всё же чаще, чем при РРС. Таким образом, при вторично прогрессирующем течении частота выявляемых неврологических нарушений по всем функциональным системам была выше.

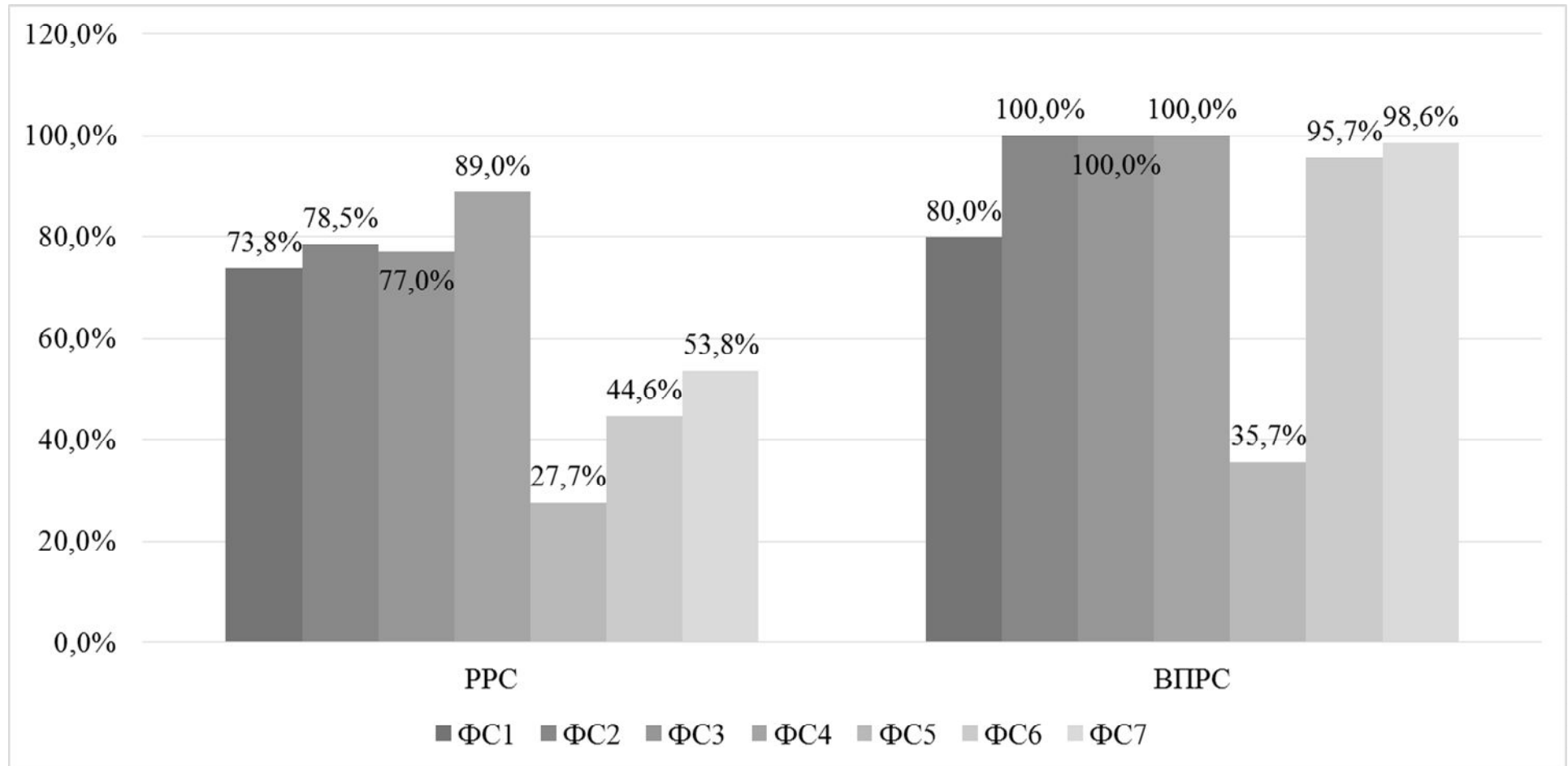


Рисунок 10 – Структура неврологических нарушений у пациентов в группах с различным типом течения РС – РРС- ремиттирующий рассеянный склероз, ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, ФС 1 – зрительные функции, ФС 2 – стволовые функции, ФС 3 – пирамидные функции, ФС 4 – мозжечковые функции, ФС 5 – чувствительная сфера, ФС 6 – функции тазовых органов, ФС 7 – высшие мозговые функции

Степень инвалидизации пациентов в общей выборке больных РС коррелировала с длительностью заболевания – $R=0,50$, $p<0,01$. При этом в группе РРС эта взаимосвязь сохраняется – $R=0,47$, $p<0,01$, а в группе пациентов с ВПРС – отсутствует ($R=0,09$, $p=0,44$). Диаграммы рассеяния на рисунке 11 демонстрируют данные, полученные в результате корреляционно-регрессионного анализа.

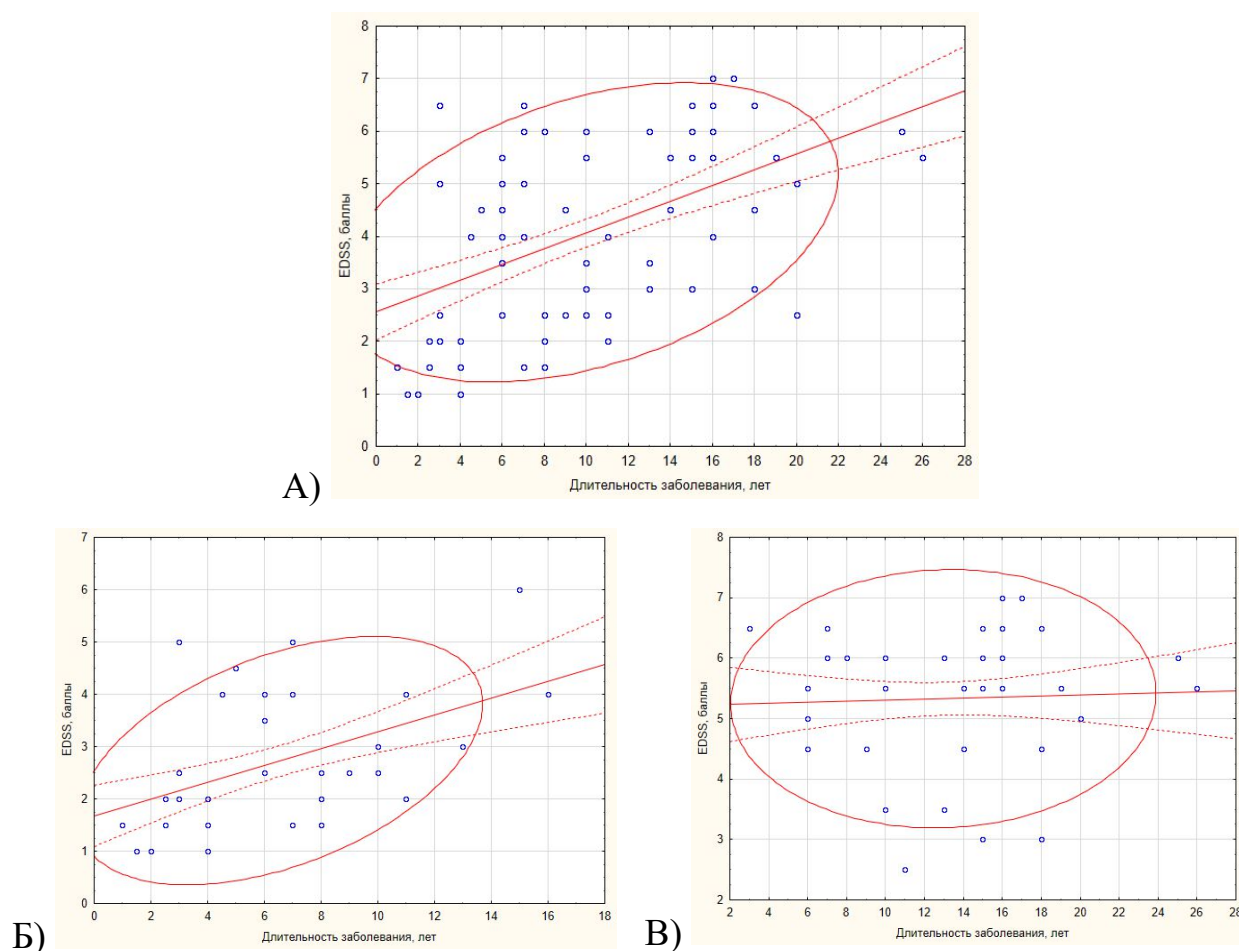


Рисунок 11 – Корреляционно-регрессионный анализ взаимосвязи оценки по шкале EDSS с длительностью рассеянного склероза:

А) в общей выборке, $y = 2,56 + 0,15 \cdot x$; $R=0,50$; $p<0,01$; $r^2 = 0,25$;

Б) в группе пациентов с ремиттирующим течением: $y=1,94 + 0,11 \cdot x$; $R=0,47$; $p<0,01$; $r^2 = 0,22$;

В) в группе пациентов с вторично-прогрессирующим типом течения: $y=5,22 + 0,009 \cdot x$; $R= 0,09$; $p = 0,44$; $r^2 = 0,02$

3.2 Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга

3.2.1 Исследование очагового поражения головного мозга

При оценке очагового поражения головного мозга пациентов, страдающих РС, определялось количество T2-гиперинтенсивных и T1-гипоинтенсивных очагов, площади очагов в T1 и T2 режимах, рассчитывался объем очагового поражения в T1 и T2 режимах (VT1 и VT2), индекс VT1/VT2, учитывалась локализация очагов в головном мозге (перивентрикулярная, субтенториальная, субкортикальная). Характеристика пациентов по исследуемым параметрам очагового поражения головного мозга в общей группе и по типам течения представлена в таблице 6. РРС и ВПРС сопоставлены между собой при помощи U-критерия Манна-Уитни.

Таблица 6 – Характеристика очагового поражения головного мозга пациентов с РС в общей выборке и по типам течения, Me (P₂₅; P₇₅)

Характеристики очагового поражения головного мозга	Все пациенты (N=135)	РРС (N=65)	ВПРС (N=70)	U/ p
1	2	3	4	5
Общее количество T2-очагов	28 (19; 37)	25 (17; 35,5)	31 (20; 39)	1757/ 0,07
Общее количество T1-очагов	18 (11; 28)	16 (9; 22)	21,5 (13; 29)	1719/ 0,02*
Перивентрикулярные	17 (11;25)	15,5 (9,5; 24)	19 (11; 26)	1898,5/ 0,13
Субтенториальные	3 (1;4)	2 (1; 3)	3 (2; 4)	1330,5 /0,10
Субкортикальные	8 (4;11)	8 (4; 11)	8 (4; 13)	2018/ 0,32

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5
VT1, см ³	25 (12,9; 46,5)	20,4 (10; 39)	30,3 (14,3; 50)	1923/ 0,20
VT2, см ³	36,6 (18,3; 61,5)	33,9 (17,8; 61,5)	42,0 (18,3; 60,25)	2234/ 0,86
VT1/ VT2	0,66 (0,52; 0,82)	0,63 (0,52; 0,81)	0,71 (0,52; 0,89)	1849/ 0,42

Примечание:

* – значения p, достигшие статистической значимости;

VT1- объем T1-гипоинтенсивных очагов, VT2 – объем – T2-гиперинтенсивных очагов, VT1/ VT2 – отношение объема в T1 режиме к объему в T2 режиме

Из таблицы 6 следует, что пациенты с РРС и ВПРС значительно отличались только по количеству T1-гипоинтенсивных очагов в головном мозге (рисунок 12), в то время как разница по количеству T2-гиперинтенсивных очагов и прочим параметрам очагового поражения головного мозга не достигла статистической значимости.

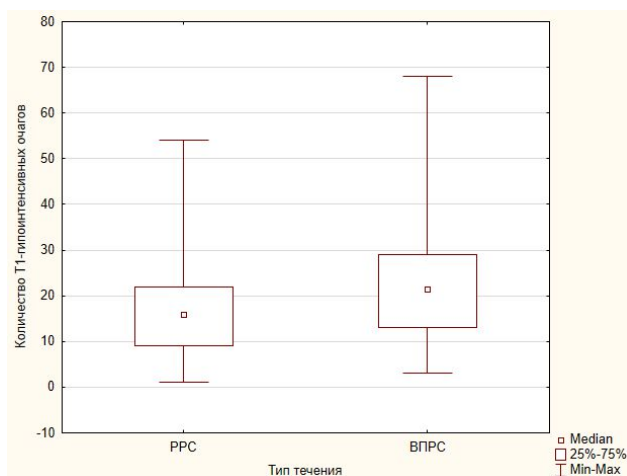


Рисунок 12 – Количество церебральных T1-гипоинтенсивных очагов у пациентов с РРС и ВПРС, U= 1719, p=0,02

T1-гипоинтенсивные очаги при РС отражают деструктивный компонент очагов, обнаруживаемых на T2 режиме. Эти очаги называют также «черными дырами», свидетельствующими о полном разрушении аксонов в этом месте. При исследовании пациентов с ВПРС таких «черных дыр» в головном мозге выявлялось значимо больше, у пациентов с РРС ($p=0,02$).

По количеству выявленных церебральных T2-гиперинтенсивных очагов все пациенты с РС были разделены на 3 группы:

- 1) менее 9 T2-очагов;
- 2) от 9 до 15 T2-очагов;
- 3) более 15 T2-гиперинтенсивных очагов в головном мозге.

В первую группу вошли 10 (7,4%) пациентов, во вторую – 29 (21,5%), в третью – 96 (71,1%). В таблице 7 отражены некоторые клинические характеристики этих групп, сравнение групп проводилось с помощью H-критерия Краскела-Уоллиса для трех независимых групп.

Таблица 7 – Характеристика пациентов с РС в группах с различным общим количеством T2-гиперинтенсивных очагов в головном мозге, Me (P₂₅; P₇₅)

	Менее 9 T2- очагов (N=14)	9-15 T2- очагов (N=18)	Более 15 T2- очагов (N=103)	H/p
Возраст, годы	35 (26; 44)	36 (31; 40)	37 (31; 44)	0,5/0,78
Возраст дебюта, годы	26 (18; 35)	26 (24; 34)	26 (20; 31)	0,44/0,8
Длительность заболевания, годы	6 (2,5; 15)	8 (6; 10)	10 (6; 15)	2,26/0,32
EDSS, баллы	3 (1; 6)	3 (2; 5)	4,5 (2,5; 5,5)	2,96/0,23

Примечание: EDSS - expanded disability status scale

По данным таблицы 7, пациенты с РС в группах с различным количеством церебральных T2-очагов по возрасту на момент начала заболевания и на момент

исследования, по длительности заболевания и степени инвалидизации значимо не отличались.

Характеристика очагового поражения в группе пациентов с РРС с различной частотой обострений отражена в таблице 8, сравнение двух групп выполнялось при помощи U-критерия Манна-Уитни.

Таблица 8 – Характеристика очагового поражения головного мозга пациентов с РРС в группах с разной частотой обострений, Me (P₂₅; P₇₅)

Параметр МРТ	Не более 1 обострения в год (N=44)	2 и более обострения в год (N=21)	U/p
Количество T1-гипоинтенсивных очагов	17 (10; 23)	16 (9; 31)	355/0,62
Количество T2- гиперинтенсивных очагов	24 (14;37)	31 (20; 39,5)	1621/0,02*
Перивентрикулярные	15 (11; 27)	21 (14; 27)	1720/0,03*
Субтенториальные	1 (0; 2)	2 (0; 4)	1588/0,007*
Субкортикальные	7 (3; 11)	8 (4; 13)	1857/0,14
VT1, см ³	23 (12,9; 39)	21,4 (13,4; 48,8)	371/0,91
VT2, см ³	36,6 (18,1; 64,3)	30,8 (20; 83,3)	370/0,69
VT1/ VT2	0,65 (0,55; 0,8)	0,61 (0,5; 0,85)	371/0,92

Примечание: *- значения p, достигшие статистической значимости различий

МР-картина головного мозга пациентов с 2 и более обострений РС в год характеризовалась значимо большим общим количеством T2-очагов (p=0,02) и T2-очагов отдельных локализаций – перивентрикулярной (p=0,03) и субтенториальной (p=0,007). По количеству субкортикальных очагов различия статистической значимости не достигли, однако медианы и интерквартильные размахи демонстрируют схожую тенденцию.

Проведенный корреляционный анализ Спирмена выявил прямую слабой силы связь ($R=0,26$) между количеством церебральных Т2-очагов и частотой обострений в год у пациентов с РРС с пороговым уровнем статистической значимости $p=0,047$ (рисунок 13, А). Не выявлено взаимосвязи между количеством Т1-гипоинтенсивных очагов в головном мозге и частотой эскалаций РРС (рисунок 13, Б).

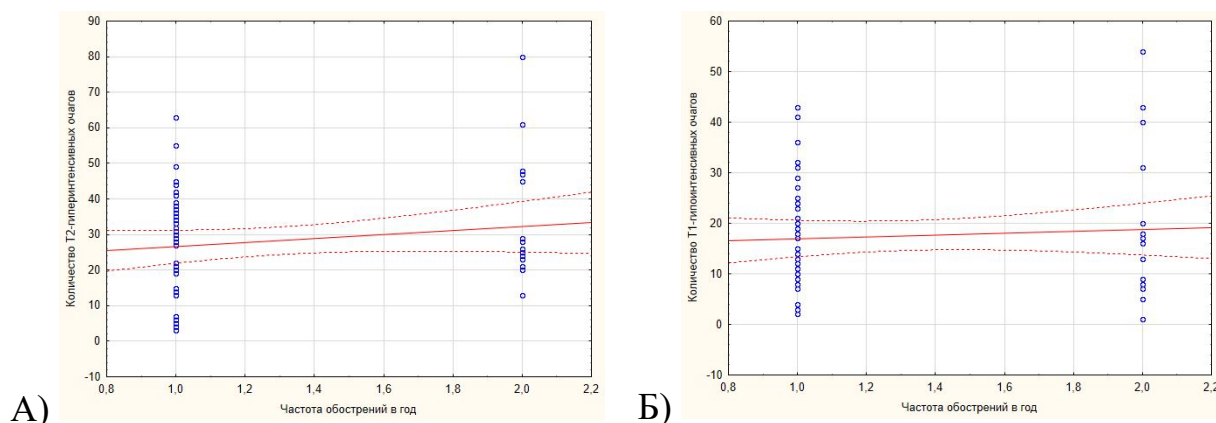


Рисунок 13 – Взаимосвязь частоты обострений у пациентов с РРС с количеством: А) Т2-гиперинтенсивных очагов $y = 17,09 + 8,1 * x$; $R=0,26$; $p=0,047$, $r^2 = 0,07$; Б) Т1-гипоинтенсивных очагов, $y = 15,14 + 1,86 * x$; $R=0,07$; $p=0,56$; $r^2 = 0,006$

Таким образом, выраженность очагового поражения головного мозга на Т2-ВИ слабо коррелирует с частотой обострений у пациентов с РРС ($R=0,26$).

3.2.2 Исследование общей церебральной атрофии

Для оценки атрофического процесса головного мозга определялись следующие показатели: ширина третьего желудочка (ШТЖ), индекс третьего желудочка (ИТЖ), ширина передних рогов боковых желудочков (ШПР), ширина боковых желудочков на уровне тел (ШТБЖ), индекс боковых желудочков (ИБЖ), межъядерный показатель (МП). Перечисленные параметры были определены при МРТ исследовании 135 пациентов с РС и 55 здоровых добровольцев.

Характеристика пациентов с РС и здоровых добровольцев из группы контроля по перечисленным параметрам МР-картины головного мозга отражены в таблице 9, сравнение групп проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни для двух независимых групп.

Таблица 9 – Сравнительный анализ общей церебральной атрофии в группе пациентов с РС и контрольной группе, Me (P₂₅; P₇₅)

Параметры оценки	Пациенты с РС (n=135)	Контрольная группа (n= 55)	U/p
Возраст, годы	37 (30; 43)	33 (28,5; 39,5)	613/ 0,16
ШТЖ, мм	5,6 (4; 6,85)	3,6 (2,9; 4,2)	295/ <0,01*
Индекс ТЖ	0,04 (0,03; 0,05)	0,03 (0,02; 0,04)	342/ <0,01*
ШПР, мм			
- левый	6,9 (6; 8,2)	5,35 (4,25; 6,55)	347/ p<0,01*
- правый	6,7 (5,5;8)	5,4 (4,45; 7)	494/ 0,03*
ШТБЖ, мм			320/ <0,01*
- левый	12 (9,7; 14,5)	8,45 (6,15; 10,5)	
- правый	11 (9,5; 14)	8,35 (6,6; 10,5)	422/ <0,01*
ИБЖ	0,24 (0,22; 0,27)	0,23 (0,21; 0,24)	585/0,11
МП, %	13,8 (11,9; 15,7)	8,85 (7,9; 10,6)	401/ <0,01*

Примечание: *- значения p, достигшие статистической значимости различий. ШТЖ - ширина третьего желудочка, ИТЖ - индекс третьего желудочка, ШПР - ширина передних рогов боковых желудочков, ШТБЖ - ширина боковых желудочков на уровне тел, ИБЖ - индекс боковых желудочков, МП - межъядерный показатель

Представленные данные в таблице 9 указывают, что показатели атрофического процесса в группе РС значимо отличались от таковых в группе контроля. У пациентов с РС показатели атрофии статистически значимо выше, чем в группе здоровых добровольцев. Различия в значениях индекса боковых желудочков не достигли статистической значимости, однако если рассмотреть медианы и интерквартильный размах в основной и контрольной группах, то можно наблюдать

тенденцию к различию. На рисунке 14 показаны с помощью бокс-диаграмм различия основной и контрольной групп по некоторым параметрам общей церебральной атрофии.

