

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

На правах рукописи

МЕГЕРЯН
ВИКТОР АЛЕКСАНДРОВИЧ

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ
С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

14.01.11– нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, доцент
Гончарова Зоя Александровна

Научный консультант
доктор медицинских наук
Беловолова Розалия Александровна

Ростов-на-Дону
2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА. РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ И КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. Определение и краткие эпидемиологические данные.....	12
1.2. Патогенетическая основа и классификация рассеянного склероза.....	14
1.3. Генетика рассеянного склероза.....	17
1.4. РС и коморбидные аутоиммунные заболевания. Эпидемиология.....	21
1.5 Факторы внешней среды, связанные с развитием рассеянного склероза.....	23
1.6. Рассеянный склероз и вирусная инфекция.....	26
1.7. Аутоиммунные заболевания на фоне применения препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза.....	42
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	51
2.1. Общая характеристика исследования.....	51
2.2. Методика исследования клинико-статистических показателей....	54
2.3. Основные показатели иммунной системы.....	56
2.4. Статистическая обработка материала.....	58
Глава 3.РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	60
3.1. Распространенность коморбидной дизиммунной и инфекционной патологии у больных рассеянным склерозом. Обоснование выделения наиболее клинически значимых фенотипов.....	60
3.2. Клинико-anamнестические особенности больных с различными фенотипами рассеянного склероза.....	78

3.2.1. Клинико-anamнестические особенности больных рассеянным склерозом с коморбидной аутоиммунной патологией.....	78
3.2.2. Клинико-anamнестические особенности больных рассеянным склерозом с ассоциированной реактивацией персистирующей герпес-вирусной инфекции.....	94
3.3. Иммунологические особенности больных рассеянным склерозом с различными вариантами коморбидной патологии...	111
3.3.1. Иммунологические особенности больных рассеянным склерозом с коморбидной аутоиммунной патологией.....	111
3.3.2. Иммунологические особенности больных рассеянным склерозом с реактивацией персистирующей герпес-вирусной инфекции.....	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	120
ВЫВОДЫ.....	135
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	137
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	139
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	164

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- РС — рассеянный склероз
- ЦНС — центральная нервная система
- РРС — ремиттирующий рассеянный склероз
- ВПРС — вторично-прогрессирующий рассеянный склероз
- ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- ОР — относительный риск
- УФВ — ультрафиолетовые волны
- ИМ — инфекционный мононуклеоз
- ОРЭМ — острый рассеянный энцефаломиелит
- ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
- ГКС — глюкокортикостероиды
- ППРС — первично-прогрессирующий рассеянный склероз
- КИС — клинически изолированный синдром
- EDSS — Expanded Disability Status Scale (расширенная шкала инвалидизации)
- FS — Functional System Scales
- АИЗ — аутоиммунные заболевания
- АИТ — аутоиммунный тиреоидит
- ТТГ — тиреотропный гормон
- ЩЖ — щитовидная железа
- СД 1 — сахарный диабет 1 типа
- СД 2 — сахарный диабет 2 типа
- НЯК — неспецифический язвенный колит
- РА — ревматоидный артрит
- СКВ — системная красная волчанка
- ГВИ — герпес вирусная инфекция
- ПГВИ — персистирующая герпес вирусная инфекция
- ВПГ 1 — вирус простого герпеса 1 типа

ВПГ 2 — вирус простого герпеса 2 типа

VZV — Varicella zoster virus

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ВЭБ — вирус Эпштейн-Барр

ЦМВ — цитомегаловирус

ГВ 6 — вирус герпеса 6 типа

ОАК — общий анализ крови

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

CD — кластер дифференцировки

HLA — антигены лейкоцитов человека

Ig — иммуноглобулин(ы)

Th — Т-хелпер

ИРИ — иммунорегуляторный индекс

ИФА — иммуноферментный анализ

ИФН — интерферон

ФНО — фактор некроза опухоли

МЕ — международные единицы

НСТ — нитроциан тетразолий

СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита

ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы

ВСВИС — воспалительный синдром восстановления иммунной системы

СПИВИДАС — комбинированный аутоиммунный синдром в сочетании с постинфекционным вторичным иммунодефицитом

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рассеянный склероз (РС) – наиболее распространенное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, мультифакториальная природа которого предполагает важность сочетания наследственных и средовых факторов в его развитии и прогрессировании [12, 67, 75]. Учитывая аутоиммунные механизмы РС и широкое использование иммуномодулирующих препаратов, особое значение придается изучению коморбидной, в частности аутоиммунной и инфекционной, патологии ввиду ее потенциальной модифицируемости. Самым распространенным вариантом коморбидных РС аутоиммунных заболеваний является аутоиммунный тиреоидит (АИТ) [101]. Предполагается наличие общих черт в патогенезе обоих заболеваний [76]. Проблема персистирующей герпес-вирусной инфекции (ПГВИ) у больных РС актуальна в связи с ее ролью в патогенезе заболевания, а также риском развития осложнений, в том числе реактивации ПГВИ под влиянием иммуносупрессивной терапии РС [3]. Кроме того, у иммунокомпromетированных лиц сами вирусы герпеса способны приводить к развитию иммунодефицитных состояний [59].

Рассеянный склероз отличается выраженной клинической гетерогенностью и непредсказуемостью течения, прежде всего активности и скорости прогрессирования заболевания (СП), на основании чего предпринимаются попытки деления РС на различные фенотипы [146] для выбора оптимальной терапевтической тактики. Таким образом, изучение потенциального влияния коморбидной патологии на течение заболевания и выявление клинико-иммунологических особенностей при этих фенотипах РС важно для индивидуализации лечения, поскольку различные клинические фенотипы требуют персонализированных терапевтических стратегий.

Степень разработанности темы исследования

Данные о возможном влиянии АИЗ на течение РС носят противоречивый характер: Е.В. Киселева, Н.Н. Спирин (2014) [39] отмечают более тяжелое течение РС на фоне коморбидного АИТ; по данным И.А. Шмониной, Н.А. Тотолян и соавт. (2012), подобной связи не наблюдается [76]. Что касается других АИЗ, то их влияние на клиническую картину РС, по данным доступной нам литературы, не изучалось. С внедрением в клиническую практику новых иммуномодулирующих препаратов неизбежен рост частоты коморбидных АИЗ, в том числе нетипичных как для естественного течения РС, так и для терапии препаратами первой линии [101]. Данные о значимости вирусов герпеса различных типов в развитии РС также противоречивы: от категорического отрицания в качестве этиологического фактора РС [91] до присвоения им роли специфического возбудителя [159]. Проблема влияния реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции (ПГВИ) на течение уже имеющегося аутоиммунного процесса, в частности РС, недостаточно изучена.

Цель исследования

Выявить клиническо-иммунологические особенности у больных с различными фенотипами рассеянного склероза (с коморбидной аутоиммунной патологией и ассоциированной реактивацией персистирующей герпес-вирусной инфекции) для улучшения прогноза заболевания и повышения эффективности лечения.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность и структуру сопутствующей аллергической, аутоиммунной и инфекционной патологии у пациентов с рассеянным склерозом с выделением клинически значимых вариантов.

2. Выявить особенности клинической картины в дебюте и на развернутой стадии заболевания и течения рассеянного склероза у пациентов с коморбидной аутоиммунной патологией и ассоциированной реактивацией персистирующей герпес-вирусной инфекции.

3. Проанализировать изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных рассеянным склерозом с коморбидной аутоиммунной патологией и ассоциированной реактивацией персистирующей герпес-вирусной инфекции.

4. Выявить клинико-иммунологические маркеры различных фенотипов рассеянного склероза с сочетанной патологией для повышения эффективности лечения и улучшения прогноза заболевания.

Научная новизна работы

Впервые у больных РС с различной степенью активности заболевания была изучена распространенность и структура сочетанной патологии, в частности аутоиммунных заболеваний.

Доказано отягощающее влияние коморбидной аутоиммунной патологии, прежде всего аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (в силу предполагаемых общих черт в этиопатогенезе данной группы заболеваний, что легло в основу способа ранней диагностики РС (Патент «Способ диагностики рассеянного склероза» по заявке N 2014145387 от 11.11.2014)), а также реактивации герпетической инфекции на течение РС, что клинически проявляется высокой активностью и скоростью прогрессирования заболевания.

Выявлены иммунологические особенности РС у пациентов с сочетанной патологией (аутоиммунные заболевания, реактивация герпетической инфекции), заключающиеся в более выраженных проявлениях активности аутоиммунного процесса по сравнению с типичным РС.

Теоретическая и практическая значимость

Выявлено сочетание клинических и иммунологических признаков, позволяющее предположить наличие сопутствующей патологии (коморбидная аутоиммунная патология (аутоиммунные заболевания щитовидной железы) и реактивация герпетической инфекции) у больных РС.

Предложен алгоритм выбора тактики обследования и лечения больных РС в зависимости от характера сочетанной патологии. Результаты настоящей работы положены в основу разработанных методических рекомендаций, пособия для врачей первичного звена здравоохранения.

На основании анализа дерматоглифических показателей в группах с фенотипами РС и группы сравнения, которые были сформированы в данном исследовании, был разработан и запатентован способ ранней диагностики рассеянного склероза на стадии клинически изолированного синдрома.

Методология и методы исследования

На первом этапе исследования сравнивали частоту встречаемости различных коморбидных аллергических, аутоиммунных и инфекционных заболеваний у больных РС (n=293) и в группе сравнения (n=395), а также в подгруппах с активной (n=115) и неактивной (n=153) формами РС, на основании чего были выделены различные клинические фенотипы заболевания. Диагностика коморбидных заболеваний проводилась на основании общепризнанных критериев соответствующих заболеваний. На втором этапе исследования у пациентов с различными фенотипами РС оценивались основные клинико-эпидемиологические показатели (возраст и первые симптомы дебюта, возраст начала соответствующей коморбидной патологии, клинические проявления РС по функциональным системам Kurtzke и шкале инвалидизации EDSS, а также частота обострений и СП РС, а также иммунный статус (состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Распространенность коморбидной аутоиммунной патологии щитовидной железы и ассоциированной персистирующей герпес-вирусной инфекции с реактивацией у больных рассеянным склерозом выше, чем в популяции.

2. У больных рассеянным склерозом с сочетанной патологией (аутоиммунные заболевания, реактивация персистирующей герпес-вирусной инфекции) наблюдается более выраженная пирамидная симптоматика, высокие показатели активности и скорости прогрессирования в отличие от типичной формы заболевания.

3. Иммунологическими особенностями рассеянного склероза у пациентов с сочетанной патологией (аутоиммунные заболевания, реактивация персистирующей герпес-вирусной инфекции) по сравнению с больными типичной формой заболевания, являются сочетание признаков активации клеточно-гуморального звена иммунитета и снижения метаболической активности фагоцитов.

4. Наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный тиреоидит) и реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции является неблагоприятным прогностическим фактором течения рассеянного склероза.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

О достоверности результатов исследования свидетельствуют достаточный объем выборки (было обследовано 293 больных с достоверным РС, 395 пациентов группы сравнения и 20 человек контрольной группы), адекватные методы статистической обработки результатов с использованием соответствующего программного обеспечения.

Основные результаты работы доложены на VII Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания нервной системы – единство и многообразие», Новосибирск, 2015; II Конгрессе Европейской Академии Неврологии, Копенгаген, 2016; Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовские чтения - 2018», Санкт-Петербург, 2018; Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы исследования и лечения рассеянного склероза», Санкт-Петербург, 2018.

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе, 4 статьи в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 патент.

Внедрение результатов работы в практику

Разработанные принципы ранней диагностики коморбидной патологии у больных рассеянным склерозом внедрены в клиническую практику неврологического отделения клиники РостГМУ, Городского центра рассеянного склероза г. Ростова-на-Дону, неврологического отделения Ростовской клинической больницы ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства» РФ. Результаты диссертационного исследования внедрены в педагогическую практику кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личное участие автора в получении результатов

Автором сформулированы цель, задачи исследования, выводы и основные положения, выносимые на защиту. Автором выполнено клинико-неврологическое обследование большей части пациентов, обобщение и статистическая обработка результатов исследования. Личное участие автора подтверждено актами внедрения полученных результатов в учебный и лечебно-диагностический процессы.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, приложения, указателя литературы, включающего 212 источников, из них 77 отечественных и 135 иностранных. Диссертация изложена на 181 странице, содержит 17 таблиц и 29 рисунков.

ГЛАВА 1.

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО
СКЛЕРОЗА. КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ1.1. Определение и краткие эпидемиологические данные

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунно-дегенеративное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), проявляющееся рассеянной неврологической симптоматикой и имеющее в типичных случаях на ранних стадиях ремиттирующее течение.

В структуре заболеваний ЦНС РС занимает второе место после острых нарушений мозгового кровообращения, опередив в последние годы эпилепсию и паркинсонизм. По некоторым данным, за последние 70 лет распространенность РС возросла в 5 раз, и если ранее зонами высокой распространенности РС считали территории с числом 30 и более больных на 100 тыс. населения, то к настоящему времени данный показатель составляет 50 и более больных на 100 тыс. населения. Заболеваемость в европейских странах с 2000 года составляет от 2,4 до 9,3 случаев на 10000 населения, при этом данный показатель заметно возрос по сравнению с предыдущими двумя десятилетиями. Большинство регионов России относятся к зоне среднего риска развития РС с показателями распространенности РС от 30 до 70 случаев на 100 000 населения и заболеваемостью от 0,5 до 2,5 случаев в год. Актуальность проблемы связана также с тем, что этой патологией страдают преимущественно люди трудоспособного возраста (20-45 лет), заболевание в подавляющем большинстве случаев приводит к инвалидности. При длительности заболевания 15 лет около 70% больных теряют трудоспособность, более 50% имеют трудности в самостоятельном передвижении. Продолжительность жизни у пациентов с РС в среднем на 10 лет короче, чем в общей популяции.

Женщины болеют в полтора-два раза чаще мужчин. Преобладание женщин особенно значимо в группе семейных случаев и среди больных молодого возраста. Так как РС встречается наиболее часто у людей с белой кожей, J.F. Kurtzke характеризовал РС как «заболевание белой расы» [153].

Первые систематизированные исследования, проведенные в Европе, Северной Америке и Австралии в 1950–1980 гг. позволили сформулировать основные «классические» характеристики распространения РС [32]:

- болеют преимущественно лица европейской расы (европеиды);
- более высокая частота встречаемости РС в зонах, удаленных от экватора, т.е. для Северного полушария – наличие градиента убывания частоты РС «Север–Юг» (сумма географического и этнического факторов);
- наличие семейного РС (5–10% от всех случаев РС);
- у 60% больных РС начинается в возрасте от 20 до 40 лет, средний возраст клинического начала колеблется в разных популяциях от 29 до 33 лет;
- более высокая частота РС у женщин, но у мужчин выше вероятность развития неблагоприятного первично-прогредиентного течения РС, особенно в возрасте старше 40 лет;
- показатели распространенности и заболеваемости РС могут значительно варьировать на соседних территориях и даже на одной территории, но в разные временные периоды;
- доказано изменение частоты РС среди перемещенного населения (мигрантов) при смене зон проживания в виде изменения риска развития заболевания в зависимости от возраста на момент переезда (до и после 15 лет);
- временно-пространственная концентрация больных в возрасте 15–18 лет;
- описаны «кластеры РС» – зон резко повышенной частоты РС и «микрoэпидемии РС» – резкое увеличение заболеваемости РС на ограниченной территории в определенный временной промежуток;
- риск развития РС определяется суммой наследственных, внешних и социальных факторов [32].

1.2. Патогенетическая основа и классификация рассеянного склероза

Как и другие аутоиммунные заболевания, РС является мультифакторальным заболеванием, и его развитие обусловлено взаимодействием факторов внешней среды (вирусов и/или каких-либо других патогенов и географических факторов) и наследственной предрасположенности, регулируемой полигенной системой, включающей особенности иммунного ответа и определенного метаболизма [67].

В патогенезе заболевания ведущее место занимают аутоиммунные реакции. Под действием различных факторов, прежде всего герпес-вирусной инфекции, происходит активация патологического клона Т-лимфоцитов, разрушающих миелин. Они проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), взаимодействуют с антигенпредставляющими клетками (в ЦНС эту функцию выполняют клетки микроглии), что приводит к выработке провоспалительных цитокинов, повышению проницаемости ГЭБ. Позже происходит активация гуморального иммунитета, что проявляется выработкой аутоантител.

Патоморфологическая картина при РС характеризуется наличием хорошо отграниченных очагов демиелинизации (бляшек), микроскопически имеющих признаки воспаления и глиоза. Величина бляшки может колебаться от микроскопических размеров до нескольких сантиметров. Они локализуются в различных участках белого вещества головного и спинного мозга.

Гистологически строение бляшки зависит от давности ее образования. В «свежих» бляшках (сроки их формирования составляют около 6 нед.) обнаруживаются массивные скопления липофагов, содержащих продукты распада миелина, пролиферирующие гипертрофированные астроциты и периваскулярные клеточные инфильтраты. Уже в «свежей» бляшке 10% аксонов имеют признаки повреждения, что приводит к их дегенерации. Гибель аксонов является причиной появления очагов пониженной интенсивности на МРТ в T1-режиме. Об этом свидетельствует снижение концентрации N-ацетиласпартата (аксонального и нейронального маркера) в макроскопически неизменном белом веществе.

Потеря аксонов является причиной нарастающей атрофии мозга у больных РС и подтверждает тот факт, что РС является не только демиелинизирующим, но и дегенеративным заболеванием ЦНС. По мере удаления материала распавшегося миелина в бляшке нарастают процессы глиоза, многие аксоны сближаются, изменяются по толщине, становятся извитыми. Между ними формируются слои глиальных волокон, продуцируемых астроцитами. Эти волокна, в которые собраны измененные аксоны, лишены миелина, придают «старым» бляшкам серый цвет и определенную плотность.

В макроскопически не измененном белом веществе обнаруживаются «теневые» бляшки – очаги ремиелинизации. Они содержат истонченный миелин, а длина между перехватами Ранвье меньше, чем в нормальном волокне, что вызывает замедление проведения импульсов. Тип и масштабы ремиелинизации варьируют при различных формах РС и на разных стадиях заболевания, что, возможно, отражает разные механизмы патогенеза [112].

Восстановление миелина путем ремиелинизации происходит за счет олигодендроцитов, проникающих в очаги повреждения из оболочек мозга и периваскулярного пространства. С процессом ремиелинизации связывают частичную обратимость неврологического дефекта в течение заболевания. Однако ремиелинизированные участки проводников ЦНС в силу изначального повреждения олигодендроцитов неравнозначны нормальной миелиновой оболочке [142].

Клиника РС крайне многообразна. Наиболее частыми первыми клиническими симптомами бывают чувствительные (40%) и зрительные (35%), реже двигательные (21%), стволовые (16%), мозжечковые (15%) и тазовые (4%) расстройства. Особое внимание следует обращать на наличие клинических диссоциаций (например, высокие с клонусами рефлексy при незначительно ограниченном объеме движений или в сочетании с мышечной гипотонией; атрофия дисков зрительных нервов при сохранной остроте зрения или незначительной амблиопии); динамичность неврологических симптомов

(изменение степени выраженности в течение коротких периодов времени, под влиянием различных причин – тест "горячей ванны").

Существуют разные подходы к классификации РС. Когда методы нейровизуализации получили широкое распространение, деление РС на оптическую, цереброспинальную, спинальную, мозжечковую формы стало не актуально, т.к. было доказано, что при любой форме в патологический процесс вовлекаются все отделы ЦНС [32]. С 1996 года принята классификация по типу течения заболевания: ремиттирующий, вторично-прогредиентный, первично-прогредиентный, рецидивирующе-прогредиентный, что имеет большое значение, т.к. при разных формах преобладают различные патогенетические механизмы. Согласно последнему пересмотру от 2013 года, используется более сложная классификация РС: клинически изолированный синдром (КИС), рецидивирующе-ремиттирующий, активный; рецидивирующе-ремиттирующий, неактивный; вторично-прогредиентный, активный с прогрессированием; вторично-прогредиентный, активный без прогрессирования; вторично-прогредиентный, неактивный с прогрессированием; вторично-прогредиентный, неактивный без прогрессирования; первично-прогредиентный, активный с прогрессированием; первично-прогредиентный, активный без прогрессирования; первично-прогредиентный, неактивный с прогрессированием; первично-прогредиентный, неактивный без прогрессирования [20]. Наибольшее значение имеет деление на рецидивирующе-ремиттирующий активный и неактивный РС, так как оно предопределяет выбор иммунотропных препаратов, количество которых за последнее время существенно увеличилось. Важно заметить, что активность аутоиммунного процесса используется при системных заболеваниях соединительной ткани, что подчеркивает наличие общих патогенетических механизмов. В качестве примера можно представить классификацию ревматоидного артрита (РА). 1. Клинико-анатомическая характеристика заболевания: 1) РА, суставная форма: полиартрит, олигоартрит, моноартит; 2) РА, суставно-висцеральная форма, с ограниченными висцеритами, синдром Стилла, аллергосептический вариант; 3) РА в сочетании: с ревматизмом, с диффузными

заболеваниями соединительной ткани. 2. Клинико-иммунологическая характеристика заболевания: 1) серопозитивный, 2) серонегативный. 3. Течение болезни: 1) быстро прогрессирующее, 2) медленно прогрессирующее, 3) без заметного прогрессирования. 4. Степень активности: 1) высокая, 2) средняя, 3) низкая. Также при классификации РА учитывается рентгенологическая картина и функциональный класс [5]. Что касается РС, то при этом заболевании учитываются данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) как метода нейровизуализации, наиболее информативного из доступных. Что касается оценки функционального состояния больного, то общепринятой шкалой для оценки этого показателя у РС является EDSS. Не следует забывать, что локализация очагов демиелинизации с соответствующей клинической картиной и по сей день имеет большое значение если не для выделения отдельных форм заболевания, то для прогноза.

1.3. Генетика рассеянного склероза

По данным ряда авторов [44, 19], в основе клинического полиморфизма может лежать полигенный характер заболевания. Большое значение в формировании предрасположенности к РС имеет определенный набор аллелей генов главного комплекса гистосовместимости (ГКГ), располагающегося на 6-й хромосоме, который также называется HLA-система. Характер генетического дефекта предопределяет течение заболевания и эффективность лечения. Так, например, больные с гаплотипом HLA-DR-2 реагируют на лечение копаксоном и не отвечают на применение β -интерферонов [44].

При сравнении частот носительства различных аллелей, генов и их сочетаний у больных РС с различной степенью длительности первой ремиссии была выявлена связь между длительностью первой ремиссии менее 12 месяцев и носительством аллеля TNFG, INFAR1 G, INFB1 C, INFGT и длительности ремиссии более 12 месяцев с носительством аллеля TNF A, INFAR1 C, TGFB1 T. Наличие аллелей TGFB1 C, dCCR5, INFGT, INFB1 C, TNFG связано с

неблагоприятной картиной дебюта РС (начало с пирамидно-мозжечкового синдрома, тазовых нарушений). Аллели DRB1 15, DRB1 17, а также INFAR1 G, INFGT, TNF A наиболее часто наблюдаются у больных с высокой эффективностью β -интерферонов. С эффективностью глатирамера ацетата связаны аллели DRB1 15 и dCCR5 [78]. Почти во всех популяциях выявлена связь между развитием РС и наличием антигена (HLA) DRB1*1501. Важно заметить, что имеет значение не только наличие отдельных генов-кандидатов, но и их сочетание. Доказано, что носительство аллелей DRB1*1501, rs3135388 A связано с высоким риском экспрессивности генов DRB1, DRB5 и DQB1 в европейской популяции. В количественном выражении риск развития РС у носителей генотипа AA rs3135388 связан с увеличением экспрессии генов DQB1, DRB5 и DRB в 115.7, 5.2 и 8.3 раз соответственно, в то время как у носителей гена GG этого не наблюдалось. Анализ экспрессии различных генов при разных гаплотипах, проведенный на когорте из испанской популяции показал, что высокий уровень экспрессии DRB1 и DQB1 по отдельности не приводит к развитию заболевания. В европейской, азиатской и афроамериканской популяциях среди больных РС отмечается значительная распространенность аллелей DRB1*1501. Таким образом, большее значение для развития РС имеет уровень экспрессии DR/DQ в сочетании со специфическими структурными особенностями аллелей, чем наличие отдельных специфических генов. Подобные закономерности характерны и для других иммуноопосредованных заболеваний, таких как сахарный диабет 1 типа, воспалительные заболевания суставов, неспецифический язвенный колит, астма, дефицит IgA [78].

В связи с выраженной гетерогенностью РС возникает вопрос: у этого заболевания единая этиология, и гетерогенность обусловлена генетическими особенностями и условиями внешней среды или это синдром, в основе которого лежат различные патогенетические механизмы?

Следует заметить, что клинический полиморфизм характерен для многих АИЗ, что зачастую затрудняет их дифференциальную диагностику. Системные заболевания соединительной ткани: ревматоидный артрит (РА), системная

красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), дерматомиозит/полимиозит (ДМ/ПМ), болезнь Шегрена (БШ) – могут проявляться различными формами поражения кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и их сочетаниями.

Особое значение имеет перекрестный аутоиммунный синдром (также известный в англоязычной литературе как «overlap-syndrome»), когда у одного больного отмечаются проявления двух и более АИЗ, удовлетворяющие критериям диагностики каждого из них. Данное явление хорошо изучено на примере различных системных и органоспецифических АИЗ.

Классическим примером является сочетание системной склеродермии и полимиозита или дерматомиозита. По данным литературы, сочетание ССД с ПМ/ДМ (ССД-ПМ) встречается от 10 до 37% случаев. Для ССД-ПМ, по сравнению с типичными формами, более свойственно лимитированное поражение кожи в сочетании с обнаружением а-Scl-70, а-Pm-Scl, менее выраженная периферическая и висцеральная симптоматика ССД. Отмечены относительно благоприятное течение, высокая лабораторная, воспалительная и иммунологическая активность ССД-ПМ. В основе развития перекрестных аутоиммунных синдромов лежит общая генетическая предрасположенность. Иммуногенетическим маркером ССД-ПМ является HLA-DR3, который обнаруживается у 75-100% больных. В русской популяции группа больных ССД ПМ/ДМ характеризуется высокой частотой DR B1 *03 аллеля (сочетание ССД и РА характеризуется наличием аллеля DR B1 *01) в 59,7% случаев по сравнению с пациентами с ССД (9,8%) и контрольной группой (14,8%). Кроме того, выявлено, что частота DR B1 *05, особенно DR B1 *11 подтипа, была существенно ниже у больных ССД ПМ/ДМ (10,5%), чем у больных с ССД (54,9%) и в контрольной группе (24,4%) [55].

Подобное явление характерно и для органоспецифических заболеваний. Самым ярким примером является аутоиммунная патология щитовидной железы (ЩЖ) в сочетании с другими АИЗ. Прежде всего, следует упомянуть о генетических предпосылках развития этих заболеваний. Ранние

иммунологические и последующие генетические исследования показали устойчивую ассоциацию аллеля DR3 (DRB1*0304), аллеля DQA1*0501 и диффузного токсического зоба (ДТЗ). Относительный риск развития ДТЗ за счет ассоциации с DR3 составляет 2,0–3,5 раза. Интерес представляет тот факт, что установлена взаимосвязь аутоиммунного тиреоидита (АИТ) с аллелями DR3. Анализ генетического сцепления в 56 семьях с ДТЗ позволил обнаружить три локуса предрасположенности к данной патологии: их обозначили GD1; GD2; GD3.

Многообразие вариантов клинического течения АИЗ ЩЖ связано с полиморфизмом генов. Завершение программы «Геном человека» показало, что каждый ген имеет множество вариаций. Полиморфизм генов подразделяют на структурный и функциональный.

Структурный полиморфизм означает изменение последовательности на участках гена, чаще транскрипционных (экзонах), которое приводит к изменению аминокислотной последовательности в синтезируемом белке.

Функциональный полиморфизм – это изменение последовательности чаще в некодирующихся частях гена (интронах), сигнальном пептиде, промоторе, тандемных повторах с изменяющимся числом копий (VNTR), результатом которого является изменение скорости синтеза белка. Полиморфизм, определение вариантов которого основано на названиях рестриктаз, используемых для его типирования, получил название рестрикционного.

Данные факты подтверждают распространенное мнение о том, что лица с одним АИЗ имеют повышенный риск развития других аутоиммунных заболеваний. Примером является повышенный риск развития эндокринопатий у больных витилиго [127]. Однако следует заметить, что не все АИЗ сочетаются друг с другом одинаково часто: сочетание одних является казуистикой, другие же сочетаются часто, в связи с чем их рассматривают как отдельные нозологические единицы. Примером являются аутоиммунные полигландулярные синдромы, представляющие собой самостоятельную нозологическую единицу и клинически проявляющиеся сочетанием нескольких АИЗ эндокринных желез, в основе

которых лежит общий генетический дефект. Предпосылками для выделения этих форм сначала являлись отдельные клинические случаи, затем их существование было доказано в ряде эпидемиологических и генетических исследований. Было обнаружено, что локусы сцепления и аллельной ассоциации ДТЗ на хромосоме 18q21 частично перекрываются локусом предрасположенности к сахарному диабету (СД) 1-го типа. Взаимное перекрытие локусов предрасположенности и к ДТЗ, и к СД 1-го типа выявлены на хромосоме Хр11. Остается открытым вопрос о наличии особенностей течения АИЗ при сочетании нескольких нозологических форм (перекрестных синдромах).

1.4. Рассеянный склероз и коморбидные аутоиммунные заболевания.

Эпидемиология

Среди всех АИЗ наиболее сложной представляется коморбидная дизиммунная патология у больных РС. Важно заметить, что в мировой литературе описано огромное количество эпидемиологических исследований, направленных на изучение РС и сопутствующей аутоиммунной патологии и имеющих весьма противоречивые результаты.

Авторы одного из эпидемиологических исследований, проведенных в Северной Греции, авторы пришли к выводу, что среди больных РС и членов их семей сопутствующие АИЗ встречаются чаще, чем в популяции в целом, причем самыми распространенными среди них были аутоиммунный тиреоидит (АИТ) (8,6% против 2,8% в контрольной группе, $p < 0,00001$), диффузный токсический зоб (ДТЗ) (1,8% против 0,4% в контрольной группе, $p = 0,001$), воспалительные заболевания кишечника (2,2 % против 0,6% в контрольной группе, $p = 0,00003$), сахарный диабет 1 типа (2,2 % против 0,3% в контрольной группе, $p < 0,00001$) [103]. Однако если сравнивать их распространенность у больных РС, то она окажется ниже, чем у больных с другими АИЗ. Так, например, распространенность заболеваний щитовидной железы у пациентов с витилиго по сравнению с контрольной группой составляет 21,1% и 7% соответственно

($p=0,008$) [127, 132, 161, 189]. По мнению S.V. Ramagopalan, относительно редкое сочетание с другой аутоиммунной патологией даже позволяет рассматривать РС как первично нейродегенеративное заболевание [172]. Действительно, на поздних стадиях заболевания, а при некоторых фенотипах заболевания и с самого начала, именно дегенеративные, а не аутоиммунные процессы играют ведущую роль в развитии заболевания. Тем не менее не следует недооценивать значение дизиммунных процессов при РС, доказательством чего является эффективность иммуносупрессивных и иммуномодулирующих препаратов.

Авторы, отрицающие аутоиммунную природу РС, зачастую критикуют эпидемиологические исследования, в которых встречается сочетание РС и коморбидной аутоиммунной патологии, за небольшой размер выборки. Однако в работе А.М. Ruth, N. Reider (2015) были проанализированы данные 61 исследования, проведенного с 1905 по 2012 годы на территории Европы и Северной Америки. Авторами в целом на крупной когорте получены однотипные данные о распространенности и структуре коморбидной аутоиммунной патологии у больных РС [175].

Другие авторы, в частности В.И. Головкин, придерживаются противоположной точки зрения и выделяют сочетание РС и другого АИЗ в качестве отдельного фенотипа – «ассоциированный РС». В качестве аргументов приводится не только указание на распространенность коморбидных АИЗ у больных РС и родственников 1 линии, но и примеры эффективного применения в лечении РС иммулотропных препаратов, которые ранее успешно использовались для лечения других АИЗ, в частности лечение фумаратами РС и псориаза [18, 46, 90, 186].

Представляет интерес противоречивость результатов эпидемиологических исследований: одни АИЗ наблюдаются при РС довольно часто, в то время как другие встречаются с такой же частотой, как и в общей популяции, а иногда и реже [103, 104]. Для понимания данного феномена большое значение имеет изучение однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) [192]. Впервые была введена концепция генетической вариации заболевания и проведен сравнительный анализ

для выявления сходств и различий в генетическом аппарате у больных со сходными АИЗ. Изучение генетической вариации позволило создать классификацию АИЗ, основанную на аллель-специфическом сходстве. Было обнаружено, что индивидуальный полиморфизм по одним аллелям связан с развитием определенных нозологических единиц, в то время как полиморфизм по многим аллелям связан с развитием множества различных АИЗ. Комбинированная база данных включала в себя информацию о больных с 6 видами АИЗ: РС, анкилозирующим спондилитом (АС), АИТ, ревматоидным артритом (РА), болезнью Крона (БК) и сахарным диабетом 1 типа (СД 1); а также 5 видами неаутоиммунных заболеваний: маниакально-депрессивным психозом (МДП), ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом 2 типа (СД 2), раком груди (РГ). При анализе силы связи между ОНП для каждого заболевания был выявлен ряд ОНП, связанных с 5 видами АИЗ. Анализ корреляции для каждого из аллелей выявил связь отдельных аллелей с развитием различных АИЗ диаметрально противоположным образом. Если рассматривать данную тенденцию применимо к РС, то можно сказать, что он относительно часто сочетается с АИЗ щитовидной железы и сахарным диабетом 1 типа. Сочетание РС, аутоиммунного гепатита и болезни Крона встречается с такой же частотой, как и у людей без коморбидных АИЗ, в то время как системные заболевания соединительной ткани у больных РС встречаются даже реже, чем в популяции [192].

1.5. Факторы внешней среды, связанные с развитием рассеянного склероза

Помимо наследственной предрасположенности, существуют другие факторы риска развития РС. Одним из таких факторов, с которым зачастую пациенты связывают развитие большинства заболеваний, является эмоциональный стресс.

В работе J. Djelilovic-Vranic, A. Alajbegovic et al. [106] были проанализированы случаи дебюта и обострений РС за 2 года. Среди стрессогенных факторов авторы выделяли наиболее интенсивные:

- смерть близкого члена семьи (супруга, отца, матери, брата или сестры),
- смерть другого члена семьи или близкого друга,
- проблемы, связанные с семейным положением: конфликты, разлука, развод;
- потеря работы или тяжелый стресс на работе или в школе;
- собственное заболевание (исключая РС), травма, операция;
- серьезное заболевание близких родственников;
- межличностные конфликты: семейные и другие, включая финансовые проблемы семьи;
- другие факторы:
 - смерть родственников, смерть домашнего животного, судебные тяжбы;
 - беременность и послеродовой период;
 - инфекция (дыхательных или мочевых путей), которая предшествовала обострению РС.

Наиболее существенными факторами являлись: потеря работы или тяжелый стресс на работе или в школе; собственное заболевание, инфекция. Авторы пришли к выводу, что указанные серьезные стрессогенные факторы имеют большое значение для развития РС. Что касается беременности и родов, то беременность снижает риск развития или обострения РС, в то время как в послеродовой период этот риск повышается [106].

Однако важно заметить, что проблемы на работе и в семье в том или ином виде возникают почти у всех больных РС, а провоцирующая роль различных инфекционных и других заболеваний не вызывает сомнений, так что эти факторы напрямую воздействуют на иммунную систему.

Традиционно считается, что в реализации наследственной предрасположенности большое значение имеет климато-географический фактор. В 1964 г. J.F. Kurtzke [12, 20] предложил разделить территории распространения РС в зависимости от превалентности (распространенности заболеваний в целом –

статистический показатель) на три зоны: зона высокого риска – более 30 случаев на 100000 населения, среднего риска – от 5 до 30 случаев и низкого риска – менее 5 случаев.

Однако в 1994 году, в связи с почти повсеместным увеличением распространенности РС в мире, было предложено изменить шкалу зон: зона высокого риска — более 50 случаев на 100000 населения, зона среднего риска — от 10 до 50 случаев и низкого риска — менее 10 случаев [Lauer K., 1994]. Зона высокого риска включает Северную Европу и часть Центральной Европы, северные районы США, юг Канады, юг Австралии и Новую Зеландию. Зона среднего риска – некоторые области Центральной и Северной Европы, Восточная и Южная Европа, юг США и остальная территория Австралии. Зона низкого риска РС – большинство регионов Центральной и Южной Америки, Азии, Африки и Океании. Первые систематизированные исследования, проведенные в Европе, Северной Америке и Австралии в 1950–1980 гг., позволили сформулировать основные «классические» характеристики распространения РС [32]:

- описаны «кластеры РС» – зон резко повышенной частоты РС и «микрoэпидемии РС» – резкое увеличение заболеваемости РС на ограниченной территории в определенный временной промежуток;
- риск развития РС определяется суммой наследственных, внешних и социальных факторов [32].

В исследовании S.V. Ramagopalan, A.E. Handel [173] оценивалась взаимосвязь между уровнем ультрафиолетового излучения В (УФВ), инфекционным мононуклеозом (ИМ) и распространенностью РС (таблица 1, рисунок 1). Авторы пришли к выводу, что интенсивность ультрафиолетового излучения, а также ИМ могут объяснить значительное колебание распространенности РС. Вероятнее всего, взаимосвязь между РС и ультрафиолетовым излучением обусловлена его влиянием на синтез витамина D.

Таблица 1. – Корреляция между сезонным уровнем ультрафиолетового излучения В, широтой, распространенностью рассеянного склероза и инфекционного мононуклеоза

	РС	ИМ	УФВ летом	УФВ осенью	УФВ зимой	УФВ весной	широта
РС	1.00	0.69	-0.17	-0.47	-0.39	-0.48	0.46
ИМ	0.69	1.00	0.10	-0.13	-0.07	-0.21	0.16
УФВ летом	-0.17	0.10	1.00	0.88	0.95	0.90	-0.91
УФВ осенью	-0.47	-0.13	0.88	1.00	0.95	0.96	-0.98
УФВ зимой	-0.39	-0.07	0.95	0.95	1.00	0.97	-0.99
УФВ весна	-0.48	-0.21	0.90	0.96	0.97	1.00	-0.99
Широта	0.46	0.16	-0.91	-0.98	-0.99	-0.99	1.00

Примечание: УФВ – ультрафиолетовое излучение В; РС – рассеянный склероз, ИМ-инфекционный мононуклеоз.

В то же время, возможно, сезонные колебания заболеваемости РС связано не только с изменением УФВ, но и с сезонными колебаниями вирусной инфекции.

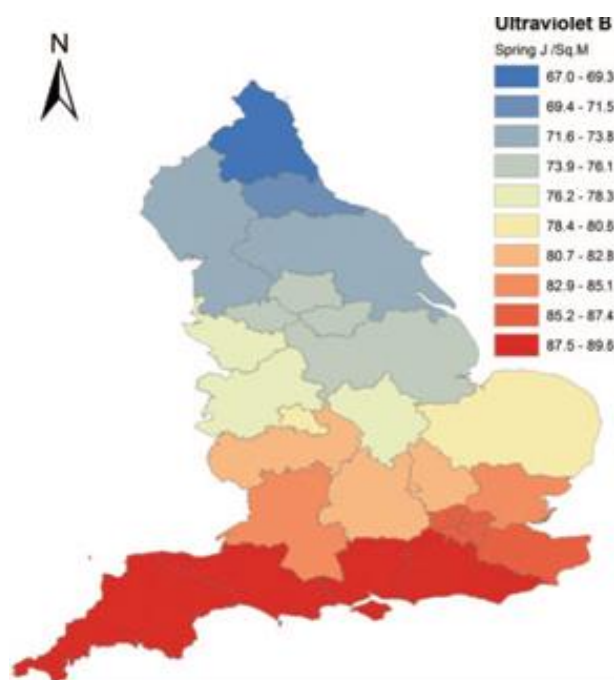


Рисунок 1. – Уровень ультрафиолетового излучения в различных регионах Великобритании.

1.6. Рассеянный склероз и вирусная инфекция

Роль вирусной инфекции как фактора внешней среды, провоцирующего развитие и/или обострение РС, является общепризнанной. Если ранее большое значение уделяли вирусам – возбудителям детских инфекций, таких как корь,

краснуха, паротит, то теперь на роль вирусов-кандидатов претендуют различные группы герпес-вирусов. Прежде чем говорить о роли отдельных вирусов в патогенезе РС, для лучшего понимания процесса следует упомянуть основную экспериментальную модель, используемую для изучения РС.

В качестве моделей РС используются экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЭАЭ) и демиелинизирующее заболевание, мышинный энцефалит Тэйлера, демиелинизирующее заболевание, вызванное вирусом (Theiler's Murine Encephalitis Virus-Induced Demyelinating Disease (TMEV-IDD)). Как и при РС, при этих заболеваниях отмечается инфильтрация мононуклеарами ЦНС и демиелинизация. ЭАЭ развивается как при введении белка миелина, так и адьювантного белка, а также при введении энцефалитогенных Т-клеток наивным реципиентам. В зависимости от поставленных задач используют различные субпопуляции мышей и различные белки, поскольку типы течения заболевания варьируются. Эти различия также носят направленный характер. Помимо клинических проявлений заболевания, на этой модели также изучаются другие способы, используемые для анализа присутствия и персистенции Т-клеточного ответа (и, что особенно важно, антиген специфических ответов), следующего за развитием ЭАЭ. К ним относятся исследования пролиферативной активности, иммуногистохимические исследования и гистопатологические исследования. TMEV-IDD имеет особое значение для понимания возможной вирусной природы РС. В частности, изучение этой модели дает возможность анализа связи между конкретными штаммами и определенными формами внутримозгового инфекционного процесса у мышей. Это возможно благодаря способности TMEV персистировать в макрофагах, что лежит в основе патологического процесса, при котором вирус, высвобождающийся из макрофагов, подвергшихся апоптозу, заражает олигодендроциты и приводит к демиелинизации. Также проводится изучение связи между различными штаммами вирусов и клиническими проявлениями заболевания. После заражения штаммом DA у мышей сначала развивается вялый паралич. Мыши выздоравливают приблизительно через 2 недели, что указывает на то, что при этом варианте течения после первой фазы

заболевания наступает спонтанная ремиссия. Однако, через 2-3 недели после заражения развивается спастический парез задних конечностей, который у мышей породы SJL/J (чувствительных к данному вирусу) носит прогрессирующий характер и приводит к спастической плегии. В то же время введение этой же породе мышей вируса штамма BeAn 8386 не приводит к развитию описанных выше первых проявлений заболевания. У инфицированных мышей первые признаки заболевания начинают проявляться через 30-40 недель после инфицирования и паралич носит прогрессирующий характер без периодов обострения и ремиссий, что похоже на прогрессивное течение РС. В отличие от ЭАЭ данная форма заболевания развивается медленно и при нем не наблюдается резкое изменение состояния в течение считанных дней. В последнее время уделяется большое внимание рекомбинантным штаммам TMEV, созданным для исследования молекулярной мимикрии и включающим 30 различных аминокислотных эпитопов в главном участке генома TMEV. У мышей, которым вводили штамм ΔClaI-BeAn, не развиваются проявления демиелинизирующего заболевания. У мышей, инфицированных рекомбинантным вирусом PLP139-BeAn, напротив, развивается более раннее и более тяжелое обострение заболевания, которое наступает через 7-10 дней после заражения [105].

Далее представим информацию об исследованиях, посвященных возможной роли отдельных вирусов в развитии РС. Поскольку, для того, чтобы вирус был способен вызывать хроническое воспалительное заболевание ЦНС, он должен быть способен к персистенции в структурах нервной системы и быть распространенным в популяции. Наиболее вероятными кандидатами являются вирусы рода Herpes. Исследования, посвященные роли Herpes Zoster в развитии РС, приводят к противоречивым результатам. Вирус Varicella zoster (VZV) - убиквитарный вирус, встречающийся только у человека, обладает высокой тропностью к нервной системе. Предполагается всеобщая инфицированность этим вирусом в детстве. Первичное инфицирование этим вирусом приводит к развитию ветряной оспы, после чего VZV переходит в латентное состояние в ганглионарных нейронах на протяжении всего аксона.

В исследовании K. Jiunn-Horng et al. проведен анализ базы данных 349 477 пациентов, у которых был обнаружен Herpes zoster (экспериментальная группа), как фактор риска развития РС в регионе, который исторически считается зоной низкого риска развития данного заболевания. Авторы сравнили свои данные с рандомизированной контрольной группой, в 3 раза большей, чем первая выборка пациентов без Herpes zoster. Эти данные говорят о том, что в группе пациентов с Herpes zoster в 3,96 раза выше риск развития РС, чем в контрольной группе (95% доверительный интервал 2,22 – 7,07, $p=0,01$). Это исследование K. Jiunn-Horng et al предоставляет четкие эпидемиологические наблюдения, указывающие на роль Herpes zoster в развитии РС. В предыдущих исследованиях было доказано, что некоторые герпес-вирусы могут запускать провоспалительные и аутоиммунные каскады, в частности с активацией толл-подобных рецепторов 4 (TLR-4) [129, 152], и что инфекционные факторы внешней среды, связанные с развитием РС, часто относятся к герпес-вирусной группе [170]. Особенность этого исследования в том, что была выявлена продолжительность периода от появления опоясывающего лишая до развития РС, который в среднем составляет около 100 дней. Также в ряде исследований выявлено, что до 30% эпизодов обострений у пациентов с РС связано с инфекционным процессом [133].

Обнаружение ДНК VZV в моноцитах периферической крови и ликвора у больных РС [194] предполагает наличие связи между РС и VZV, и это подтверждается наличием вирионов и ДНК VZV в монокуклеарах периферической крови и ликвора в течение одной недели после обострения у пациента с ремиттирующим течением РС [193]. Однако в работе M.P. Burgoon et al. выявлено, что при анализе ликвора у 4 пациентов с РС, обследованных в течение восьми дней после обострения, у 1 пациента в стадии ремиссии, у 3 пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС) и высоким риском развития РС и у 6 пациентов с другими инфекционными неврологическими заболеваниями не было обнаружено вирионов VZV при электронной микроскопии ликвора и количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) ликвора при помощи методики, описанной в предыдущем исследовании. В то же

время эти вирионы выделяются в наивной культуре клеток, зараженных VZV. Более того, при ПЦР не было выявлено генома VZV у кого либо из больных РС, КИС или у больных с пятью или шестью другими инфекционными заболеваниями нервной системы. Также в ДНК, извлеченной из 2 бляшек больных РС, генома VZV не было обнаружено, в подтверждение этому, с использованием праймеров из четырех регионов генома VZV, была амплифицирована ДНК в ликворе у пациента с радикуломиелитом и в культуре клеток, инфицированных VZV [92].

Более того, при анализе антигенного ответа у пациентов с РС на реактивацию VZV было выявлено, что иммуноглобулины класса G (IgG) у 43 из 53 пациентов с РС и у 3 из 8 больных с другими инфекционными заболеваниями нервной системы были положительны, по данным ИФА, и некоторые из них подвергались иммуноблотингу. Эти результаты количественной оценки активности VZV вполне объяснимы, поскольку в ликворе содержатся антитела против убиквитарных вирусов, таких как VZV, вирусы Эпштейн-Барр (ВЭБ) и краснухи. Важно заметить, что в одном из 43 образцов, приготовленных из клонально расширенных плазматических клеток из ликвора больных РС при многочисленных иммунологических исследованиях не выявлено VZV, что указывает на то, что интрацеллюлярно синтезируемые олигоклональные IgG в ликворе больных РС не направлены против специфических белков VZV [167].

Другим важным вирусом из группы herpes является ВЭБ. По эпидемиологическим характеристикам ВЭБ во многом похож на VZV, более чем у 90% взрослых людей обнаружены антитела к капсидному антигену, общему для всей группы ВЭБ. В эпидемиологических исследованиях доказан повышенный риск РС у лиц, серопозитивных к ВЭБ [82]. При исследовании сыворотки и ликвора у пациентов с РС была выявлена повышенная иммунореактивность к белкам, специфическим для ВЭБ: белки BRRF2 и EBNA-1 [95]. В последнее время обнаружены латентные и литические формы ВЭБ у больных РС, но не в контрольной группе с воспалительными изменениями мозга, не связанными с РС. В. Serafini и соавт. доложили, что до 90% В-лимфоцитов при активном и хроническом активном РС присутствует в периваскулярных очагах в белом

веществе и до 80% плазматических клеток, инфильтрирующих мозг у больных РС, зараженных ВЭБ [187].

Эти результаты противоречат более ранним данным V. Sanders et al. [184] о том, что в посмертных образцах головного мозга от 37 пациентов с РС и 49 пациентов контрольной группы при ПЦР была обнаружена ДНК ВЭБ у 27% больных с РС и у 38% в контрольной группе; другие вирусы герпеса обнаруживались более часто: вирус простого герпеса (47% у больных РС и 28% в контрольной группе), HHV-6 (57% у больных РС и 43% в контрольной группе) и VZV (43% у больных РС и 32% в контрольной группе). Данные статистически не значимы, и V. Sanders и соавт. пришли к выводу, что отсутствует этиопатогенетическая связь между РС и каким либо из исследованных вирусов.

Проводилось множество исследований, в которых изучалась связь первичного инфицирования вирусом Эпштейн-Барр, наличия антител к вирусу Эпштейн-Барр с их уровнем и риском развития РС. Одной из наиболее масштабных работ, посвященных роли инфекционного мононуклеоза в развитии РС, является исследование A. Handel et al. [120]. Проводился поиск всех статей, посвященных исследованию связи между инфекцией, вызванной ВЭБ, и РС с 2006 по 2010 годы. Всего было обнаружено 18 статей, в которых в общей сложности было обследовано 19390 пациентов с РС и 16007 пациентов из контрольной группы. Был подсчитан относительный риск развития РС после перенесенной инфекции, вызванной вирусом с использованием общей обратной вариации с моделями случайных эффектов. Было доказано, что риск развития РС находится в сильной связи с инфекционным мононуклеозом (относительный риск (ОР) 2,17%; 95% доверительный интервал 1.97–2.39; $p, 10^{-54}$). Эти данные являются доказательством того, что наличие в анамнезе эпизода инфекционного мононуклеоза существенно повышает риск развития РС.

Другим масштабным исследованием, в котором изучалась связь между наличием антител к ВЭБ и РС, является работа A. Almoheed et al. [80]. Для оценки взаимосвязи между ВЭБ и РС был проведен системный обзор и мета-анализ когортных исследований и исследований «случай-контроль», в которых

изучалось наличие антител к ВЭБ в сыворотке крови у больных РС и в контрольной группе. Проводился поиск по базам данных Medline и Embase с 1960 по 2012 годы без ограничения по языку. Было подсчитано отношение шансов (ОШ) по Мэнтелу-Хэнзэлу (Mantel-Haenszel Odds Ratios (OR)) для лиц с наличием антител к ВЭБ, был проведен мета-анализ. Анализ качества проводился с использованием модифицированной версии шкалы Ньюкасл Оттава (Newcastle Ottawa scale). Было включено 31 исследование. По результатам оценки качества большинство исследований признано подходящими для селекции и сопоставимы по случаям и контролям. Таким образом, в большинстве исследований было выявлено существенное преобладание анти-EBNA IgG и анти-VCA IgG у больных с РС по сравнению с контрольной группой. Результаты исследования анти-EA IgG были различными только в половине исследований, и было обнаружено, что эти антитела встречаются чаще в группе больных РС. Мета-анализ показал значительное ОШ для серопозитивных пациентов с РС по анти-EBNA IgG и анти-VCA IgG (4.5 [95% доверительный интервал (ДИ) 3.3 до 6.6, $p=0.00001$] и 4.5 [95% ДИ 2.8 до 7.2, $p=0.00001$] соответственно). По анти-EA IgG не было обнаружено существенных различий (1.4 [95% ДИ 0.9 до 2.1, $p=0.09$]).