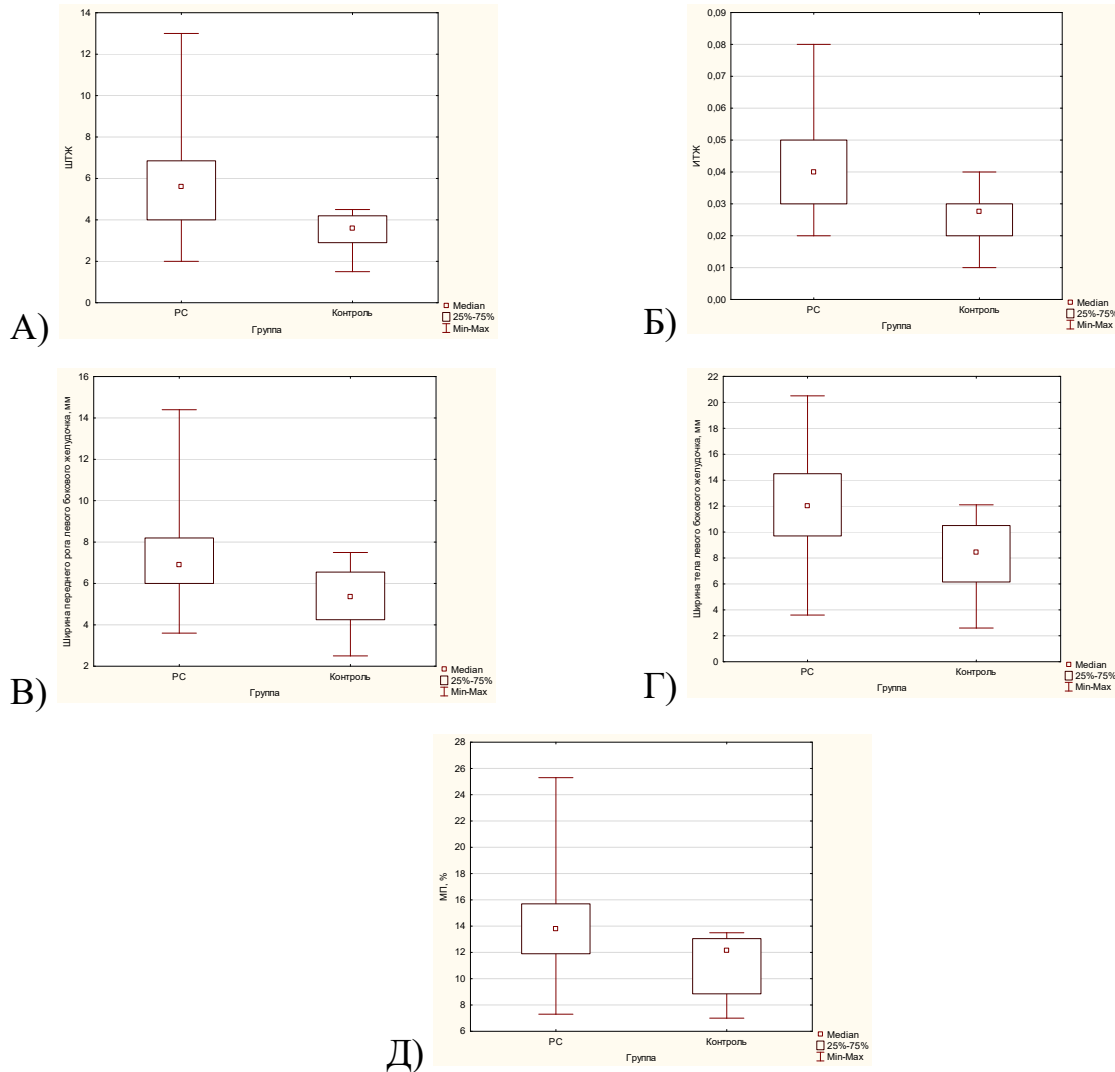


Рисунок 14 – Сравнительный анализ параметров общей церебральной атрофии в группе больных РС и контрольной группе: А) ширина третьего желудочка, $p < 0,01$; Б) индекс третьего желудочка, $p < 0,01$; В) ширина переднего рога левого бокового желудочка, $p < 0,01$; Г) ширина тела левого бокового желудочка $p < 0,01$; Д) межъядерный показатель, $p < 0,01$

Ниже приведены клинические примеры МР-изображений головного мозга здорового добровольца из контрольной группы, пациента с ремиттирующим типом течения РС и пациента с вторично-прогрессирующим типом течения РС с указанием некоторых исследуемых параметров общей церебральной атрофии.

Пациентка Г., женщина 23 лет. Ремиттирующий РС, дебют заболевания в 20 лет с ретробульбарного неврита слева, длительность первой ремиссии 12 месяцев, EDSS 1,5 балла, продолжительность заболевания на момент обследования 3 года. Некоторые характеристики общей церебральной атрофии пациентки Г.: ШТЖ - 2,4 мм (рисунок 15, А); ШПР - справа 6,0 мм, слева 4,8 мм (рисунок 15, Б); ШТБЖ – справа 8,4 мм, слева 11,6 мм (рисунок 15, В); МП - 11,1% (рисунок 15, Г).

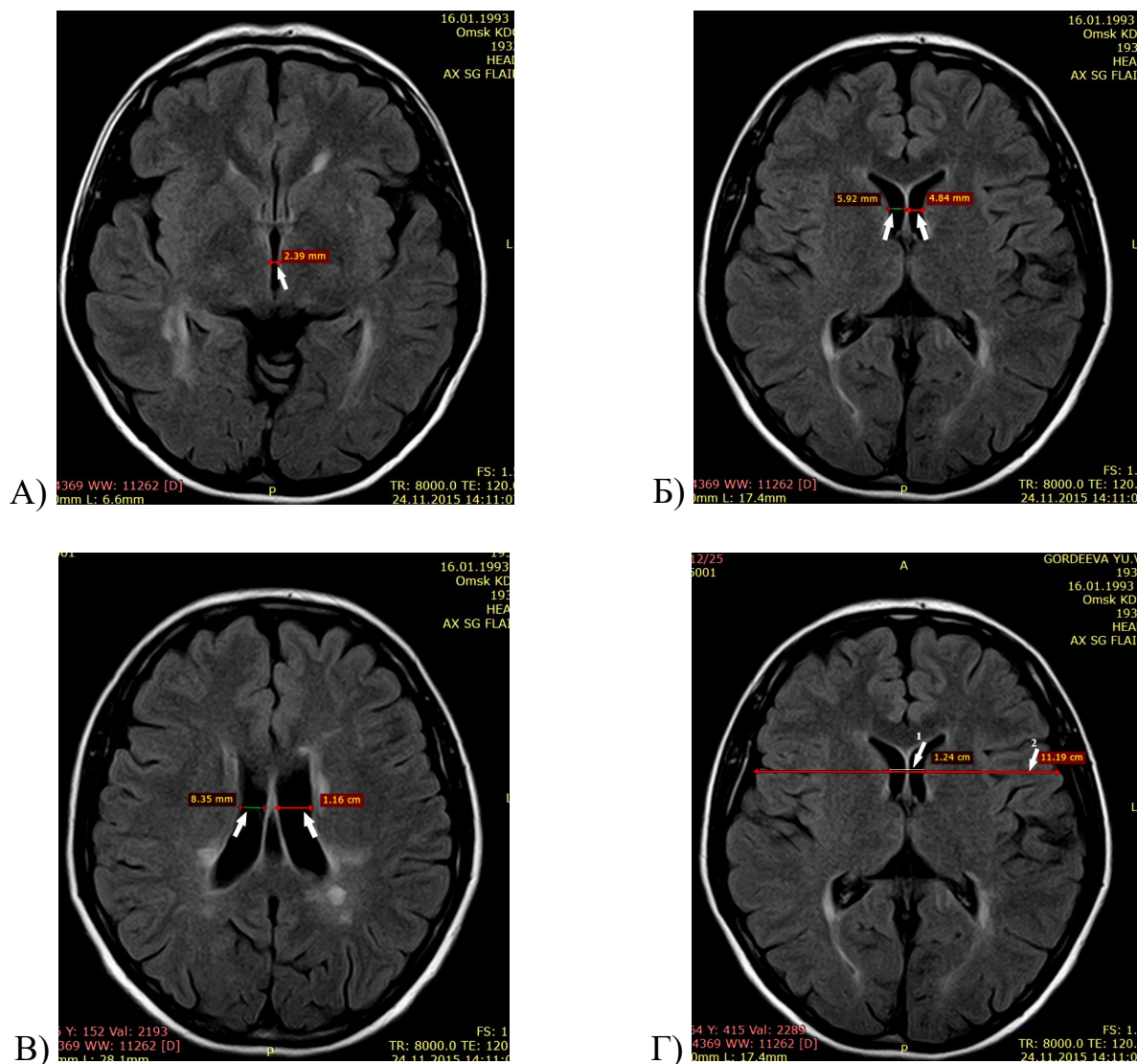


Рисунок 15 – Аксиальные МР-изображения головного мозга пациентки Г. в режиме FLAIR: А – ширина третьего желудочка; Б – ширина передних рогов боковых желудочков, В – ширина тел боковых желудочков, Г – вычисление межъядерного показателя (стрелка 1 – межъядерная дистанция, стрелка 2 – расстояние между наиболее удаленными границами мозга по той же линии)

Пациент С., мужчина 30 лет. Вторично-прогрессирующий РС, дебют в 17 лет с неустойчивости, шаткости при ходьбе, головокружения, длительность первой ремиссии 10 месяцев, длительность заболевания на момент обследования 13 лет, EDSS 5,5 баллов. Некоторые характеристики общей церебральной атрофии пациента С.: ШТЖ - 6,6 мм (рисунок 16, А); ШПР – справа 10 мм, слева 6,1 мм (рисунок 16, Б); ШТБЖ – справа 18 мм, слева 15 мм (рисунок 16, В), МП -17,6% (рисунок 16, Г).

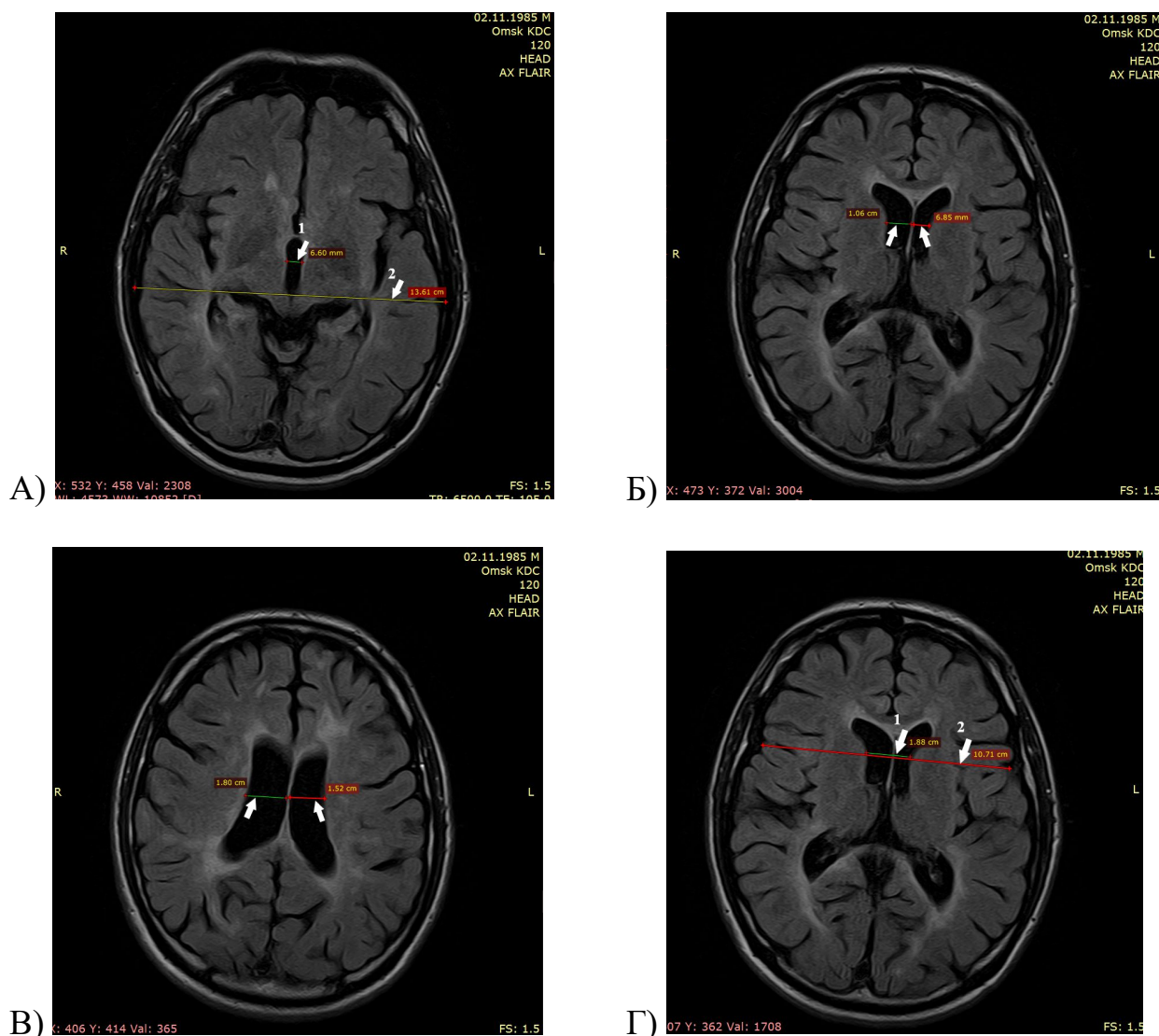


Рисунок 16 – Аксиальные МР-изображения головного мозга пациента С. в режиме FLAIR: А – ширина третьего желудочка и определение индекса третьего желудочка (стрелка 1 – ширина третьего желудочка, стрелка 2 – расстояние между внутренними пластинками костей черепа); Б – ширина передних рогов боковых желудочков, В – ширина тел боковых желудочков, Г – вычисление межъядерного показателя (стрелка 1 – межъядерная дистанция, стрелка 2 – расстояние между наиболее удаленными границами мозга по той же линии)

Пациент К. из контрольной группы, мужчина 29 лет. Характеристики общей церебральной атрофии: ШТЖ - 1,5 мм (рисунок 17, А); ШПР - правый 4,2 мм, левый 2,5 мм (рисунок 17, Б); ШТБЖ - правый 8,6 мм, левый 8,3 мм (рисунок 17, В); МП - 7,3% (рисунок 17, Г).

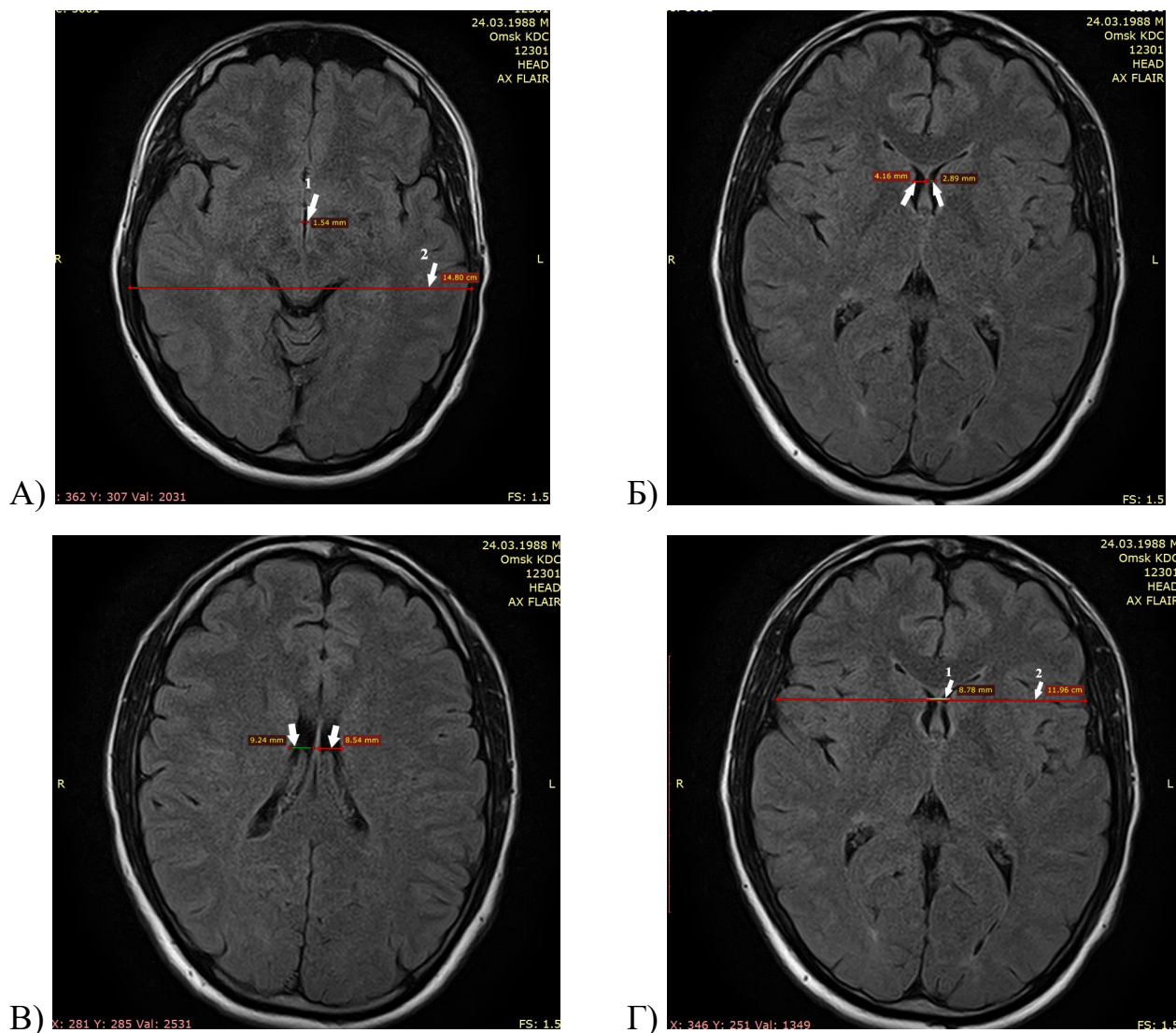


Рисунок 17 – Аксиальные МР-изображения головного мозга пациента К. в режиме FLAIR: А – ширина третьего желудочка и определение индекса третьего желудочка (стрелка 1 – ширина третьего желудочка, стрелка 2 – расстояние между внутренними пластинками костей черепа); Б – на уровне передних рогов боковых желудочков, В – на уровне тел боковых желудочков, Г – вычисление межъядерного показателя

Приведенные примеры наглядно демонстрируют состояние ликворных пространств у пациентов с РС и у здорового участника исследования. Показатели

общей церебральной атрофии у пациента с РРС выше таковых у здорового обследуемого. Наиболее выражены атрофические изменения у пациента с ВПРС.

Для оценки выраженности атрофического процесса при различной частоте обострений РРС нейровизуализационные показатели атрофии мозга были рассмотрены в группах с различной частотой атак РРС (таблица 10). Сравнение групп проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни для двух независимых групп.

Таблица 10 – Характеристика общей церебральной атрофии в группах пациентов с разной частотой обострений РРС, Me (P₂₅; P₇₅)

Параметр МРТ	Не более 1 обострения в год	2 и более обострения в год	U/p
ШТЖ, мм	4 (3,1; 6,4)	5,8 (4,5; 6,85)	1566/0,003*
ИТЖ	0,03 (0,02; 0,05)	0,04 (0,04; 0,05)	1714/0,02*
ШПР, мм			
- левый	6,7 (5,9;7,6)	7,35 (6,2; 8,3)	1664/0,01*
- правый	6,3 (5,4; 7)	7,35 (5,8; 8,3)	1463/0,0007*
ШТБЖ, мм			
- левый	11,4 (9; 13,8)	12,5 (9,92; 15)	1828/0,07
- правый	9,7 (8,9; 14,1)	11,3 (9,7; 13,8)	1774/0,045*
ИБЖ	0,24 (0,22; 0,26)	0,23 (0,21; 0,25)	380/ 0,25
МП, %	11,6 (10,9; 14,7)	13,9 (12,7; 15,9)	1425 /0,0004*

Примечание: *- значения p, достигшие статистической значимости различий. ШТЖ - ширина третьего желудочка, ИТЖ - индекс третьего желудочка, ШПР - ширина передних рогов боковых желудочков, ШТБЖ - ширина боковых желудочков на уровне тел, ИБЖ - индекс боковых желудочков, МП - межъядерный показатель

Полученные данные таблицы 10 свидетельствуют о том, что большинство оцениваемых параметров атрофического процесса статистически значимо различалось в группах с разной частотой обострений. В группе пациентов с частотой

экзацербаций РРС два и более раз в год показатели общей церебральной атрофии были значимо выше. ШТБЖ по значениям медиан и интерквартильного размаха указывает на имеющуюся тенденцию к различию, не достигающую статистической значимости.

3.3 Анализ взаимосвязей клинических проявлений рассеянного склероза с особенностями нейровизуализационной картины головного мозга

Проведен анализ взаимосвязей МР-показателей очагового поражения головного мозга и данных неврологического осмотра с помощью метода ранговой корреляции Спирмена, результаты которого отражены в таблице 11.

Таблица 11 – Взаимосвязь показателей очагового поражения головного мозга и оценки неврологического дефицита по шкале Kurtzke у больных рассеянным склерозом (коэффициент корреляции Спирмена R/ p-value)

Функциональные системы	Общее количество T1-очагов	Общее количество T2-очагов	Субтенториальные	Субкортикальные	Объем T1 - очагов	Объем T2 - очагов	VT1/VT2
ФС 1	-0,03/ 0,7	0,9/0,3	0,04/0,7	0,04/ 0,45	0,01/0,8	0,15/ 0,08	-0,26/ 0,003*
ФС 2	0,19/ 0,03	0,21/ 0,01*	0,37/ <0,01*	0,12/ 0,17	0,32/ 0,02*	0,08/ 0,33	0,04/ 0,61
ФС 3	0,18/ 0,04	0,21/ 0,02*	0,27/ <0,01*	0,11/0,2	0,35/ 0,02*	0,18/ 0,04*	-0,02/ 0,78
ФС 4	0,15/ 0,07	0,18/ 0,04*	0,26/ <0,01*	0,09/ 0,29	0,13/ 0,13	0,04/ 0,63	-0,1/ 0,2
ФС 5	0,00005/ 0,9	0,1/ 0,26	0,14/0,12	0,1/ 0,23	0,04/ 0,6	0,12/ 0,17	0,04/ 0,6
ФС 6	0,25/ <0,01*	0,25/ <0,01*	0,21/ 0,03*	0,15/ 0,07	0,15/ 0,08	0,08/ 0,3	-0,09/ 0,29
ФС 7	0,28/ <0,01*	0,31/ <0,01*	0,20/ 0,03*	0,18/ 0,04*	0,23/ <0,01*	0,14/ 0,1	0,005/ 0,96
EDSS	0,24/ <0,01*	0,35/ <0,01*	0,34/ <0,01*	0,13/ 0,14	0,18/ 0,04*	0,13/ 0,13	-0,01/ 0,88

Примечание: * – значения p, достигшие статистической значимости. ФС 1- зрительные функции, ФС 2- стволые функции, ФС 3 – пирамидные функции, ФС 4 - мозжечковые функции, ФС 5 – чувствительная сфера, ФС 6 – функции тазовых органов, ФС 7 – высшие мозговые функции, EDSS - expanded disability status scale, VT1/ VT2 – отношение объема очагов в T1 режиме к объему в T2 режиме

Как видно из таблицы 11, выраженность стволовых нарушений (ФС 2) умеренно коррелирует с количеством субтенториальных Т2-очагов ($R=0,37$, $p<0,01$) и объемом Т1-гипоинтенсивных очагов ($R=0,32$, $p=0,02$). Выраженность пирамидных нарушений (ФС 3) взаимосвязана с объемом Т1-очагов прямой средней силы корреляционной связью ($R=0,35$, $p=0,02$). Выраженность нарушений высших мозговых функций (ФС 7) умеренно взаимосвязана с общим количеством Т2-гиперинтенсивных очагов ($R=0,31$, $p <0,01$). Степень инвалидизации пациентов с РС умеренно коррелировала с общим количеством Т2-гиперинтенсивных очагов ($R=0,35$, $p <0,01$) и с количеством субтенториальных очагов ($R=0,34$, $p <0,01$).

В соответствии с данными таблицы 11, выраженность неврологического дефицита по ФС3, ФС6 и ФС7 прямо коррелирует практически со всеми измеряемыми параметрами очагового поражения головного мозга. Наибольшее количество корреляционных связей с выраженностью неврологического дефицита демонстрируют такие показатели очагового поражения как общее количество Т2-гиперинтенсивных очагов в головном мозге и количество субтенториальных очагов. Однако большинство этих взаимосвязей – слабые.