Особого внимания заслуживает проспективное исследование личного состава Вооруженных сил США на наличие антител к ВЭБ как маркера РС [190]. Исследование отличается тем, что в него были включены люди молодого возраста, различных этнических групп; исследование носило проспективный характер, а также у исследуемых определялся уровень витамина D. Данные особенности исследования, позволяют нивелировать различие по половому признаку, этнической принадлежности, уровню витамина D и достоверно оценить влияние ВЭБ на развитие РС. Авторы изучили данные Агентства физической нетрудоспособности США (Physical Disability Agency (PDA)) по армии и флоту (включая морских пехотинцев) о лицах, которым был установлен диагноз РС с 1993 по 2004 гг. (в армии) и с 1992 по 2004 гг. (на флоте), и было выявлено 515 потенциальных случаев РС, которые могли быть включены в исследование. После анализа медицинской документации 315 обследованных был диагностирован

достоверный или вероятный РС согласно ранее описанным общепринятым диагностическим критериям. Регистр образцов сыворотки Министерства обороны (Department of Defense Serum Repository (DoDSR)) насчитывает более 40 млн. образцов, которые собираются в среднем каждые два года приблизительно от восьми миллионов кадровых военнослужащих США с 1985 года. В каждом случае из DoDSR предоставлялось по меньшей мере от 1 до 3 анализов, взятых до момента появления первых симптомов РС (дата дебюта устанавливается от момента регистрации в медицинской документации). Эти данные включали самые ранние доступные анализы, последний анализ, взятый до дебюта заболевания, и один из анализов, собранных во временном интервале между этими двумя. Для каждого случая было подобрано два контрольных, которые были выбраны из DoDSR в рандомизированном порядке по возрасту (± 1 год), полу, расовой/этнической принадлежности (белый, не испанец; черный, испанец, другие), дате забора крови (± 30 дней) и роду вооруженных сил (армия, флот, морская пехота). Лица, входящие в контрольную группу, находились на военной службе на момент появления первых симптомов заболевания у прикрепленного исследуемого с РС. Также исследуемые случаи и контроли подбирались с учетом географического фактора (широты). Титры сывороточных антител класса IgG к капсидному антигену ВЭБ (VCA) и ядерным антигенам (EBNA) EBNAc, EBNA-1, и EBNA-2 исследовали методом иммунофлюоресценции. Титры EBNA-1 и EBNA-2 IgG не определялись в 56 случаях и 112 прикрепленных контролях. Титры антител измеряли в двукратном разведении. Уровень сывороточного 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) определяли с помощью радиоиммунного анализа (РИА). В данном исследовании было доказано, что имеется однозначная и сильная связь между наличием антител класса IgG к EBNAc и EBNA-1 и повышенным риском РС.

Представленная работа является одним из наиболее масштабных исследований, посвященных данной теме; также впервые было показано, что выявленная взаимосвязь между этими состояниями имеется как у мужчин, так и женщин; она сходна для различных расовых/этнических групп, представленных в

данном исследовании, и не подвержена влиянию уровня сывороточного 25(OH)D. Хотя в контрольных группах у женщин и чернокожих были более высокие титры IgG EBNAc к EBNA-1 по сравнению с мужчинами и белыми соответственно, для них риск развития РС, связанный с 4-х кратным увеличением титра, был таким же и не наблюдалось каких-либо статистически достоверных взаимосвязей между полом или расовой/этнической принадлежностью и наличием антител класса IgG к EBNAc или EBNA-1 и риском развития РС. Предполагается, что различия в риске развития РС, наблюдаемые между мужчинами и женщинами или белыми и чернокожими, не являются следствием различного иммунного ответа на ВЭБ в этих группах. Взаимосвязь, обнаруженная между антителами к EBNA и РС, вряд ли подвержена сильному влиянию со стороны генетических факторов, потому что уже доказано, что HLA DRB1*1501 аллель, являющаяся самым сильным генетическим предрасполагающим фактором развития РС, и титры антител к ВЭБ способствуют развитию РС независимо от нее или находятся под влиянием других факторов. Хотя, как уже сообщалось, другие многочисленные генетические вариации связаны с риском развития РС, их общий вклад невелик и не объясняет более чем 30-кратный градиент риска, связанный с титром антител к EBNA. Также сомнительно влияние негенетических факторов. Главными факторами внешней среды, помимо инфекции ВЭБ, являются табакокурение и низкий уровень витамина D. В данном исследовании не учитывалось курение, однако оно является всего лишь фактором риска средней значимости и поэтому, не может объяснить более сильную связь между антителами к EBNA и развитием РС. Более того, в ряде исследований, выполненных в США, Швеции, Австралии, уже проводилась оценка риска развития РС у курящих и некурящих, и было доказано, что наличие антител к ВЭБ повышает риск развития РС в обеих группах [190]. Известно, что витамин D влияет на иммунный ответ, в том числе, на ВЭБ и взаимосвязь между уровнем антител к EBNA и уровнем 25(OH)D выглядит вполне правдоподобно. Однако в контрольной группе белых наблюдалась слабая обратная связь между средним титром антител к ВЭБ и средним уровнем 25(OH)D, эта связь достигала статистически достоверных значений только для

титра антител к EBNA и EBNA-2. Таким образом, наибольшие колебания уровня витамина D были не настолько велики, как различия в титре антител к EBNA, поэтому можно утверждать, что инфицирование ВЭБ влияет на риск развития РС независимо от уровня витамина D.

Таким образом, инфекция, вызванная ВЭБ, является существенным фактором риска развития РС. Наименьший риск развития РС у лиц, не инфицированных ВЭБ, и он выше у тех, у кого в анамнезе был инфекционный мононуклеоз, по сравнению с теми, у кого первичное инфицирование ВЭБ протекало бессимптомно. Позже, при проспективном исследовании, было выяснено, что молодые люди, не болевшие ВЭБ, защищены от РС до того момента, как они будут инфицированы ВЭБ, и этот риск резко возрастает в течение первых месяцев после сероконверсии [139].

Однако не следует рассматривать вирус Эпштейн-Барр как специфический возбудитель РС. На это есть ряд причин. Во-первых, помимо РС, с вирусом Эпштейн-Барр связывают множество других заболеваний: лимфогранулематоз, лимфома Беркита, назофарингеальный рак, системная красная волчанка, склеродермия и т. д. [115, 145, 203]. Во-вторых, большое значение имеют результаты патоморфологических исследований. В исследовании «Absence of Epstein Barr Virus in the Brain and CSF of Patients with Multiple Sclerosis» («Отсутствие вируса Эпштейн-Барр в мозге и ликворе больных с РС») [185] для изучения ВЭБ в мозге больных РС и роли гуморального иммунитета при заболеваниях, вызванных ВЭБ, был проведен анализ содержания В-лимфоцитов и плазматических клеток в мозге и ликворе больных РС на наличие участков РНК, специфических для ВЭБ, и были проведены иммунологические исследования на наличие антигенов ВЭБ. Количественное ПЦР в реальном времени выявило наличие участка EBER-1, который в наибольшей степени подвержен транскрипции в латентных инфицированных клетках, взятых в качестве контроля; в инфицированных ВЭБ и во всех из пяти инфицированных ВЭБ образцах клеток Ходжкина и В-клеточной лимфомы, но не в В-лимфоцитах или плазматических клетках из ликвора 20 больных РС или 5 невоспалительных заболеваниях ЦНС,

взятых в качестве контроля. При анализе 15 бляшек от 14 пациентов с РС, в 4 из которых содержались периваскулярные муфты из В-лимфоцитов и 5 из которых взяты были от одних и тех же пациентов, показавших большое количество ВЭБ, не было выявлено ни одного из 4 участков генома ВЭБ (EBER-1, EBNA-2, LMP-1, and BFRF-1). В контрольной группе больных с лимфомой были получены положительные результаты по всем транскриптонам. Хотя все же было доказано наличие наиболее распространенных участков транскрипции EBER-1 в очагах в головном мозге, как уже сообщалось, с положительными результатами определения ДНК ВЭБ, ни в одной бляшке не было обнаружено ни одного из специфических участков транскрипции ВЭБ. В похожем исследовании [185], в котором применялась гибридизация, иммуногистохимия и ПЦР в реальном времени, также не был выявлен ВЭБ в когорте из 12 образцов с РС, содержащих бляшки с гетерогенным инфильтратом из В-клеток. Также использовалось ПЦР в реальном времени для выявления отдельных скоплений в 12 образцах мозга с РС, которые включали в себя инфильтрацию мозговых оболочек и вещества мозга скоплением В-клеток. Скопление В-клеток и отдельные В-лимфоциты с ВЭБ обнаружены только в 2 из 12 образцов мозговых оболочек. Редкое выявление ВЭБ в бляшках в мозге больных РС подтверждается данными наиболее известных исследований, посвященных вопросу ВЭБ в головном мозге больных РС, включая более высокое процентное содержание положительных результатов на ВЭБ при неневрологических заболеваниях головного мозга (46%) и болезни Паркинсона (42%) по сравнению с РС (27%) и болезнью Альцгеймера.

При парном анализе образцов ликвора и сыворотки пациентов с РС были выявлены показатели $IgG > 0.7$ в 85% (17/20) в ликворе больных РС и 60% в ликворе пациентов контрольной группы, что отражает интратекальный синтез всех IgG. Исходя из сказанного выше, не обнаружено существенных различий в показателях интратекального синтеза антител класса IgG к ВЭБ (> 1.5) у пациентов с РС (3/20) и в контрольной группе из воспалительных заболеваний ЦНС, кроме РС. Также исследовалось, связаны ли антитела, вырабатываемые клоном плазматических клеток, находящихся в ликворе, с антигенами ВЭБ с

целью прогнозирования возможного развития РС. Хотя было доказано, что инфицированные ВЭБ клетки связаны с выработкой антител к ВЭБ 125 группы и ликворологическими изменениями при РС, ни один из 32 вариантов антител, извлеченных из популяции плазмоцитов в ликворе у четырех больных РС с ремиттирующим и прогрессивным течением, не связывался с клетками, инфицированными ВЭБ. Иммунологические данные не подтверждают роль специфического интраклеточного образования антител к ВЭБ при РС.

В статье М. Р. Pender указаны общие звенья патогенеза, ведущие к развитию различных аутоиммунных заболеваний, в том числе РС. Ключевое значение в развитии аутоиммунных заболеваний придается дефициту CD8⁺ Т-клеток. То состояние также может наблюдаться у здоровых родственников пациентов с аутоиммунными заболеваниями, что указывает на наличие генетической предрасположенности к нему. Дефицит CD8⁺ Т-клеток лежит в основе развития хронических аутоиммунных заболеваний, т.к. нарушается контроль вируса Эпштейн-Барр со стороны CD8⁺ Т-клеток, что приводит к тому, что инфицированные ВЭБ аутореактивные В-клетки накапливаются в органе-мишени, где они продуцируют патогенные аутоантитела и подают сигналы, способствующие выживанию аутореактивных Т-клеток, которые в противном случае погибают в органе-мишени, подвергаясь апоптозу. Предполагается, что развитие аутоиммунного процесса проходит следующие этапы: 1) дефицит CD8⁺ Т-клеток, 2) первичное инфицирование ВЭБ, 3) уменьшение количества CD8⁺ Т-клеток, подавляющих ВЭБ, 4) повышение нагрузки ВЭБ и повышение уровня антител к ВЭБ, 5) инфицирование органа мишени ВЭБ, 6) клональная экспансия инфицированных ВЭБ аутореактивными В-клетками органов-мишеней, 7) инфильтрация аутореактивными Т-клетками органа-мишени и 8) развитие эктопических лимфоидных фолликулов в органе-мишени. То, какой орган подвергается аутоиммунной агрессии, определяется особенностями главного комплекса гистосовместимости – HLA (см. выше). Также уменьшение пребывания на солнечном свете и, как следствие, снижение синтеза витамина D с

увеличением широты способствуют развитию аутоиммунных заболеваний за счет нарастания дефицита CD8+ Т-клеток и нарушения контроля ВЭБ [168, 169].

Однако следует заметить, что дефицит CD8+ Т-клеток наблюдается и при других инфекциях, вызванных вирусами группы herpes, в частности, цитомегаловирусом (ЦМВ) [125, 196]. Также, согласно многим исследованиям, и ЦМВ играет огромную роль в развитии РС. В исследовании N. Sanadgol et al. была поставлена задача оценить активность ЦМВ инфекции и ее эффект на гуморальный иммунитет у пациентов с РС. Проводилось исследование на наличие антител к ЦМВ, а также выявление ДНК-вируса с помощью нефлерометрии и ПЦР в сыворотке, плазме, моноцитах периферической крови, слюне, моче, собранных от больных РС (n=78) и здоровых людей (n=123). Из них ремиттирующее течение отмечалось у 46 человек (10 мужчин и 36 женщин), вторично-прогрессирующее у – 11 человек (2 мужчин и 9 женщин), первично-прогрессирующее – у 10 человек (5 мужчин и 5 женщин) и рецидивирующе-прогрессирующее – у 11 (5 мужчин и 6 женщин). Концентрации суммарных антител у больных с различными подтипами РС измерялись с помощью нефлерометрии и реакции иммунофлюоресценции (РИФ). Согласно результатам исследования, ДНК ЦМВ наблюдается намного чаще у больных РС, чем в контрольной группе (p<0.001). Более того, системная инфекция ЦМВ выявляется у 25,5% больных РС и только у 3,2% в контрольной группе (p<0.001). Отмечалось достоверное различие в титрах антител к ЦМВ класса IgG и общим уровнем IgE между пациентами с РС и контрольной группой (P<0.001). Эти результаты свидетельствуют в пользу того, что ЦМВ участвует в развитии РС поскольку приводит к системному инфекционному процессу и запускает иммунный ответ [183].

В то же время в исследовании N. Zaiga [211] (мониторинг активности инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа (ГВ 6), у иранских пациентов с различными подтипами РС) было доказано, что в патогенезе РС также может участвовать и вирус ГВ 6. По дизайну данное исследование похоже на аналогичное исследование на ЦМВ. Наличие вирусной ДНК также

исследовалось с помощью количественной ПЦР в монуклеарах периферической крови, образцах сыворотки и слюны, полученных от больных с разными подтипами РС (n=78) и контрольной группы (n=123). Уровень антител к ГВ 6 класса IgG and IgM измеряли по технике ИФА в образцах сыворотки в обеих группах. Кроме того, у некоторых больных РС (n=38) проводилось исследование ликвора на наличие вирусной ДНК. Отмечался повышенный уровень антител к ГВ 6 класса -IgG (78,2% против 76,4% в контрольной группе – различия статистически не достоверны) и IgM (34,6% против 6,5% в контрольной группе – $p<0,05$) у больных РС. Более того, у пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим РС отмечался более высокий титр антител к ГВ 6 класса -IgG и IgM, чем у больных с первично-прогрессирующим РС ($p<0,001$). Также, нагрузка внеклеточной ДНК была выше у больных с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим РС и обнаруживалась у 60,2% (47 из 78) пациентов с РС по сравнению с 14,6 в контрольной группе (18/123) ($p<0,001$).

В исследовании N. Zaiga, помимо связи реактивации инфекции, вызванной данным вирусом, с обострениями РС, активностью заболевания и образованием интерлейкина 12 (IL-12) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α), отдельное внимание уделялось сопоставлению активности вирусной инфекции и обострений РС.

Количество вирусов в плазме оценивалось при помощи вложенной полимеразной цепной реакции и транскрипции вирусной мРНК, в мононуклеарах периферической крови оценивалось по обратной транскриптазной ПЦР (ОТ-ПЦР) у 14 пациентов с ремиттирующим РС и 14 больных с вторично-прогрессирующим РС, в сопоставлении с клинической картиной заболевания. Концентрация цитокинов IL-12 и ФНО- α оценивалась с помощью иммуноферментного анализа. В образцах плазмы 25 из 28 пациентов с РС установлено наличие персистирующей инфекции, вызванной HHV-6 и/или HHV-7 во время обострения и ремиссии. У 4 из 7 больных ремиттирующим РС и 4 из 7 больных вторично-прогрессирующим РС отмечалась реактивация HHV-6, и у 3 из 7 больных ремиттирующим РС и у 1 из 7 больных вторично-прогрессирующим РС отмечалась

реактивация HHV-7 (у всех во время обострения). У 2 из 3 пациентов с ремиттирующим РС без виремии во время обострения обнаруживалась транскрипция мРНК HHV-6. У пациентов с ремиттирующим РС и вторично-прогрессирующим РС с активной инфекцией вызванной HHV-6 и HHV-7 во время обострения отмечалось более значительное повышение концентрации IL-12 и ФНО- α в сыворотке крови значительно выше чем при латентной инфекции. Таким образом, реактивация HHV-6 и HHV-7 может приводить к эскалации РС за счет активации Th1 субпопуляции лимфоцитов.

Таким образом, данные о роли различных видов вирусной инфекции в развитии РС носят противоречивый характер, поэтому исследования, посвященные данной проблеме, особо актуальны. Важно заметить, что во многих популяционных исследованиях высокая распространенность ПГВИ была доказана выявлением специфических антител класса IgG в сыворотке крови, что говорит о ранее перенесенной инфекции [8, 13, 66]. Так, например, к вирусу простого герпеса 1 типа (ВПГ 1) антитела имеют 90-95% взрослого населения, антитела к ВЭБ – 80-90%, к ЦМВ – 40% населения в возрасте до 35 лет и 95% старше 40 лет. По данным работ, в которых изучалась частота реактиваций ПГВИ и удельный вес отдельных возбудителей с помощью серологических методов и ПЦР (исследование проводилось на донорах крови и ее компонентов), ведущим возбудителем был ВЭБ (острофазовый IgM к ВЭБ обнаружен у 57 из 184 доноров (31,7%)), вторыми по распространенности были инфекции, вызванные ЦМВ и ВПГ 1 (специфические IgM были выявлены в 1,1% и 0,56% случаев соответственно) [17, 37, 72]. Недостатком подобных исследований является верификация реактивации герпетической инфекции исключительно на основании лабораторных методов, без учета клинических проявлений. Поскольку, по нашим данным, самым распространенным клиническим проявлением реактивации ПГВИ у больных РС была лимфаденопатия, для сравнения приводим результаты серологического исследования, проведенного в г. Омске на детях, страдающих лимфаденопатиями, в котором у 89 из 243 (37%) была верифицирована инфекция, вызванная ВЭБ, у 58 детей (24%) была выявлена ЦМВ, такая же частота

встречаемости была и у инфекции, вызванной ГВ 6, у остальных 38 пациентов (15%) – инфекция, вызванная ВПГ. В нашем исследовании также самыми распространенными патогенами из группы герпеса были ВЭБ, на втором месте – ГВ 6 типа и ЦМВ, на третьем – ВПГ. Также следует заметить существенную долю микст-инфекций – 19,2%, при этом во всех случаях одним из компонентов была хроническая ВЭБ инфекция. Что касается распространенности ВЭБ в популяции в целом, то, по данным сероэпидемиологического исследования, проведенного в той же популяции в Омске на 17108 пациентах, антитела к ВЭБ были выявлены у 72% исследуемых, что в целом соответствует общемировым данным [54].

По данным исследования заболеваемости и распространенности ПГВИ в Санкт-Петербурге, у 15% населения (до 370000 человек) в течение жизни в том или ином виде наблюдалось герпетическое поражение кожи и слизистых, генитальный герпес встречается у 6-10% взрослого населения (до 230000 человек) [59, 65]. Однако точная распространенность реактивации инфекции, вызванной разными видами вирусов герпеса, отсутствует, что связано в том числе с отсутствием обязательной регистрации случаев заболевания, за исключением ветряной оспы. Также следует заметить, что многие авторы подчеркивают значение микст-инфекции, вызванной вирусами герпеса различных типов, в развитии нейроинфекций и провокации обострений РС у детей - в 75% случаев обострения РС у детей связаны с реактивацией герпетической инфекции [68], при этом особое внимание уделялось сочетанию различных возбудителей с вирусом Эпштейн-Барр [20].

Учитывая вышеизложенное, изучение роли ПГВИ в развитии РС и других АИЗ является актуальным вопросом современной неврологии. Особый интерес, с учетом гетерогенности клинических проявлений и непредсказуемости прогноза, представляет изучение возможного влияния ПГВИ на течение и активность заболевания.

Следует также заметить, что помимо вирусов герпеса различных видов персистирующей герпетической инфекции во многих работах описано влияние других видов инфекционной патологии на развитие и прогрессирование РС. В

качестве примера можно привести наличие в анамнезе хронического тонзиллита, синусита, пневмоний, особенно в возрасте до 7 лет, а также других бактериальных и вирусных инфекций [2, 20, 23, 24, 31, 33, 64]. Таким образом, распространенным является мнение, что ВЭБ является не возбудителем РС, а неспецифическим триггером, способствующим развитию РС и провоцирующим его обострения.

1.7. Аутоиммунные заболевания на фоне применения препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза

Из препаратов, изменяющих течение РС, самыми первыми начали применяться β -интерфероны. Эти вещества являются противовоспалительными цитокинами, вырабатываемыми Т-лимфоцитами в ответ на вирусную инфекцию и иную стимуляцию и обладающими широким спектром противовирусных, антипролиферативных и иммуномодулирующих эффектов. По данным Батышевой Т. (2009) [6], в 20 — 25% случаев при РС до начала иммуномодулирующей терапии наблюдаются аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз. Не выявлена связь заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) с демографическими характеристиками (возраст, пол), типом течения РС, скоростью прогрессирования заболевания и степенью инвалидизации по шкале EDSS. В то же время в ряде недавних работ утверждается, что у пациентов с АИЗ щитовидной железы наблюдается более тяжелое течение РС [39]. Следует заметить, что препараты бета-интерферона применяются не только при РС, но и при хроническом вирусном гепатите С, и на фоне их применения также отмечалось развитие АИЗ [83, 160]. Известно, что к противовоспалительным цитокинам относится также α -интерферон. Именно на фоне применения препаратов α -интерферона впервые был описан перекрестный аутоиммунный синдром (Overlap-syndrome), индуцированный иммуномодулирующей терапией [100]. Также на фоне применения α -интерферона наблюдались заболевания щитовидной железы [200, 201, 204].

Предпринимались попытки применения и препаратов α -интерферона при лечении РС – в ряде случаев не было достигнуто статистически значимого эффекта [164]. Известны случаи удачного применения данной группы препаратов α -интерферона на фоне которого отмечалось значительное снижение частоты обострений РС, а также уменьшение появления новых очагов на МРТ и выработки провоспалительных цитокинов [107]. В исследовании M. Jansen, J.F. Reinhard (1999) показано, что у одних пациентов большую провоспалительную активность вызывают α -интерфероны, в то время как у других это наблюдается на фоне применения β -интерферона [128]. В работе V.I. Nonchev (2010) приведен обзор литературы, посвященной теме развития АИЗ щитовидной железы на фоне применения интерферонов альфа и бета у больных хроническими вирусными гепатитами, РС и различными онкогематологическими заболеваниями [165]. Автор пришел к выводу, что на фоне длительного применения всех препаратов интерферонов по поводу любых заболеваний необходима оценка функции щитовидной железы с целью ранней диагностики дистиреоидной патологии.

Помимо заболеваний щитовидной железы, в литературе описаны АИЗ других органов и систем. В статьях R. Krysiak, A. Boldys (2011) и S. Masuda et al. (2015) описаны случаи развития аутоиммунных полигландулярных синдромов на фоне применения α -интерферона у больного хроническим гепатитом С и β -интерферона у больного РС [135, 150]. На фоне применения препаратов данных групп наблюдались случаи развития не только органоспецифичных, но и системных АИЗ. В статье D.M. Bahri et al. (2012) описан случай развития миалгии и синовита у женщины 34 лет, получавшей терапию препаратами β -интерферона, по поводу РС. При этом клинические проявления и лабораторные данные миалгического и суставного синдромов подходили под диагностические критерии системной красной волчанки. Пациентке были отменены препараты β -интерферона и на фоне применения кортикостероидов и цитостатиков описанная симптоматика регрессировала и другие проявления системной красной волчанки не развились [84].

Патогенез развития интерферон-индуцированных тиреоидитов заключается в следующем: ИФН также может активировать естественные клетки-киллеры, созревание и пролиферацию дендритных клеток, пролиферацию Т-клеток памяти и предотвращение апоптоза Т-клеток. Эти изменения могут привести к повышению уровня антител к ЩЖ. Для фармакологического действия ИФН характерны иммуномодулирующий эффект, обуславливающий повышение продукции патологических аутоантител, усиление цитотоксической активности Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, торможение функции Т-супрессоров, индукцию белков I класса главного комплекса гистосовместимости на поверхности инфицированных клеток, активацию макрофагов, что, вероятнее всего, и приводит к индукции аутоиммунных нарушений, связанных с терапией ИФН, включающих поражение ЩЖ, аутоиммунную гемолитическую анемию и тромбоцитопению, системную красную волчанку, РА, псориаз [77, 200]. Относительно роли ИФН- α в развитии тиреопатий существуют различные версии. Предполагается, что экзогенный ИФН- α стимулирует функцию лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов, а также повышает концентрацию цитокинов и хемокинов, в частности интерлейкина-6 (ИЛ-6) [200]. ИФН- α стимулирует экспрессию МНС-II и, возможно, CD40 на тиреоцитах [114], что приводит к активации Т-клеток CD40 сигнального пути в ЩЖ. Это приводит к повышению ИЛ-6 интратиреоидально, что, в свою очередь, индуцирует развитие тиреоидита. Предполагается, что высокий уровень ИЛ-6 блокирует ТТГ-опосредованный захват йода, что приводит к снижению его накопления в ЩЖ [177]. Кроме МНС II, ИФН также стимулирует экспрессию МНС I на тиреоцитах путем ИЛ-2 и хемокинов [143], что также способствует воспалительной реакции и тиреоидиту. Также известно, что ИФН оказывает прямое токсическое действие на тиреоциты [200].

Однако существуют различия в частоте возникновения тиреоидной патологии, индуцированной применением интерферонов в зависимости от заболевания, послужившего причиной развития данной патологии. Высказано предположение, что частицы вируса гепатита С приводят к индукции ИФН- α и

ИФН- β в ЩЖ как часть иммунного ответа [143]. Вместе с тем, по мнению ряда авторов [110], хронический гепатит С сам по себе предрасполагает к развитию аутоиммунных заболеваний. Антитела к ткани ЩЖ были обнаружены у 20–42% пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, но только у 5–10% – с гепатитом В. Было высказано предположение, что вирус гепатита С может частично совпадать с участками последовательности аминокислот антигенов ткани ЩЖ [200]. В соответствии с этой гипотезой некоторые вирусные особенности (инфекции ВГС смешанных генотипов и низкий уровень РНК-вируса гепатита С) ассоциированы с повышенным риском развития нарушения функции ЩЖ [124]. Что касается предрасположенности к коморбидным АИЗ у больных РС, то об этом было сказано выше.