Для исследуемых параметров очагового поражения головного мозга, наиболее убедительно взаимосвязанных с выраженностью неврологических нарушений (при величине коэффициента корреляции $R>0,30$), был проведен корреляционно-регрессионный анализ, результаты которого представлены на рисунке 18. При более обширном очаговом поражении головного мозга выраженность неврологического дефицита по ФС 2, ФС 3, ФС 7 была больше, а степень инвалидизации пациентов тяжелее.

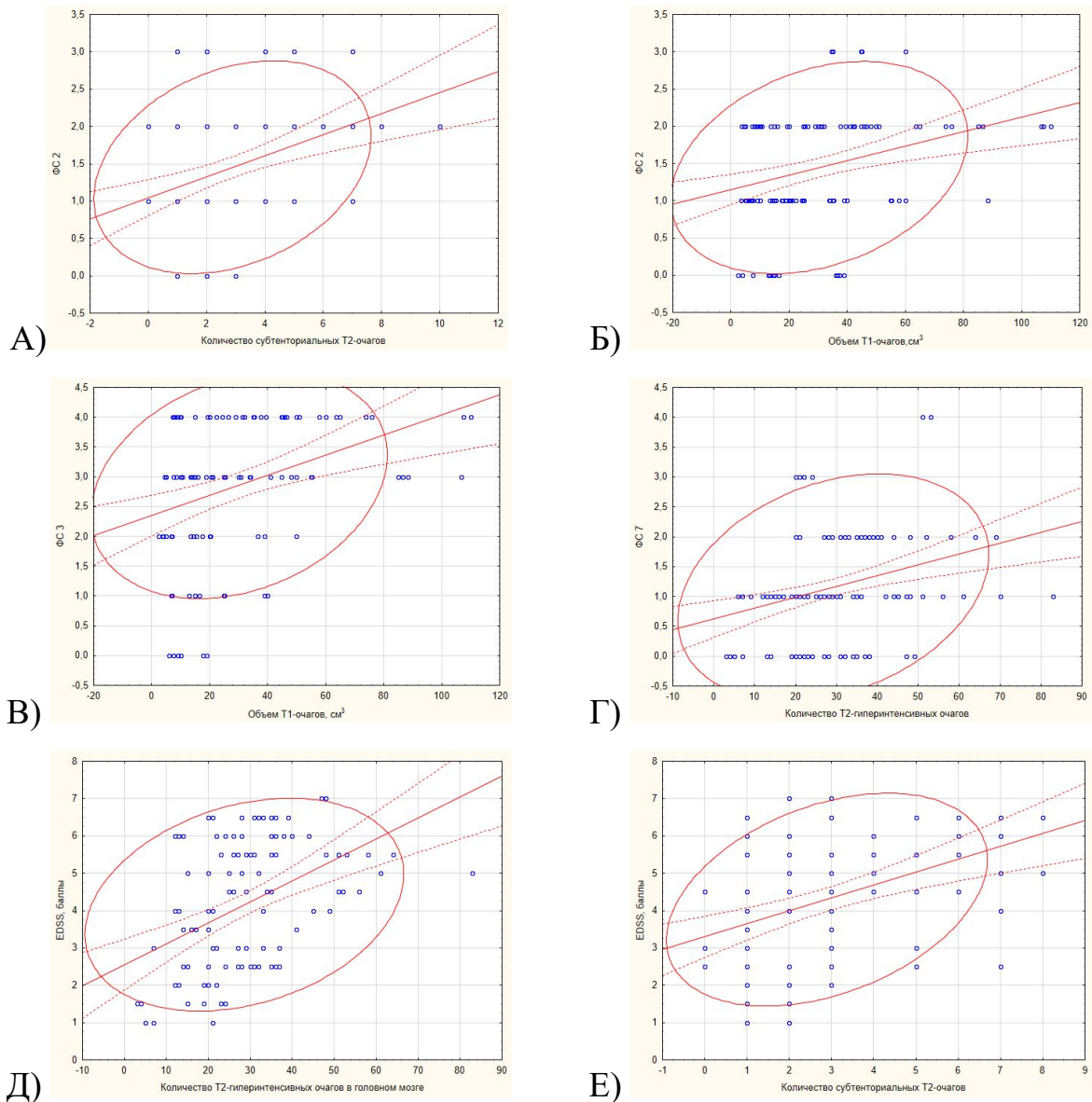


Рисунок 18 – Корреляционно-регрессионный анализ влияния А) количества субтенториальных T2-очагов на оценку по ФС 2 – функции ствола мозга, $y=1,05+0,14*x$; $R=0,37$; $p<0,01$; $r^2=0,14$; Б) объема T1-очагов на оценку по ФС 2 - функции ствола мозга, $y=1,15+0,01*x$; $R=0,32$; $p=0,02$; $r^2=0,10$; В) объема T1-очагов на оценку по ФС 3 – пирамидные функции; $y=2,35+0,02*x$; $R=0,35$; $p=0,02$; $r^2=0,12$; Г) общего количества T2-гиперинтенсивных очагов на оценку по ФС 7 – высшие мозговые функции, $y=0,62 + 0,02*x$; $R=0,31$; $p<0,01$; $r^2=0,10$; Д) общего количества T2-гиперинтенсивных очагов на оценку по шкале EDSS, $y=3,09 + 0,03*x$; $R=0,35$, $p<0,01$; $r^2=0,12$; Е) количества субтенториальных очагов на оценку по шкале EDSS, $y=3,29 + 0,35*x$; $R=0,34$; $p<0,01$; $r^2=0,12$

Результаты множественного регрессионного анализа влияния параметров очагового поражения головного мозга на выраженность неврологического дефицита по ФС 2 и ФС 3 и на степень инвалидизации представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Множественный регрессионный анализ влияния показателей очагового поражения (общего количества Т2-очагов, субтенториальных очагов и объема Т1-очагов) на выраженность стволовых (ФС 2), пирамидных нарушений (ФС 3) и балл по шкале EDSS

MP-параметры	EDSS			ФС 2			ФС 3		
	Т2-очаги	Субтенториальные	V T1	Т2-очаги	Субтенториальные	V T1	Т2-очаги	Субтенториальные	V T1
Множеств. R	0,24	0,30	0,18	0,14	0,31	0,11	0,15	0,22	0,21
Множеств. R ²	0,06	0,09	0,03	0,02	0,09	0,01	0,02	0,05	0,04
Скорр. R ²	0,05	0,08	0,02	0,01	0,09	0,004	0,02	0,04	0,035
F (1,13)	7,6	10,7	4,1	2,5	11,5	1,5	3,1	5,9	5,8
p	0,007	0,001	0,04	0,11	0,000	0,22	0,08	0,017	0,02
Станд. ошибка оценки	1,74	1,7	1,76	0,76	0,76	0,76	1,3	1,3	1,3
Св. член	0,03	0,24	0,009	0,007	0,11	0,002	0,01	0,14	0,008
B	0,24	0,3	0,17	0,14	0,306	0,1	0,15	0,22	0,2
Станд. ошибка B	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09
p-value	0,007*	0,001*	0,04*	0,11	0,000*	0,22	0,08	0,017*	0,017*

Примечание: * – значения p, достигшие статистической значимости.

Множеств. R – коэффициент множественной корреляции, Множеств. R² – коэффициент детерминации R², Скорр. R² – скорректированный коэффициент детерминации (произведена необходимая коррекция на число наблюдений и число параметров модели – количество независимых переменных плюс свободный член), F - значение критерия F, с помощью которого решается вопрос об уровне значимости модели, p – уровень значимости модели, Ст. Ош. Оценки – значение стандартной ошибки модели, Св. член – значение свободного члена уравнения (коэффициента a), B – значение коэффициентов b, Стд. Ош. B – стандартные ошибки коэффициентов, t – значение критерия t, p-value – уровень значимости коэффициентов

На основании данных таблицы 12 можно отметить, что среди исследуемых показателей очагового поражения наибольший коэффициент детерминации (Скорр. R^2) демонстрирует количество субтенториальных очагов. Это означает, что субтенториальные очаги приносят наибольший вклад в исследуемые клинические характеристики. Доля влияния этого показателя на оценку по шкале EDSS 8%, на оценку по ФС 2 - 9%, на оценку по ФС 3 – 4%.

С помощью метода ранговой корреляции Спирмена были проанализированы взаимосвязи между измеряемыми показателями общей атрофии головного мозга у больных РС и выраженностью неврологического дефицита, оцениваемого по шкале Kurtzke (таблица 13). Между показателями атрофического процесса головного мозга и оценкой неврологического дефицита по ФС1 (зрительные функции) и ФС2 (стволовые функции) корреляционных связей не выявлено. Для остальных функциональных систем и балла по EDSS выявлены многочисленные корреляционные связи с параметрами общей церебральной атрофии.

Таблица 13 – Анализ взаимосвязей показателей общей церебральной атрофии и неврологического дефицита по шкале Kurtzke, коэффициент Спирмена R/ p-value

ФС	ШТЖ	ИТЖ	ШПР		ШТБЖ		ИБЖ	МП
			левый	правый	левый	правый		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ФС1	-0,07/ 0,4	-0,08/ 0,36	-0,1/ 0,26	-0,14/ 0,12	-0,05/ 0,54	-0,07/ 0,4	-0,15/ 0,08	0,007/ 0,93
ФС2	0,05/ 0,6	0,002/ 0,97	0,13/ 0,12	0,02/ 0,24	0,07/ 0,36	0,05/ 0,54	-0,05/ 0,56	0,16/ 0,07
ФС3	0,25/ 0,003*	0,23/ <0,01*	0,12/ 0,15	0,19/ 0,02*	0,16/ 0,07	0,18/ 0,04*	0,08/ 0,33	0,27/ <0,01*
ФС4	0,35/ <0,01*	0,33/ <0,01*	0,29/ <0,01*	0,26/ <0,01*	0,25/ <0,01*	0,24/ <0,01*	0,10/ 0,23	0,36/ <0,01*

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ФС5	-0,22/ <0,01*	-0,24/ <0,01*	-0,14/ 0,11	-0,19/ 0,03*	-0,15/ 0,09	-0,23/ 0,007*	0,01/ 0,87	-0,1/ 0,25
ФС6	0,25/ <0,01*	0,23/ <0,01*	0,17/ 0,05*	0,21/ 0,01*	0,06/ 0,47	0,11/ 0,2	0,04/ 0,66	0,32/ <0,01*
ФС7	0,32/ <0,01*	0,31/ <0,01*	0,30/ <0,01*	0,30/ <0,01*	0,23/ <0,01*	0,29/ <0,01*	0,18/ 0,04*	0,40/ <0,01*
EDSS	0,31/ <0,01*	0,22/ 0,01*	0,18/ 0,03*	0,18/ 0,03*	0,19/ 0,03*	0,20/ 0,02*	-0,01/ 0,87	0,34/ <0,01*

Примечание: * – значения p , достигшие статистической значимости различий. ФС 1- зрительные функции, ФС 2- стволые функции, ФС 3 – пирамидные функции, ФС 4 - мозжечковые функции, ФС 5 – чувствительная сфера, ФС 6 – функции тазовых органов, ФС 7 – высшие мозговые функции, EDSS - expanded disability status scale, ШТЖ - ширина третьего желудочка, ИТЖ - индекс третьего желудочка, ШПР - ширина передних рогов боковых желудочков, ШТБЖ - ширина боковых желудочков на уровне тел, ИБЖ - индекс боковых желудочков, МП - межъядерный показатель

По данным таблицы 13, выраженность мозжечковых нарушений умеренно коррелирует с ШТЖ ($R=0,35$, $p<0,01$), ИТЖ ($R=0,33$, $p<0,01$) и МП ($R=0,36$, $p<0,01$). Выраженность нарушений функций тазовых органов взаимосвязана с величиной МП прямой средней силы корреляционной связью ($R=0,32$, $p<0,01$). Нарушения высших мозговых функций продемонстрировали прямые корреляционные связи со всеми измеряемыми параметрами общей церебральной атрофии, но взаимосвязи умеренной силы выявлены только с ШТЖ ($R = 0,32$, $p<0,01$), ИТЖ ($R=0,31$, $p<0,01$) и ШПР (для правого и левого рогов ($R=0,30$, $p<0,01$)).

На рисунке 19 показаны результаты корреляционно-регрессионного анализа влияния ШТЖ и ИТЖ на выраженность мозжечковых нарушений и нарушений высших мозговых функций (ФС 4 и ФС 7). При более высоких значениях ШТЖ и ИТЖ, выраженность нарушений высших мозговых функций и функций мозжечка у пациентов с РС была больше.

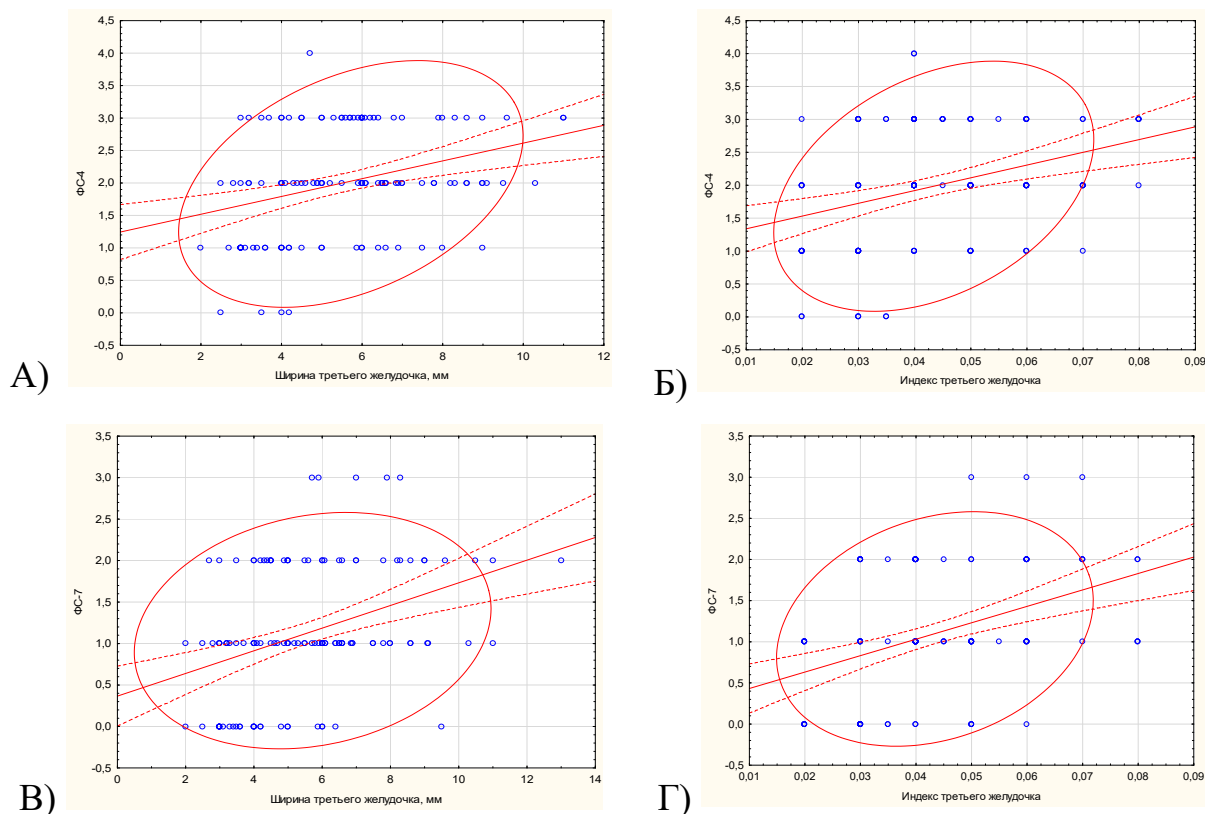


Рисунок 19 – Корреляционно-регрессионный анализ влияния ширины третьего желудочка (ШТЖ) и индекса третьего желудочка (ИТЖ) на степень выраженности неврологического дефицита

А) ШТЖ на выраженность нарушений по ФС 4 – функции мозжечка, $y = 1,12 + 0,16 * x$; $r = 0,35$; $p < 0,01$; $r^2 = 0,13$;

Б) ИТЖ на выраженность нарушений по ФС 4 – функции мозжечка, $y = 1,1 + 20,36 * x$; $r = 0,33$; $p < 0,01$; $r^2 = 0,11$;

В) ШТЖ на выраженность нарушений по ФС 7 – высшие психические функции, $y = 0,46 + 0,12 * x$; $r = 0,32$; $p < 0,01$; $r^2 = 0,10$;

Г) ИТЖ на выраженность нарушений по ФС 7 – высшие психические функции, $y = 0,39 + 18,92 * x$; $r = 0,31$; $p < 0,01$; $r^2 = 0,10$

Выявлены прямые корреляционные связи степени инвалидизации пациентов с РС практически со всеми параметрами атрофического процесса, но только для ШТЖ ($R=0,31$, $p < 0,01$) и МП ($R=0,34$, $p < 0,01$) эти взаимосвязи достигли умеренной силы (таблица 13). Взаимосвязь степени инвалидизации пациентов с ШТЖ и МП отражена на диаграммах рассеяния на рисунке 20. При более выраженных признаках общей церебральной атрофии, оцениваемой по ШТЖ и МП, степень инвалидизации пациентов с РС была тяжелее.

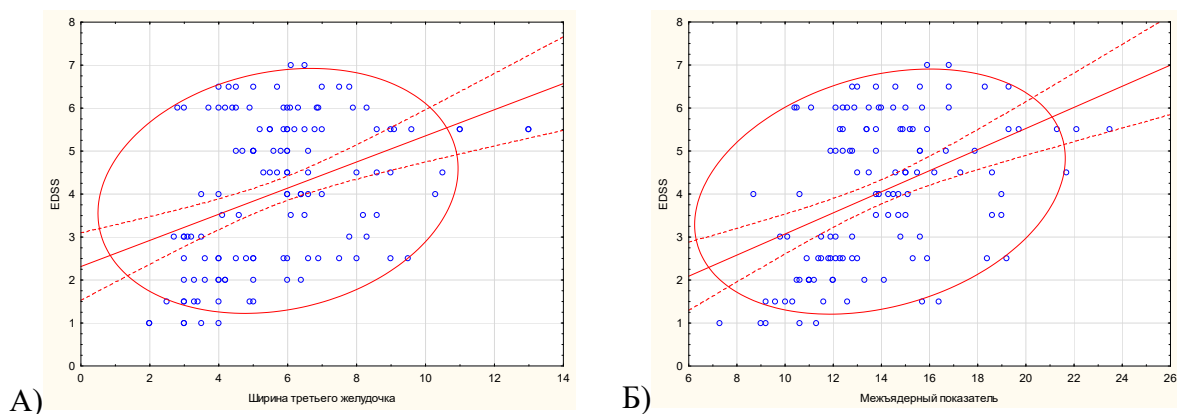


Рисунок 20 – Взаимосвязь степени инвалидизации по шкале EDSS и:
 А) ширины третьего желудочка ($y = 2,26 + 0,31 \cdot x$; $R=0,31$; $p<0,01$; $r^2 = 0,10$);
 Б) величины межъядерного показателя ($y = 1,29 + 0,2 \cdot x$; $R=0,34$; $p<0,01$; $r^2 = 0,12$)

Следует отметить, что все выявленные умеренной силы корреляционные связи между параметрами общей церебральной атрофии и выраженностью неврологического дефицита имели достаточно высокий уровень статистической значимости – $<0,01$.

Множественный регрессионный анализ зависимости неврологического дефицита (по ФС 4, ФС 7 и EDSS) от показателей атрофического процесса проведен для ШТЖ, ИТЖ, МП, поскольку сила корреляционных взаимосвязей между этими параметрами была наибольшей – коэффициенты корреляции $R>0,30$ (таблица 14).

Данные из таблицы 14 свидетельствуют о том, что наибольшее влияние на выбранные параметры неврологического дефицита – EDSS, ФС 4 и ФС 7 – оказывает величина МП – коэффициенты детерминации (Скорр. R^2) равны 8%, 12% и 13% соответственно. Следует отметить, что вклад параметров общей церебральной атрофии, оцениваемый по коэффициенту детерминации, в выраженность неврологических нарушений в целом больше, чем вклад параметров очагового поражения (таблица 12).

Таблица 14 – Множественный регрессионный анализ зависимости неврологического дефицита от параметров атрофического процесса головного мозга

MP-параметры	EDSS			ФС 4			ФС 7		
	ШТЖ	ИТЖ	МП	ШТЖ	ИТЖ	МП	ШТЖ	ИТЖ	МП
Множеств. R	0,26	0,22	0,3	0,35	0,33	0,35	0,26	0,28	0,37
Множеств. R ²	0,07	0,05	0,09	0,12	0,11	0,13	0,07	0,08	0,14
Скорр. R ²	0,06	0,04	0,08	0,11	0,10	0,12	0,06	0,07	0,13
F	9,83	6,64	13,23	18,1	16,1	19,1	9,9	11,6	21,0
p	0,002	0,01	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,000	0,000
Станд. ошибка оценки	1,73	1,75	1,71	0,85	0,85	0,84	0,85	0,85	0,82
Св. член	0,21	25,5	0,16	0,14	19,4	0,09	0,1	16,4	0,09
B	0,26	0,22	0,3	0,35	0,33	0,35	0,26	0,28	0,37
Станд. ошибка B	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
p-value	0,002 *	0,01* *	0,000 *	0,000 *	0,000 *	0,000 *	0,002* *	0,000 *	0,000 *

Примечание: * – значения p, достигшие статистической значимости. Множеств. R – коэффициент множественной корреляции, Множеств. R² – коэффициент детерминации R², Скорр. R² – скорректированный коэффициент детерминации (произведена необходимая коррекция на число наблюдений и число параметров модели – количество независимых переменных плюс свободный член), F – значение критерия F, с помощью которого решается вопрос об уровне значимости модели, p – уровень значимости модели, Ст. Ош. Оценки – значение стандартной ошибки модели, Св. член – значение свободного члена уравнения (коэффициента a), B – значение коэффициентов b, Стд. Ош. B – стандартные ошибки коэффициентов, t – значение критерия t, p-value – уровень значимости коэффициентов. ШТЖ – ширина третьего желудочка, ИТЖ – индекс третьего желудочка, МП – межъядерный показатель

Вопрос о соотношении очагового и атрофического поражения при РС является в настоящее время дискуссионным. Предполагается, что общая атрофия головного мозга развивается вследствие и демиелинизации (потеря миелина и оли-

годендроцитов), и нейродегенерации (поражение аксонов). С помощью метода ранговой корреляции Спирмена были проанализированы взаимосвязи между показателями очагового демиелинизирующего и атрофического поражения головного мозга (таблица 15).

Таблица 15 – Корреляционный анализ взаимосвязи показателей общей церебральной атрофии и очагового поражения головного мозга у пациентов с РС, коэффициент Спирмена R/ p-value

Параметры оценки МРТ	ШТЖ	ИТЖ	ШПР		ШТБЖ, мм		ИБЖ	МП
			левый	правый	левый	правый		
Общее количество Т2-очагов	0,31/ <0,01*	0,27/ <0,01*	0,21/ 0,02*	0,24/ <0,01*	0,34/ <0,01*	0,31/ <0,01*	0,20/ 0,02*	0,40/ <0,01*
Перивентрикулярные	0,32/ <0,01*	0,29/ <0,01*	0,23/ <0,01*	0,24/ <0,01*	0,34/ <0,01*	0,33/ <0,01*	0,20/ 0,02*	0,40/ <0,01*
Субтенториальные	0,21/ 0,03*	0,20/ 0,03*	0,24/ <0,01*	0,16/ 0,09	0,14/ 0,12	0,14/ 0,13	0,13/ 0,18	0,30/ <0,01*
Субкортикальные	0,25/ <0,01*	0,21/ 0,02*	0,15/ 0,09	0,21/ 0,01*	0,32/ <0,01*	0,26/ <0,01*	0,16/ 0,18	0,29/ <0,01*
Объем Т1-очагов	0,22/ <0,01*	0,24/ <0,01*	0,11/ 0,23	0,08/ 0,33	0,30/ <0,01*	0,34/ <0,01*	0,21/ 0,01*	0,32/ <0,01*
Объем Т2-очагов	0,11/ 0,2	0,11/ 0,22	0,005/ 0,95	0,07/ 0,43	0,20/ 0,02*	0,18/ 0,03*	0,17/ 0,05	0,19/ 0,03*
VT1/ VT2	0,02/ 0,8	0,06/ 0,5	0,02/ 0,8	0,02/ 0,8	0,06/ 0,5	0,14/ 0,11	0,14/ 0,11	0,14/ 0,11

Примечание: * – значения p, достигшие статистической значимости различий. ШТЖ - ширина третьего желудочка, ИТЖ - индекс третьего желудочка, ШПР - ширина передних рогов боковых желудочков, ШТБЖ - ширина боковых желудочков на уровне тел, ИБЖ - индекс боковых желудочков, МП - межъядерный показатель, VT1/ VT2 - – отношение объема очагов в Т1 режиме к объему в Т2 режиме

Из данных таблицы 15 следует, что показатели очагового поражения головного мозга связаны с параметрами общей церебральной атрофии прямыми корреляционными связями. Умеренной силы взаимосвязи выявлены между ШТЖ, ШТБЖ слева и справа, МП с одной стороны и общим количеством Т2-гиперинтенсивных очагов ($R=0,31$, $R=0,34$, $R=0,31$ и $R=0,40$ соответственно) и количеством перивентрикулярных очагов ($R=0,32$, $R=0,34$, $R=0,33$ и $R=0,40$ соответственно) с другой. Кроме того, объем очагов на Т1-ВИ связан с шириной тел левого и правого боковых желудочков и межъядерным показателем умеренной корреляционной связью ($R=0,30$, $R=0,34$ и $R=0,32$ соответственно). Напротив, объем очагов в Т2 режиме показал меньшее количество взаимосвязей с показателями атрофии, а имеющиеся связи объема Т2-очагов с ШТБЖ и МП слабые.

На рисунке 21 показаны диаграммы рассеяния, демонстрирующие взаимосвязи общего количества Т2-гиперинтенсивных очагов с ШТЖ и МП.

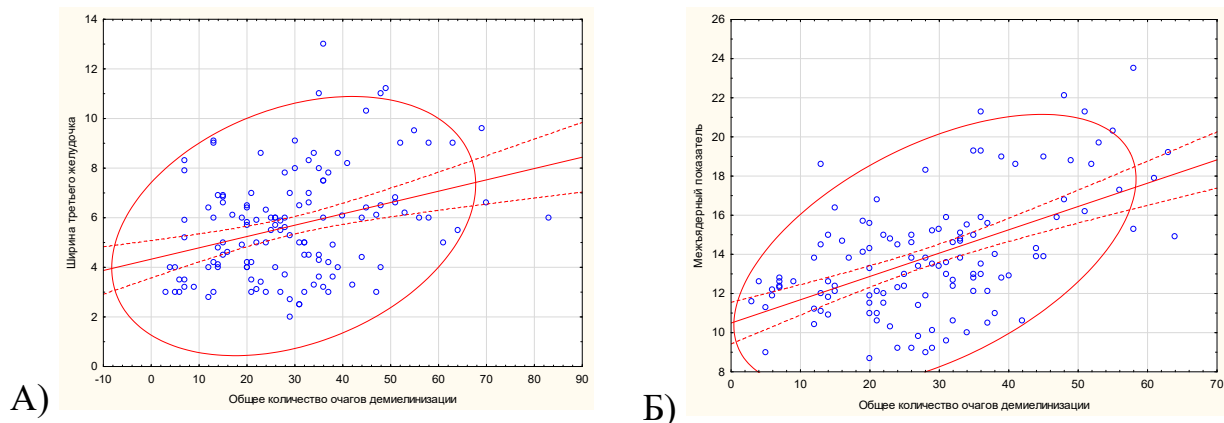


Рисунок 21 – Взаимосвязь общего количества Т2-гиперинтенсивных очагов с А) шириной третьего желудочка ($R=0,31$, $p<0,01$), Б) межъядерным показателем ($R=0,40$, $p<0,01$)

Таким образом, пациенты с РС с более выраженным очаговым поражением головного мозга имели и более выраженные признаки общей церебральной атрофии.

3.4 Характеристика очагового и атрофического поражения головного мозга у пациентов с различной длительностью рассеянного склероза

Можно предположить, что при более длительном течении рассеянного склероза общее количество очагов демиелинизации будет больше и выраженность общей церебральной атрофии также будет больше, чем при меньшей длительности. Корреляционный анализ методом ранговой корреляции Спирмена выявил средней силы прямую корреляционную связь между длительностью заболевания и количеством Т2-гиперинтенсивных очагов в головном мозге ($R=0,37$, $p < 0,01$), длительностью РС и ШТЖ и МП – $R=0,33$, $p < 0,01$ и $R= 0,45$, $p < 0,01$ соответственно. На рисунке 22 показаны диаграммы рассеяния, демонстрирующие зависимость количества Т2-гиперинтенсивных очагов, ШТЖ и МП от длительности заболевания.

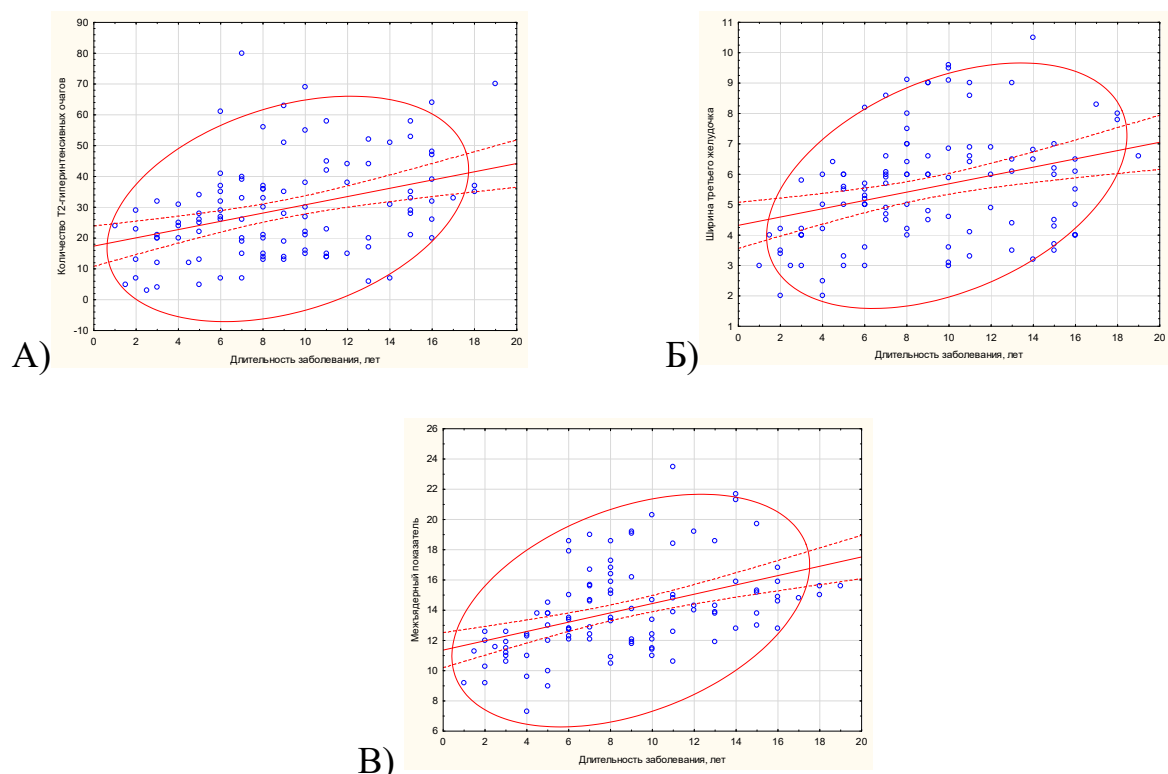


Рисунок 22 – Корреляционно-регрессионный анализ зависимости некоторых радиологических характеристик головного мозга от длительности рассеянного склероза: А) количества Т2-гиперинтенсивных очагов, $y = 17,41 + 1,34 \cdot x$; $r = 0,37$; $p < 0,01$; $r^2 = 0,14$; Б) ширины третьего желудочка, $y = 4,32 + 0,14 \cdot x$; $r = 0,33$; $p < 0,01$; $r^2 = 0,11$; В) межъядерного показателя, $y = 11,36 + 0,31 \cdot x$; $r = 0,45$; $p < 0,01$; $r^2 = 0,21$

Все пациенты с РС были разделены на две группы по длительности заболевания: от 1 года до 10 лет включительно, от 11 до 20 лет. Более 20 лет заболевание длилось у троих (2,2%) пациентов, в связи с малочисленностью эта группа была исключена из дальнейшего анализа. В группу больных РС с длительностью заболевания менее 10 лет вошли 69 (51,1%) человек, в группу с длительностью заболевания 11-20 лет – 63 (46,7%) человек. В группу пациентов с длительностью РС менее 10 лет вошли преимущественно пациенты с ремиттирующим типом течения, а в группу с длительностью заболевания 11-20 – преимущественно пациенты с вторично-прогрессирующими типом течения (таблица 16).

Таблица 16 – Распределение пациентов с различным типом течения рассеянного склероза в группы по длительности заболевания

Тип течения рассеянного склероза	Длительность заболевания менее 10 лет (N=69)	Длительность заболевания 11-20 лет (N=63)
РРС	53	12
ВПРС	16	51

Характеристика этих групп по радиологическим показателям очагового демиелинизирующего и атрофического поражения представлена в таблице 17. Сравнение групп проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни для двух независимых групп.

Таблица 17 – Характеристика радиологической картины головного мозга в зависимости от длительности рассеянного склероза, Me (P₂₅; P₇₅)

МРТ показатели	1-10 лет (N=69)	11-20 лет (N=63)	U/ p
1	2	3	4
Общее количество T1-очагов	15 (9,5; 22,5)	24,5 (12; 29)	1489,5/ 0,01*
Общее количество T2-очагов	26 (15; 36)	33 (20; 42)	1549/ 0,06

1	2	3	4
Перивентрикулярные Т2-очаги	15,5 (10; 21)	21 (14; 27)	1497/ 0,02*
Субтенториальные Т2-очаги	2 (1; 3)	3 (1; 5)	1264/ 0,25
Субкортикальные Т2-очаги	8 (4; 11)	9 (4; 13)	1843,5/ 0,5
Объем Т1-очагов, см ³	20,4 (13; 41)	33,9 (14,3; 50)	1732/ 0,24
Объем Т2-очагов, см ³	34 (17,8; 61,5)	42 (27,5; 60,3)	1814/ 0,31
VT1/VT2	0,66 (0,54; 0,82)	0,79 (0,53; 0,84)	1724,5/ 0,53
ШТЖ, мм	5,5 (4; 6,6)	5,75 (3,6; 6,8)	2019/ 0,98
ИТЖ	0,04 (0,03; 0,05)	0,04 (0,03; 0,06)	2006,5/ 0,93
ШПР левый, мм	6,9 (6; 8)	6,9 (6,0; 8,3)	1978,0/ 0,82
ШПР правый, мм	6,6 (5,5; 7,6)	6,7 (5,5; 8,0)	1865/ 0,45
ШТБЖ левый, мм	11,4 (9,7; 14,1)	12 (9,7; 14,7)	1982/ 0,84
ШТБЖ правый, мм	10,5 (9,4; 14)	11 (9,6; 13,0)	1972/ 0,80
ИБЖ	0,24 (0,22; 0,26)	0,24 (0,21; 0,27)	1922/ 0,63
МП, %	12,9 (11,8; 15,6)	14,2 (12,4; 15,7)	1753/ 0,20

Примечание: * – значения p, достигшие уровня статистической значимости различий. V T1/ VT2 – отношение объема в T1 режиме к объему в T2 режиме. ШТЖ - ширина третьего желудочка, ИТЖ — индекс третьего желудочка, ШПР - ширина передних рогов боковых желудочков, ШТБЖ - ширина боковых желудочков на уровне тел, ИБЖ - индекс боковых желудочков, МП - межъядерный показатель

Данные таблицы 17 указывают на то, что количество Т1-очагов в группах с различной длительностью РС статистически значимо отличалось (p=0,01). По общему количеству Т2-гиперинтенсивных очагов группы значимо не различались (p=0,06), но количество Т2-очагов перивентрикулярной локализации у пациентов с длительностью РС 11-20 лет было значимо выше, чем в группе с длительностью РС менее 10 лет (p=0,02). Остальные параметры очагового поражения значимо не

различались в этих группах. При этом ни один из параметров общей атрофии головного мозга не показал статистически значимых различий между группами пациентов с разной длительностью РС. Если обратить внимание на медианы и интерквартильные размахи параметров общей церебральной атрофии (таблица 17), то можно увидеть, что отличаются такие пункты как ШТЖ, ШПР правый, ШТБЖ правый и левый и МП – у длительно болеющих пациентов эти параметры выше, но эти различия на уровне тенденции, не достигающей статистической значимости.

Таким образом, при большей длительности РС наблюдалось большее количество T1-гипоинтенсивных очагов и перивентрикулярных T2-гиперинтенсивных очагов. Выраженность общей церебральной атрофии в группах пациентов с длительностью РС менее 10 лет и от 11 до 20 лет статистически значимо не различалась.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА С ОСОБЕННОСТЯМИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЙ КАРТИНЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Для исследования связи генетических факторов с особенностями радиологической картины головного мозга при рассеянном склерозе были выбраны, исходя из аутоиммунной природы заболевания, ген фактора некроза опухоли альфа (TNF α), ген интерлейкина-18 (IL-18) и ген рецептора антигенпрезентирующих клеток CD40. Роль этих генов иммунной системы и их белковых продуктов патогенезе РС достаточно подробно изучена, выявлены также ассоциации с клиническими особенностями заболевания. Молекулярно-генетическое обследование прошли 135 пациентов с РС. Распределение генотипов полиморфных локусов исследуемых генов соответствовало закону распределения Харди-Вайнберга.

4.1 Ассоциации исследуемых полиморфных локусов генов иммунной системы с показателями очагового поражения головного мозга при рассеянном склерозе

Среди исследуемых параметров очагового поражения головного мозга общее количество T2-гиперинтенсивных очагов наиболее убедительно коррелировало со степенью инвалидизации пациентов с РС ($R=0,35$, $p<0,01$). При МРТ исследовании пациентов с РС было выделено три группы больных:

- 1) пациенты, имеющие менее 9 T2-гиперинтенсивных очагов в головном мозге – 10 человек;
- 2) пациенты с количеством T2-гиперинтенсивных очагов в головном мозге от 9 до 15 – 29 человек;
- 3) пациенты с количеством церебральных T2 очагов более 15 – 96 человек.

Таким образом, первые две группы пациентов оказались малочисленными по сравнению с третьей. Для достижения большей точности расчетов и во избежание проблемы множественных сравнений эти две группы были объединены в

одну группу с количеством Т2-очагов в головном мозге до 15 включительно численностью 39 пациентов.

Изучался вопрос, связан ли генотип исследуемых локусов иммунокомпетентных генов риска РС с выраженностью очагового поражения головного мозга, а именно с количеством церебральных Т2-гиперинтенсивных очагов. Для поиска возможных ассоциаций был проведен анализ абсолютных частот вариантов генотипа в группах с разным количеством Т2-очагов путём построения четырехпольных таблиц. Нулевая гипотеза при этом гласила о независимости признаков, то есть распределение по одному признаку не зависит от распределения по другому признаку – распределение по количеству Т2-очагов не зависит от распределения по вариантам генотипа. Для проверки нулевой гипотезы использовался двусторонний тест Фишера (таблица 18).

Таблица 18 – Частоты встречаемости вариантов генотипа исследуемых полиморфных локусов иммунокомпетентных генов в группах пациентов с разным количеством церебральных Т2-гиперинтенсивных очагов

SNP/ группы	Абсолютные частоты вариантов генотипа					
	GG	p	GA	p	AA	p
rs1800629 TNF α						
<15 Т2-очагов	25	0,04*	14	-	0	-
>15 Т2-очагов	79		17		0	
rs187238 IL-18	GG	p	GC	p	CC	p
<15 Т2-очагов	15	0,50	14	0,4	10	0,2
>15 Т2-очагов	48		33		15	
rs6074022 CD40	TT	p	TC	p	CC	p
<15 Т2-очагов	17	0,7	15	0,4	7	0,40
>15 Т2-очагов	40		44		12	

Примечание: * – значение p, достигшее статистической значимости

Из данных таблицы 18 следует, что полиморфизм rs1800629 гена TNF α имеет связь с количеством церебральных T2-гиперинтенсивных очагов. На рисунке 23 изображена диаграмма частот встречаемости двух генотипов данного полиморфного локуса с распределением пациентов по количеству T2-очагов. Из 104 случаев генотипа GG 25 пациентов имели менее 15, а 79 пациентов – более 15 церебральных T2-очагов. Из 31 случая генотипа GA 14 пациентов имели менее 15 T2-очагов, а 17 – более 15. Таким образом, генотип GG ассоциирован с количеством T2-гиперинтенсивных очагов в головном мозге более 15 ($p=0,04$).

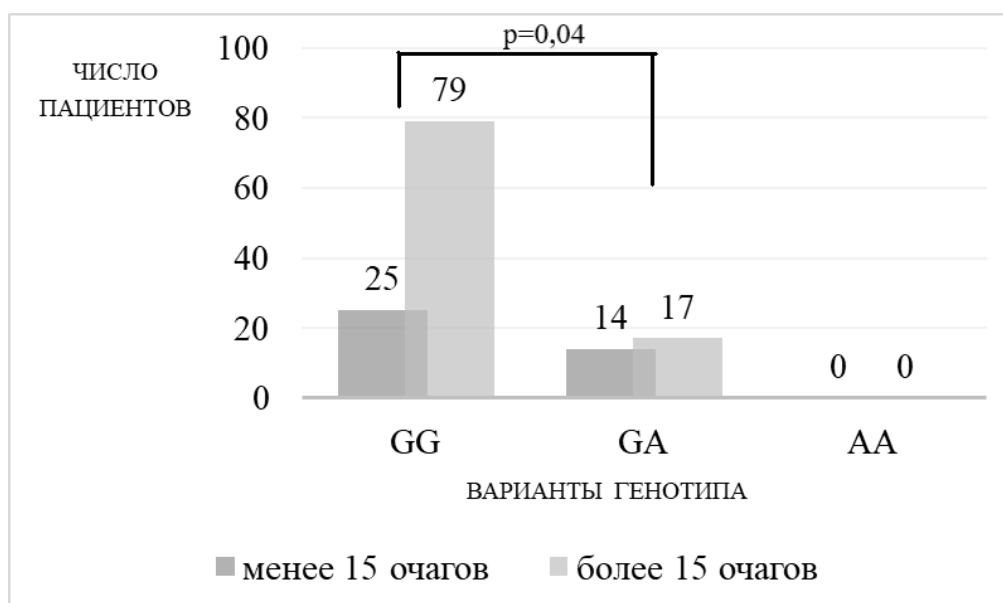


Рисунок 23 – Частоты встречаемости вариантов генотипа полиморфного локуса rs1800629 гена TNF α с распределением по количеству T2-гиперинтенсивных очагов в головном мозге больных РС

Ассоциаций полиморфных локусов rs187238 гена IL-18 и rs6074022 гена CD40 с обширностью очагового поражения головного мозга не выявлено (таблица 18), то есть распределение по выраженности очагового поражения головного мозга происходит независимо от распределения по этим генетическим вариантам.

Поскольку корреляционный анализ Спирмена показал умеренной силы прямую взаимосвязь между длительностью РС и общим количеством выявляемых на МРТ головного мозга T2-гиперинтенсивных очагов ($R=0,37$), поиск возможных

ассоциаций генетических факторов с очаговым поражением головного мозга был выполнен в группах пациентов с длительностью РС менее 10 лет включительно (69 пациентов) и 11-20 лет (63 пациента).

Анализ ассоциаций генетических факторов с очаговым поражением головного мозга был проведен в группе 69 пациентов с продолжительностью РС менее 10 лет включительно (таблица 19). За нулевую была принята гипотеза о независимости признаков, то есть распределение по количеству Т2-очагов не зависит от распределения по вариантам генотипа.

Таблица 19 – Частота вариантов генотипа исследуемых полиморфных локусов в группах с разным количеством Т2-гиперинтенсивных очагов в головном мозге пациентов с продолжительностью заболевания менее 10 лет

SNP/ группы	Абсолютные частоты вариантов генотипа					
	GG	p	GA	p	AA	p
rs1800629 TNF α	GG	p	GA	p	AA	p
<15 Т2-очагов	11	0,02*	10	-	0	-
>15 Т2-очагов	39		9		0	
rs187238 IL-18	GG	p	GC	p	CC	p
<15 Т2-очагов	5	0,14	11	1,0	5	0,27
>15 Т2-очагов	22		17		9	
rs6074022 CD40	TT	p	TC	p	CC	p
<15 Т2-очагов	9	0,57	8	0,70	4	0,44
>15 Т2-очагов	26		16		6	

Примечание: * – значение p, достигшее статистической значимости

Как видно из таблицы 19, выявлена ассоциация полиморфного локуса rs1800629 гена TNF α с количеством церебральных Т2-очагов у пациентов с про-

должительностью РС менее 10 лет. На диаграмме частот встречаемости вариантов генотипа этого полиморфизма (рисунок 24) показано распределение пациентов по количеству Т2-очагов в головном мозге.

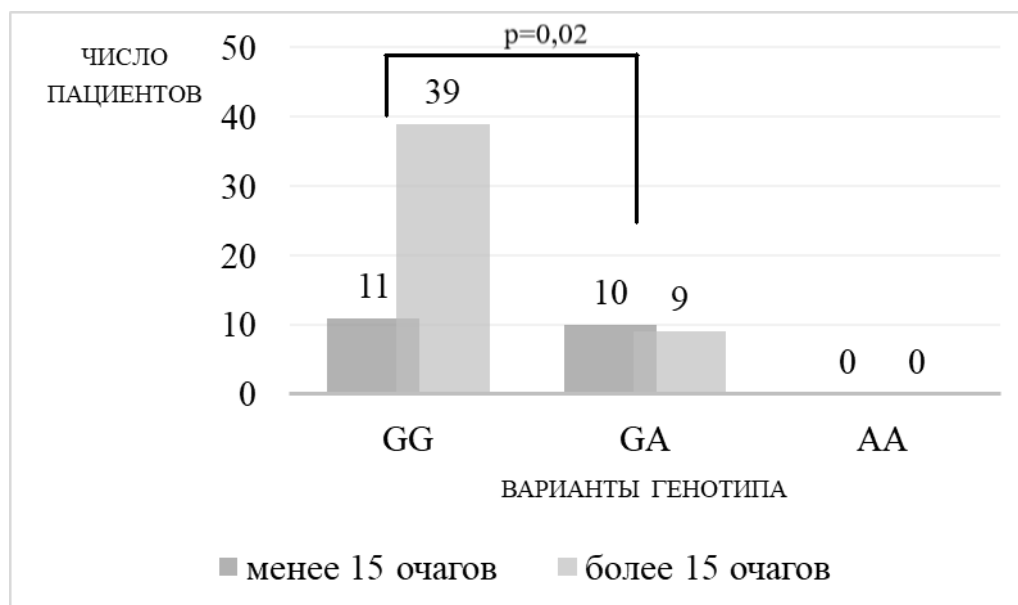


Рисунок 24 – Частота встречаемости вариантов генотипа полиморфного локуса rs1800629 гена TNF α с распределением по количеству Т2-гиперинтенсивных очагов у пациентов с длительностью заболевания от 1 года до 10 лет

Из 50 случаев генотипа GG только 11 пациентов имели менее 15 Т2-очагов, а 39 – более 15. Из 19 случаев гетерозигот GA 10 пациентов имели менее 15, а 9 – более 15 Т2-гиперинтенсивных очагов в головном мозге. Как видно на рисунке 24, генотип GG полиморфного локуса rs1800629 гена TNF α ассоциирован количеством церебральных Т2-очагов более 15 у пациентов с продолжительностью заболевания менее 10 лет ($p=0,02$).