Другим препаратом I линии, изменяющим течение РС, является глатирамера ацетат. Хотя в литературе описаны случаи развития АИЗ щитовидной железы на фоне применения глатирамера ацетата [122], по данным большинства отечественных и зарубежных авторов при лечении глатирамера ацетатом АИЗ щитовидной железы наблюдаются намного реже, чем при лечении препаратами β -интерферона [56, 180], что объясняется механизмом действия препарата. Чаще при применении глатирамера ацетата наблюдаются АИЗ печени [108, 111, 137]. Описаны случаи развития миастении у данного контингента больных [114].

Ко второй линии ПИТРС относятся цитостатики (митоксантрон) и моноклональные антитела. Моноклональные антитела можно разделить на 3 подгруппы: 1) антитела, препятствующие миграции лейкоцитов в ЦНС (натализумаб), 2) цитолитические антитела (ритуксимаб, окрелизумаб, офатумаб, алемтузумаб), 3) антитела или рекомбинантные белки, действие которых направлено на цитокины и хемокины и их рецепторы (даклизумаб, устекинумаб, атацицепт, табалумаб [Lu2127399], секукинумаб [AIN457])[118]. В отличие от интерферонов α и β , которые являются естественными цитокинами, лейкоцитами и фибробластами соответственно, ни один ПИТРС второй линии не является физиологичным, поэтому изучение их побочных реакций имеет особое значение.

Натализумаб. Основные побочные эффекты. Натализумаб – препарат, относящийся к группе рекомбинантных моноклональных антител к молекулам адгезии, разработанный первоначально для лечения больных РС, доказавший свою эффективность в многочисленных многоцентровых исследованиях [195], – в настоящее время применяется также при воспалительных заболеваниях кишечника [81, 141] и системных заболеваниях соединительной ткани [88]. Важно заметить, что в литературе не описаны случаи развития коморбидных АИЗ во время применения данного препарата. Что касается случаев развития дистиреоидных состояний, то в одних случаях они связаны с токсическим действием препарата, в других – АИТ развивался на фоне отмены препарата и носил преходящий характер [94, 166]. Использование финголимода может даже препятствовать развитию тиреоидита в экспериментальных условиях [123, 156]. Хотя все эти препараты не вызывают аутоиммунных реакций, на фоне их применения возможны тяжелые осложнения другого рода – развитие оппортунистических инфекций, ярким примером которых являются прогрессирующая лейкоэнцефалопатия и онкопатология [14, 86, 136].

Важно заметить, что выраженность иммуносупрессии оценивалась не только по развитию инфекций и новообразований, наблюдающихся у больных с выраженным иммунодефицитом, но и по иммунному ответу на вакцинацию к *Haemophilus influenzae*, результаты которой оценивались по данным реакции торможения гемагглютинации. По данным исследования, адекватный ответ на вакцинацию наблюдался у 44,4 % больных РС, получавших терапию препаратами β -интерферона, у 23,5 % получавших натализумаб и 0 % в группе больных, получавших митоксантрон (против 43,4 % в контрольной группе) [93, 151].

Нежелательные иммуотропные эффекты проявляются на фоне применения других препаратов моноклональных антител. По сравнению с β -интерферонами алемтузумаб (цитотоксические антитела к Т-лимфоцитам) обладает более высокой эффективностью (как во время лечения, как и через 5 лет после лечения), однако на фоне его применения намного чаще развиваются инфекционные осложнения, а после прекращения лечения – АИЗ. В исследовании M. Cossburn,

А.А. Расе (2011) было обследовано 248 пациентов с РС, прошедших курс лечения алемтузумабом. Коморбидные заболевания развивались у 22,2 % пациентов, самым частым заболеванием был аутоиммунный тиреодит (15,7 %). Коморбидные АИЗ могли развиваться уже через 2 недели от момента окончания курса лечения, но чаще всего это наблюдалось через 12-18 недель после лечения. Ни у одного пациента не развивалось АИЗ спустя 60 недель от момента окончания курса лечения [98].

В исследовании G. Daniels et al. (2014), проведенном на 334 пациентах с ремиттирующим РС, пациенты были разделены на 3 равные группы: получавшие β -интерферон, а также получавшие алемтузумаб в дозировках 12 и 24 мг в/в соответственно. Показатели функции щитовидной железы и наличие тиреотропин-связывающего ингибирующего иммуноглобулина оценивались через 1 месяц от начала лечения, затем ежеквартально; наличие антител к тиреопероксидазе оценивалось каждые 6 месяцев. В среднем через 57,3 месяцев у 34 % пациентов, получавших алемтузумаб, и у 6,5 % пациентов, получавших β -интерферон 1a, была выявлена тиреоидная дисфункция ($P < 0001$). У 10 % пациентов, получавших алемтузумаб, и у 3 %, получавших β -интерферон, отмечалось более одного эпизода тиреоидной дисфункции [101]. Также развитие тиреоидной дисфункции описано не только у пациентов, получавших алемтузумаб, по поводу РС, но и у детей после пересадки костного мозга по поводу серповидно-клеточной анемии и [206], у взрослых после пересадки почки [134]. Также описаны случаи возникновения у больных РС, получавших алемтузумаб, не только патологии щитовидной железы, но и сахарного диабета 1 типа и папиллярного рака щитовидной железы [126, 147]. Также следует заметить, что наибольший риск развития коморбидных АИЗ наблюдается у пациентов с повышенным содержанием интерлейкина 21 (ИЛ-21) в сыворотке крови [99, 210].

Что касается периода после лечения алемтузумабом, то в работе С. McCarthy et al. (2013) [151] приводятся доказательства сохранения иммунологической памяти (корь, краснуха, полиомиелит, распространенные

вирусы) и способности к формированию гуморального иммунитета к новым антигенам. В данном исследовании у 24 больных определяли уровень антител к 3 вакцинам (дифтерия, столбняк, полиомиелит; конъюгированная вакцина к *Haemophilus influenzae* типа b и менингококку группы C и полисахаридная вакцина к пневмококку) после лечения алемтузумабом, у 20 больных определяли антитела к наиболее распространенным вирусам (кори, краснухи, опоясывающего герпеса и Эпштейн-Барр) до лечения и через 9-11 месяцев после лечения. По результатам исследования в сыворотке крови обнаруживались антитела к наиболее распространенным вирусам и выработанные в результате вакцинации: Т-клеточнозависимые, вырабатываемые после ранее проведенной вакцинации (корь, краснуха, полиомиелит), Т-клеточнозависимые, новые (менингококк C) и Т-клеточнонезависимые (пневмококки).

К новым препаратам моноклональных антител антицитокинового действия относится даклизумаб (антитело к CD-25 антигенам альфа-цепь рецептора интерлейкина 2 — ИЛ2). Этот препарат используется не так давно для лечения РС, в России он находится на 3-ей стадии клинических испытаний для лечения РС, и в доступной литературе не было выявлено данных о частоте АИЗ у больных РС, получавших терапию данным препаратом. Однако этот препарат имеет широкое применение в онкологии, трансплантологии и других разделах медицины в качестве иммуносупрессора. В работе В. J. Loechelt, D. Boulware, (2012), проведенной на 126 пациентах, авторы пришли к выводу, что лечение даклизумабом отдельно и в сочетании с микофенолатамофетилем не связано с достоверным повышением риска развития инфекционных осложнений, вызванных вирусами герпеса разных типов, но для подтверждения этих данных необходимо проведение крупномасштабных многоцентровых исследований [144].

Возможно, в развитии аутоиммунных заболеваний на фоне применения ПИТРС второй линии имеет значение воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС). Чаще всего данный синдром наблюдается у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и проявляется гиперергическими реакциями на оппортунистическую флору [29].

Многие авторы рассматривают прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию у больных РС, проходивших курс лечения натализумабом [197]. В то же время ВСВИС может проявляться не только реакцией на инфекционные агенты, но и аутоиммунными процессами [102, 191], особенно тиреоидной патологией, и она может развиваться в структуре ВСВИС любого генеза (от ВИЧ-инфекции до применения цитостатиков) [205].

Среди коморбидной патологии при любом заболевании большое значение имеет коморбидная онкологическая патология, в связи с тем, что она оказывает колоссальное влияние на прогноз заболевания и эффективность лечения.

В мета-анализе A. Ruth et al. (2014) приводятся данные 38 исследований, проведенных в Европе и Северной Америке, в которых изучалась частота встречаемости онкопатологии у больных РС. Авторы указывают на более высокую распространенность менингиом и новообразований мочеполовой системы, а опухоли поджелудочной железы, простаты, яичников и яичек встречаются реже, чем в популяции, различия не достигают уровня статистической значимости. Также указываются недостатки в дизайне подобных, исследований, и среди факторов риска развития онкологических заболеваний у больных РС наибольшее значение придается возрасту [176]. В исследовании D. Gaindh (2016) автор указывает на низкую частоту встречаемости онкопатологии у пациентов с РС по сравнению с общей популяцией [116]. В работе P. Ragonese et al. (2017) автор пришел к выводу, что увеличение частоты новообразований у больных РС наблюдается только на фоне проведения иммуносупрессивной терапии [171]. По данным X. Moisset, у больных РС коморбидная онкопатология наблюдается реже, чем в популяции в целом - 7,32% против 12,63% соответственно, отношение шансов (ОШ) 0,63; 95% CI 0,57–0,70. При этом автор отрицает высокий риск развития новообразований у больных РС, получающих терапию иммуномодуляторами и иммуносупрессантами [154]. По данным Л.Р. Шарафутдиновой, К.З. Бахтияровой и соавт. (2015), коморбидная онкологическая патология существенно не влияет на активность РС [73]. Таким образом, коморбидная онкологическая патология у больных РС не имеет большого

практического значения, т.к. встречается относительно редко и не является модифицируемым фактором, а также существенно не влияет на активность РС.

Патогенетическая основа относительно редкого сочетания РС с другими АИЗ заключается в низком уровне эндогенных интерферонов α и β у больных РС и высоком уровне у больных другими аутоиммунными заболеваниями. Следовательно, его введение извне, приводящее к более благоприятному течению РС, способно усугублять течение уже имеющихся АИЗ и приводить к развитию новых АИЗ у лиц, генетически к ним предрасположенных [130, 163]. Что касается реализации генетической предрасположенности к развитию коморбидных аутоиммунных заболеваний, то возможно она обусловлена наличием так называемых «множественных аутоантител» и «мультиспецифичной продукции аутоантител» [199]. В качестве подобных аутоантител при РС и АИТ рассматривают перекрестно-реагирующие аутоантитела к липидам миелина [87]. Косвенным доказательством сходства патогенеза РС с АИЗ ШЖ и различия с системными заболеваниями соединительной ткани является более легкое течение демиелинизирующих заболеваний при наличии антинуклеарных антител и более тяжелое их течение при наличии антитиреоидных антител [140, 149, 209]. Возможно, используя новые технологии, такие, как программируемые аминокислотами белковые массивы, а также новые методы статистики, удастся выявить ранее неизвестные антитела, как это было сделано для анкилозирующего спондилоартрита, а также оценить их связь с выраженностью отдельных клинических проявлений, как в серологически-эпидемиологических исследованиях, в которых изучалась склеродермия [131, 207].

Несмотря на большое количество исследований, проблема коморбидных АИЗ у больных РС до конца не изучена, полученные результаты во многом противоречивы. Нет единого мнения и о влиянии герпетической инфекции на течение РС. Учитывая повсеместное внедрение новых высокоэффективных иммуномодулирующих препаратов и возможные многочисленные осложнения на фоне их применения, изучение тех фенотипов РС, которые ранее считались редкими, в настоящее время приобретает большое медико-социальное значение.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика исследования

Исследование проводилось в два этапа. На базе неврологического отделения клиники РостГМУ и Городского центра рассеянного склероза г. Ростова-на-Дону было обследовано 293 больных с достоверным диагнозом РС (по критериям Макдональда, 2005 и Позера, 1983 гг.), проходивших стационарное и амбулаторное лечение в период с 2009 по 2015 гг.; эти пациенты составили основную группу. В группу сравнения (ГС) вошли 395 пациентов, подобранных путем случайной выборки, проходивших курс стационарного лечения в неврологическом отделении клиники РостГМУ по поводу “неаутоиммунного” заболевания нервной системы (корешковый синдром на фоне дегенеративного заболевания позвоночника, хроническая цереброваскулярная недостаточность). На первом этапе оценивалась распространенность и структура коморбидной дизиммунной и инфекционной патологии у больных с РС. Под термином «коморбидность», согласно Н.С. Краemer и М. V. Akker (1995), подразумевается сочетание у одного больного двух и/или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них [9]. Диагноз коморбидной патологии считался достоверным при подтверждении медицинскими данными, устанавливался на основании общепризнанных диагностических критериев конкретного заболевания. Так, для диагностики АИЗ щитовидной железы и сахарного диабета 1 типа использовались критерии из национального руководства по эндокринологии [26], для диагностики системных заболеваний соединительной ткани – национальное руководство по ревматологии [25].

Характеристика основной группы. Мужчины составили 26% (76 человек); женщины - 74% (217 человек). Средний возраст ($x \pm m_x$) больных – $36,2 \pm 0,7$ лет, средний возраст дебюта - $28,9 \pm 0,6$ лет, средний балл по шкале EDSS - $2,9 \pm 0,1$ балла. Половозрастные характеристики ГС ($n=395$) были сопоставимы с ОГ: мужчины составили 33% (130 человек); женщины - 66% (265 человек) ($\chi^2=3.57$, $p>0,05$), средний возраст ($x \pm m_x$) – $37,2 \pm 0,55$ лет ($p>0,05$). Распределение больных РС и пациентов группы сравнения по возрастным группам представлено на рисунке 2.

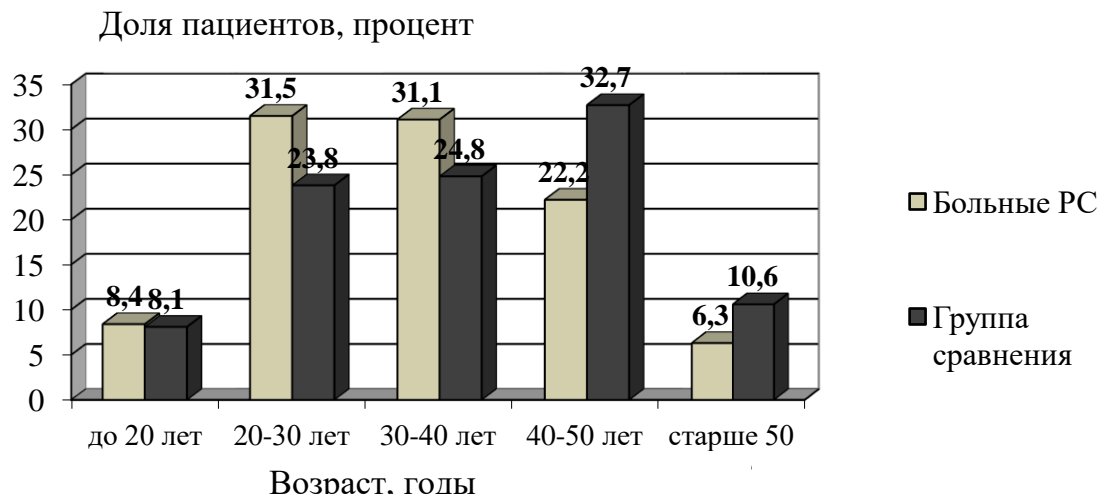


Рисунок 2. – Распределение больных РС и пациентов группы сравнения по возрастным группам

У большинства больных РС (91,4% (268 человек)) наблюдалось ремиттирующее течение заболевания (РРС); у 21 человека (7,2%) - вторично-прогрессирующее течение (ВПРС), у 4 человек (1,4%) - первично-прогрессирующее течение (ППРС). Пациенты с РРС ($n=268$) были поделены на активный РС (у 115 пациентов (42%) и неактивный – 153 пациента (58%) в соответствии с классификацией Lublin F. (2014). Соотношение различных вариантов течения РС представлено на рисунке 3.

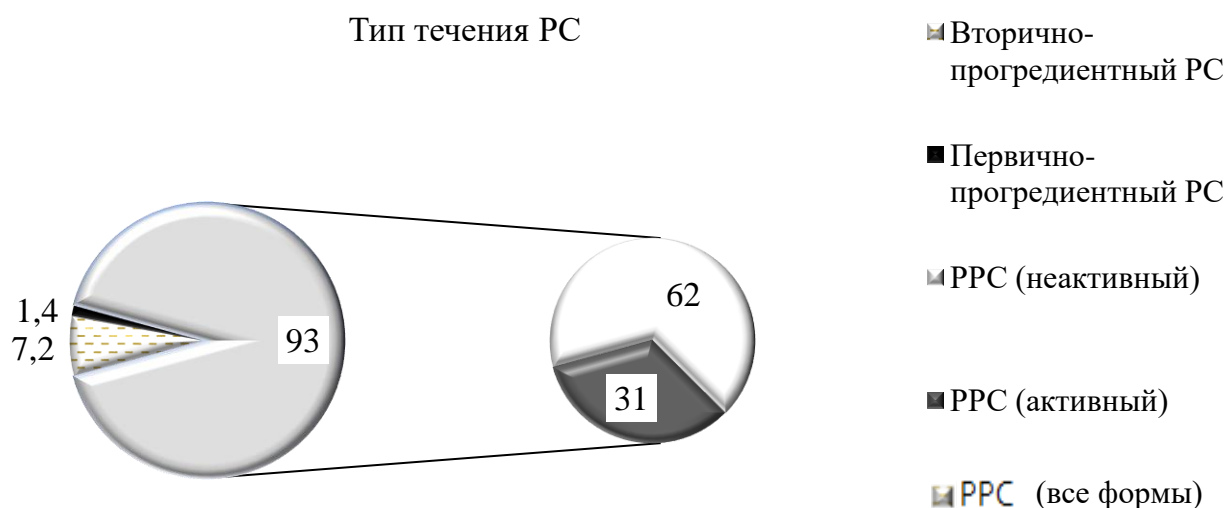


Рисунок 3. – Соотношение различных вариантов течения РС

На втором этапе исследования из основной группы (n=293) отобрали пациентов (n=233) для оценки особенностей клинических данных (неврологический статус, активность процесса, скорость прогрессирования РС) и основных показателей клеточного и гуморального иммунитета, гуморального противогерпетического иммунитета у пациентов в стадии обострения РС. Из анализа были исключены 60 пациентов в связи с наличием критериев исключения: соматические и психические заболевания в стадии декомпенсации, другие инфекционно-воспалительные заболевания (острые или хронические в стадии обострения). Оценка неврологического статуса и исследование иммунологических показателей проводились не ранее чем через месяц после проведения пульс-терапии глюкокортикостероидами и плазмафереза (в случае его проведения).

С целью проведения клиничко-иммунологического сопоставления пациенты (n=233) были разделены на 3 группы: пациенты с РС без коморбидной патологии (типичный РС, n=193); больные РС с коморбидными АИЗ («сочетанная аутоиммунная форма РС», n=17); больные РС с реактивацией ПГВИ (вирус-ассоциированный РС, n=23). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. У 6 пациентов (2,6% от общей группы) отмечалось сочетание коморбидной

аутоиммунной патологии и ПГВИ с реактивацией. В связи с возможным увеличением активности РС и других АИЗ за счет реактивации ПГВИ [62, 63], пациенты с сочетанием реактиваций ПГВИ и АИЗ были включены в группу с вирус-ассоциированным фенотипом РС.

Иммунологическое обследование выполнено 199 (85%) пациентам общей группы, из них: 165 (70%) пациентам первой группы, 14 (93%) пациентам второй группы, 20 (87%) пациентам третьей группы. Контрольная группа (n=20) состояла из здоровых доноров, была сопоставима с исследуемыми группами по половозрастным показателям.

2.2. Методика исследования клинико-статистических показателей

Клинические методы включали сбор анамнеза, неврологическое обследование, оценку катамнеза, ретроспективное исследование амбулаторных карт и выписок из историй болезни стационарного больного (архивный метод). Период наблюдения составил 6 лет. Основными документами были: 1) «анкета для пациентов», разработанная нами на основе обобщенной анкеты для клинико-эпидемиологического и социального исследования больных РС (А.Н., Бойко 2002) (приложение 3), в которой указывались паспортные данные, данные анамнеза заболевания, результаты оценки неврологического статуса по шкалам EDSS и FS, сроки достижения основных этапов заболевания (3, 4 и 6 баллов EDSS, время до вторичного прогрессирования), данные о применении иммуномодулирующих препаратов и наличии коморбидной патологии. 2) анкета, разработанная НИИ клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный Медицинский университет» Минздрава России, «Индивидуальная регистрационная карта», в которой указывались данные семейного и иммунологического анамнеза (приложение 4). Зачастую опрос больных РС и лиц группы сравнения проводился исследователем с привлечением родственников пациентов для уточнения анамнестических данных на период раннего детского возраста. С целью получения более достоверной информации также изучалась

медицинская документация (выписки из историй болезни, амбулаторные карты, консультативные бланки и др.).

При оценке типа течения заболевания использовалось деление на ремиттирующий РС (РРС), вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) и первично-прогрессирующий РС (ППРС) [45]. При РРС осуществлялось деление на активный и неактивный типы заболевания, с использованием классификации F. Lublin (2014) [146]. Активный РС устанавливался на основании следующих критериев: клинические проявления обострения РС и/или появление на МРТ новых очагов, накапливающих гадолиний, либо появление новых или увеличение старых очагов в режиме T2. Также среди больных с активным РС дополнительно учитывались пациенты с высоко активным РС (2 и более обострений в год, установленных на основании вышеизложенных критериев) [113].

Обострением РС считается появление новых или усиление уже имеющихся неврологических симптомов, продолжающееся более 24 часов, не связанное с эпизодом лихорадки, которое наступило после периода стабилизации состояния или уменьшения симптоматики не менее чем через месяц, при отсутствии других причин, объясняющих развитие данной симптоматики. С целью подтверждения диагноза РС всем пациентам проводилась МРТ головного и спинного (по показаниям) мозга на аппаратах «Tomikon S50 Avance» («Bruker» Германия), «Signa HDx» («GE Healthcare», США), и «Achieva» с индукцией постоянного поля 1,5 и 3,0 Тл. В ряде случаев использовали стандартное контрастное усиление (Магневист, Омнискан). В «активных» очагах обнаруживалось накопление контраста по типу кольца, полукольца либо со сплошным накоплением [12, 20].

Выраженность неврологического дефицита оценивалась с помощью шкал Kurtzke в модификации Weiner и Elisson (1983): FS, позволяющих произвести количественную оценку (в баллах) степени нарушения функций основных 7 функциональных систем EDSS, при помощи которых оценивалась степень утраты трудоспособности и возможности к самообслуживанию.

При изучении течения заболевания оценивались особенности дебюта РС, показатели активности и прогрессирования РС. В исследовании уделялось

внимание следующим показателям дебюта РС: возраст дебюта, неврологическая симптоматика в дебюте РС; при наличии коморбидной патологии оценивался интервал между временем диагностики РС и диагностики соответствующей коморбидной патологии. При исследовании активности РС учитывалась ежегодная частота и тяжесть обострений заболевания при ремиттирующем течении. Обострения РС классифицировались как легкие при увеличении неврологического дефицита по шкале EDSS на 0,5-1 балл; средние – на 1-2 балла; тяжелые – более чем на 2 балла) [158, 181]. Оценивалась также скорость прогрессирования (СП) заболевания, которая рассчитывалась как отношение показателя EDSS к длительности болезни в годах [52, 53], где $СП \leq 0,25$ балл/год – медленное прогрессирование, $0,25 < СП \leq 0,75$ балл/год – умеренное нарастание степени тяжести и $СП > 0,75$ балл/год – быстрое прогрессирование РС. Учитывалось время формирования стойкого неврологического дефицита (достижение 3, 4, 5 баллов по шкале EDSS) [12, 20, 52].

При объективном осмотре помимо оценки неврологической симптоматики обращали внимание на температуру тела, состояние кожных покровов и видимых слизистых, состояние лимфоузлов, осуществляли пальпацию печени и селезенки. При наличии везикулярных высыпаний на коже и слизистых, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, субфебрилитета и других клинических признаков реактивации ПГВИ согласно общепринятым диагностическим критериям [10, 51, 66, 159], оценивалось состояние гуморального противогерпетического иммунитета.

2.3. Основные показатели иммунной системы

Иммунологические исследования проводились на базе клинко-диагностической лаборатории НИИ клинической иммунологии ФГБОУ ВО «РостГМУ», Ростов-на-Дону, руководитель д.м.н., профессор Л.П.Сизякина. Оценка иммунного статуса проводилась согласно методическим рекомендациям А.Н. Чередыева, Л.В. Ковальчука (1984 г.).

Иммунный статус оценивался на основании состояния клеточного иммунитета путем изучения субпопуляционного состава лимфоцитов. Содержание Т- и В-лимфоцитов ($CD3^+$, $CD3^+ CD4^+$, $CD3^+ CD8^+$, $CD3^- CD16^+$, $CD3^- CD19^+$ клетки) определялось с помощью реакции непрямой иммуофлюоресценции, с использованием моноклональных антител с маркерами $CD3^+$, $CD3^+ CD4^+$, $CD3^+ CD8^+$, $CD3^- CD16^+$, $CD3^- CD19^+$, предоставленных фирмой МП «Сорбент» Института иммунологии Минздрава России. Анализ образцов проводили на проточном лазерном цитофлуометре марки EPICS-XL фирмы «Coulter» методом мультипараметрической двухцветовой цитофлуометрии. Рассчитывалось $CD4^+/CD8^+$ -отношение – иммунорегуляторный индекс (ИРИ). Состояние гуморального иммунитета – уровень содержания иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgM, IgG) в сыворотке крови определяли в реакции радиальной иммунодиффузии в геле (Mancini et al., 1965 г.) с помощью моноспецифических сывороток, изготовленных в НИИВС им. И.И. Мечникова. Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови – по реакции преципитации в 4,16% растворе полиэтиленгликоля согласно методике Haskovak et al. (1978 г.) в модификации Ю.А. Гриневича и И.А. Алферовой (1981 г.). Система фагоцитоза оценивалась по метаболической активности нейтрофилов при помощи НСТ (теста восстановления нитросинего тетразолия) — теста спонтанного и стимулированного по Б.В. Пинегину (1989 г.), рассчитывался коэффициент стимуляции.

Для оценки состояния гуморального противогерпетического иммунитета в сыворотке крови исследовали специфические антитела (Ат) классов Ig M и G к ВПГ 1 и 2 типов, Ат Ig M и G к *Varicella zoster*, Ат к антигенам ВЭБ: Ат IgM и G к капсидному антигену (VCA-18), Ат Ig G к раннему антигену (EA-138), Ат Ig G к ядерному антигену (EBNA -1p72), Ат Ig класса M и G к ЦМВ, Ат IgG к ГВ 6. Для Ат Ig G к ВПГ 1 и 2 типов, VZV, VCA, ЦМВ, ГВ 6, определяется индекс авидности. При обнаружении Ат IgM и низкоавидных Ат IgG диагностировалась реактивация соответствующей персистирующей герпес-вирусной инфекции. Используются тест-системы фирмы Вектор-Бест: «ДС-ИФА-АНТИ-ВЭБ-VCA-

М», «ДС-ИФА-АНТИ-ВЭБ-VCA-G», «ДС-ИФА-АНТИ-ВЭБ-ЕА-М», «ДС-ИФА-АНТИ-ВЭБ-ЕВНА-G», «ДС-ИФА-АНТИ-ВПГ 1,2-М», «ДС-ИФА-АНТИ-ВПГ 1,2-G», «ДС-ИФА-АНТИ-ЦМВ-М», «ДС-ИФА-АНТИ-ЦМВ-G» (НПО «Диагностические системы», Россия). Измерения ОП проводили с помощью многоканального спектрофотометра. Серопозитивными считались лица, в сыворотке крови которых определялись специфические IgM и IgG антитела, оптическая плотность которых превышала критическую оптическую плотность. Для определения степени авидности IgG антител также использовался метод ИФА с использованием коммерческих наборов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Результат выражали расчетным значением индекса авидности антител (ИА) согласно инструкции фирмы-изготовителя тест-системы. При обнаружении IgM и низкоавидных IgG диагностировалась реактивация персистирующей вирусной инфекции.

2.4. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ «Statistica 10.0 for Windows XP», «SPSS for Windows». Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. В работе были использованы методы описательной и аналитической статистики. Использовали определение числовых характеристик переменных - средней арифметической (M), средней ошибки выборки (m_x); определяли также достоверность различия (p), с применением методов параметрической статистики при нормальности распределения, в противном случае использовались методы непараметрической статистики. Для отдельных показателей данные были представлены в виде значений медианы (Me) и квартилей (25%; 75%). При парных сравнениях использовался непараметрический метод – двухвыборочные ранговые критерии для сравнения независимых выборок (U-тест Манна – Уитни). Для описания относительной частоты признаков применялся доверительный интервал в 95%. Сравнение относительных частот проводилось с помощью критерия χ^2 с

поправкой Йетса. Для изучения взаимосвязи между двумя признаками использован корреляционный анализ Спирмена. Для оценки функции выживаемости применили множественные оценки Каплана-Майера. Для оценки связей количественных и качественных показателей использовали дисперсионный анализ ANOVA, проводился с помощью F критерия Фишера и его непараметрический аналог – Критерий Краскала-Уоллеса.

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Распространенность коморбидной дизиммунной и инфекционной патологии у больных рассеянным склерозом. Обоснование выделения наиболее клинически значимых фенотипов

Для выявления возможного влияния коморбидных заболеваний на течение РС изучен анамнез заболевания, анамнез жизни пациентов, данные сопоставлены с клинической картиной РС, в том числе активностью заболевания (таблицы 2 и 3).

Таблица 2. – Распространенность аллергических заболеваний (аллергический синдром) у больных РС и пациентов группы сравнения

Показатель	Больные РС (n=293)		Группа сравнения (n=395)		χ^2	p
	Число пациентов	Доля (процент)	Число пациентов	Доля (процент)		
Поллиноз	31	10,5	29	7,3	2,03	p>0,05
Атопический дерматит	8	2,7	16	4,1	0,523	p>0,05
Бронхиальная астма	3	1	9	2,3	1,33	p>0,05
Лекарственная аллергия	27	9,2	20	5,1	3,927	p<0,05
Итого	69	23,6	77	19,5	1,422	p>0,05

В целом аллергические заболевания у больных РС встречались несколько чаще (23,6% случаев), чем у лиц ГС (19,5%). В частности, у больных РС чаще встречались поллиноз – у 31 пациента с РС (10,5%) и у 29 пациентов в ГС (7,3%), лекарственная аллергия у 27 пациентов с РС (9,2%) и у 20 пациентов в ГС (5,1%). При этом только различия по распространенности лекарственной аллергии достигали статистической значимости (p<0,05). Полученные данные коррелируют

с результатами эпидемиологического исследования З.А. Гончаровой (2013), проведенного в популяции больных РС, проживающих на территории Ростовской области. В данном исследовании были установлены достоверные различия в частоте встречаемости лекарственной аллергии, в то же время при анализе в группах с различной активностью РС, не было выявлено статистически значимых различий по распространенности какого-либо из аллергических заболеваний ($p > 0,05$). Следует заметить, что данные литературы по распространенности коморбидной аллергической патологии у больных РС носят противоречивый характер. Так, по результатам И.В. Худяковой (2009), не было выявлено различий между распространенностью различных видов аллергии (лекарственная, пищевая и т.д.) у больных РС и в группе сравнения [69]. В работе Е.Р. Ким (2004) не было выявлено различий по лекарственной аллергии, но были выявлены различия по пищевой аллергии [38]. В то же время в исследовании Н.Н. Докучаевой (2006) не было выявлено даже тенденции по аллергии, тем более – статистически достоверной связи [28]. В мета-анализе L. Monteiro et al. (2011), по данным анализа 1010 работ не было выявлено статистически значимых различий между частотой встречаемости аллергических заболеваний у больных РС и в популяции в целом [155].

Таблица 3. – Распространенность аллергических заболеваний (аллергический синдром) у больных РС с разной степенью активности заболевания

Показатель	Активный РС (n=115)		Неактивный РС (n=153)		χ^2	p
	Число пациентов	Доля (процент)	Число пациентов	Доля (процент)		
Поллиноз	14	12,1	16	10,5	0,06	0,8062
Атопический дерматит	3	2,6	4	2,6	0,15	0,7010
Бронхиальная астма	2	1,7	0	0	0,85	0,3574
Лекарственная аллергия	12	10,4	14	9,1	0,01	0,9121
Итого	31	27	34	22,2	0,564	0,453

Установлено, что у больных РС реже встречалась бронхиальная астма (3 пациента – 1%), чем в ГС (9 пациентов – 2,3%). Различия не достигли уровня статистической значимости ($p>0,05$), вероятно, из-за малой выборки. Однако в более крупных исследованиях, в частности в работе H.L. Tremlett et al. (2002), также наблюдалась более низкая частота встречаемости астмы у больных РС, чем в популяции в целом (что объясняется преобладанием разных цитокинов – теория Th1/Th2 дисбаланса) [202]. В исследовании A. Manouchehrinia et al. (2015) также не было выявлено статистически значимой связи между РС и БА, хотя отмечают тенденции к более низкой распространенности БА у больных РС [148]. Наши результаты в целом коррелируют с данными литературы [20, 27, 89].

В приведенном выше анализе распространенности аллергических заболеваний было установлено, что у больных с активным РС аллергические заболевания встречались чаще, чем у больных с неактивным РС, однако различия не достигли статистической значимости ($p>0,05$).

Таким образом, лекарственная аллергия у больных РС встречается чаще, чем в популяции, но не влияет на течение (активность) заболевания; БА, напротив, менее распространена среди пациентов с РС, чем у лиц без данной патологии.

Коморбидная аутоиммунная патология (аутоиммунный синдром) выявлена при сборе анамнеза у 27 пациентов (9,2%), что сопоставимо с ГС (29 пациентов, 7,3% ($\chi^2=0.56$, $p>0,05$)).

На рисунках 2 и 3 представлено распределение больных РС и пациентов группы сравнения с коморбидными АИЗ и больных «сочетанной аутоиммунной» формой РС с разной степенью активности соответственно по отдельным нозологическим единицам.

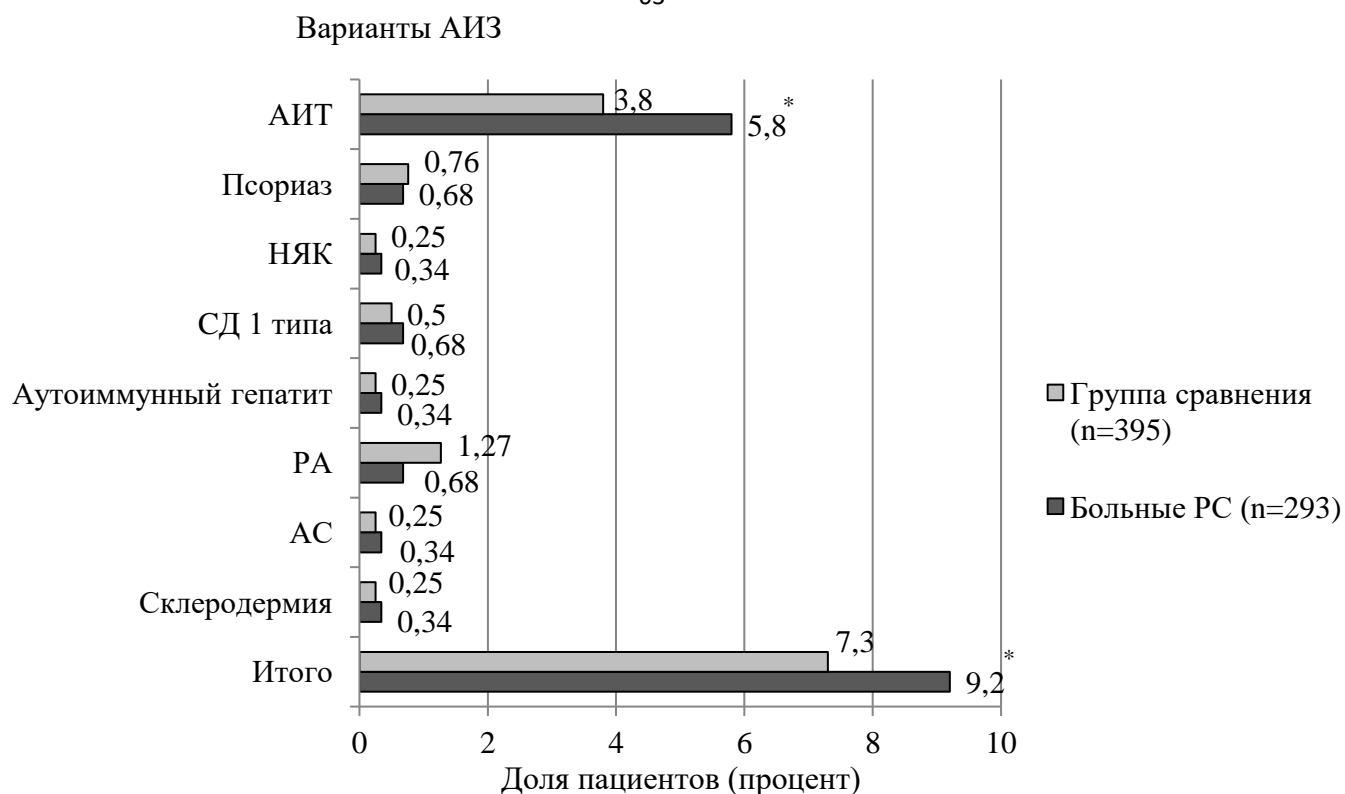


Рисунок 4.– Варианты коморбидной аутоиммунной патологии у больных РС и в группе сравнения

Примечание: * – статистически значимые различия между исследуемыми группами

При анализе распространенности АИЗ по отдельным нозологическим единицам (рисунок 4) установлено, что как среди больных РС, так и в ГС самым распространенным коморбидным аутоиммунным заболеванием является АИТ: 17 (5,8%) и 15 (3,8%) пациентов соответственно, при этом отмечается тенденция к более высокой распространенности АИТ в группе больных РС по сравнению с ГС, однако различия не достигают статистической значимости ($\chi^2=1.1$, $p>0,05$). У больных РС отмечается тенденция к меньшей частоте встречаемости ревматоидного артрита по сравнению с ГС – 2 (0,68%) против 5 (1,27%) соответственно, различия не достигают уровня статистической значимости ($\chi^2=0.14$, $p>0,05$). Наблюдаемые различия, возможно, связаны с дисбалансом в уровне цитокинов (преобладание Th1 при РА и Th2 при РС) [85, 103, 192].

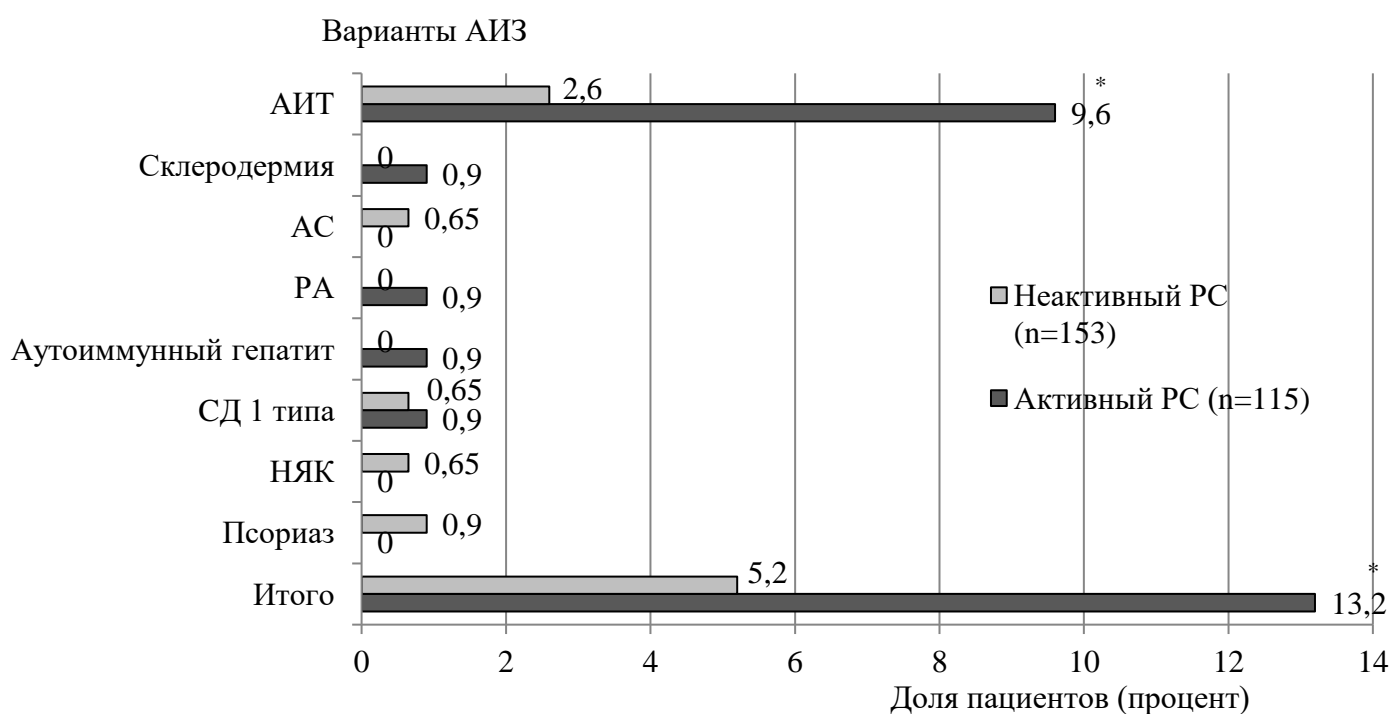


Рисунок 5.— Распределение больных с различной степенью активности РС и коморбидными АИЗ по отдельным нозологическим единицам

Примечание: * – статистически значимые различия между исследуемыми группами

Среди больных как с активным, так и неактивным РС самым распространенным коморбидным заболеванием является АИТ: 11 пациентов (9,6%) и 4 пациента (2,6%) в группах с активным и неактивным РС соответственно, причем в группе с активным РС АИТ встречается значительно чаще ($\chi^2=4.76$, $p<0,05$) по сравнению с пациентами с неактивным РС. По распространенности других коморбидных АИЗ различия статистически не значимы ($p>0,05$), однако, отмечается тенденция к большей частоте встречаемости коморбидной аутоиммунной патологии в целом у пациентов с активным РС по сравнению с неактивным – 15 (13,2%) пациентов и 8 (5,2%) пациентов, соответственно, однако, различия не достигают уровня статистической значимости ($\chi^2=4.16$, $p<0,05$). Таким образом, АИЗ выявлены у 9,2% больных РС (рисунок 5).

С учетом возможного влияния ПИТРС на течение основного заболевания, мы сравнили число пациентов, получавших данные препараты, среди больных РС

с наличием коморбидных АИЗ и без них. Из 27 больных РС с коморбидными АИЗ, ПИТРС получали 11 (41%) пациентов, из них 6 (22%) получали препараты глатирамера ацетата, а 5 (19%) получали препараты β -интерферона. Среди больных РС без коморбидных АИЗ ($n=266$), 105 пациентов (40%) получали ПИТРС, из них 68 (26%) человек принимали препараты глатирамера ацетата, а 37 человек (14%) – препараты β -интерферона. Таким образом, группы сопоставимы по доле пациентов, получающих ПИТРС ($\chi^2=0.06$, $p>0,05$). Оценить влияние ПИТРС на распространенность отдельных видов коморбидной патологии не представляется возможным из-за малого размера выборки.

При анализе распространенности основных видов инфекционно-воспалительной патологии (инфекционный синдром) у больных РС и пациентов ГС было выявлено, что больные РС достоверно чаще, чем лица группы сравнения, имеют в анамнезе тонзиллит, перенесенный когда-либо ($\chi^2=4,36$, $p=0,0368$) и персистирующую герпес-вирусную инфекцию (ПГВИ) с реактивациями ($\chi^2=4,45$, $p=0,03$), что в целом коррелирует с данными литературы. Самыми распространенными коморбидными инфекционными заболеваниями у больных РС являются хронический тонзиллит [21, 24, 33, 64] и герпес-вирусная инфекция [21, 91, 159]. В ряде работ в качестве факторов риска развития РС также рассматриваются синуситы, отиты и другие заболевания ЛОР-органов, а также другие бактериальные инфекции [2, 11, 20, 23, 24, 31, 33, 64, 69]. Однако, по полученным нами данным, не выявлено различий по распространенности хронических синуситов, отитов и других заболеваний ЛОР-органов и дыхательной системы, перенесенных как до, так и после развития РС, у больных РС и пациентов группы сравнения (таблица 4). Также не было установлено различий по данным показателям в подгруппах больных в зависимости от активности РС (таблица 5).

Таблица 4. – Распространенность основных видов инфекционно-воспалительной патологии (инфекционный синдром) у больных рассеянным склерозом и пациентов группы сравнения

Показатель	Больные РС (n=293)		Группа сравнения (n=395)		χ^2	p
	Число пациентов	Доля (процент)	Число пациентов	Доля (процент)		
1	2	3	4	5	6	7
Ангины	76	25,9	92	23,3	0,43	0,51
Хр. тонзиллиты	79	27	78	19,7	4,36	0,04*
Хр. синуситы	14	4,8	19	4,8	0,02	0,89
Хр. отиты	5	1,7	6	1,5	0,02	0,90
Хр. фарингиты	49	16,7	73	18,5	0,29	0,59
Хр. бронхиты	42	14,3	56	14,2	0,01	0,93
Пневмонии	15	5,1	17	4,3	0,09	0,77
Хр. пиелонефриты	21	7,2	23	5,8	0,28	0,60
Хр. энтероколиты	29	10	34	8,6	0,17	0,688
Фурункулез	13	4,4	18	4,6	0,01	0,93
Глубокие абсцессы	3	1	4	1	0,14	0,71

Продолжение таблицы 4.

1	2	3	4	5	6	7
Кандидоз	15	5,1	21	5,3	0,02	0,84
Менингит	3	1	4	1	0,05	0,83
Остеомиелит	1	0,3	1	0,25	0,26	0,61
Сепсис	2	0,7	2	0,5	0,05	0,83
Наличие в анамнезе эпизодов герпетических высыпаний	44	15	38	9,9	4,167	0,04*

Примечание: 1 – статистически значимые различия между исследуемыми группами

Таблица 5.– Распространенность основных видов инфекционно-воспалительной патологии (инфекционный синдром) у больных рассеянным склерозом с разной степенью активности заболевания

Показатель	Активный РС (n=115)		Неактивный РС (n=153)		χ^2	p
	Число пациентов	Доля (процент)	Число пациентов	Доля (процент)		
1	2	3	4	5	6	7
Ангины	29	25,2	37	24,1	0,01	0,96
Хр. тонзиллиты	34	30	35	22,9	1,21	0,27*
Хр. синуситы	4	3,8	7	4,6	0,02	0,89

Продолжение таблицы 5.

1	2	3	4	5	6	7
Хр. отиты	3	2,6	4	2,6	0,15	0,70
Хр. фарингиты	16	13,9	26	17	0,27	0,61
Хр. бронхиты	16	13,9	23	15	0,01	0,93
Пневмонии	6	5,2	9	5,9	0,01	0,97
Хр. пиелонефриты	6	5,2	10	6,5	0,04	0,85
Хр. энтероколиты	13	11,3	14	9,2	0,14	0,71
Фурункулез	6	5,2	6	4	0,04	0,83
Глубокие абсцессы	1	0,9	2	1,3	0,06	0,80
Кандидоз	1	0,9	1	0,65	0,26	0,61
Менингит	0	0,9	1	0	0,02	0,89
Остеомиелит	1	0,9	1	0,65	0,26	0,61
Сепсис	25	21,7	17	11,1	4,361	0,04*
Наличие в анамнезе эпизодов герпетических высыпаний	1	0,9	1	0,65	0,26	0,61

Примечание: * – статистически значимые различия между исследуемыми группами

При оценке семейного анамнеза отмечалась тенденция к большей распространенности аллергических и аутоиммунных заболеваний у родственников первой степени родства больных РС при сопоставлении с группой сравнения (таблицы 14, 15, см. приложение), однако различия не достигали уровня статистической значимости. По частоте встречаемости инфекционных, лимфопролиферативных заболеваний различий между исследуемыми группами не было выявлено. Между пациентами с активным и неактивным РС не было выявлено статистически значимых различий в наличии у родственников аллергических, аутоиммунных, лимфопролиферативных и инфекционных заболеваний ($p > 0,05$). По другим показателям анамнеза, косвенно связанным с состоянием иммунной реактивности организма (таблицы 16, 17, см. приложение), также не было выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами.

Таблица 6. – Частота встречаемости хронического тонзиллита в различных возрастных периодах

Возрастной период	Больные РС (n=293)		Группа сравнения (n=395)		χ^2	p
	Число пациентов	Доля (процент)	Число пациентов	Доля (процент)		
0-7 лет	34	11,6	37	9,4	0,63	0,4257
7-15 лет	28	9,6	21	5,3	4,16	0,0413*
Старше 15 лет	17	5,8	20	5,1	0,05	0,8160
Итого	79	27	78	19,8	4,36	0,0368*

Примечание: * – статистически значимые различия между исследуемыми группами

В целом в группе больных РС хронический тонзиллит встречается чаще, чем среди лиц группы сравнения: (79 человек (27%) против 78 человек (19,8%); различия статистически значимы ($\chi^2=4,36$, $p < 0,05$).

При оценке частоты встречаемости хронического тонзиллита в различных возрастных периодах у больных РС и в группе сравнения выявлено статистически

значимое преобладание данной патологии у больных РС в возрастной группе от 7 до 15 лет (то есть до начала РС) (таблица 6), что коррелирует с данными литературы [24]. Важно заметить, что ранее выявленные различия между больными РС и группой сравнения по частоте встречаемости хронического тонзиллита обусловлены различиями в возрасте от 7 до 15, в то время как к моменту развития РС различия по данному показателю нивелируются и перенесенный хронический тонзиллит в концепции настоящей работы следует рассматривать как немодифицируемый фактор прогноза течения. Важным фактором, связанным с высоким риском развития РС, является герпетическая инфекция, что подтверждается результатами анализа основных показателей течения герпетической инфекции у больных РС и пациентов группы сравнения (таблица 7), а также сравнения данных показателей у лиц с разной степенью активности РС (таблица 8).