Для 63 пациентов с продолжительностью заболевания от 11 до 20 лет также был проведен анализ частот встречаемости вариантов генотипа в группах с различным количеством Т2-гиперинтенсивных очагов в головном мозге (таблица 20). Нулевая гипотеза гласила о независимости признаков, то есть распределение по количеству Т2-очагов не зависит от распределения по вариантам генотипа.

Таблица 20 – Частота вариантов генотипа исследуемых полиморфных локусов в группах с разным количеством Т2-очагов в головном мозге пациентов с продолжительностью заболевания 11-20 лет

SNP/ группы	Абсолютные частоты вариантов генотипа					
	GG	p	GA	p	AA	p
rs1800629 TNF α						
<15 Т2-очагов	14	0,73	4	-	0	-
>15 Т2-очагов	37		8		0	
rs187238 IL-18	GG	p	GC	p	CC	p
<15 Т2-очагов	9	1,0	4	0,14	5	0,24
>15 Т2-очагов	26		14		5	
rs6074022 CD40	TT	p	TC	p	CC	p
<15 Т2-очагов	6	1,0	9	0,67	3	0,67
>15 Т2-очагов	16		24		5	

Анализируя данные таблицы 20, можно отметить, что ассоциаций генетических факторов с количеством Т2-гиперинтенсивных очагов в головном мозге у пациентов с продолжительностью РС 11-20 лет не выявлено. То есть выявленная ранее ассоциация генотипа GG полиморфного локуса rs1800629 гена TNF α с выраженностью очагового поражения головного мозга у пациентов с продолжительностью РС менее 10 лет в группе пациентов, болеющих 11-20 лет, не обнаружена. Ассоциаций полиморфных локусов rs6074022 гена CD40 и rs187238 гена IL-18 с количеством церебральных Т2-очагов пациентов с длительностью РС менее 10 лет и 11-20 лет также не выявлено.

4.2 Ассоциации исследуемых полиморфных локусов генов иммунной системы с показателями общей церебральной атрофии при рассеянном склерозе

По результатам корреляционного анализа из всех исследуемых показателей общей атрофии головного мозга только ШТЖ и МП были взаимосвязаны со степенью инвалидизации умеренной силы прямой связью. Поэтому именно эти показатели будут использованы для поиска возможных ассоциаций с полиморфизмом изучаемых иммунокомпетентных генов.

На рисунке 25 показана диаграмма распределения пациентов по ширине третьего желудочка, из которой видно, что, во-первых, распределение отлично от нормального (тест Шапиро-Уилка $p < 0,01$), а, во-вторых, половина пациентов имеет ШТЖ менее 6 мм, а остальные – более 6 мм с максимальным значением 13 мм.

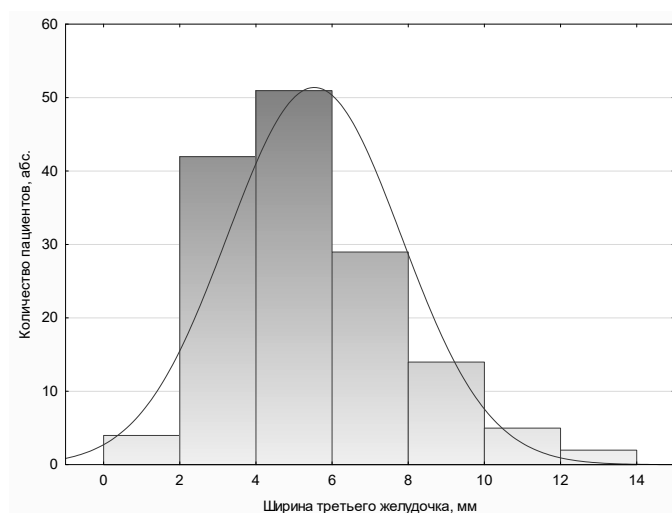


Рисунок 25 – Диаграмма распределения пациентов с РС по ширине третьего желудочка (тест Шапиро-Уилка $p < 0,01$)

Согласно литературным данным [115], ширина третьего желудочка на МРТ у взрослых младше 60 лет в норме может составлять 7 мм и менее. Однако в группе контроля максимальное значение ШТЖ составляло 4,5 мм. Полученные результаты измерения ШТЖ были меньше, чем описанные в литературе нормальные значения, возможно, из-за того, что все участники исследования были значительно моложе 60 лет (медиана возраста 36 (30; 43) лет и максимальный возраст

51 год). В связи с этим, пациенты были разделены на группы по ширине третьего желудочка не согласно описанным в литературе значениям, а ориентируясь на самую выборку. Поскольку значение ШТЖ 6 мм делит выборку на две половины и близко к медиане 5,6 (4; 6,9) мм, то группы были сформированы следующим образом. В группу пациентов с ШТЖ до 6 мм включительно вошли 75 больных РС. В группу с ШТЖ более 6 мм вошли 60 пациентов.

Выполнен анализ частот встречаемости вариантов генотипа полиморфизма изучаемых локусов иммунокомпетентных генов в группах пациентов с ШТЖ менее 6 мм и более 6 мм (таблица 21). Нулевая гипотеза при этом гласила о независимости признаков, то есть об отсутствии ассоциаций. Для проверки нулевой гипотезы использовался точный критерий Фишера. Ассоциаций генетических факторов с шириной третьего желудочка не выявлено.

Таблица 21 – Частота вариантов генотипа исследуемых полиморфных локусов в группах пациентов с различной шириной третьего желудочка

SNP/ группы	Абсолютные частоты вариантов генотипа					
	GG	p	GA	p	AA	p
rs1800629 TNF α						
< 6 мм	57	0,84	18		-	-
> 6 мм	47		13		-	
rs187238 IL-18	GG	p	GC	p	CC	p
< 6 мм	35	0,6	29	0,2	11	0,35
> 6 мм	28		18		14	
rs6074022 CD40	TT	p	TC	p	CC	p
< 6 мм	31	0,85	34	0,80	10	1,0
> 6 мм	26		25		9	

Ширина третьего желудочка умеренно коррелировала с длительностью РС ($R=0,33$). Поэтому поиск возможных ассоциаций этого показателя церебральной атрофии выполнен в группах с различной длительностью РС. Анализ абсолютных частот встречаемости вариантов генотипа с распределением пациентов в зависимости от ширины третьего желудочка при длительности рассеянного склероза менее 10 лет представлен в таблице 22.

Таблица 22 – Частота вариантов генотипа исследуемых полиморфных локусов в группах пациентов с различной шириной третьего желудочка пациентов при длительности заболевания менее 10 лет

SNP/ группы	Абсолютные частоты вариантов генотипа					
	GG	p	GA	p	AA	p
rs1800629 TNF α						
< 6 мм	31	1,0	10		-	-
> 6 мм	22		6		-	
rs187238 IL-18	GG	p	GC	p	CC	p
< 6 мм	19	0,42	16	1,0	6	0,31
> 6 мм	9		13		6	
rs6074022 CD40	TT	p	TC	p	CC	p
< 6 мм	22	0,61	13	0,70	6	1,0
> 6 мм	14		11		3	

Как видно из таблицы 22, не выявлено ассоциаций изучаемых полиморфных локусов генов с шириной третьего желудочка у пациентов с длительностью рассеянного склероза менее 10 лет.

Анализ частот встречаемости вариантов генотипа исследуемых полиморфизмов с распределением по ШТЖ пациентов, страдающих рассеянным склерозом от 11 до 20 лет представлен в таблице 23.

Таблица 23 – Частота вариантов генотипа исследуемых полиморфных локусов в группах с шириной третьего желудочка менее 6 мм и более 6 мм в группе пациентов с продолжительностью заболевания от 11 до 20 лет

SNP/ группы	Абсолютные частоты вариантов генотипа					
	GG	p	GA	p	AA	p
rs1800629 TNF α						
< 6 мм	25	0,54	9	-	-	-
> 6 мм	24		5		-	
rs187238 IL-18						
< 6 мм	16	0,14	12	0,44	6	1,0
> 6 мм	18		5		6	
rs6074022 CD40						
< 6 мм	9	0,78	19	1,0	6	0,70
> 6 мм	9		16		4	

Ассоциаций полиморфизма изучаемых локусов иммунокомпетентных генов с ШТЖ у пациентов, страдающих РС от 11 до 20 лет, не выявлено.

Вторым параметром общей церебральной атрофии, для которого был установлен ряд взаимосвязей с выраженностью неврологического дефицита при РС (мозжечковые, тазовые расстройства, нарушения высших мозговых функций и степень инвалидизации по шкале EDSS) был межъядерный показатель. Для того, чтобы разделить пациентов на группы в зависимости от величины МП, обратимся к диаграмме распределения пациентов с РС по этому признаку (рисунок 26). Распределение пациентов по МП отлично от нормального (тест Шапиро-Уилка $p < 0,01$). Значения МП 14-15% делит выборку на две части. Со значением 14% примерно совпадает медиана МП – 13,8 (11,9; 15,7). Поэтому значение 14% делит

выборку на 2 группы – первая включает случаи МП до 14% (N=63), вторая – случаи МП более 14% (N=72).

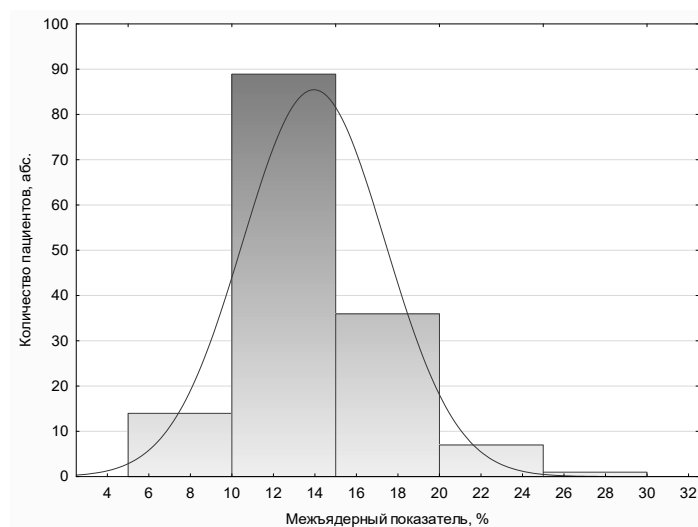


Рисунок 26 – Диаграмма распределения пациентов с РС по величине межъядерного показателя (тест Шапиро-Уилка $p < 0,01$)

Выполнен анализ частот встречаемости вариантов генотипа изучаемых полиморфных локусов иммунокомпетентных генов в группах пациентов с величиной МП менее 14% и более 14 % (таблица 24). Нулевая гипотеза при этом гласила о независимости признаков, то есть распределение по величине МП не зависит от распределения по вариантам генотипа исследуемых полиморфных локусов.

Таблица 24 – Частота вариантов генотипа исследуемых полиморфных локусов с распределением пациентов по величине межъядерного показателя

SNP/ группы	Абсолютные частоты вариантов генотипа					
	1			2		
rs1800629 TNF α	GG	p	GA	p	AA	p
< 14%	51	0,41	12	-	-	-
14% <	53		19		-	
rs187238 IL-18	GG	p	GC	p	CC	p
< 14%	19	0,003*	28	0,80	16	0,007*
14% <	44		19		9	

1	2					
rs6074022 CD40	ТТ	р	ТС	р	СС	р
< 14%	22	0,20	30	0,61	11	0,18
14% <	35		29		8	

Примечание: * – значения р, достигшие статистической значимости

Согласно данным таблицы 24, выявлена ассоциация полиморфизма rs187238 гена IL-18 с величиной МП. На рисунке 27 изображена диаграмма частот встречаемости вариантов генотипа этого полиморфизма с распределением пациентов на группы по величине МП.

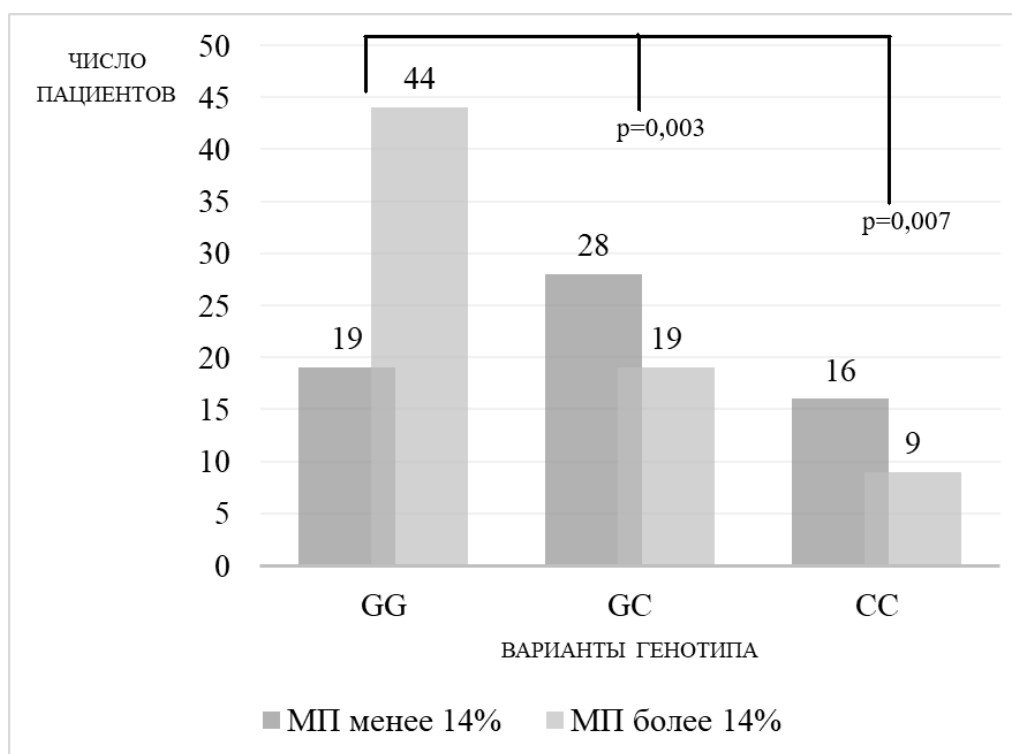


Рисунок 27 – Частота встречаемости вариантов генотипа полиморфного локуса rs187238 гена IL-18 с распределением по величине межъядерного показателя (МП) у пациентов с РС

Как видно на рисунке 27, из 63 случаев генотипа GG 44 пациента имели значение МП более 14%, а 19 – менее 14%. Напротив, среди случаев генотипа CC и среди гетерозигот GC преобладали пациенты с величиной МП менее 14%. Поэтому генотип GG полиморфного локуса rs187238 гена IL-18 ассоциирован с величиной МП более 14%, то есть с более выраженной общей церебральной атрофией по сравнению генотипом GC ($p=0,003$) и генотипом CC ($p=0,007$).

Ассоциаций полиморфных локусов rs1800629 гена TNF α и rs6074022 гена CD40 с величиной МП не обнаружено.

Для поиска возможных ассоциаций генетических факторов с МП проведён также анализ абсолютных частот вариантов генотипа исследуемых полиморфных локусов с учетом длительности РС. Группа пациентов с длительностью заболевания менее 10 лет рассмотрена в таблице 25. Ассоциаций исследуемых генетических факторов РС с величиной МП у пациентов с продолжительностью заболевания менее 10 лет не выявлено.

Таблица 25 – Частота вариантов генотипа исследуемых полиморфных локусов с распределением по величине МП (более 14% и менее 14%) в группе пациентов с продолжительностью заболевания менее 10 лет

SNP/ группы	Абсолютные частоты вариантов генотипа					
	GG	p	GA	p	AA	p
rs1800629 TNF α						
<14%	32	0,40	9	-	-	-
14%<	19		9		-	
rs187238 IL-18	GG	p	GC	p	CC	p
<14%	15	1,0	17	0,75	9	0,74
14%<	9		11		8	
rs6074022 CD40	TT	p	TC	p	CC	p
<14%	17	0,43	16	0,71	8	0,3
14%<	16		9		3	

В таблице 26 представлен анализ частот встречаемости вариантов генотипа исследуемых полиморфных локусов иммунокомпетентных генов с распределением пациентов по величине МП при длительности РС от 11 до 20 лет.

Таблица 26 – Частота вариантов генотипа исследуемых полиморфных локусов с распределением по величине МП (более 14% и менее 14%) в группе пациентов с продолжительностью заболевания от 11 до 20 лет

SNP/ группы	Абсолютные частоты вариантов генотипа					
	GG	p	GA	p	AA	p
rs1800629 TNF α						
<14%	23	0,74	6	-	-	-
14%<	29		5		-	
rs187238 IL-18	GG	p	GC	p	CC	p
<14%	14	0,03*	13	0,33	2	1,0
14%<	25		6		3	
rs6074022 CD40	TT	p	TC	p	CC	p
<14%	8	0,28	18	1,0	3	0,66
14%<	15		16		3	

Примечание: * – значение p, достигшее статистической значимости

По данным таблицы 26, в группе пациентов с продолжительностью РС 11-20 лет выявлена ассоциация полиморфного локуса rs187238 гена IL-18 с величиной МП. На диаграмме (рисунок 28) отражены частоты встречаемости вариантов генотипа данного полиморфизма с распределением по величине МП.

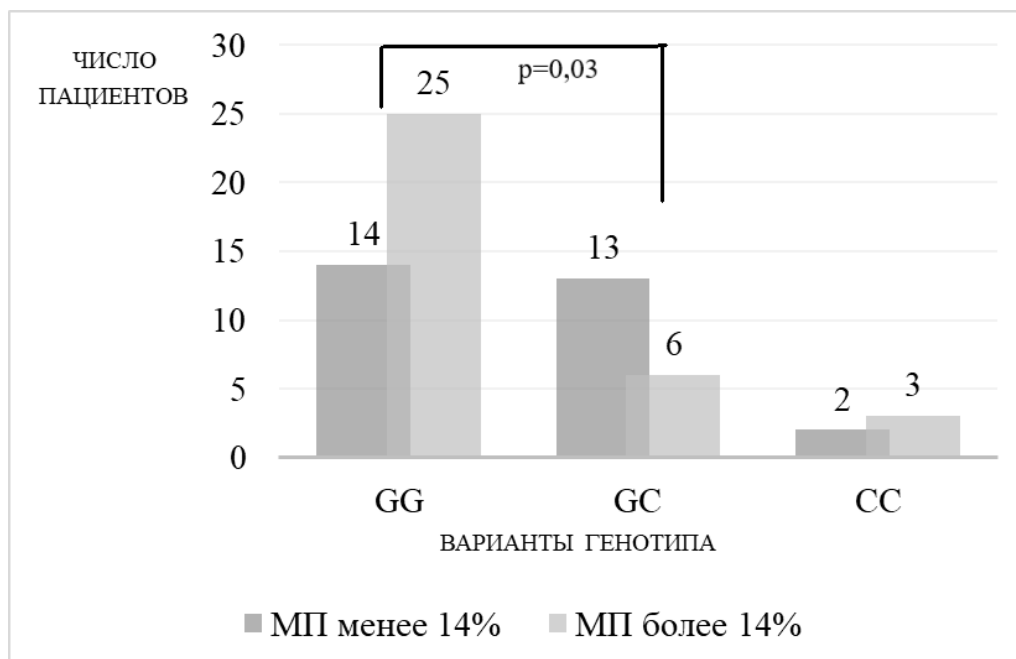


Рисунок 28 – Частота встречаемости вариантов генотипа полиморфного локуса rs187238 гена IL-18 с распределением по величине МП среди пациентов, страдающих РС от 11 до 20 лет

Из 39 случаев генотипа GG 14 пациентов имели МП менее 14 %, а 25 – более 14%. Среди гетерозигот GC в 13 случаях из 19 величина МП была менее 14%, и только 6 пациентов имели МП более 14%. Из 5 носителей генотипа CC двое пациентов характеризовались величиной МП менее 14% и еще трое – более 14%. Генотип GG полиморфного локуса rs187238 гена IL-18 ассоциирован с величиной МП более 14%, то есть с более выраженной церебральной атрофией у пациентов с длительностью РС от 11 до 20 лет ($p=0,03$).

Ассоциаций полиморфных локусов rs1800629 гена TNF α и rs6074022 гена CD40 с величиной МП среди пациентов, страдающих РС 11-20 лет, не обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассеянный склероз представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной неврологии. Неуклонное увеличение числа больных связывают как с улучшением ранней диагностики и успехами в терапии этого заболевания, продлевающей жизнь больным, так и с истинным увеличением количества заболевших в силу повышения роли наследственных факторов (феномен накопления мутаций) и роли внешних патогенных факторов, способствующих реализации наследственной предрасположенности к РС [4]. По данным европейских и американских организаций, РС — наиболее дорогостоящее (в расчете на одного больного в течение жизни) для государства и частных страховых компаний хроническое неврологическое заболевание. Абсолютное лидерство РС по этому показателю связано с ранним началом заболевания, значительной продолжительностью жизни пациентов, высокой стоимостью современных методов диагностики и лечения [82, 152].

Магнитно-резонансная томография прочно занимает место золотого стандарта диагностики рассеянного склероза. Современные критерии диагноза, основанные на методе МРТ, обладают высокой чувствительностью, а способы повысить специфичность исследования широко обсуждаются и совершенствуются. МРТ играет важнейшую роль в оценке динамики клинического течения и эффективности проводимого лечения.

Генетические факторы риска развития РС за последние два десятилетия широко изучались в разных этнических группах. Отдельный интерес представляют эффекты, которые генетические факторы оказывают на клиническое течение заболевания и прогрессирование инвалидизации. Известно, что у близнецов, конкордантных по наличию РС, может быть различное клиническое течение. M.F. George и соавт. (2016 г.) провели мета-анализ десяти GWAS (более 7000 пациентов), предположив, что гены риска РС, не относящиеся к главной системе гистосовместимости (non-MHC), могут также оказывать влияние на тяжесть заболевания. Но в результате не было обнаружено ассоциаций 52 исследуемых по-

МНС аллелей наиболее высокого риска РС с тяжестью течения заболевания. N. Isobe и соавт. (2016 г.) в своем исследовании оценивали суммарный генетический эффект наиболее актуальных HLA-аллелей риска РС (HLA genetic burden – HLA-нагрузка) и клиничко-нейровизуализационные данные пациентов. Высокая HLA-нагрузка была ассоциирована с ранним началом заболевания и более выраженной атрофией субкортикального серого вещества у женщин. При этом не было выявлено влияния HLA-нагрузки на тяжесть течения РС. Принимая во внимание противоречивые данные о связи полиморфизма генов и клинической картины заболевания, параметры нейровизуализации представляют более точные и объективные данные для отражения исхода заболевания. По мнению S.D. Roosendaal и F. Barkhof (2015 г.), нейровизуализационный фенотип может быть более тесно связан с генотипом, чем клинические симптомы, т.к. нейровизуализационная картина, оцениваемая объективно на МР-сканах, является непосредственным отражением патологического процесса, определяется им целиком и полностью, в отличие от переменных клинических симптомов. Важно понимать, какой клинический смысл несут выявленные ассоциации полиморфизма генов и МРТ-характеристики ЦНС. Ряд нейровизуализационных феноменов при РС приобретает в настоящее время важное клиническое значение, например, показатели церебральной атрофии, которые коррелируют с когнитивными нарушениями у пациентов (R. Marasescu et al., 2016; A. Artemiadis et al., 2018), поражение спинного мозга, при наличии которого неврологический дефицит выражен больше. Поэтому нейровизуализационные паттерны заслуживают внимания в исследованиях клинической генетики рассеянного склероза.