Таблица 7. – Основные показатели течения герпетической инфекции у больных рассеянным склерозом и пациентов группы сравнения

Показатель	Больные РС (n=293)	Группа сравнения (n=395)	p
Наличие в анамнезе эпизодов герпетических высыпаний	44	38	<0,05*
Частота герпетических высыпаний (в год) ($x \pm m$)	4,4 \pm 0,1	3,4 \pm 0,1	>0,05
Длительность обострений герпетической инфекции ($x \pm m$)	8,7 \pm 0,1	6,6 \pm 0,1	>0,05
Герпетическая инфекция легкой степени тяжести	28	29	>0,05
Герпетическая инфекция средней степени тяжести	12	9	>0,05
Тяжелая герпетическая инфекция	4	1	>0,05
Лимфаденопатия	15	8	<0,05*
Гепатоспленомегалия	9	5	>0,05
Длительная субфебрильная лихорадка	18	11	<0,05*
Прямые и косвенные признаки реактивации ПГВИ	52	47	<0,05*

Примечание: * – статистически значимые различия между исследуемыми группами

Таблица 8. – Основные показатели течения герпетической инфекции у больных рассеянным склерозом с разной степенью активности

Показатель	Активный РС (n=115)	Неактивный РС (n=153)	p
Наличие в анамнезе эпизодов герпетических высыпаний	32	29	<0,05*
Частота герпетических высыпаний (в год) ($x \pm m$)	4,5 \pm 0,1	4 \pm 0,1	>0,05
Длительность обострений герпетической инфекции (дни) ($x \pm m$)	8,8 \pm 0,1	7,6 \pm 0,1	>0,05
Герпетическая инфекция легкой степени тяжести	21	22	>0,05
Герпетическая инфекция средней степени тяжести	8	6	>0,05
Тяжелая герпетическая инфекция	3	1	>0,05
Лимфаденопатия	11	4	<0,05*
Гепатоспленомегалия	6	3	>0,05
Длительная субфебрильная лихорадка	12	5	<0,05*
Прямые и косвенные признаки реактивации ПГВИ	29	22	<0,05*
Прямые и косвенные признаки реактивации ПГВИ во время обострения РС	22	15	<0,05*
Лабораторно подтвержденные реактивации ПГВИ	18	8	<0,05*

Примечание: * – статистически значимые различия между исследуемыми группами

У больных РС отмечается высокая ассоциированность с реактивациями ПГВИ - 26 из 293 пациентов (8,9%), причем они часто предшествуют обострениям РС либо развиваются на фоне пульс – терапии глюкокортикостероидами. Прямые (везикулярные высыпания) и косвенные (лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, субфебрилитет) признаки реактивации ПГВИ у больных РС встречались чаще по сравнению с ГС – 52 из 293 (17,7%) пациентов против 47 из 395 (11,9%) пациентов соответственно ($p < 0,05$). Реактивация персистирующей герпес-вирусной инфекции выявлена у 16 из 115 пациентов (13,9%) и у 9 из 153 пациентов (5,9%) в группах с активным и неактивным рассеянным склерозом

соответственно ($p < 0,05$). В связи с отсутствием специфических клинических проявлений, позволяющих определить тип ГВИ, для верификации необходимо учитывать как клинические, так и лабораторные показатели. Среди последних большое значение имеют данные ИФА [60, 72], позволяющие оценить состояние противогерпетического гуморального иммунитета. Также изучение состояния гуморального противогерпетического иммунитета позволяет дифференцировать первичное инфицирование от реактивации персистирующей инфекции.

Данные серологической верификации различных видов герпес-вирусной инфекции представлены в таблице 9. По результатам исследования показателей гуморального противогерпетического иммунитета были выявлены высокие значения уровня сывороточных антител IgM и низкоавидных антител IgG к ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1, 2, различия статистически значимы ($p < 0,05$). Повышение Ат IgM и/или низкоавидных Ат IgG свидетельствует о реактивации ПГВИ. Отсутствие случаев выявления первичного инфицирования при тотальной общей инфицированности вирусами герпеса различных типов, очевидно, объясняется возрастом пациентов ($28,9 \pm 0,6$ лет), так как инфицирование этими патогенами, наиболее часто встречающимися в данной группе, происходит преимущественно в детском возрасте.

Таблица 9. – Серологическая верификация герпес-вирусных инфекций

Показатель	Пациенты с РС без клинико-лабораторных признаков реактивации ПГВИ (типичный РС) (n=30) $M \pm m_x$	Пациенты с РС и клинико-лабораторными признаками реактивации ПГВИ (вирус-ассоциированная форма РС) (n=26) $M \pm m_x$	p
1	2	3	4
Антитела класса IgM к ВПГ 1,2 (число пациентов)	-	6	-
Оптическая плотность антител класса IgM к ВПГ 1,2 ($M \pm m$)	-	0,544 \pm 0,199 ОП критич. (0,270)	-
Антитела класса IgG к ВПГ 1,2(число пациентов)	29	26	>0,05
Оптическая плотность антител класса IgG к ВПГ 1,2 ($M \pm m$)	1,155 \pm 0,125	1,852 \pm 0,156 ОП критич. (0,8)	>0,05
Низкоавидные антитела класса IgG к ВПГ 1,2 (число пациентов)	-	26	-
Низкоавидные антитела класса IgG к ВПГ 1,2 (индекс авидности)	-	43,15 \pm 1,42	-
Высокоавидные антитела класса IgG к ВПГ 1,2 (число пациентов)	29	26	
Высокоавидные антитела класса IgG к ВПГ 1,2 (индекс авидности)	90,9 \pm 1,08	87,65 \pm 0,93	

1	2	3	4
Антитела класса IgM к VZV (число пациентов)	-	-	
Антитела класса IgG к VZV (число пациентов)	28	26	>0,05
Оптическая плотность антител класса IgG к VZV (M±m)	1,18± 0,12 ОП критич. (0,8)	1,66± 0,143 ОП критич. (0,8)	>0,05
Индекс авидности антител класса IgG к VZV (M±m)	90,9±1,08	88,12±0,96	>0,05
Антитела класса IgM к VCA ВЭБ (число пациентов)	-	9	<0,05*
Оптическая плотность антител класса IgM к VCA ВЭБ (M±m)	-	1,23± 0,2 ОП критич. (0,8)	
Антитела класса IgG к VCA ВЭБ (число пациентов)	18	24	<0,05*
Оптическая плотность антител класса IgG к VCA ВЭБ (M±m)	0,855± 0,173 ОП критич. (0,287)	1,23± 0,2 ОП критич. (0,287)	<0,05*
Низкоавидные антитела класса IgG к VCA ВЭБ (число пациентов)	-	24	

1	2	3	4
Низкоавидные антитела класса IgG к VCA ВЭБ (индекс авидности)	-	49,2±4,12	
Высокоавидные антитела класса IgG к VCA ВЭБ (число пациентов)	18	18	
Высокоавидные антитела класса IgG к VCA ВЭБ (индекс авидности)	88,647±1,17	75,5±2,41	
Антитела класса IgG к EBNA (число пациентов)	24	24	>0,05
Оптическая плотность антител класса IgG к EBNA (M±m)	1,24± 0,137 ОП критич. (0,182)	1,76± 0,296 ОП критич. (0,182)	>0,05
Антитела класса IgG к EA ВЭБ (число пациентов)	-	15	-
Оптическая плотность антител класса IgG к EA ВЭБ (M±m)	-	0,66± 0,19 ОП критич. (0,287)	-
Антитела класса IgM к ЦМВ (число пациентов)	-	9	-

1	2	3	4
Оптическая плотность антител класса IgM к ЦМВ (M±m)	-	0,392± 0,136 ОП критич. (0,287)	-
Антитела класса IgG к ЦМВ (число пациентов)	18	22	>0,05
Оптическая плотность антител класса IgG к ЦМВ (M±m)	0,720± 0,148 (ОП критич (0,189))	0,777± 0,2 (ОП критич (0,189))	>0,05
Низкоавидные антитела класса IgG к ЦМВ (число пациентов)	-	22	
Низкоавидные антитела класса IgG к ЦМВ (индекс авидности)	-	50,4±2,3	
Высокоавидные антитела класса IgG к ЦМВ (число пациентов)	18	18	
Высокоавидные антитела класса IgG к ЦМВ (индекс авидности)	88,96±0,812	84,5±1,2	
Антитела класса IgG к ГВ 6 (число пациентов)	-	5	
Оптическая плотность антител класса IgG к ГВ 6 (M±m)	-	1,44± 0,154 (ОП критич 0,8)	-

Примечание: * – статистически значимые различия

На рисунках 6 и 7 показана структура ПГВИ с реактивацией у больных РС.

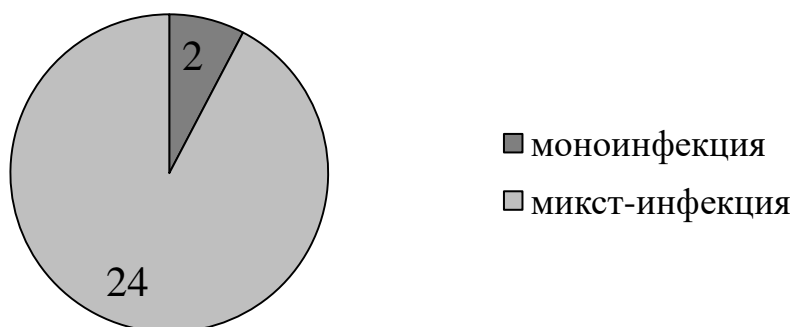


Рисунок 6. – Соотношение моноинфекции и микст-инфекции у больных рассеянным склерозом с реактивацией персистирующей герпес-вирусной инфекции

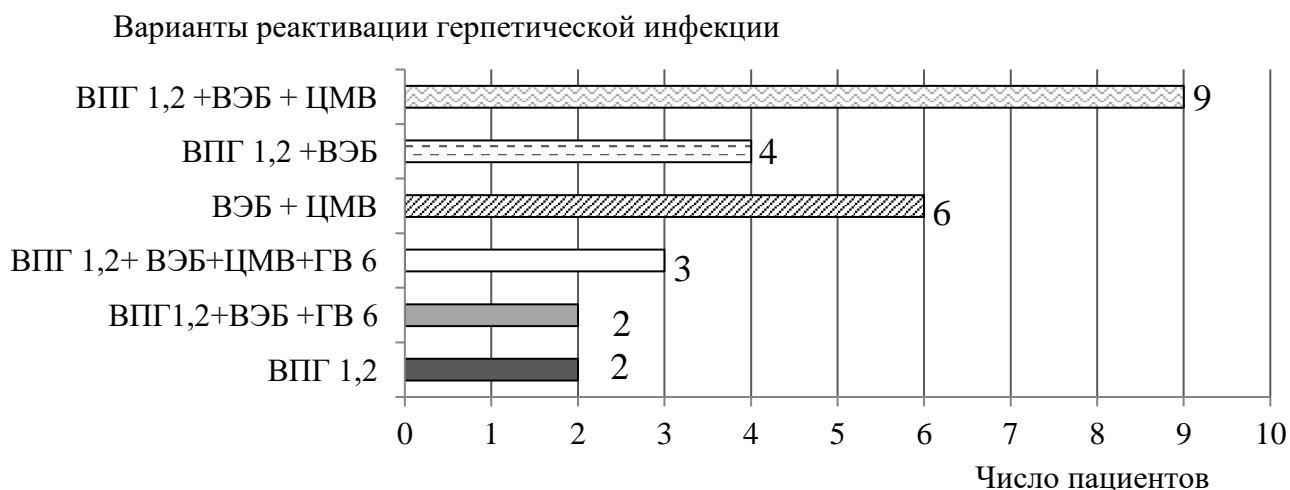


Рисунок 7. – Соотношение различных вариантов реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции у больных рассеянным склерозом

Микст-инфекция преобладает над моноинфекцией – 24 (92,3%) пациента против 2 (7,7%) соответственно (рисунок 6). Случаи моноинфекции были представлены ВПГ 1, 2. Самым распространенным возбудителем герпетической инфекции был ВЭБ – 24 случая (92,3%). Примерно одинаково часто встречались ВПГ 1, 2 и ЦМВ – 20 (77%) и 18 (69%) соответственно. Реактивация инфекции, вызванной ГВ 6 у больных РС, встречалась редко. Самым распространенным вариантом герпетической микст-инфекции было сочетание ВПГ 1, 2, ВЭБ и ЦМВ – 9 (34,6%) пациентов (рисунок 7).

Таким образом, в качестве наиболее клинически значимых вариантов коморбидной патологии у больных РС мы выявили АИЗ ЦЖ и реактивацию ПГВИ, которые соответствуют выделенным нами «сочетанному аутоиммунному» и вирус-ассоциированному фенотипам.

3.2. Клинико-anamнестические особенности больных с различными фенотипами рассеянного склероза

3.2.1. Клинико-anamнестические особенности больных рассеянным склерозом с коморбидной аутоиммунной патологией

Пациенты с типичной и «сочетанной аутоиммунной» формами РС статистически значимо различались по возрасту ($29,0 \pm 0,7$ у больных типичным РС и $34,0 \pm 0,7$ у больных «сочетанной аутоиммунной» формой, $p > 0,05$) и клиническим нарушением проявлениям дебюта заболевания (рисунки 8,9).

Благоприятные варианты дебюта РС – моносимптомный дебют с функций черепных нервов и ствола мозга, чувствительных и зрительных нарушений наблюдался у 121 из 193 больных РС без коморбидной патологии (63%) (рисунок 9 а) и у 9 из 17 пациентов с «сочетанной аутоиммунной» формой РС (53%) (рисунок 9 б) ($\chi^2 = 0,284$, $p > 0,05$).

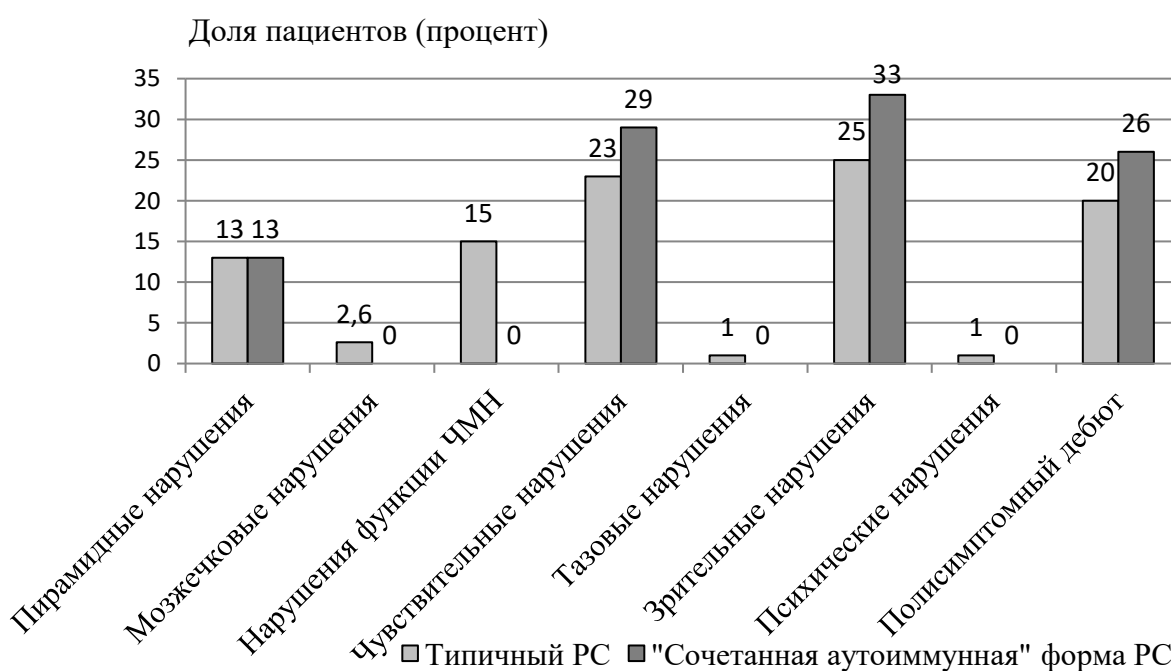


Рисунок 8.– Особенности клинической симптоматики в дебюте РС у пациентов с типичной и «сочетанной аутоиммунной» формами РС

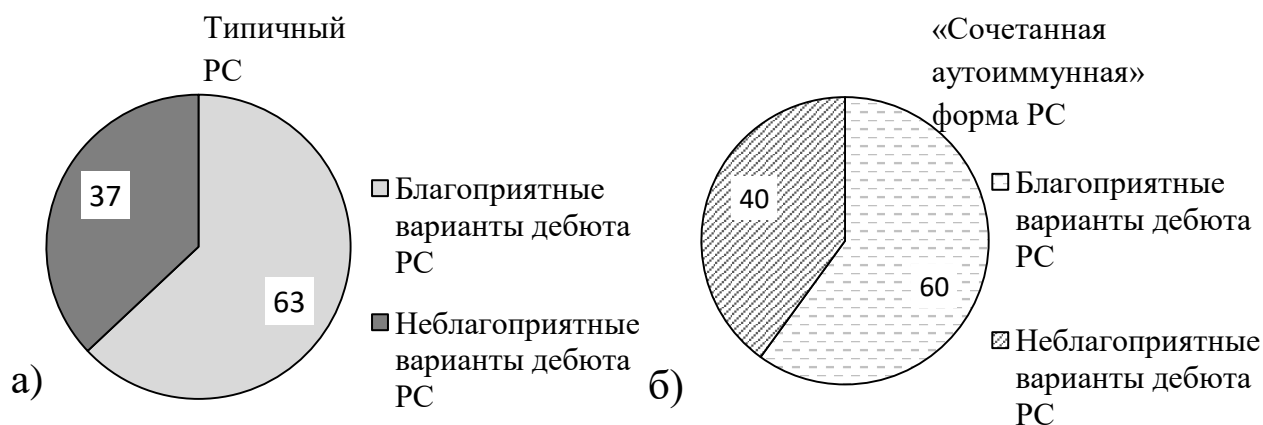


Рисунок 9.– Соотношение благоприятных и неблагоприятных вариантов дебюта РС у пациентов с типичной (а) и «сочетанной аутоиммунной» формами РС (б).

Средняя длительность первой ремиссии при типичной форме РС составляла $3,3 \pm 0,3$ года и $3,0 \pm 0,8$ года при «сочетанной аутоиммунной» форме ($p > 0,05$). Первая ремиссия длилась от 1 года и более (благоприятный признак [52, 53]) у пациентов в группе с типичным РС в 162 из 193 наблюдений (84%) и в 13 из 17 наблюдений в группе с «сочетанной аутоиммунной» формой (76%) ($\chi^2 = 0,205$, $p > 0,05$), отмечается незначительная тенденция к большей первой ремиссии у пациентов с типичным РС по сравнению с больными РС с коморбидными АИЗ. Продолжительная ремиссия (более 5 лет [53]) отмечалась в 37 из 193 (19%) наблюдений в группе с типичным РС и 3 в из 17 наблюдений с «сочетанной аутоиммунной» формой РС (18%) ($\chi^2 = 0,028$, $p > 0,05$).

Таким образом, между пациентами с типичной и «сочетанной аутоиммунной» формами РС не было выявлено статистически значимых различий по характеру дебюта заболевания. На основании сказанного выше можно предположить, что на ранних стадиях заболевания, когда в большинстве случаев коморбидная аутоиммунная патология еще не развилась, при этих фенотипах наблюдается практически одинаковая клиническая картина ($p < 0,05$).

Анализ клинической картины РС у пациентов с типичной и «сочетанной аутоиммунной» формами РС не выявил статистически значимых различий в частоте встречаемости нарушений различных функциональных систем. Несколько чаще встречались пирамидная и мозжечковая симптоматика у пациентов с

сочетанной аутоиммунной формой, нежели в группе без коморбидной аутоиммунной патологии. Пирамидная симптоматика наблюдалась у 164 из 193 (85%) пациентов с типичным РС и у 15 из 17 (88%) пациентов с «сочетанной аутоиммунной» формой РС ($\chi^2=0,012$, $p>0,05$), мозжечковая симптоматика наблюдалась у 159 из 193 (82%) пациентов с типичным РС и у 13 из 17 (76%) пациентов с «сочетанной аутоиммунной» формой РС ($\chi^2=0,078$, $p>0,05$), стволовые нарушения и нарушения функции черепных нервов наблюдались у 103 из 193 (54%) пациентов с типичным РС и у 8 из 17 (47%) пациентов с «сочетанной аутоиммунной» формой РС ($\chi^2=0,061$, $p>0,05$), чувствительные нарушения наблюдались у 91 из 193 (47%) пациентов с типичным РС и у 11 из 17 (65%) пациентов с «сочетанной аутоиммунной» формой РС ($\chi^2=1,289$, $p>0,05$), нарушения функции тазовых органов наблюдались у 74 из 193 (38%) пациентов с типичным РС группы и у 11 из 17 (65%) пациентов с «сочетанной аутоиммунной» формой РС ($\chi^2=3,479$, $p<0,05$), зрительные нарушения наблюдались у 37 из 193 (19%) пациентов с типичным РС и у 4 из 17 (24%) пациентов с «сочетанной аутоиммунной» формой РС ($\chi^2=0,013$, $p>0,05$), нарушения ВНД наблюдались у 31 из 193 (16%) пациентов с типичным РС и у 4 из 17 (24%) пациентов с «сочетанной аутоиммунной» формой РС ($\chi^2=0,205$, $p>0,05$).

Таблица 10. – Основные показатели неврологического дефицита у пациентов с типичной и «сочетанной аутоиммунной» формами рассеянного склероза

Показатель	Типичный РС (n=193)		РС с коморбидными АИЗ («сочетанная аутоиммунная» форма РС) (n=17)		p
	M±m	[25;Me;75]	M±m	[25;Me;75]	
1	2	3	4	5	6
Пирамидные нарушения	2,02±0,09	1;2;3	2,46±0,4	1;3;4	<0,05*
Мозжечковые нарушения	1,58±0,07	1;2;2	1,7±0,36	1;2;2	>0,05
Нарушения функции ЧМН	0,96±0,07	0;1;2	0,86±0,29	0;1;1	>0,05

Продолжение таблицы 10.

1	2	3	4	5	6
Чувствительные нарушения	0,88±0,07	0;0;2	1,38±0,31	0;2;2	>0,05
Тазовые нарушения	0,71±0,06	0;0;2	1,31±0,27	0;2;2	>0,05
Зрительные нарушения	0,35±0,05	0;0;0	0,5±0,21	0;0;0	>0,05
Психические нарушения	0,23±0,03	0;0;0	0,36±0,16	0;0;1	>0,05
EDSS	2,88±0,09	2;3;4	3,9±0,4 ¹	2;4;7,5	<0,05*

Примечание: * – статистически значимые различия между исследуемыми группами

Анализ клинических характеристик больных РС выявил большую выраженность неврологического дефицита при оценке по шкале EDSS ($p<0,05$), в группе больных с «сочетанной аутоиммунной» формой РС, чем в группе больных с типичной формой заболевания (таблица 10). Отмечалась тенденция к более выраженной пирамидной симптоматике и нарушениям функции тазовых органов у пациентов с «сочетанной аутоиммунной» формой РС по сравнению с пациентами с типичным РС, причем по показателям пирамидных нарушений различия достигают уровня статистической значимости ($p<0,05$).

Для оценки течения РС как основного аспекта тяжести заболевания, наибольшее значение имеют активность РС (определяется частотой обострения заболевания) и скорость прогрессирования РС (нарастание неврологического дефицита по шкале EDSS за промежуток времени, чаще всего за год).

Средняя частота обострений составляла $0,81 \pm 0,03$ случаев в год в группе больных с типичным РС и $1,25 \pm 0,18$ в год в группе с «сочетанной аутоиммунной» формой РС – различия статистически значимы ($p<0,05$). Частота тяжелых обострений составляла $0,25 \pm 0,01$ случаев в год в группе больных с типичным РС и $0,47 \pm 0,08$ в год в группе с «сочетанной аутоиммунной» формой РС – различия статистически значимы ($p<0,05$). Частые обострения (1 и более в год – активный РС) были выявлены в 96 из 193 наблюдений (50%) в группе больных с типичным РС и в 9 из 17 (53%) наблюдений в группе пациентов с

«сочетанной аутоиммунной» формой РС ($\chi^2=0,01$, $p>0,05$). Частые обострения РС (2 и более в год) отмечены в 19 из 193 наблюдений (10%) у пациентов с типичным РС и в 6 из 17 (35%) наблюдений с «сочетанной аутоиммунной» формой РС ($\chi^2=5,345$, $p<0,05$).

Таким образом, у больных РС, имеющих коморбидную аутоиммунную патологию, отмечалась более высокая частота обострений РС и, следовательно, более высокая активность РС (F. Lublin, 2014) [146] по сравнению с больными типичным РС, что проиллюстрировано на рисунках 10 и 11.

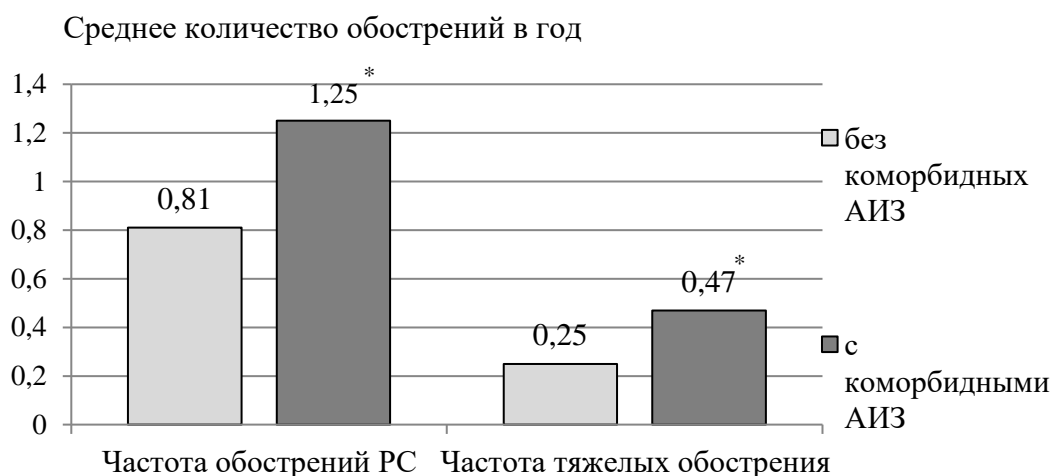


Рисунок 10. – Частота обострений РС в год (активность РС) у больных с коморбидной аутоиммунной патологией и без нее (абсолютные значения показателей)

Примечание: * – статистически значимые различия между исследуемыми группами

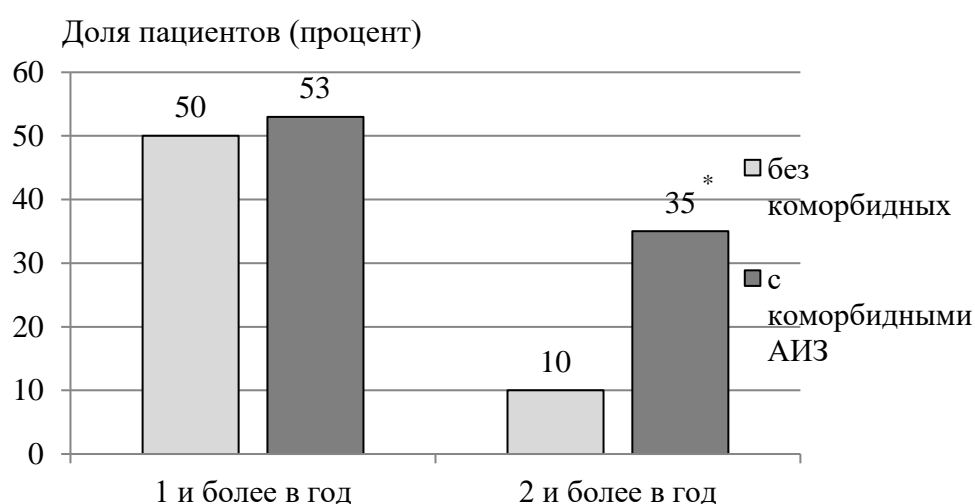


Рисунок 11. – Частота обострений РС (активность РС) у больных с коморбидной аутоиммунной патологией и без нее (распределение по группам в зависимости от степени активности)

Примечание: * – статистически значимые различия между исследуемыми группами

Средняя скорость прогрессирования РС в группе больных с типичным РС составляла $0,40 \pm 0,02$ баллов EDSS в год, а у больных с «сочетанной аутоиммунной» формой РС – $0,73 \pm 0,14$ баллов EDSS в год, различия статистически значимы ($p < 0,05$). Низкая скорость прогрессирования РС ($СП \leq 0,25$ балла EDSS в год) в группе больных без коморбидной патологии наблюдалась в 76 из 193 наблюдений (40%), у пациентов с «сочетанной аутоиммунной» формой РС – в 4 из 17 наблюдений (24%) ($\chi^2 = 1,06$, $p > 0,05$). Умеренная скорость прогрессирования РС ($0,25 < СП \leq 0,75$ балла EDSS в год) при типичной РС отмечалась в 100 из 193 наблюдений (52%), при «сочетанной аутоиммунной» форме – в 8 из 17 наблюдений (47%) ($\chi^2 = 0,015$, $p > 0,05$). Высокая скорость прогрессирования РС ($СП > 0,75$ балла EDSS в год) у больных РС без коморбидных АИЗ отмечалась в 17 из 193 наблюдений (9%), при наличии коморбидной аутоиммунной патологии – в 6 из 17 наблюдений (35%) ($\chi^2 = 8,686$, $p < 0,05$).