Целью настоящего исследования было изучение клиничко-нейровизуализационных особенностей при РС и поиск возможных ассоциаций полиморфизма генов цитокинов с нейровизуализационным фенотипом. На первом этапе определялись МР-характеристики очагового и атрофического поражения головного мозга и оценивались их взаимосвязи с клиническими проявлениями РС (по функциональным системам) и степенью инвалидизации (EDSS). Далее для тех нейровизуализационных параметров, которые показали убедительные (коэффициент корре-

ляции $R \geq 0,30$) взаимосвязи с клинической картиной заболевания, был выполнен поиск возможных ассоциаций с полиморфными вариантами генов цитокинов фактора некроза опухоли α , интерлейкина-18 и лимфоцитарного клеточного рецептора CD40.

Количество церебральных T2-гиперинтенсивных очагов значительно отличалось у пациентов с различной частотой обострений РРС. При частоте эксацербаций 2 и более в год общее количество T2-очагов было значительно больше ($p=0,02$). При этом корреляционная связь между частотой обострений РС и количеством очагов гиперинтенсивного сигнала в головном мозге была слабой ($R=0,26$). По количеству T1-гипоинтенсивных очагов пациенты в группах с различной частотой обострений значительно не отличались. Практически все исследуемые показатели общей церебральной атрофии были значительно выше в группе пациентов с частотой обострений РРС 2 и более в год.

Исследовались взаимосвязи очагового поражения головного мозга и выраженности неврологического дефицита у больных РС. Выраженность стволовых нарушений у больных рассеянным склерозом коррелирует с количеством субтенториальных T2-гиперинтенсивных очагов ($R=0,37$; $p<0,01$) и объемом T1-гипоинтенсивных очагов ($R=0,32$; $p=0,02$). Выраженность пирамидных нарушений взаимосвязана с объемом T1-гипоинтенсивных очагов прямой корреляционной связью ($R=0,35$; $p=0,02$). Нарушения высших мозговых функций коррелируют с общим количеством T2-гиперинтенсивных очагов в головном мозге ($R=0,31$; $p<0,01$). Степень инвалидизации пациентов с рассеянным склерозом коррелирует с общим количеством церебральных T2-гиперинтенсивных очагов и количеством субтенториальных T2-очагов прямой умеренной силы корреляционной связью ($R=0,35$; $p<0,01$ и $R=0,34$; $p<0,01$ соответственно).

При большей длительности РС наблюдалось большее количество T1-гипоинтенсивных очагов и перивентрикулярных T2-гиперинтенсивных очагов ($p=0,01$ и $p=0,02$ соответственно). Выраженность общей церебральной атрофии в группах с длительностью РС менее 10 лет и от 11 до 20 лет статистически значительно не различалась, что указывает на развитие атрофических изменений головного

мозга у пациентов, страдающих РС менее 10 лет. На наличие атрофических изменений головного мозга на ранних стадиях заболевания указывает ряд отечественных (А.И. Кротенкова и соавт., 2014 г.; Л.Н. Прахова и соавт., 2014 г.) и зарубежных исследований (Е. Fisher и соавт., 2008). J.A. Hollenbach и соавт. (2019 г.), наблюдая медленное прогрессирование инвалидизации даже у тех пациентов, которые длительно (на протяжении 2-х лет) не имели обострений, предложили термин «silent progression» - «молчаливое, тихое прогрессирование» для описания «коварного» нарастания неврологического дефицита у некоторых пациентов, удовлетворяющих современным критериям ремиттирующего РС, особо подчеркивая, таким образом, что долгосрочное отсутствие обострений не означает долгосрочную стабильность.

В настоящее время церебральная атрофия является наиболее значимым суррогатным маркером прогрессирования РС и отражает деструктивный необратимый процесс. По мнению F. Barkhof и соавт., оценка общей атрофии головного мозга является одним из наиболее перспективных направлений для клинических исследований нейропротективных и репаративных стратегий при рассеянном склерозе, мишенью которых является нейродегенеративный компонент заболевания [51]. В настоящем исследовании значения всех измеряемых показателей общей церебральной атрофии у пациентов с РС были значимо выше, чем в группе здоровых добровольцев, сопоставимых по половому составу и возрасту. Этот результат согласуется с выводами других исследователей о выраженности общей и регионарной атрофии головного мозга у пациентов с РС в различных популяциях (L.K. Fisniku et al., 2008; E. Fisher et al., 2008; Прахова Л.Н. и соавт., 2014). В исследовании N. De Stefano и соавт. (2010 г.) исследовалось изменение объема мозга у пациентов (N=963) с различными вариантами течения РС. Было показано, что церебральная атрофия при РС неуклонно протекает со скоростью не зависящей от типа течения заболевания.

Между показателями атрофического процесса головного мозга и выраженностью неврологического дефицита методом ранговой корреляции Спирмена выявлен ряд корреляционных связей. Выраженность мозжечковых нарушений уме-

ренно коррелирует с шириной третьего желудочка ($R=0,35$; $p<0,01$), индексом третьего желудочка ($R=0,33$; $p<0,01$) и межъядерным показателем ($R=0,36$; $p<0,01$). Нарушения высших мозговых функций взаимосвязаны с шириной третьего желудочка ($R=0,32$; $p<0,01$), индексом третьего желудочка ($R=0,31$; $p<0,01$), шириной передних рогов боковых желудочков (справа и слева $R=0,30$; $p<0,01$), межъядерным показателем ($R=0,40$; $p<0,01$) прямыми средней силы корреляционными связями. Степень инвалидизации по шкале EDSS умеренно коррелирует с шириной третьего желудочка и межъядерным показателем ($R=0,31$ и $R=0,34$ соответственно). При более выраженных признаках общей церебральной атрофии степень инвалидизации пациентов с рассеянным склерозом была тяжелее. Ширина третьего желудочка и межъядерный показатель являются линейными способами оценки атрофического процесса головного мозга, не требующими специального программного обеспечения, и могут быть использованы в клинической практике.

В исследовании Т. Lutz и коллег (2017 г.) была показана сильнейшая связь планиметрического измерения ширины третьего желудочка по МРТ с его объемом ($R=0,74$, $p<0,01$), но при этом ширину третьего желудочка измерить проще и быстрее, чем объем. Поэтому ширина третьего желудочка рекомендуется исследователями как наиболее эффективный и надежный биомаркер при количественной оценке атрофии головного мозга у больных РС. Согласно полученным результатам, ШТЖ у больных РС коррелирует с выраженностью мозжечковых, пирамидных, тазовых чувствительных нарушений, а также с выраженностью нарушений высших мозговых функций. Степень инвалидизации пациентов также коррелировала с ШТЖ.

В исследованиях Е.Н. Aylward и соавт. (1991 г.), F. Vermel и соавт. (2002 г.) межъядерный показатель использовался для оценки степени субкортикальной атрофии головного мозга у пациентов с РС. Величина межъядерного показателя была выше у пациентов с быстро прогрессирующим течением, что свидетельствовало о более выраженной степени атрофии головного мозга в сравнении с мягким вариантом течения. Вычисление межъядерного показателя не требует специаль-

ного программного обеспечения, легко воспроизводимо при адекватной МР-визуализации хвостатых ядер и передних рогов боковых желудочков. Кроме того, отдельно исследователи отмечали, что МП коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений у пациентов с РС. В нашем исследовании не проводились специальные когнитивные тесты, однако оценка по ФС7 – высшие мозговые функции коррелировала с величиной МП ($R=0,40$; $p<0,01$). Кроме того, в настоящем исследовании МП коррелировал с выраженностью стволовых, пирамидных и тазовых нарушений, а также со степенью инвалидизации пациентов.

Оценивалась взаимосвязь параметров очагового поражения головного мозга с показателями общей церебральной атрофии. Были выявлены прямые умеренной силы корреляционные связи. Количество церебральных T2-гиперинтенсивных очагов при рассеянном склерозе коррелирует с такими показателями общей атрофии как ширина третьего желудочка ($R=0,31$; $p<0,01$), ширина боковых желудочков ($R=0,34$ – левый, $R=0,31$ – правый; $p<0,01$), межъядерный показатель ($R=0,40$; $p<0,01$). При более выраженном очаговом поражении головного мозга пациентов с РС признаки церебральной атрофии были выражены больше. В исследовании F. Vermel и соавт. (2002) была выявлена взаимосвязь МП с объемом очагов в T2 ($R=0,56$, $p<0,01$) и T1 ($R=0,4$, $p<0,01$) режимах. Данные исследований последних десятилетий говорят о том, что нейровоспаление и нейродегенерация, наблюдаемые в центральной нервной системе при РС, существуют параллельно и находятся в сложной зависимости друг от друга. Аутоиммунная теория патогенеза РС утвердила иммуносупрессивную терапию в качестве ведущей стратегии патогенетического лечения. Хотя пройден сложный путь от общей иммуносупрессии к таргетному воздействию на звенья иммунного ответа, в настоящее время становится ясно, что потеря аксонов, не отвечающая на иммунотерапию, влечет за собой стойкую инвалидизацию пациентов с РС. По мнению S.E. Baranzini и J.R. Oksenberg (2018 г.), понимание того, что нейродегенерация, не реагирующая на иммунотерапию, является основной причиной инвалидизации пациентов, диктует необходимость исследований генетических механизмов гибели и восстановления клеток серого и белого вещества мозга при рассеянном склерозе.

О причастности гена TNF- α к развитию РС свидетельствуют результаты исследований в различных популяциях. Проведенное Какуля А.В. и соавт. (2012 г.) исследование популяции больных РС в Омской области выявило возможную роль аллеля G полиморфизма rs1800629 гена TNF α как фактора риска развития РС. При этом низкая частота аллеля A среди пациентов, по данным S. Ristic и соавт. (2007 г.), может указывать на его возможную протективную роль. Согласно полученным в настоящем исследовании результатам, генотип GG полиморфного локуса rs1800629 гена TNF α ассоциирован с количеством церебральных T2-очагов более 15 ($p=0,02$), то есть с более обширным очаговым поражением головного мозга. TNF- α запускает и поддерживает каскад воспалительных реакций в ЦНС, обуславливая отек, клеточную инфильтрацию, стимулирует глиоз путем индукции пролиферации и активации астроцитов [48]. Очаги клеточной инфильтрации, отека и глиоза в головном мозге при МРТ обнаруживаются как участки гиперинтенсивного сигнала в T2 режиме. Генотип GG изучаемого полиморфизма, вероятно, может обуславливать большую выраженность очагового поражения головного мозга больных РС, чем генотип GA. Кроме того, выявленная ассоциация наблюдалась у пациентов с продолжительностью заболевания менее 10 лет. В группе пациентов, страдающих РС 11-20 лет, куда преимущественно вошли пациенты с вторично-прогрессирующим типом течения РС, этой ассоциации выявлено не было. S.J. Pittock и соавт. (2004 г.) в своем 10-летнем популяционном наблюдении резюмировали, что на поздних стадиях РС воспалительный компонент заболевания становится менее выраженным, а нейродегенеративные процессы, напротив, выражены больше. Возможно, при большей продолжительности заболевания изменяется экспрессия гена TNF α и, соответственно, его роль в формировании радиологической картины заболевания. S. Sawser и соавт. (2014 г.) отмечают, что в результате проведенных полногеномных исследований и метаанализов их результатов установлено, что значительная часть областей генома, ассоциированных с РС располагается в регуляторных, а не кодирующих зонах.

IL-18 обладает плейотропными эффектами в отношении многих типов клеток. Экспрессия гена IL-18 широко представлена в различных типах клеток, в том

числе в астроцитах и микроглии. В исследовании Н.Н. Загорской и соавторов (2012 г.) между частотой обострений РС и присутствием различных аллельных вариантов гена IL-18 была выявлена связь. Обнаружено, что в группе пациентов с гомозиготным генотипом обострения заболевания возникали реже, чем в группе с гетерозиготным генотипом GC. Это может свидетельствовать о протективной роли аллельного варианта CC гена IL-18 в отношении возрастания частоты обострений при РС. Напротив, в исследовании Р.А. Делова и соавторов (2013 г.) была показана ассоциация аллеля С полиморфного локуса rs187238 гена IL-18 с более частыми обострениями РРС и увеличением риска быстрого прогрессирования заболевания в 2 раза. В настоящем исследовании генотип GG полиморфного локуса rs187238 гена IL-18 был ассоциирован с величиной межъядерного показателя более 14 % ($p=0,003$), то есть с более выраженной общей церебральной атрофией. Кроме того, при поиске ассоциаций в группах с различной длительностью РС связь генотипа GG этого полиморфизма с величиной межъядерного показателя была обнаружена в группе длительно болеющих пациентов, но не в группе с длительностью РС менее 10 лет. Следует отметить, что группы пациентов с длительностью заболевания менее 10 лет и 11-20 лет статистически значимо не отличались по показателям общей церебральной атрофии, в том числе и по величине межъядерного показателя. В группе пациентов с длительностью РС 11-20 лет наблюдались преимущественно пациенты с вторично прогрессирующим типом течения. Более выраженная церебральная атрофия, оцениваемая по величине МП, была связана с большей степенью инвалидизации пациентов с РС прямой корреляционной связью ($R=0,34$, $p<0,01$).

Ассоциаций полиморфного локуса rs6074022 гена CD40 с выраженностью очагового и атрофического поражения головного мозга в настоящем исследовании не обнаружено. Необходимы дальнейшие исследования по поиску ассоциаций полиморфных вариантов генов иммунной системы на большем объеме выборки.

В результате проведенного исследования установлены ассоциации вариантов генотипа полиморфных локусов иммунокомпетентных генов TNF α и IL-18 с

выраженностью очагового и атрофического поражения головного мозга при рассеянном склерозе. Белковые продукты этих генов являются мощными провоспалительными цитокинами, запускающими и поддерживающими каскад воспалительных реакций в ЦНС, обуславливая отек, клеточную инфильтрацию, глиоз. Цитокины TNF α и IL-18 участвуют в формировании направленности и выраженности патологического процесса как в системной циркуляции, так и в ЦНС, отражением чего могут являться очаги повышенного сигнала на T2-ВИ и расширение ликворных пространств головного мозга, обнаруживаемые при магнитно-резонансной томографии.

ВЫВОДЫ

1. Показатели общей церебральной атрофии - ширина третьего желудочка, индекс третьего желудочка, ширина передних рогов боковых желудочков, ширина тел боковых желудочков, межъядерный показатель – статистически значимо выше у пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом, чем у здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту.

2. Выраженность стволовых нарушений у больных рассеянным склерозом коррелирует с количеством субтенториальных T2-гиперинтенсивных очагов ($R=0,37$) и объемом T1-гипоинтенсивных очагов ($R=0,32$); выраженность пирамидных нарушений взаимосвязана с объемом T1-гипоинтенсивных очагов прямой корреляционной связью ($R=0,35$); нарушения высших мозговых функций коррелируют с общим количеством T2-гиперинтенсивных очагов в головном мозге ($R=0,31$). Степень инвалидизации пациентов с рассеянным склерозом, оцениваемая по шкале EDSS, коррелирует с общим количеством церебральных T2-гиперинтенсивных очагов ($R=0,35$) и количеством субтенториальных T2-очагов ($R=0,34$) прямой умеренной силы корреляционной.

3. Выраженность мозжечковых нарушений умеренно коррелирует с шириной третьего желудочка ($R=0,35$), индексом третьего желудочка ($R=0,33$) и межъядерным показателем ($R=0,36$); нарушения высших мозговых функций взаимосвязаны с шириной третьего желудочка ($R=0,32$), индексом третьего желудочка ($R=0,31$), шириной передних рогов боковых желудочков ($R=0,30$), межъядерным показателем ($R=0,40$) прямыми средней силы корреляционными связями. Степень инвалидизации по шкале EDSS коррелирует с шириной третьего желудочка ($R=0,31$) и межъядерным показателем ($R=0,34$).

4. Генотип GG полиморфного локуса rs1800629 гена TNF α ассоциирован с количеством T2-гиперинтенсивных очагов в головном мозге более 15, то есть с более обширным очаговым поражением, у пациентов с продолжительностью рассеянного склероза менее 10 лет ($p=0,02$); генотип GG полиморфного локуса rs187238 гена IL-18 ассоциирован с величиной межъядерного показателя более

14% ($p=0,03$), то есть с более выраженной общей церебральной атрофией, у пациентов с длительностью рассеянного склероза от 11 до 20 лет. Не выявлено ассоциации полиморфного локуса rs6074022 гена CD40 с выраженностью очагового и атрофического поражения головного мозга у больных рассеянным склерозом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В клинической практике рекомендуется учитывать, что генетические факторы оказывают влияние не только на клинические особенности рассеянного склероза, но и на выраженность очаговых и атрофических изменений головного мозга по данным МРТ.

2. Рекомендуется использовать для оценки общей церебральной атрофии у больных рассеянным склерозом в повседневной клинической практике простые планиметрические параметры МРТ – ширину третьего желудочка и межъядерный показатель для повышения эффективности диагностики.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Целесообразно дальнейшее изучение роли генетических факторов в формировании клинико-лучевых особенностей рассеянного склероза с учетом проводимой терапии современными препаратами, изменяющими его течение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бисага, Г.Н. Внешне неизменное белое вещество головного мозга при рассеянном склерозе: результаты патоморфологического и нейровизуализационного исследования / Г.Н. Бисага, Л.С. Онищенко, О.Н. Гайкова и соавт. // Нейроиммунология. – 2005. – Т. 3, № 2. – С. 78–79.
2. Бойко, А.Н. Анализ ассоциаций между наследственными факторами риска развития рассеянного склероза и изменениями показателей МРТ головного мозга / А.Н. Бойко, С.А. Сиверцева // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т.110, №1. – С.84-88.
3. Бойко, А.Н. Рассеянный склероз у детей и подростков: клиника, диагностика, лечение / А.Н. Бойко, О.В. Быкова, С.А. Сиверцева. – М.: МИА, 2016. – 408 с.
4. Бойко, А.Н. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного / А.Н. Бойко, Е.И. Гусев // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2017. Т. 117, №–2, вып. 2. – С. 92–106.
5. Бойко, А.Н. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза / А.Н. Бойко, Н.Ф. Смирнова, С.Н. Золотова и соавт. // Consilium Medicum. – 2008. – № 7. – С. 5–8.
6. Бондарь, И.А. Система CD40 – лиганд CD40 в развитии сахарного диабета и его осложнений / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов // Сахарный диабет. – 2011. – №3. – С. 21–25.
7. Бринар, В.В. Лабораторные методы в диагностике рассеянного склероза / В.В. Бринар, Ч.М. Позер // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2002. – Т. 102, № 1. – С. 7–14.
8. Брюхов, В.В. МРТ в диагностике рассеянного склероза / В.В. Брюхов, С.Н. Куликова, И.А. Кротенкова и др. // Медицинская визуализация. – 2014. - №2. – С.10-21.

9. Брюхов, В.В. Стандартизация МРТ-исследований при рассеянном склерозе / В.В. Брюхов, И.А. Кротенкова, С.Н. Морозова и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т.116, №10-2. – С.27-34.
10. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. – М.: Реал Тайм, 2011. – 520 с.
11. Делов, Р.А. Клинико–электрофизиологическая и молекулярно–генетическая характеристика течения ремиттирующего рассеянного склероза / Р.А. Делов, А.С. Рождественский, Е.А. Маркс и соавт. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т.113, № 10. – С. 55–59.
12. Дибривная, К.А. Феномен клинико–томографической диссоциации при рассеянном склерозе (обзор) / К.А. Дибривная, М.В. Мельников // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 2–2. – С. 59–62.
13. Ельчанинова, С.А. Прогностические нейробиохимические маркеры течения рассеянного склероза / С.А. Ельчанинова, И.В. Смагина // Неврологический журнал. – 2015. – Т.20, №2. – С. 27-31.
14. Ельчанинова, С.А. Связь фактора некроза опухоли α с развитием и особенностями течения рассеянного склероза / С.А. Ельчанинова, И.В. Смагина, О.М. Ночевная и соавт. // Неврол. журн. – 2012. – Т. 17, №6. – С. 25–27.
15. Загорская, Н.Н. Связь частоты обострений рассеянного склероза с аллельными вариантами гена IL18 / Н.Н. Загорская, Е.Г. Арефьева, А.В. Субботин и соавт. Медицина в Кузбассе. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 3–6.
16. Иллариошкин, С.Н. Жан–Мартен Шарко – основоположник современной клинической неврологии / С.Н. Иллариошкин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т.10, №4. – С. 67–74.
17. Ильвес, А.Г. Атрофия перешейка и корпуса мозолистого тела – независимый маркер тяжести и прогрессирования рассеянного склероза / А.Г. Ильвес, Л.Н. Прахова, Е.П. Магонов и др. // Лучевая диагностика и терапия. – 2016. – Т.7, №1. – С. 49-53.

18. Какуля, А.В. Ретроспективное наблюдение больных с ранним дебютом / А.В. Какуля, А.С. Рождественский, Е.В. Ханох и соавт. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 2–2. – С. 16–21.
19. Карнаух, В.Н. История изучения рассеянного склероза в дальневосточном регионе / В.Н. Карнаух // Амурский медицинский журнал. – 2015. – Т. 9, №1. – С. 24-31.
20. Коробко, Д.С. Достижения и перспективы исследований роли полиморфизмов генов цитокинов в патогенезе рассеянного склероза (обзор) / Д.С. Коробко, Н.А. Малкова // Бюллетень Сибирского отделения РАН. – 2013. – Т. 33, №2. – С. 99–108.
21. Коробко, Д.С. Связь полиморфизмов генов цитокинов со скоростью прогрессирования рассеянного склероза / Д.С. Коробко, Е.А. Кудрявцева, Н.А. Малкова и соавт. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, №2. – С. 2–15.
22. Кротенкова, И.А. Атрофия головного мозга и перфузионные изменения у пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом / И.А. Кротенкова, В.В. Брюхов, М.В. Кротенкова и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 8-2. – С.47-54.
23. Кротенкова, И.А. Атрофия центральной нервной системы при рассеянном склерозе: данные МРТ–морфометрии / И.А. Кротенкова, В.В. Брюхов, А.В. Переседова и соавт. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 10–2. – С. 50–56.
24. Лукьянёнок, П.И. Исторические аспекты магнитно–резонансной томографии в России / П.И. Лукьянёнок // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 2. – С. 59–67.
25. Малкова, Н.А. Рассеянный склероз в Западной Сибири: 20-летнее проспективное исследование в Новосибирске / Н.А. Малкова // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2006. - №3. – С. 11-16.
26. Палащенко, А.С. Исследование ассоциации полиморфизмов TNF-а (rs1800629, rs361525), TNFRSF1A (rs4149584), CD40 (rs6074022, rs11086998) с те-

чением рассеянного склероза / А.С. Палащенко, И.В. Смагина, С.А. Ельчанинова // Практическая медицина. – 2018. - №10. – С.64-69.

27. Пирадов, М.А. Аутоиммунные заболевания нервной системы: состояние проблемы и перспективы / М.А. Пирадов, Н.А. Супонева // Вестник Российской академии наук. – 2015. – Т.70, №2. – С.183-187.

28. Прахова, Л.Н. Атрофия коры головного мозга при рассеянном склерозе / Л.Н. Прахова, А.Г. Ильвес, Е.П. Магонов и соавт. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, №10–2. – С. 43–49.

29. Сиверцева, С.А. Рассеянный склероз у коренных жителей Ямала / С.А. Сиверцева, Н.С. Кандава, М.Н. Журавлев и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т.110, №1. – С. 97-99.

30. Сиверцева, С.А. Эпидемиология рассеянного склероза в Тюменской области / С.А. Сиверцева, М.Н. Журавлев, С.А. Муравьев и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2006. - №3. – С. 22-25.

31. Сеницын, В.Е. Магнитно–резонансная томография в новом столетии / В.Е. Сеницын, С.К. Терновой // Радиология – практика. – 2005. – №4. – С.23–29.

32. Скрипченко, Е.Ю. Генетические аспекты рассеянного склероза / Е.Ю. Скрипченко, А.В. Суровцева, Н.В. Скрипченко и др. // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2017. - №1 (51). – С. 12-17.

33. Смагина, И.В. Биохимические маркеры течения рассеянного склероза / И.В. Смагина, С.А. Ельчанинова // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: биология, клиническая медицина. – 2015. – Т.13, №1. – С. 49-51.

34. Соколова, Е.А. Генетика рассеянного склероза сегодня / Е.А. Соколова, У.А. Боярских, Ю.С. Аульчегко и соавт. // Успехи современной биологии. – 2015. – Т. 135, № 4. – С. 355–369.

35. Соловьева, А.С. Генетический контроль иммунного ответа / А.С. Соловьева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. - №54. – С.130-136.

36. Столяров, И.Д. Атрофия головного мозга и эффективность препаратов патогенетической терапии при рассеянном склерозе / И.Д. Столяров, А.М. Петров, М.В. Вотинцева // Нервные болезни. – 2017. – № 4. – С. 10–15.
37. Столяров, И.Д. Роль солнечной и геомагнитной активности в этиологии рассеянного склероза: обзор данных литературы и перспективы исследования / И.Д. Столяров, З.А. Гончарова, Г.Г. Шкильнюк и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, №2–2. – С. 5–13.
38. Топчиева, Л.В. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов (TNF, IL6) и их рецепторов (TNFRSF1A, TNFRSF1B, IL6R) и неалкогольная жировая болезнь печени / Л.В. Топчиева, И.В. Курбатова, О.П. Дуданова и соавт. // Труды Карельского научного центра РАН. – 2017. – № 5. – С. 3–22.
39. Тотолян, Н.А. Возможности методов магнитно–резонансной визуализации в диагностике рассеянного склероза / Н.А. Тотолян, Т.Н. Трофимова, А.А. Скоромец и соавт. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2002. – Т. 102, № 2. – С. 32–41.
40. Трофимова, Т.Н. Лучевая диагностика рассеянного склероза / Т.Н. Трофимова, А.Н. Тотолян, А.В. Пахомов. – СПб.: Элби–СПб., 2010. – 125 с.
41. Фаворова, О.О. Полногеномный поиск ассоциаций как метод анализа генетической архитектуры полигенных заболеваний (на примере рассеянного склероза) / О.О. Фаворова, В.В. Башинская, О.Г. Кулакова и др. // Молекулярная биология. – 2014. – Т.48, №4. – С.573-586.
42. Фаворова, О.О. Рассеянный склероз как полигенное заболевание: современное состояние проблемы / О.О. Фаворова, О.Г. Кулакова, А.Н. Бойко // Генетика. – 2010. – Т. 46, №3. – С. 302–313.
43. Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз / Т. Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – 2–е изд. – М.: МЕДпресс–информ, 2010. – С. 86-97.
44. Якушенко, Е.В. Интерлейкин–18 и его роль в иммунном ответе / Е.В. Якушенко, Ю.А. Лопатникова, С.В. Сенников // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, №4. – С. 355–364.

45. Artemiadis, A. Structural MRI correlates of cognitive function in multiple sclerosis: Электронный ресурс / A. Artemiadis, M.C. Anagnostouli, I.G. Zalonis et al. *Mult scler relat disord.* – 2018. – Vol. 21. – P. 1–8. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.02.003>. – Загл. с экрана.
46. Aylward, E.H. Bicaudate ratio as a measure of caudate volume on MR images / E.H. Aylward, J. Schwartz, S. Machlin et al. // *Am. J. neuroradiol.* – 1991. – Vol.12, № 6. –P. 1217–1222.
47. Bahlo, M. Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20: Электронный ресурс / M. Bahlo, D.R. Booth, S.A. Broadley et al. // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41, №7. – P. 824–828. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1038/ng.396>. – Загл. с экрана.
48. Balasingam, V. Reactive astrogliosis in the neonatal mouse brain and its modulation by cytokines/ V. Balasingam, T. Tejada-Berges, E. Wright et al. // *J. neurosci.* – 1994. –Vol. 14, №2. – P. 846–856.
49. Van, M. Linkage disequilibrium screening for multiple sclerosis implicates JAG1 and POU2AF1 as susceptibility genes in Europeans: Электронный ресурс / M. Van, D. Booth, R. Heard et al. // *J. neuroimmunol.* – 2006. – Vol. 179, №1–2. – P. 108–116. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.06.003>. – Загл. с экрана.
50. Baranzini, S.E. The genetics of multiple sclerosis: from 0 to 200 in 50 years: Электронный ресурс / S.E. Baranzini, J.R. Oksenberg // *Trends Genet.* – 2017. – Vol.33, №12. – P.960-970. Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.09.004>. – Загл. с экрана.
51. Barkhof, F. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials: Электронный ресурс / F. Barkhof, P.A. Calabresi, D.H. Miller et al. // *Nat. Rev. neurol.* – 2009. – Vol. 5, №5. – P. 256–266. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.41>. – Загл. с экрана.
52. Barkhof, F. MRI in multiple sclerosis: correlation with Expanded Disability Status Scale (EDSS): Электронный ресурс / F. Barkhof // *Mult scler.* – 1999. – Vol.

5, №4. – P. 283–286. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1177/135245859900500415>.
– Загл. с экрана.

53. Barkhof, F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited / F. Barkhof // *Curr. Opin. Neurol.* – 2002. – Vol. 15, №3. – P. 239-245.

54. Bermel, R.A. Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis / R.A. Bermel, R. Bakshi, C. Tjoa et al. // *Arch. neurol.* – 2002. – Vol. 59, №2. – P. 275–280.

55. Bielekova, B. Development of biomarkers in multiple sclerosis: Электронный ресурс / B. Bielekova, R. Martin // *Brain.* – 2004. – Vol. 127, №7. – P. 1463–1478. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1093/brain/awh176>. – Загл. с экрана.

56. Boiko, A. Early onset multiple sclerosis: A longitudinal study/ A. Boiko, G. Vorobeychik, D. Paty et al. // *Neurology.* – 2002. – Vol.59, №7. – P. 1006–1010.

57. Vomprezzi, R. New approaches to investigating heterogeneity in complex traits / R. Vomprezzi, P.E. Kovanen, R. Martin // *J med genet.* – 2003. – Vol. 40, №8. – P. 553–559.

58. Boon, L. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) using a chimeric antagonist monoclonal antibody against human CD40 is associated with altered B cell responses / L.Boon, H.P. Brok, J. Bauer et al. // *J immunol.* – 2001. – Vol.167, №5. – P. 2942–2949.

59. Boyko, A. Epidemiology of MS in Russia, a historical review: Электронный ресурс / A. Boyko, N. Smirnova, S. Petrov et al. // *Mult. Scler. & Demyelinating Dis.* – 2016. –Vol. 1. – P. 13. Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s40893-016-0016-9>. – Загл. с экрана.

60. Carswell, R. Pathological anatomy: Illustrations of the Elementary Forms of Disease / R. Carswell. – London: Longman, 1838.

61. Chabas, D. Pediatric multiple sclerosis/ D. Chabas, J. Strober, E. Waubant // *Curr neurol neurosci rep.* – 2008. – Vol. 8, №5. – P. 434–441.

62. Compston, A. Making progress on the natural history of multiple sclerosis: Электронный ресурс / A. Compston // *Brain.*– 2006. – Vol. 129, pt. 3. – P. 561–563. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1093/brain/awl034>. – Загл. с экрана.

63. De Silvestri, A. The Involvement of HLA Class II Alleles in Multiple Sclerosis: A Systematic Review with Meta-analysis: Электронный ресурс/ A. De Silvestri, C. Capittini, G. Mallucci et al. // *Disease Markers*. – 2019. – P. 1- 7. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1155/2019/1409069>. - Загл. с экрана.
64. De Stefano, N. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes: Электронный ресурс / N. De Stefano, A. Giorgio, M. Battaglini et al. // *Neurology*. – 2010. – Vol.74, №23. - P. 868-876. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181e24136>. – Загл. с экрана.
65. Denfeld, R.W. CD40 is functionally expressed on human keratinocytes: Электронный ресурс / R.W. Denfeld, D. Hollenbaugh, A. Fehrenbach et al. // *Eur. J. Immunol.* – 1996. – Vol.26, №10. – P. 2329–2334. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/eji.1830261009>. – Загл. с экрана.
66. Dinarello, C.A. IL–18: A TH1–inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL–1 family / C.A. Dinarello // *J. allergy clin. immunol.* – 1999. – Vol.103, №1, pt. 1. – P. 11–24.
67. Ebers, G.C. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis: Электронный ресурс / G.C. Ebers, A.D. Sadovnick, N.J. Risch // *Nature*. – 1995. – Vol. 377, №6545. – P. 150–151. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1038/377150a0>. – Загл. с экрана.
68. Farral, M. Mapping genetic susceptibility to multiple sclerosis/ M. Farral // *Lancet*. – 1996. – Vol. 348, № 9043. – P.1674–1675.
69. Feigin, V.L. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015: Электронный ресурс / V.L. Feigin, A.A. Abajobir, K.H. Abate et al. // *Lancet neurol.* – 2017. – Vol. 16, №11. – P. 877–897. – Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30299-5). – Загл. с экрана.
70. Filippi, M. Triple dose of gadolinium–DTPA and delay MRI in patients with benign multiple sclerosis / M. Filippi, R. Capra, A. Campi et al. // *J. neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 60, №5. – P. 526–530.

71. Firth, D. The Case of Augustus D'Este (1794–1848): The First Account of Disseminated Sclerosis / D. Firth // *Proceedings royal society med.* – 1948. – Vol.34, №7. – P. 381–384.
72. Fisher, E. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study: Электронный ресурс / E. Fisher, J.C. Lee, K. Nakamura et al. // *Ann. neurol.* – 2008. – Vol. 64, №3. – P. 255–265. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/ana.21436>. – Загл. с экрана.
73. Fisniku, L.K. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis: Электронный ресурс / L.K. Fisniku, D.T. Chard, J.S. Jackson et al. // *Ann. neurol.* – 2008. – Vol. 64, №3. – P. 247–54. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/ana.21423>. – Загл. с экрана.
74. Fragoso, J.M. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune diseases (AIDs): molecular biology and genetics/ J.M. Fragoso, G. Vargas Alarcón, S. Jiménez Morales et al. // *Gac. Med. Mex.* – 2014. – Vol. 150, №4. – P. 334–344.
75. Franciotta, D. Caspase-1 levels in biological fluids from patients with multiple sclerosis and from patients with other neurological and non-neurological diseases / D. Franciotta, G. Martino, E. Zardini et al. // *Eur. cytokine netw.* – 2002. – Vol. 13, №1. – P. 99–103.
76. Friese, M.A. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis: Электронный ресурс / M.A. Friese, B. Schattling, L. Fugger // *Nat rev neurol.* – 2014. – Vol. 10, №4. – P. 225–238. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.37>. – Загл. с экрана.
77. Fu, L. Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis / L. Fu, P.M. Matthews, N. De Stefano et al. // *Brain.* – 1998. – Vol. 121, pt. 1. – P. 103–113.
78. Fugger, L. From genes to function: the next challenge to understanding multiple sclerosis: Электронный ресурс / L. Fugger, M.A. Friese, J.I. Bell // *Nat rev immunol.* – 2009. – Vol. 9, №6. – P. 408–417. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1038/nri2554>. – Загл. с экрана.

79. Gafson, A. The diagnostic criteria for multiple sclerosis: From Charcot to McDonald: Электронный ресурс / A. Gafson, G. Giovannoni, C.H. Hawkes // *Mult. Scler. Relat. Disord.* – 2012. – Vol. 1, №1. – P.9–14. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2011.08.002>. – Загл. с экрана.

80. George, M.F. Multiple sclerosis risk loci and disease severity in 7,125 individuals from 10 studies: Электронный ресурс / M.F. George, F.B.S. Briggs, X. Shao et al. // *Neurol Genet.* – 2016. – Vol.2, №4. – P. e87. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1212/nxg.0000000000000087>. – Загл. с экрана.

81. Giedraitis, V. Cloning and mutation analysis of the human IL–18 promoter: a possible role of polymorphisms in expression regulation / V. Giedraitis, B. He, W.X. Huang et al. // *J. Neuroimmunol.* – 2001. – Vol.112, №1–2. – P. 146–152.

82. Gitto, L. Living with Multiple Sclerosis in Europe: Pharmacological Treatments, Cost of Illness, and Health–Related Quality of Life Across Countries / L. Gitto // *Multiple Sclerosis: Perspectives Treatment Pathogenesis* /Ed. by I.S. Zagon, P.J. McLaughlin. – Brisbane (AU): Codon Publications, 2017. – Ch. 2. – P. 17-37.

83. Gomes Mda, M. Jean–Martin Charcot, father of modern neurology: an homage 120 years after his death: Электронный ресурс / Mda M. Gomes, E. Engelhardt // *Arq neuropsiquiatr.* – 2013. – Vol. 71, №10. – P. 815–817. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1590/0004–282x20130128>. – Загл. с экрана.

84. Goodin, D.S. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis: Электронный ресурс /D.S. Goodin // *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* – 2014. – Vol.122. – P. 231-266. Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-52001-2.00010-8>. – Загл. с экрана.

85. Granberg, T. Radiologically isolated syndrome—incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review: Электронный ресурс / T. Granberg, J. Martola, M. Kristoffersen-Wiberg et al. // *Mult. Scler.* – 2013. – Vol. 19, №3. – P. 271–280. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1177/1352458512451943>. – Загл. с экрана.

86. Grewal, I.S. Requirement for CD40 ligand in costimulation induction, T cell activation, and experimental allergic encephalomyelitis / I.S. Grewal, H.G. Foellmer, K.D. Grewal et al. // *Science*. – 1996. – Vol. 273, №5283. – P. 1864–1867.
87. Grossman, R.I. Perspectives on multiple sclerosis / R.I. Grossman, J.C. McGowan // *AJNR*. – 1998. – Vol. 19, №7. – P. 1251–1265.
88. Gutcher, I. Interleukin 18-independent engagement of interleukin 18 receptor-alpha is required for autoimmune inflammation: Электронный ресурс / I. Gutcher, E. Urich, K. Wolter et al. // *Nat. Immunol.* – 2006. – Vol. 7, №9. – P. 946–953. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1038/ni1377>. – Загл. с экрана.
89. Hafler, D.A. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genome-wide study/ D.A. Hafler, A. Compston, S. Sawcer et al. // *New Engl j med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 851–862.
90. Hart, B. A. Preclinical assessment of therapeutic antibodies against human CD40 and human interleukin-12/23p40 in a nonhuman primate model of multiple sclerosis: Электронный ресурс / B.A. Hart, R.Q. Hintzen, J.D. Laman // *Neurodegener dis.* – 2008. – Vol. 5, №1. – P. 38–52. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1159/000109937>. – Загл. с экрана.
91. Hashimoto, W. Natural killer, but not natural killer T, cells play a necessary role in the promotion of an innate antitumor response induced by IL-18: Электронный ресурс / W. Hashimoto, F. Tanaka, P.D. Robbins et al. // *Int. J. Cancer.* – 2003. – Vol.103, №3. – P. 508–513. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/ijc.10844>. – Загл. с экрана.
92. He, J. Enhancing Patterns in multiple sclerosis: evolution and persistence / J. He, R.I. Grossman, Y. Ge et al. // *Am j neuroradiol.* – 2001. – Vol. 22, №4. – P. 664–669.
93. Hedstrom, A.K. The interaction between smoking and HLA genes in multiple sclerosis: replication and refinement: Электронный ресурс / A.K. Hedstrom, M. Katsoulis, O. Hossjer et al. // *Eur. J. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 32, №10. – P.909-919. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0250-2>. – Загл. с экрана.

94. Hollenbach, J.A. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis: Электронный ресурс / J.A. Hollenbach, R. Bove, G. Kirkish et al. // *Ann. Neurol.* – 2019. – Vol.85, №5. – P. 653-666. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/ana.25463>. – Загл. с экрана.

95. Howard, J. Epidemiology of Multiple Sclerosis: Электронный ресурс / J. Howard, S. Trevick, D.S. Younger // *Neurol clin.* – 2016. – Vol. 34, №4. – P. 919–939. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.016>. – Загл. с экрана.

96. Huang, W.X. Increased expression of caspase–1 and interleukin–18 in peripheral blood mononuclear cells in patients with multiple sclerosis: Электронный ресурс / W.X. Huang, P. Huang, J. Hillert // *Mult scler.* – 2004. – Vol.10, №5. – P. 482–487. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1191/1352458504ms1071oa>. – Загл. с экрана.

97. Huber, S.J. Magnetic resonance imaging and clinical correlations in multiple sclerosis / S.J. Huber, G.W. Paulson, D. Chakeres et al. // *J. Neurol. Sci.* – 1988. – Vol. 86, №1. – P. 1–12.

98. Hunter, S.F. Overview and diagnosis of multiple sclerosis/ S.F. Hunter// *Am j manag care.* – 2016. – Vol. 22, suppl. 6. – P. 141–150.

99. Ingle, G.T. Primary progressive multiple sclerosis: a 5–year clinical and MR study: Электронный ресурс / G.T. Ingle, V.L. Stevenson, D.H. Miller et al. // *Brain.* – 2003. – Vol.126, pt. 11. – P. 2528–2536. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1093/brain/awg261>. – Загл. с экрана.

100. Isobe, N. Association of HLA Genetic Risk Burden With Disease Phenotypes in Multiple Sclerosis: Электронный ресурс / N. Isobe, A. Keshavan, P.A. Gourraud et al. // *JAMA Neurol.* – 2016. – Vol.73, №7: P.795-802. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0980> . – Загл. с экрана.

101. Isobe, N. HLA genetic risk burden in multiple sclerosis: Электронный ресурс / N. Isobe, J.R. Oksenberg, R.G. Henry // *JAMA Neurol.* – 2016. – Vol.73, №12. – P. 1501-1502. Режим доступа: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.4326>. – Загл. с экрана.

102. Jackson, J.A. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: results in 32 cases/ J.A. Jackson, D.R. Leake, N.J. Schneiders et al. // *Am j neuroradiol.* – 1985. – Vol. 6, №2. – P. 171–176.

103. Jacobs, L. Correlations of nuclear magnetic resonance imaging, computerised tomography, and clinical profiles in multiple sclerosis / L. Jacobs, W.R. Kinkel, I. Polachini et al. // *Neurology.* – 1986. – Vol. 36, №1. – P. 27–34.

104. Kalina, U. Genomic organization and regulation of the human interleukin–18 gene / U. Kalina, K. Ballas, N. Koyama et al. // *Scand j immunol.* – 2000. – Vol. 52, № 6. – P. 525–530.

105. Karakas, C.S. Interleukin 18 gene polymorphism is a risk factor for multiple sclerosis: Электронный ресурс / C.S. Karakas, Z.S. Oz, A. Dursun et al. // *Mol. Biol. Rep.* – 2014. – Vol. 41, №3. – P. 1653–1658. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s11033-013-3013-5>. – Загл. с экрана.

106. Karni, A. IL–18 is linked to raised IFN–gamma in multiple sclerosis and is induced by activated CD4(+) T cells via CD40–CD40 ligand interactions / A. Karni, D.N. Koldzic, P. Bharanidharan et al. // *J neuroimmunol.* – 2002. – Vol.125, №1–2. – P.134–140.

107. Koziol, J.A. Predictive value of lesions for relapses in relapsing–remitting multiple sclerosis / J.A. Koziol, S. Wagner, D.F. Sobel et al. // *Am. J. Neuroradiol.* – 2001. – Vol. 22, №2. – P. 284–291.

108. Kurtzke, J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)/ J. Kurtzke // *Neurology.* – 1983. – Vol. 33, №11. – P. 1444–1452.

109. Lee K.H. Magnetic resonance imaging of the head in the diagnosis of multiple sclerosis: a prospective 2–year follow–up with comparison of clinical evaluation, evoked potential, oligoclonal banding, and CT / K.H. Lee, S.A. Hashimoto, J.P. Hooge et al. // *Neurology.* – 1991. – Vol. 41, №5. – P. 657–660.

110. Liguori, M. HLA (A-B-C and -DRB1) alleles and brain MRI changes in multiple sclerosis: a longitudinal study: Электронный ресурс / M. Liguori, B.C. Healy, B.I.

Glanz et al. // *Genes Immun.* – 2011. – Vol.12, №3. – P. 183-190. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1038/gene.2010.58>. – Загл. с экрана.

111. Losseff, N.A. Progressive cerebral atrophy in multiple sclerosis: a serial MRI study/ N.A. Losseff, L. Wang, H.M. Lai et al. // *Brain.* – 1996. – Vol. 119, pt. 6. – P. 2009–2019.

112. Losy, J. IL-18 in patients with multiple sclerosis/ J. Losy, A. Niezgodna // *Acta Neurol. Scand.* – 2001. – Vol 104, №3. – P. 171–173.

113. Lutz, T. Central Atrophy Early in Multiple Sclerosis: Third Ventricle Volumetry versus Planimetry: Электронный ресурс / T. Lutz, B. Bellenberg, R. Schneider et al. // *J. Neuroimag.* – 2017. – Vol. 27, №3. – P. 348–354. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1111/jon.12410>. – Загл. с экрана.

114. Makhani, N. MS incidence and prevalence in Africa, Asia, Australia and New Zealand: A systematic review: Электронный ресурс / N. Makhani, S.A. Morrow, J. Fisk et al. // *Mult. Scler. Relat. Disord.* – 2014. – Vol. 3, №1. – P. 48–60. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2013.06.015>. – Загл. с экрана.

115. Marasescu, R. Impairment of visuospatial/visuoconstructional skills in multiple sclerosis patients: the correlation with regional lesion load and subcortical atrophy: Электронный ресурс / R. Marasescu, M. Cerezo Garcia, Y. Aladro Benito // *Neurologia.* – 2016. – Vol. 31, №3. – P.169-175. Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.06.003> - Загл. с экрана.

116. McDonald, W.I. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis/ W.I. McDonald, A. Compston, G. Edan et al. // *Ann. Neurol.* – 2001. – Vol.50, №1. – P. 121–127.