Таким образом, у больных РС, имеющих коморбидную аутоиммунную патологию отмечалась большая скорость прогрессирования РС по сравнению с пациентами с типичным РС, что показано на рисунке 12.

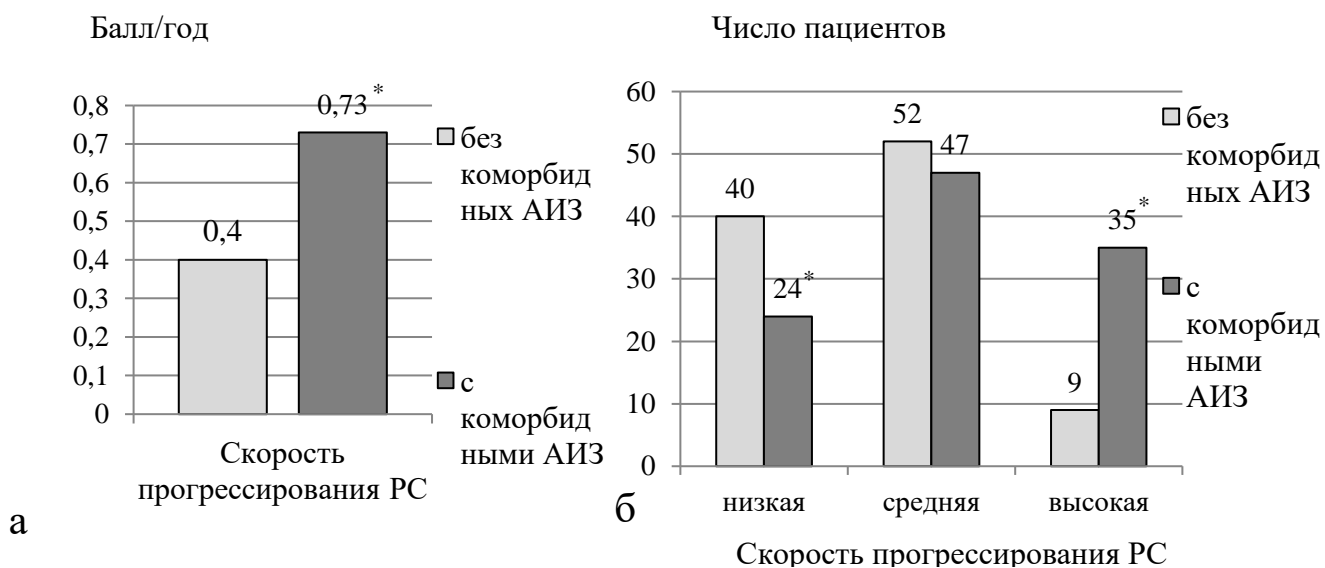


Рисунок 12. – Скорость прогрессирования РС у больных с коморбидными АИЗ и без них: абсолютные значения показателя (а) и распределение по группам в зависимости от степени выраженности (б)

Примечание: * – статистически значимые различия между исследуемыми группами

Анализ достижения событий (рисунки 13А, 13Б, 13В) выявил тенденцию к более раннему наступлению неврологического дефицита EDSS 3, 4, 5 баллов в группе больных РС с коморбидной аутоиммунной патологией, по сравнению с пациентами с типичным РС, причем для более высоких показателей EDSS эта закономерность более выражена.

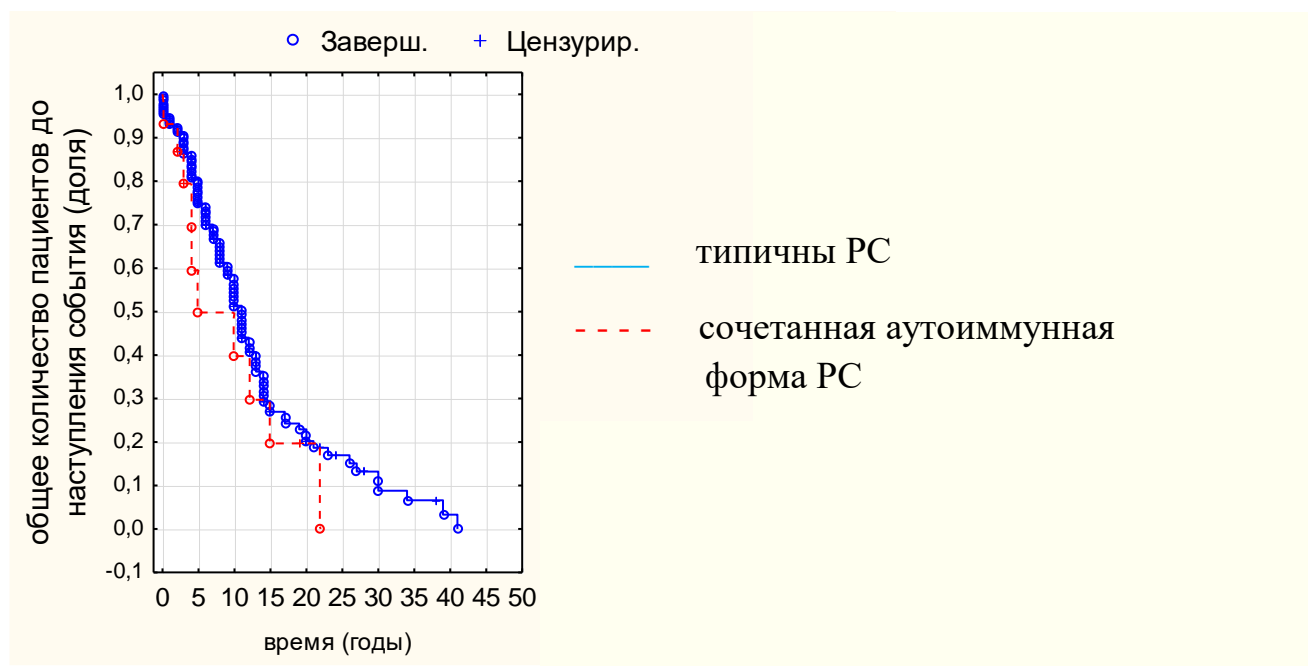


Рисунок 13 А.— Время достижения EDSS 3,0 у пациентов с типичной и сочетанной аутоиммунной формами РС (кривая Каплана-Майера)

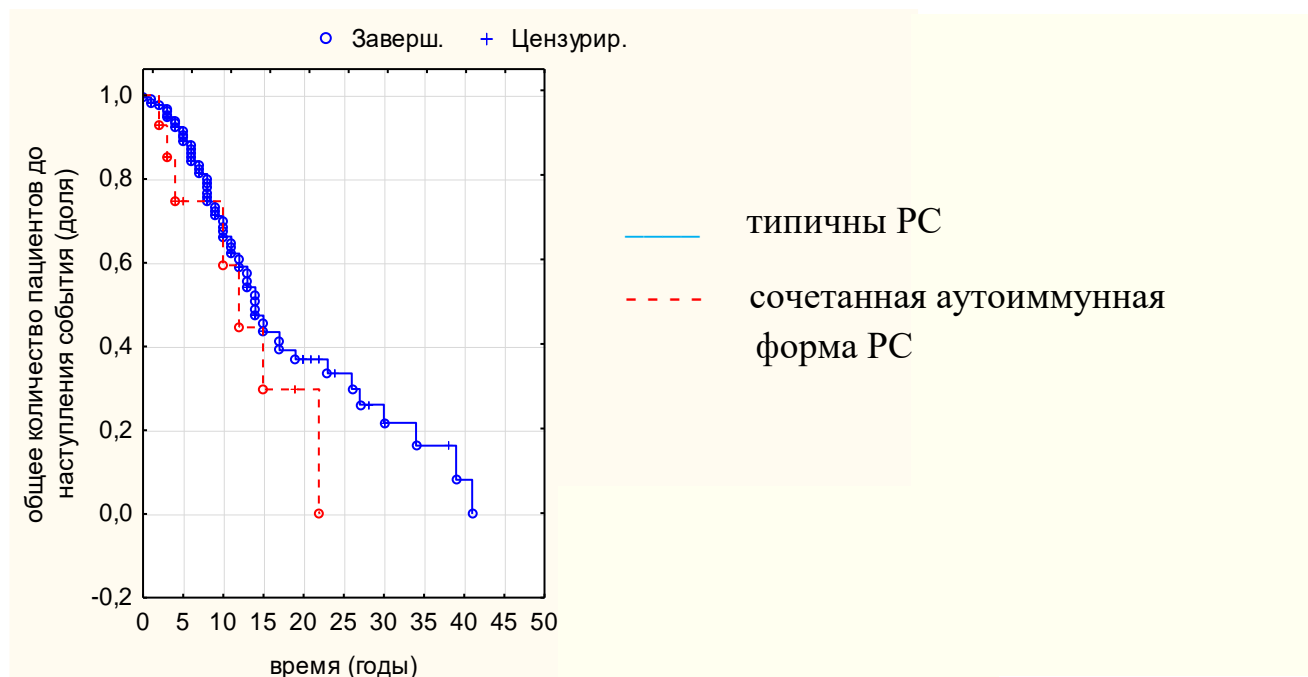


Рисунок 13 Б.— Время достижения EDSS 4,0 у пациентов с типичной и сочетанной аутоиммунной формами РС (кривая Каплана-Майера)

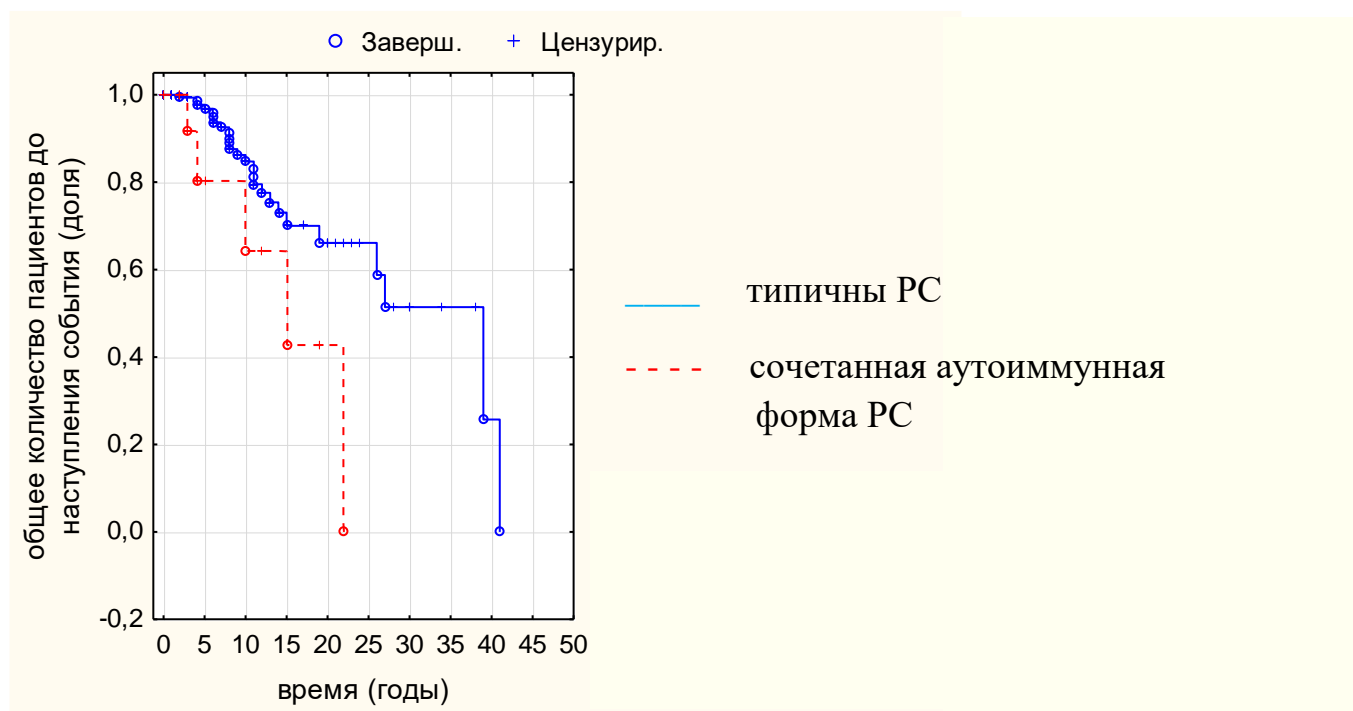


Рисунок 13 В.– Время достижения EDSS 5,0 у пациентов с типичной и сочетанной аутоиммунной формами РС (кривая Каплана-Майера)

По данным литературы, при различных вариантах коморбидной аутоиммунной патологии у больных РС течение рассеянного склероза может существенно варьировать [39, 117, 178]. Общая тенденция к неблагоприятному течению РС у больных с данным фенотипом связана с преобладанием прогностически неблагоприятного сочетания РС и АИЗ щитовидной железы в данной группе. Следует заметить, что у больных РС с коморбидной тиреоидной патологией более высокие показатели по всем функциональным системам и шкале EDSS в целом не просто носили характер тенденции, но и имели статистически значимые различия. Подводя итог изложенному выше, можно сказать, что в дебюте РС и на ранних стадиях заболевания отсутствуют значимые различия по клиническим проявлениям и характеру течения РС между типичным и «сочетанным аутоиммунным» фенотипами. В то же время с течением заболевания возможно развитие коморбидных АИЗ, что клинически проявляется более высокой активностью и скоростью прогрессирования РС.

Для демонстрации описанных выше фенотипов приводим клинические примеры.

Пример 1.

Пациент Д. болен с 21 года (с 2008 г.), когда без видимой причины появилось онемение в правой руке и левой половине лица. За медицинской помощью не обращался, не обследовался, не лечился, симптоматика регрессировала самостоятельно в течение нескольких недель. Приблизительно через полгода появились онемение в левой половине туловища, левых конечностях, шаткость походки. Обратился к неврологу в ОКДЦ, откуда был направлен на консультацию в клинику РостГМУ. В неврологическом статусе отмечался горизонтальный мелкоамплитудный нистагм при взгляде вправо, левосторонняя гемигипестезия, анизорефлексия $S > D$, положительный симптом Бабинского слева. Амбулаторно была выполнена МРТ головного мозга, по результатам которой были выявлены "признаки очаговых изменений воспалительного характера с сохраняющейся активностью, преимущественным поражением ствола". Пациенту был установлен диагноз: рассеянный склероз, ремиттирующее течение, стадия обострения, пирамидно-мозжечковый синдром. Больной проходил курс стационарного лечения в клинике РостГМУ: на фоне пульс-терапии ГКС (суммарная доза 3 г), 2 сеансов плазмафереза отмечалась положительная динамика в виде регресса неврологической симптоматики. С конца 2008 года пациент принимал ПИТРС – препарат β -интерферона (Ребиф), 22 мкг 3 раза в неделю, по схеме.

В 2009 году произошло повторное обострение, с подобной симптоматикой, на МРТ головного мозга выявлены признаки активности демиелинизирующего процесса. Пациент также проходил курс лечения (пульс-терапия ГКС) в клинике РостГМУ с выраженной положительной динамикой.

В 2010 году состояние пациента ухудшилось, присоединились нарушения функции тазовых органов (затруднение при мочеиспускании, императивные позывы на мочеиспускание, недержание мочи). Больной проходил курс

стационарного лечения в клинике РостГМУ; на фоне пульс-терапии ГКС (суммарная доза 4 г), 4 сеансов плазмафереза отмечалась положительная динамика в виде умеренного регресса неврологической симптоматики.

С 2011 года пациент начал получать другой препарат β -интерферона (авонекс), по стандартной схеме. С этого времени наступила длительная ремиссия.

Через 2 года от начала лечения пациент самостоятельно прекратил прием препарата, после чего в течение 4 месяцев возникло обострение в виде слабости в правой ноге, шаткости походки. Выполнена МРТ головного мозга, выявившая новые очаги демиелинизации. Проходил пульс-терапию ГКС (суммарная доза 3 г), после чего отмечается улучшение общего самочувствия, уменьшение выраженности общей слабости, шаткости при ходьбе, слабости в правой ноге. Вновь пациенту был назначен высокодозный интерферон (препарат ронбетал), на фоне чего отмечалось урежение обострений. В 2015 году выполнена МРТ головного мозга, не выявившая отрицательной динамики по сравнению с прошлым годом.

На данном примере мы видим типичный, относительно благоприятный вариант развития РС: начало с чувствительных нарушений, спонтанный регресс симптоматики при первом обострении, ремиттирующее течение, хорошие результаты на фоне терапии ГКС, эффективность ПИТРС в виде 2-летней ремиссии, отсутствие ухудшения (по данным клиники и МРТ) при возобновлении приема иммуномодулирующих препаратов. Данный случай является классическим примером типичного РС (рисунок 14).

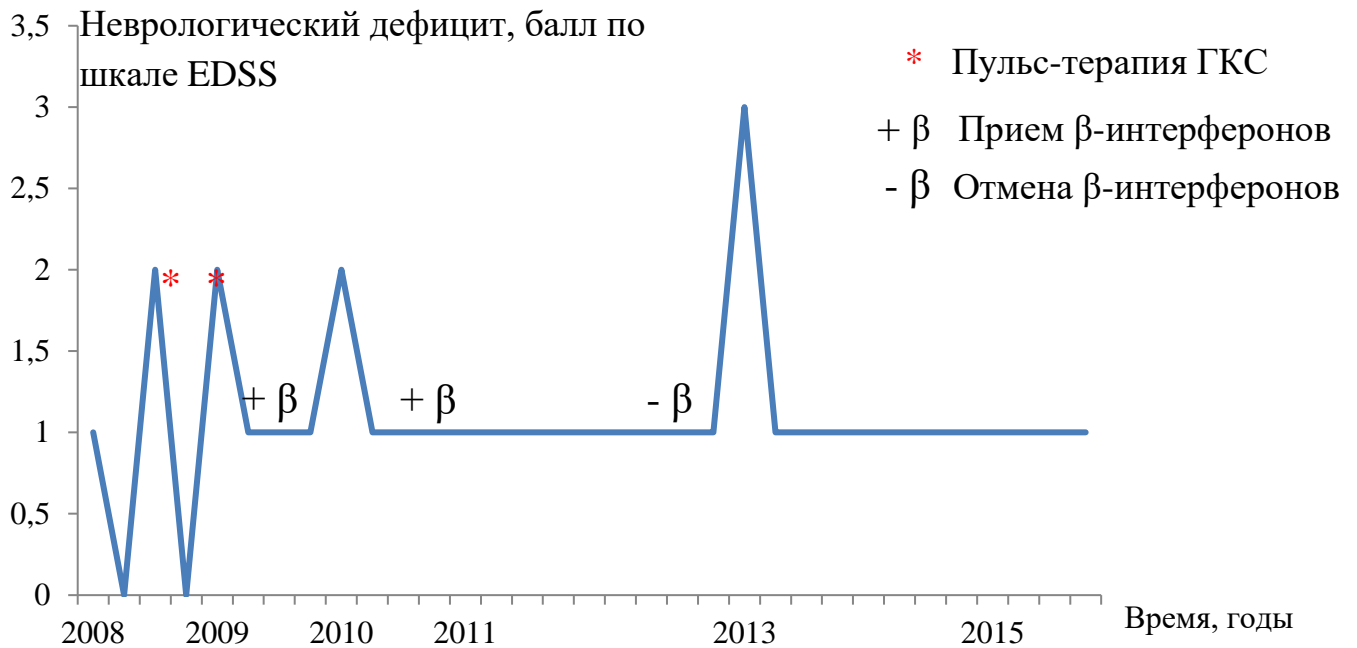


Рисунок 14. – Динамика неврологического статуса на фоне проводимой терапии

Пример 2.

Пациент А., с неотягощенным наследственным анамнезом, охранник по профессии, в возрасте 26 лет стал испытывать шаткость при ходьбе, через месяц присоединилась слабость в ногах. В октябре 2010 года, через 3 месяца от появления первых симптомов, обратился к неврологу по месту жительства в связи с нарастанием шаткости и слабости в ногах, снижение зрения в правом глазу, нарушениями функции тазовых органов (императивные позывы), был направлен в ГУЗ РОКБ. В неврологическом статусе отмечался пирамидно-мозжечковый синдром, нарушение тазовых функций по центральному типу (императивные позывы). Заключение МРТ головного мозга: МР картина наиболее вероятно соответствует демиелинизирующему заболеванию головного мозга. Исследование зрительных вызванных потенциалов на шахматный паттерн (ЗВПШП) верифицировало двустороннее поражение макулярных пучков зрительных нервов. При оптической когерентной томографии была выявлена частичная атрофия дисков зрительных нервов. Был установлен диагноз: демиелинизирующее заболевание ЦНС, клинически изолированный синдром: вестибуло-атактический. Получал лечение: пульс-терапия преднизолоном,

вазоактивные препараты, ноотропные препараты. На фоне проводимого лечения регрессировали зрительные нарушения, нарушение функции тазовых органов (императивные позывы), слабость в ногах; шаткость походки сохранялась. С января 2011 г. появились ощущение жажды, частые обильные мочеиспускания. Данные симптомы прогрессировали, в конце марта - начале апреля 2011 г. находился на стационарном лечении в больнице по месту жительства: отмечалось повышения уровня глюкозы крови до 13,5 ммоль/л, глюкозурия; был установлен диагноз: сахарный диабет 1-го типа, манифестация. Была назначена инсулинотерапия, на момент выписки из стационара была достигнута компенсация сахарного диабета. Для оценки динамики демиелинизирующего заболевания в марте 2011 года выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: МР-признаки мультифокального поражения головного мозга демиелинизирующего характера, по сравнению с данными от 25.10.2010 г. без динамики. В мае 2011 года был направлен на консультацию в РостГМУ. В связи с наличием у больного двух редко встречающихся одновременно диагнозов: сахарного диабета 1 типа и демиелинизирующего заболевания ЦНС, была назначена консультация генетика для дифференциальной диагностики с наследственными заболеваниями обмена. Проводилось исследование активности α -галактозидазы – 464 пмоль/л (при норме 450-2000 пмоль/л) и β -галактозидазы – 0,82 пмоль/л (при норме 0,5-3,2 пмоль/л), на основании чего был отвергнут диагноз классической болезни Фабри. Постепенно нарастало снижение зрения в левом глазу. С 10.01.2012 г. по 02.02.2012 г. находился на стационарном лечении в неврологическом отделении клиники РостГМУ. В неврологическом статусе: ЧМН – снижение зрения в левом глазу, горизонтальный нистагм (больше справа). Двигательная сфера: сила в правой ноге снижена до 4 баллов, в остальных конечностях до 5 баллов, спастический гипертонус обеих ног. Сухожильные рефлексы с рук и с ног высокие, с расширением рефлексогенных зон, D=S. Положительный симптом Бабинского с 2-х сторон. Брюшные рефлексы снижены. Координаторные пробы выполняет с интенцией с 2-х сторон. В позе Ромберга выраженная шаткость без сторонности. Походка атактическая. Гиперестезия в

дистальных отделах конечностей по типу «носков» и «перчаток». Менингеальных знаков нет. Тазовые функции нарушены (императивные позывы на мочеиспускание). В отделении отмечалась гипергликемия до 13,58 ммоль/л, глюкозурия. Эндокринологом была проведена коррекция диеты, инсулинотерапии. После достижения компенсации сахарного диабета было принято решение о возможности проведения гормональной терапии. За время пребывания в стационаре у больного определяли уровень тиреоидных гормонов: св. Т₃ – 5,69 пмоль/л (при норме 2,50-5,80 пмоль/л), св. Т₄ – 18,09 пмоль/л (при норме 11,50-23,00 пмоль/л), ТТГ – 5,37 мМЕ/л (при норме 0,17 – 4,05 мМЕ/л), антитела к тиреопероксидазе – 519,28 МЕ/мл (при норме до 20 МЕ/л). Поставлен диагноз: АИТ, субклинический гипотиреоз. С учетом наличия у больного сахарного диабета 1 типа и аутоиммунного тиреоидита ему был поставлен диагноз: полигландулярный аутоиммунный синдром II типа. В данном случае у пациента в молодом возрасте развились два аутоиммунных процесса, помимо РС; при этом интервал между первым и вторым заболеваниями был небольшим. Следует заметить, что коморбидная аутоиммунная патология развивалась спонтанно, а не на фоне приема ПИТРС. Также мы видим, что наличие у пациента коморбидной аутоиммунной патологии, в том числе тиреоидной патологии, подтверждающейся наличием специфических антител, сопровождается высокой активностью РС и быстрым прогрессированием заболевания. Данный случай является классическим примером «сочетанной аутоиммунной» формы РС (рисунок 15).