117. McKenzie, W. A Practical Treatise on Diseases of the Eye / W. McKenzie. – 2nd ed. – London: Longman, 1840. – 979 p.

118. Miller, D.H. Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis/ D.H. Miller, P. Rudge, G. Johnson et al. // *Brain.* – 1988. – 111, pt. 4. – P. 927–939.

119. Miller, D.H. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis/ D.H. Miller, R.I. Grossman, S.C. Reingold et al. // *Brain*. – 1998. – №121, pt. 1. – P 3–24.

120. Moeller, T.B. Normal findings in CT and MRI / T.B. Moeller, E. Reif. – Stuttgart, New York: Thieme, 2000. – 538 p.

121. Morissey, S.P. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5–year follow–up study / S.P. Morissey, D.H. Miller, B.E. Kendall et al. // *Brain*. 1993. – Vol. 116, pt. 1. – P. 115–146.

122. Mostert, J.P. Relationship between the extent of T2 lesions and the onset of secondary progression in multiple sclerosis: Электронный ресурс / J.P. Mostert, J.C. de Groot, G.S. Ramsaransing et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2007. – Vol.14, №11. – P. 1210–1215. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01915.x>. – Загл. с экрана.

123. Müller, M. Third ventricular enlargement in early stages of multiple sclerosis is a predictor of motor and neuropsychological deficits: a cross–sectional study: Электронный ресурс / M. Müller, R. Esser, K. Kötter et al. // *BMJ Open*. – 2013. – Vol. 3, №9. – e003582. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003582>. – Загл. с экрана.

124. Murray, T.J. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease: Электронный ресурс / T.J. Murray // *J neurol sci.* – 2009. – Vol. 1, №277, suppl 1. – P. 3–8. – Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(09\)70003-6](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(09)70003-6). – Загл. с экрана.

125. Nakanishi, K. Interleukin–18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu / K. Nakanishi, T. Yoshimoto, H. Tsutsui et al. // *Cytokine growth factor rev.* – 2001. – Vol. 12, №1. – P. 53–72.

126. Nicoletti, F. Increased serum levels of interleukin–18 in patients with multiple sclerosis / F. Nicoletti, R. Di Marco, K. Mangano et al. // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57, №2. – P. 342–344.

127. Nolan, K.F. The human interleukin 18 gene IL18 maps to 11q22.2–q22.3, closely linked to the DRD2 gene locus and distinct from mapped IDDM loci: Электронный ресурс / K.F. Nolan, D.R. Greaves, H. Waldmann // *Genomics*. – 1998. – Vol.51, №1. – P. 161–163. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1006/geno.1998.5336>. – Загл. с экрана.

128. Okamura, H. A novel costimulatory factor for gamma interferon induction found in the livers of mice causes endotoxic shock / H. Okamura, K. Nagata, T. Komatsu et al. // *Infect immun.* – 1995. – Vol.63, №10. – P. 3966–3972.

129. Okuda, D.T. Genotype-Phenotype correlations in multiple sclerosis: HLA genes influence disease severity inferred by 1HMR spectroscopy and MRI measures: Электронный ресурс / D.T. Okuda, R. Srinivasan, J.R. Oksenberg et al. // *Brain*. – 2009. – Vol.132, Pt 1. – P. 250 -259. Режим доступа: <https://doi.org/10.1093/brain/awn301>. – Загл. с экрана.

130. Okuda, D.T. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome: Электронный ресурс / D.T. Okuda, E.M. Mowry, A. Beheshtian et al. // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72, №14. – P. 1284. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a>. – Загл. с экрана.

131. Patsopoulos, N.A. Genetic and gene expression signatures in multiple sclerosis: Электронный ресурс/ N.A. Patsopoulos, P.L. De Jager// *Multiple Sclerosis Journal*. – 2020. – P. 1-6. Режим доступа: <https://doi.org/10.1177/1352458519898332>. – Загл. с экрана.

132. Patsopoulos, N.A. Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects: Электронный ресурс / N.A. Patsopoulos, L.F. Barcellos, R.Q. Hintzen et al. / *PLoS Genet.* – 2013. – Vol. 11, №9. - e1003926. Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003926>. – Загл. с экрана.

133. Pearce, J.M.S. Historical Descriptions of Multiple Sclerosis: Электронный ресурс / J.M.S. Pearce // *Eur neurol.* – 2005. – Vol. 54, №1. – P.49–53. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1159/000087387>. – Загл. с экрана.

134. Pennica, D. Human tumor necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin / D. Pennica, G.E. Nedwin, J.S. Hayflick et al. // *Nature*. – 1984. – Vol. 312, №5996. – P. 724–729.

135. Pittock, S.J. Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study/ S.J. Pittock, W.T. Mayr, R.L. McClelland et al. // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62, №1. – P. 51–59.

136. Poser, C.M. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols: Электронный ресурс / C.M. Poser, D.W. Paty, L. Scheinberg, et al. *Ann. Neurol.* – 1983. – Vol. 13, №3. – P. 227–231. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/ana.410130302>. – Загл. с экрана.

137. Pugliatti, M. The worldwide prevalence of multiple sclerosis / M. Pugliatti, S. Sotgiu, G. Rosati // *Clin neurol neurosurg.* – 2002. – Vol. 104, №3. – P. 182–191.

138. Rahmanian, M. Tumor Necrosis Factor-Alpha Polymorphism and Susceptibility to Multiple Sclerosis in the Iranian Population: Электронный ресурс / M. Rahmanian, M. Kargar // *Iran red crescent med j.* – 2015. – Vol.17, №1. – e18247. – Режим доступа: <https://doi.org/10.5812/ircmj.18247>. – Загл. с экрана.

139. Reich, D.S. Multiple Sclerosis/ D.S. Reich, C.F. Lucchinetti, P.A. Calabresi: Электронный ресурс // *New Engl j med.* – 2018. – Vol. 378, №2. – P. 169–180. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1056/nejmra1401483>. – Загл. с экрана.

140. Ristic, S. Tumor necrosis factor-alfa –308 gene polymorphism in Croatian and Slovenian multiple sclerosis patients: Электронный ресурс / S. Ristic, L. Lovrecić, N. Starcević-Cizmarević et al. // *Eur. Neurol.* – 2007. – Vol.57, №4. – P. 203–207. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1159/000099159>. – Загл. с экрана.

141. Robertson, N.P. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis / N.P. Robertson, M. Fraser, J. Deans et al. // *Brain.* – 1996. – Vol. 119, pt. 2. – P. 449–455.

142. Roosendaal, S.D. Imaging Phenotypes in Multiple Sclerosis: Электронный ресурс /S.D. Roosendaal, F. Barkhof // *Neuroimaging Clin N Am.* – 2015. – Vol.25, №1. – P. 83-96. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.nic.2014.09.008>. – Загл. с экрана.

143. Rovaris, M. The role of non-conventional MR techniques to study multiple sclerosis patients / M. Rovaris, G. Comi, M. Filippi // *J neurol science*. – 2001. – Vol. 186, suppl. 1. – P. 3–9.

144. Sadovnick, A.D. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. The Canadian Collaborative Study Group / A.D. Sadovnick, G.C. Ebers, D.A. Dyment et al. // *Lancet*. – 1996. – Vol. 347, № 9017. – P. 1728–1730.

145. Sawcer, S. Multiple sclerosis genetics: Электронный ресурс / S. Sawcer, R.J. Franklin, M. Ban // *Lancet Neurol*. – 2014. – Vol. 13, №7. – P. 700–709. – Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70041-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70041-9). – Загл. с экрана.

146. Sawcer, S. The genetic aspects of multiple sclerosis: Электронный ресурс / S. Sawcer // *Ann. Indian Acad. Neurol*. – 2009. – Vol.12, №4. – P. 206–214. – Режим доступа: <https://doi.org/10.4103/0972-2327.58272>

147. Sawser, S. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis: Электронный ресурс / S. Sawser, G. Hellenthal, M. Pirinen et al. // *Nature*. – 2011. – Vol.7359, №476. – P.214–219. Режим доступа: <https://doi.org/10.1038/nature10251>. – Загл. с экрана.

148. Schirmer, L. Neuronal vulnerability and multilineage diversity in multiple sclerosis: Электронный ресурс/ L. Schirmer, D. Velmeshev, S. Holmqvist et al. // *Nature*. – 2019. – Vol. 573, №7772. – P. 75-82. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1404-z>. - Загл. с экрана.

149. Schumacher, G.A. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis / G.A. Schumacher, G. Beebe, R.F. Kibler et al. // *Ann. N Y Acad. Sciences*. – 1965. – № 122. –P. 552–568.

150. Sedimbi, S.K. IL-18 in inflammatory and autoimmune disease: Электронный ресурс / S.K. Sedimbi, T. Hägglöf, M.C. Karlsson // *Cell mol life sci*. – 2013. – Vol.70, №24. – P. 4795–4808. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1425-y>. – Загл. с экрана.

151. Simon, J.H. A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG) / J.H. Simon, L.D. Jacobs, M.K. Campion et al. // *Neurology*. – 1999. – Vol. 53, №1. – P. 139–148.

152. Sobocki, P. Estimation of the cost of MS in Europe: extrapolations from a multinational cost study: Электронный ресурс / P. Sobocki, M. Pugliatti, K. Lauer et al. // *Mult. scler.* – 2007. – Vol.13, №8. – P. 1054–1064. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1177/1352458507077941>. – Загл. с экрана.

153. Sokolova, E.A. Association of SNPs of CD40 Gene with Multiple Sclerosis in Russians: Электронный ресурс / E.A. Sokolova, N.A. Malkova, D.S. Korobko et al. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 22, № 8. – P. e61032. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061032>. – Загл. с экрана.

154. Svejgaard, A. The immunogenetics of multiple sclerosis: Электронный ресурс / A. Svejgaard // *Immunogenetics*. – 2008. – Vol. 60, №6. – P. 275–286. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s00251-008-0295-1>. – Загл. с экрана.

155. Toubi, E. The role of CD40–CD154 interactions in autoimmunity and the benefit of disrupting this pathway: Электронный ресурс / E. Toubi, Y. Shoenfeld // *Autoimmunity*. – 2004. – Vol.37, №6–7. – P. 457–464. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1080/08916930400002386>. – Загл. с экрана.

156. Yeh, E.A. Pediatric multiple sclerosis: Электронный ресурс / E.A. Yeh, T. Chitnis, L. Krupp et al. US Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers of Excellence // *Nat rev neurol*. – 2009. – Vol.5, №11. – P. 621–631. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.158>. – Загл. с экрана.

157. Young, I.R. Nuclear magnetic resonance imaging in multiple sclerosis/ I.R. Young, A.S. Hall, Pallis C.A. et al. // *Lancet*. – 1981. – Vol. 2, № 8255. – P. 1063–1066.

158. Zivadinov, R. HLA-DRB1*1501, -DQB1*0301, -DQB1*0302, -DQB1*0602, and -DQB1*0603 alleles are associated with more severe disease outcome on MRI in patients with multiple sclerosis: Электронный ресурс / R. Zivadinov, L. Уха, A. Bratina et al. // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2007. – Vol. 79. - P. 521-535. Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(07\)79023-2](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(07)79023-2). – Загл. с экрана.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица 27. – Список пациентов, включенных в исследование

№ п/п	ФИО	№ карты	№ п/п	ФИО	№ карты
1	2	3	4	5	6
1	А-ва О.А.	6045-16	23	К-их Д.С.	10490-16
2	Б-ов А.А.	11387-17	24	Ш-ва Н.А.	5163-15
3	Л-ва О.В.	11353-17	25	П-ва Т.Ж.	6554-16
4	М-ко Ю.А.	4628-15	26	П-ик О.В.	4586-16
5	П-ев Д.В.	8816-16	27	Ч-ыш С.Е.	6155-16
6	Е-ко М.В.	7837-16	28	С-ва О.А.	7993-16
7	А-ов В.В.	11334-17	29	С-ва Ю.А.	6234-16
8	Г-ко З.В.	8504-16	30	У-на О.Д.	10176-16
9	Е-на С.А.	10174-16	31	Е-ов С.А.	5877-16
10	К-на Р.М.	5865-16	32	Ж-ун А.В.	8422-16
11	К-на Т.А.	8113-16	33	И-ов Е.С.	5197-15
12	К-ко В.А.	8103-16	34	Т-ва О.Б.	9424-16
13	Г-ев А.З.	8523-16	35	Г-ва Ю.В.	6284-16
14	К-ов Д.С.	8419-16	36	И-ва О.В.	6136-16
15	К-на Е.А.	10371-16	37	Ф-ев А.Б.	11243-16
16	Н-на О.А.	8759-16	38	С-ук Е.М.	6225-16
17	С-нс В.П.	8023-16	39	К-ва Н.В.	6170-16
18	Т-на Е.А.	9990-16	40	А-ва Н.В.	10488-16
19	Б-на А.А.	8042-16	41	П-ая О.В.	11212-16
20	Б-ая Н.Я.	5965-16	42	М-ва Н.В.	11187-16
21	А-ко В.Ю.	6040-16	43	Г-их К.Г.	11165-16
22	К-ая Т.Н.	8264-16	44	В-яд Е.В.	11148-16

1	2	3	4	5	6
45	Г-ая М.В.	9446-16	71	В-иц Г.Н.	11149-16
46	Ч-на Ю.А.	8017-16	72	Т-ко С.А.	8064-16
47	А-ва О.А.	11315-17	73	Х-ва В.И.	6789-16
48	Ш-эр И.В.	10451-16	74	С-ов А.Н.	9827-16
49	П-ва О.С.	5851-16	75	Г-на И.А.	11319-17
50	Б-ва Ю.А.	7971-16	76	Д-ок Т.Г.	6691-16
51	С-ин О.Н.	8220-16	77	Д-ва Ю.В.	10893-16
52	М-ко М.А.	5317-15	78	Р-ов И.М.	8732-16
53	Ш-ко А.С.	10564-16	79	М-ов С.В.	9426-16
54	Б-ьц В.И.	7999-16	80	Ж-ва А.И.	10977-16
55	С-ая А.В.	10751-16	81	З-ин В.А.	8021-16
56	М-ва Л.Е.	10789-16	82	И-ая И.А.	6800-16
57	Х-ва Е.С.	10982-16	83	И-на Е.А.	6016-16
58	С-на О.А.	11151-16	84	У-ва Е.В.	10456-16
59	П-ва И.В.	7817-16	85	К-ва М.А.	6154-16
60	Т-ко С.А.	8064-16	86	З-ов Д.В.	10620-16
61	С-ов А.Ю.	6201-16	87	Л-на Е.А.	10267-16
62	М-ло И.Ю.	6013-16	88	Р-ий А.В.	11371-17
63	Ч-ва Ю.А.	8017-16	89	Р-оп И.М.	9440-16
64	П-ев Н.Ю.	5957-16	90	М-на И.В.	6376-16
65	К-на Т.В.	10028-16	91	К-ин В.А.	8261-16
66	О-ик Б.В.	10754-16	92	Д-ин С.Е.	9850-16
67	Ч-ва М.С.	5916-16	93	М-ко В.А.	9643-16
68	Т-ль С.В.	6158-16	94	Р-ко Г.Г.	9391-16
69	Б-ва Н.Г.	9833-16	95	Л-на О.П.	10548-16
70	В-ов А.В.	9445-16	96	Л-ко С.Л.	11176-16

1	2	3	4	5	6
97	К-ва О.В.	9851-16	123	С-на Н.С.	7802-16
98	М-ов А.Д.	11122-16	124	Т-ая Г.А.	6636-16
99	Н-на А.Ю.	9408-16	125	Т-нс Т.И.	10246-15
100	К-ко О.П.	8822-16	126	Ч-ов С.В.	4079-16
101	С-эр О.А.	10529-16	127	Э-е Е.М.	2902-16
102	М-ко И.С.	8267-16	128	Ш-ко Г.В.	4007-16
103	М-ов М.В.	9670-16	129	Т-ая Г.Н.	11128-16
104	С-на Л.В.	10836-16	130	Т-на М.Б.	8510-16
105	Ф-ва О.В.	9086-16	131	П-ов С.О.	10842-16
106	Ч-ка Д.И.	11311-17	132	Ш-на Г.Н.	3747-15
107	С-ич С.А.	8065-16	133	Я-ов К.Е.	3930-15
108	Ч-на И.Н.	4443-15	134	Б-ва О.И.	11388-16
109	Ч-ва И.Л.	11158-16	135	Ж-на М.Х.	10851-16
110	Р-на Л.А.	8098-16	136	Ш-ро Б.С.	контроль
111	С-на И.Г.	10838-16	137	Ш-ин И.В.	контроль
112	Ш-ва Т.В.	8325-16	138	М-ов В.С.	контроль
113	Ш-ак А.А.	11112-16	139	Л-ев Е.В.	контроль
114	Ч-ва Л.Е.	5913-16	140	К-ин Н.А.	контроль
115	П-на Н.Д.	10561-16	141	К-ин Н.И.	контроль
116	Н-ва О.С.	10917-16	142	Ш-ин В.В.	контроль
117	Л-на Е.А.	5922-16	143	В-ин Н.А.	контроль
118	В-ва Н.Д.	11117-16	144	У-ин Н.А.	контроль
119	К-ов В.С.	5875-16	145	М-ин И.К.	контроль
120	Л-ов А.В.	8299-16	146	К-ов В.А.	контроль
121	Н-ко А.В.	6016-16	151	А-ов С.А.	контроль
122	П-ов С.О.	8031-16	152	М-ва И.М.	контроль

1	2	3	4	5	6
153	С-ая Н.А.	контроль	172	Р-ва С.Ю.	контроль
154	П-ат С.В.	контроль	173	В-ая К.А.	контроль
155	П-на Е.А.	контроль	174	С-ва О.Л.	контроль
156	Д-на Т.Н	контроль	175	П-на Е.Ю.	контроль
157	Л-ей О.Л.	контроль	176	А-ва И.А.	контроль
158	К-ва О.Р.	контроль	177	Б-ва О.Е.	контроль
159	Б-ва О.В.	контроль	178	М-ва С.И.	контроль
160	Л-ва Т.В.	контроль	179	А-ва С.И.	контроль
161	Д-ва А.А.	контроль	180	Б-на Л.Е.	контроль
162	К-ва А.П.	контроль	181	А-ва И.И.	контроль
163	Ж-ль Е.Э.	контроль	182	Ч-ва А.А.	контроль
164	Г-ва Е.В.	контроль	183	Г-ая А.Ю.	контроль
165	С-ко С.В.	контроль	184	К-на И.А.	контроль
166	П-на Н.В.	контроль	185	П-ва С.В.	контроль
167	Г-на С.И.	контроль	186	Х-ва Е.С.	контроль
168	Т-ко Т.В.	контроль	187	П-на Е.Э.	контроль
169	Т-ва З.А.	контроль	188	К-на Н.А.	контроль
170	П-ая Ю.А.	контроль	189	К-ва Л.А.	контроль
171	Б-ва Т.Н.	контроль	190	К-ва В.М.	контроль

Примечание. Контроль – участники контрольной группы.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2



Министерство здравоохранения Омской области
 Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области
 «КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР»
 (БУЗОО «КДЦ»)

УТВЕРЖДАЮ

И.о. главного врача БУЗОО

«Клинический диагностический центр»


 В.Э. Смяловский

« » 2018 г.

М.П.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в практику бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический диагностический центр» результатов диссертации Жуковой Азизы Рамазановны на тему: «Клинико-нейровизуализационные особенности и полиморфизм некоторых генов иммунной системы при рассеянном склерозе»

Комиссия в составе: председателя – заместителя главного врача по медицинской части БУЗОО КДЦ, к.м.н. Смяловского Вадима Эдуардовича и членов комиссии: заведующей центром рассеянного склероза БУЗОО КДЦ Солдатовой Ольгой Анатольевной, заведующей отделом рентгенологических методов исследований БУЗОО КДЦ Крупко Натальи Леонидовны подтверждают, что результаты работы (оценка церебральной атрофии у больных ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом простыми планиметрическими методами для прогнозирования характера течения заболевания, данные о генетических детерминантах поражения головного мозга при РС, выявляемого при магнитно-резонансной томографии, для реализации персонализированного подхода в выборе тактики ведения и лечения пациентов), полученные Жуковой А.Р. в ходе выполнения кандидатской диссертации на тему «Клинико-нейровизуализационные особенности и полиморфизм некоторых генов иммунной системы при рассеянном склерозе» внедрены в практическую деятельность центра рассеянного склероза и отдела рентгенологических методов исследований БУЗОО КДЦ.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОМИССИИ

Зам. главного врача

по медицинской части БУЗОО КДЦ



В.Э. Смяловский

ЧЛЕНЫ КОМИССИИ

Зав. центром рассеянного склероза БУЗОО КДЦ



О.А. Солдатова

Зав. отделом рентгенологических методов исследования БУЗОО КДЦ



Н.Л. Крупко

Подписи Смяловского В.Э., Солдатовой О.А., Крупко Н.Л. заверяю
 начальник отдела

кадрово-правовой службы БУЗОО КДЦ



А.М. Ягодка

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
Ф.БОУ/ВО ОмГМУ Минздрава России

Патюков А.Г.

(подпись)

2018 г.

СПРАВКА

о внедрении результатов научных исследований в учебный процесс

Выдана Жуковой Азизе Рамазановне о том, что следующие результаты научной (научно-технической) деятельности по теме «Клинико-нейровизуализационные особенности и полиморфизм некоторых генов иммунной системы при рассеянном склерозе» используются в учебном процессе:

1). Наименование результата научной деятельности:

- выраженность общей церебральной атрофии при рассеянном склерозе коррелирует со степенью инвалидизации и выраженностью неврологического дефицита и может быть охарактеризована планиметрическими показателями при проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга;
- генотип GG полиморфного локуса rs1800629 гена TNF α ассоциирован с количеством T2-гиперинтенсивных очагов головного мозга более 15;
- генотип GG полиморфного локуса rs178238 гена IL18 ассоциирован с величиной межъядерного показателя более 15%, то есть с более выраженной церебральной атрофией у больных рассеянным склерозом.

2). Сведения о внедрении в учебный процесс:

Магнитно-резонансная томография в диагностике рассеянного склероза: учеб.-метод. пособие для врачей / А.Р. Жукова, А.С. Рождественский, В.Э. Смяловский [и др.] – Омск: Изд-во ОмГМУ, 2017. – 124 с.

Название дисциплины (модуля), в соответствии с учебным планом	Срок полезного использования в месяцах	Период использования	Степень обучения (с указанием факультета, курса обучения, семестра)	Форма обучения	Кол-во обучающихся
Неврология	10	с «01» сентября 2017 г. по «30» июня 2018 г.	Центр повышения квалификации и профессиональной переподготовки по специальности «Неврология»	Очная	48

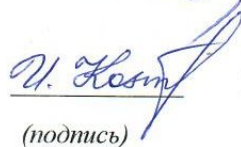
Хронические прогрессирующие заболевания нервной системы НМО	10	с «01» сентября 2017 г. по «30» июня 2018 г.	Центр повышения квалификации и профессиональной переподготовки по специальности «Неврология»	Очная	6
Рассеянный склероз – актуальные вопросы диагностики и лечения НМО	10	с «01» сентября 2017 г. по «30» июня 2018 г.	Центр повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов	Очная	6

Проректор по последипломному образованию



В.И. Совалкин

Зав. методическим кабинетом



И.А. Костенко

(подпись)

Зав. кафедрой неврологии ДПО



А.С. Рождественский

(подпись)