На примере данных случаев мы видим, что при наличии коморбидной аутоиммунной патологии наблюдается более выраженная клиническая симптоматика РС, высокие показатели активности и скорости прогрессирования заболевания, а эффект от ПИТРС невыраженный. Также следует заметить, что хотя у пациента и наблюдались антитиреоидные антитела, большее значение имела не тиреоидная патология, а сахарный диабет 1 типа, как за счет более раннего дебюта, так и за счет более выраженной клинической картины данного заболевания. Этот факт еще раз подчеркивает гетерогенность группы больных РС с коморбидной аутоиммунной патологией.

Существенную роль в развитии аутоиммунных заболеваний может играть инфекционный фактор. В большом количестве работ показана неоспоримая роль инфекционных агентов и, в частности, герпетической инфекции в запуске аутоиммунного демиелинизирующего процесса, однако, данные о возможном влиянии на течение и прогноз РС носят противоречивый характер [91, 139, 159]. В связи с вышеизложенным особый интерес представляет изучение коморбидной инфекционной патологии у больных РС.

Неврологический дефицит, балл по шкале EDSS

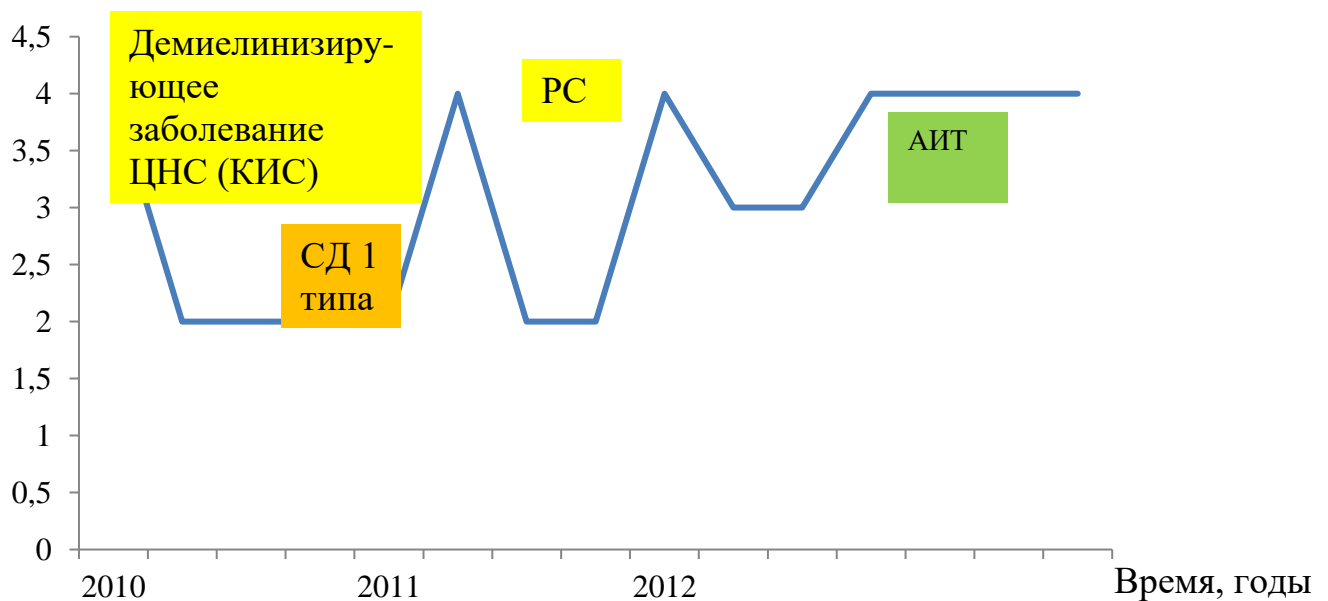


Рисунок 15. – Динамика неврологического статуса на фоне развития коморбидной аутоиммунной патологии

Пример 3.

Пациентка О. больна с 44 лет (с начала апреля 2017 г.), когда без видимой причины появилось онемение в правой половине тела, онемение в левой ноге, слабость в правой руке, нарушение координации движений в правой кисти, скованность в мышцах правой кисти, затруднение письма. Лечилась амбулаторно по месту жительства – на фоне метаболической терапии эффекта не отмечалось. В апреле 2017 г. проходила курс стационарного лечения в клинике РостГМУ. На тот момент в неврологическом статусе отмечались: центральный легкий верхний дистальный монопарез, сомнительное снижение глубокой чувствительности в

правой кисти, псевдоатетойдные движения в ней, легкая шаткость в позе Ромберга. К моменту госпитализации были выполнены электронейромиография (ЭНМГ), МРТ головного мозга, МРТ шейного отдела позвоночника. По результатам ЭНМГ выявлено: наличие значительного замедления проведения по правому срединному нерву на участке верхняя треть предплечья – локтевой сгиб; сенсорная аксонопатия локтевых нервов. На МРТ головного мозга выявлено: МРТ-признаки одиночного микроочага глиоза правой лобной доли резидуального генеза, незначительной кортикальной атрофии. На МРТ шейного отдела позвоночника выявлено: остеохондроз шейного отдела позвоночника 3 ст., левосторонняя парамедианная грыжа диска С5-С6, протрузия диска С6-С7. Очаг миелопатии в спинном мозге на уровне С4-С5. Дегенеративно-дистрофические изменения дисков. Пациентке был установлен диагноз: рассеянный склероз, дебют, пирамидно-мозжечковый синдром. На фоне проводимой пульс-терапии ГКС (суммарная доза 5 г) отмечалось уменьшение выраженности неврологической симптоматики, но полного регресса не наблюдалось. Выполнено исследование ЗВП, по результатам которого обнаружено: скорость проведения зрительной афферентации в кору головного мозга незначительно замедлена слева. Амплитуда ответов в норме. Признаки незначительного ухудшения проведения зрительной афферентации в кору головного мозга слева по демиелинизирующему типу. Получает интерферон бета-1-b 8ММЕ п/к через день с 05.2017 г., переносит удовлетворительно, побочных эффектов не отмечает. Несмотря на проводимую терапию ПИТРС, неврологическая симптоматика сохранялась. Через 6 месяцев вновь возникли общая слабость, онемение в правых конечностях, а также ощущение сердцебиения, дрожь в теле и снижение массы тела. Пациентка была направлена к эндокринологу. Были выявлены клинически значимые изменения в гормональном статусе (свободный тироксин (св. Т4) - 31,83 пмоль/л, норма – 11,50 – 23,00 пмоль/л; свободный трийодтиронин (св. Т3) - 16,72 пмоль/л, норма – 1,4 – 5,7 пмоль/л; тиреотропный гормон (ТТГ) – менее 0,025 мМЕ/л, норма – 0,25 – 4,0 ЕД/мл; антитела к тиреопероксидазе (Ат к ТПО) – 7,78 МЕ/мл; норма – 0-20 МЕ/мл). Отмечалось увеличение щитовидной железы до 14,5 мл. Пациентке был

установлен диагноз: диффузный токсический зоб 0 ст., тиреотоксикоз, манифестация. Пациентке были назначены тиреостатики – тиамазол 10 мг 1 таб. 2 раза в день после еды в течение 1,5 месяца, затем 1 таблетка 1 раз в день, длительно с последующей коррекцией дозы по результатам исследования тиреоидных гормонов в динамике. Была произведена замена ПИТРС – отменены препараты бета-интерферона и назначен глатирамера ацетат. На фоне проводимой терапии через 1,5 месяца были достигнуты нормальные значения уровня тиреоидных гормонов, что клинически сопровождалось регрессом описанной выше симптоматики. Был диагностирован эутиреоз. По результатам МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга, выполненного в динамике, наблюдалось: в сравнении с предыдущим МР-исследованием от 11.04.17 г. несколько уменьшилась интенсивность выявленного интрамедуллярного очага.

Таким образом, на примере данного клинического случая мы наблюдаем ремиссию РС на фоне достигнутой стабилизации тиреоидного статуса (рисунок 16).

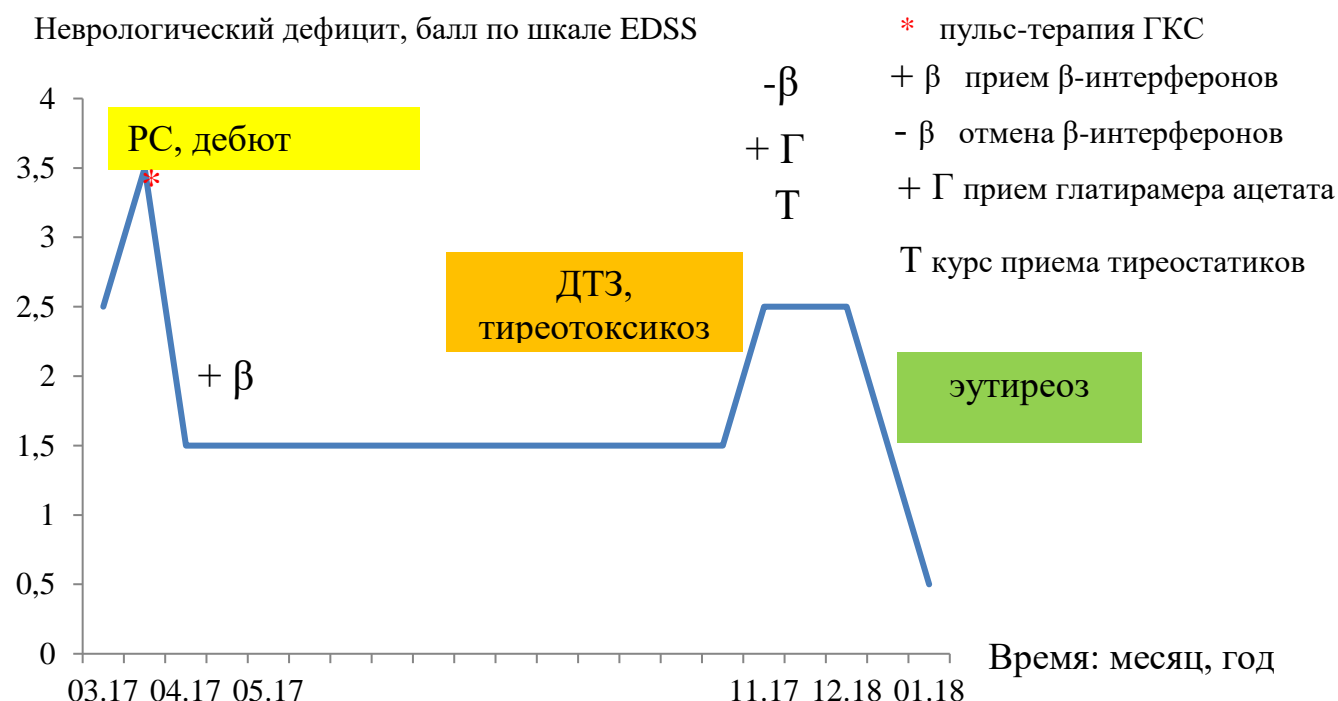


Рисунок 16. – Динамика неврологического статуса на фоне лечения аутоиммунной патологии

3.2.2. Клинико-anamнестические особенности больных рассеянным склерозом с ассоциированной реактивацией персистирующей герпес-вирусной инфекции

На втором этапе исследования группа больных РС с персистирующей герпес-вирусной инфекцией с реактивацией (вирус-ассоциированный фенотип) состояла из 23 пациентов; критериями включения было наличие клинических и серологических признаков реактивации герпетической инфекции на момент обострения или в интервале 2 недель до или после него. В группе было 18 женщин и 5 мужчин.

По половозрастным показателям между группами пациентов с типичным и вирус-ассоциированным фенотипом РС не было выявлено статистически значимых различий: 61 мужчина (32%) и 132 женщины (68%) против 5 (22%) мужчин и 18 (78%) женщин в группах с типичным и вирус-ассоциированным фенотипами РС соответственно ($\chi^2=0.54$, $p>0,05$), средний возраст больных - $36,5 \pm 0,8$ лет у пациентов с типичным РС против $31,9 \pm 1,6$ лет у пациентов с вирус-ассоциированным фенотипом РС ($p>0,05$). Возраст дебюта РС у пациентов с типичным РС – $29,0 \pm 0,7$ лет, с вирус-ассоциированным фенотипом РС – $25,4 \pm 1,6$ лет (различия статистически не значимы, но отмечается тенденция к более раннему началу заболевания у пациентов с ПГВИ). Средняя продолжительность заболевания составляла с типичным РС – $7,6 \pm 0,5$ лет, у пациентов с вирус-ассоциированным фенотипом РС – $6,6 \pm 1,4$ лет (различия статистически значимы, $p<0,05$). Возможно, более раннее начало РС в группе больных с ПГВИ, по сравнению с пациентами без коморбидной патологии, связано с провоцирующим влиянием герпес-вирусов на развитие аутоиммунной патологии, в том числе РС.

С целью ретроспективной оценки реактивации ПГВИ как фактора риска развития РС, а также чтобы понять насколько своевременно осуществляется диагностика данного патологического состояния у больных РС нами был проанализирован интервал «диагностика РС-диагностика ПГВИ с реактивацией» (время от момента диагностики РС до выявления ПГВИ с реактивацией). Он составлял от 1 года до 20 лет (медиана 6 лет) (рисунок 17), что, возможно, связано

с отсутствием обязательной регистрации случаев заболевания, за исключением ветряной оспы. То есть у больных РС часто наблюдается поздняя диагностика ПГВИ с реактивацией.

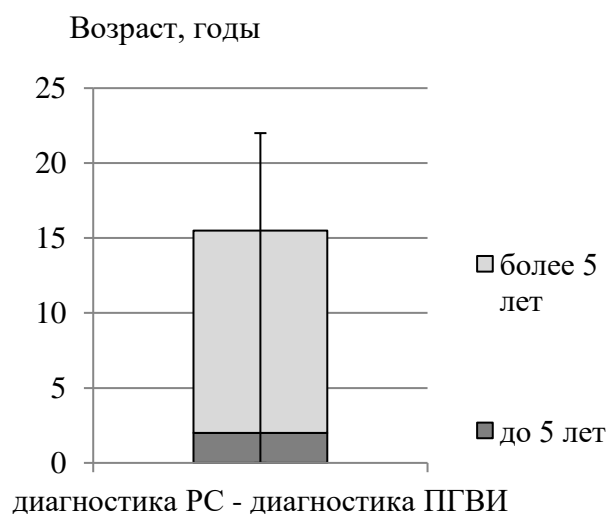


Рисунок 17. – Интервал «диагностика РС – диагностика ПГВИ»

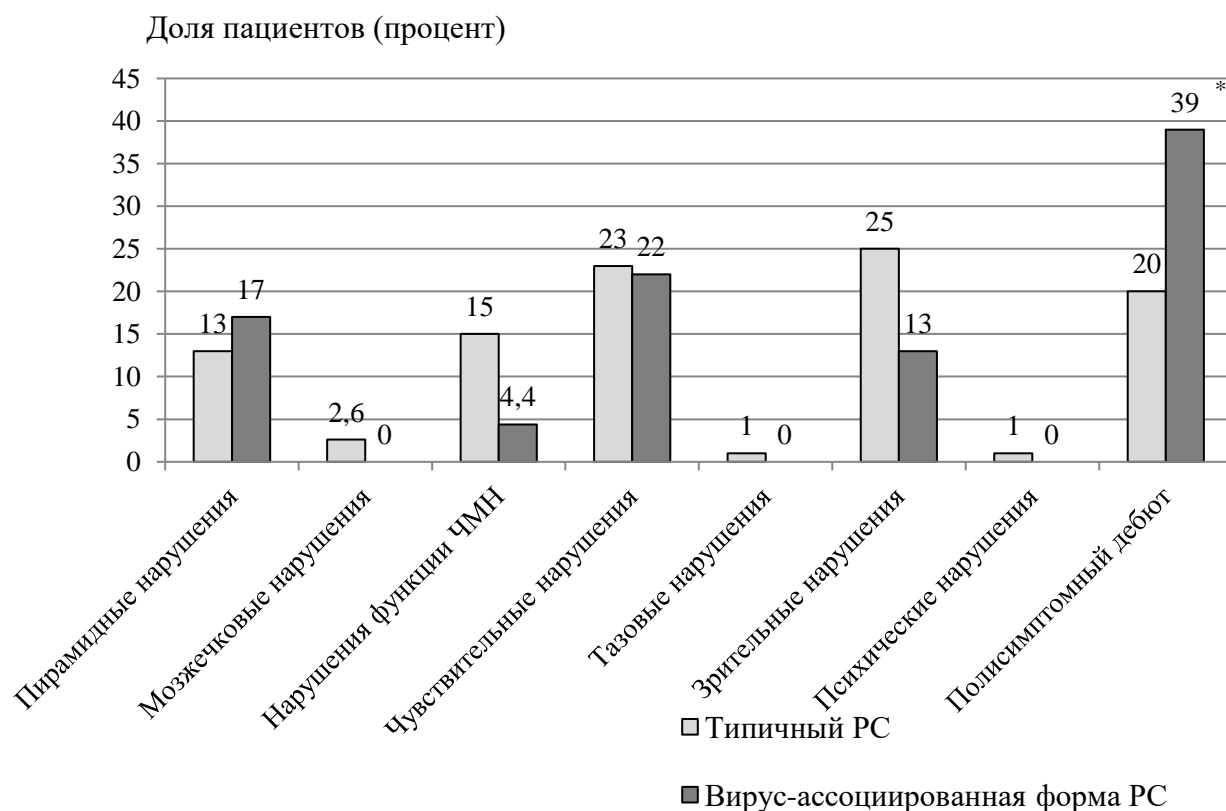


Рисунок 18. – Особенности клинической симптоматики в дебюте рассеянного склероза у пациентов с типичной и вирус-ассоциированной формами РС

Примечание: * – статистически значимые различия между исследуемыми группами

На рисунке 18 представлены различные варианты неврологической симптоматики дебюта РС в процентном соотношении. Благоприятные варианты дебюта РС – моносимптомный дебют с нарушений функций черепных нервов и ствола мозга, чувствительных и зрительных нарушений наблюдался у 121 из 193 больных РС без коморбидной патологии (63%) (рисунок 19 (а)) и у 8 из 23 пациентов с вирус-ассоциированным фенотипом РС (35%) (рисунок 19 (б)) ($\chi^2=5.546, p<0,05$).

Таким образом, отмечается тенденция к большей частоте неблагоприятных вариантов дебюта у пациентов с реактивацией персистирующей герпес-вирусной инфекции, различия достигают уровня статистической значимости. ($p<0,05$).

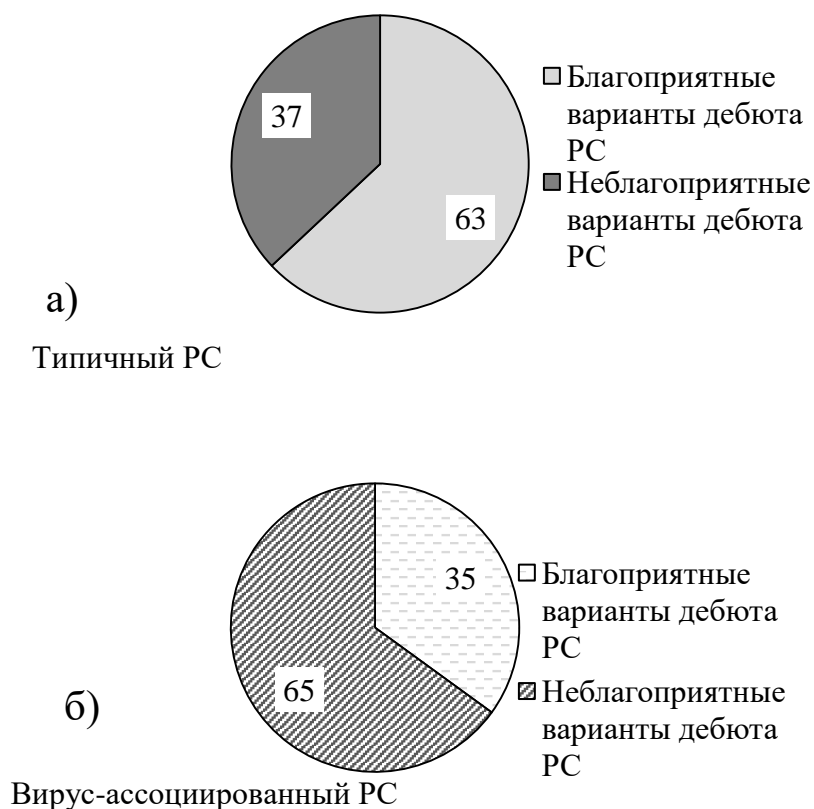


Рисунок 19. – Соотношение благоприятных и неблагоприятных вариантов дебюта РС у пациентов с типичной (а) и вирус-ассоциированной формами рассеянного склероза (б)

Средняя длительность первой ремиссии при типичной форме РС составляла $3,4 \pm 0,3$ года и была значительно продолжительнее, чем в группе больных РС с реактивацией ПГВИ $1,9 \pm 0,5$ года, однако различия не достигают уровня

статистической значимости ($p > 0,05$) возможно, из-за малого размера выборки. Первая ремиссия длилась от 1 года и более (благоприятный признак [52, 53, 97]) у пациентов в группе с типичным РС в 162 из 193 наблюдений (84%) и в 15 из 23 наблюдений в группе с вирус-ассоциированным фенотипом РС (65%) ($\chi^2 = 3,685$, $p > 0,05$) отмечается выраженная тенденция к большей первой ремиссии у пациентов с типичным РС по сравнению с больными вирус-ассоциированным фенотипом РС. Продолжительная ремиссия (более 5 лет [53]) отмечалась в 37 из 193 (19%) наблюдений в группе с типичным РС и в 2 из 23 наблюдений с вирус-ассоциированным фенотипом РС (9%) ($\chi^2 = 0,898$, $p > 0,05$). Проанализировав изложенные выше данные о дебюте РС при типичной и вирус-ассоциированной формах, мы пришли к выводу, что у пациентов с реактивацией ПГВИ в целом отмечаются более выраженные клинические проявления в дебюте РС и меньший характер ремиссии. Отсутствие статистически значимых различий по ряду показателей, вероятно, можно объяснить малым размером выборки.

При анализе клинической картины РС пациентов у пациентов с типичной и вирус-ассоциированной формами заболевания не было выявлено статистически значимых различий в частоте встречаемости нарушений различных функциональных систем. Пирамидная симптоматика наблюдалась у 164 из 193 (85%) пациентов с типичным РС и у 21 из 23 (91%) пациентов с вирус-ассоциированным фенотипом РС ($\chi^2 = 0,25$, $p > 0,05$); мозжечковая симптоматика наблюдалась у 159 из 193 (82%) больных РС без коморбидной патологии и у 21 из 23 (91%) пациентов с вирус-ассоциированным фенотипом РС ($\chi^2 = 0,62$, $p > 0,05$); стволовые нарушения и нарушения функции черепных нервов наблюдались у 103 из 193 (53%) пациентов с типичным РС и у 13 из 23 (57%) пациентов с персистирующей герпес-вирусной инфекцией ($\chi^2 = 0,01$, $p > 0,05$); чувствительные нарушения наблюдались у 91 из 193 (47%) пациентов с типичным РС и у 12 из 23 (52%) пациентов с ПГВИ ($\chi^2 = 0,06$, $p > 0,05$); нарушения функции тазовых органов наблюдались у 74 из 193 (38%) пациентов с типичным РС и у 11 из 23 (48%) пациентов с ПГВИ ($\chi^2 = 0,43$, $p > 0,05$); зрительные нарушения наблюдались у 37 из 193 (19%) пациентов с типичным РС и у 6 из 23 (26%) больных РС с ПГВИ

($\chi^2=0,26$, $p>0,05$), нарушения ВНД наблюдались у 36 из 193 (19%) пациентов с типичным РС и у 3 из 23 (13%) больных РС с ПГВИ ($\chi^2=0,14$, $p>0,05$).

Таблица 11. – Основные показатели неврологического дефицита у пациентов с типичной и вирус-ассоциированной формами рассеянного склероза

Показатель	Типичный РС (n=233)		РС с реактивацией ПГВИ (вирус- ассоциированный РС) (n=23)		p
	M±m	[25;Me;75]	M±m	[25;Me;75]	
Пирамидные нарушения	2,02±0,09	1;2;3	2,74±0,27 ¹	2;3;4	p<0,05*
Мозжечковые нарушения	1,58±0,07	1;2;2	1,83±0,21	1;2;3	p>0,05
Нарушения функции ЧМН	0,96±0,07	0;1;2	1,22±0,27	0;1;2	p>0,05
Чувствительные нарушения	0,88±0,07	0;0;2	1,0 ±0,24	0;1;2	p>0,05
Тазовые нарушения	0,71±0,06	0;0;2	1,0±0,2	0;1;2	p>0,05
Зрительные нарушения	0,35±0,05	0;0;0	0,43±0,16	0;0;0,5	p>0,05
Психические нарушения	0,23±0,03	0;0;0	0,17±0,1	0;0;0	p>0,05
EDSS	2,88±0,09	2;3;4	3,7±0,3 ¹	2,5;4;5	p<0,05*

Примечание: * – статистически значимые различия между исследуемыми группами

В таблице 11 показаны количественные показатели нарушения различных функциональных систем и инвалидизации в целом. Отмечаются статистически значимые различия в виде большей выраженности пирамидных нарушений и показателей EDSS у пациентов с вирус-ассоциированным фенотипом РС ($p<0,05$), что является одним из признаков более выраженного неврологического дефицита в данной группе пациентов. Наибольшее значение для оценки течения заболевания и эффективности терапии имеют показатели активности РС (термин, введенный F. Lublin, связанный с частотой обострений РС, клинически

выраженных и выявленных по результатам МРТ) и скорость прогрессирования РС.

Средняя частота обострений составляла $0,81 \pm 0,03$ случаев в год в группе больных РС без коморбидной патологии и $1,2 \pm 0,11$ случаев в год в группе с реактивацией ПГВИ – различия статистически значимы ($p < 0,05$). Частота тяжелых обострений составляла $0,25 \pm 0,01$ случаев в год в группе больных с типичным РС и $0,46 \pm 0,05$ случаев в год в группе с вирус-ассоциированным фенотипом РС – различия статистически значимы ($p < 0,05$). Частые обострения (1 и более в год) были выявлены в 96 из 193 наблюдений (50%) в группе больных с типичным РС и в 18 из 23 (78%) отмечены в группе с вирус-ассоциированным фенотипом РС ($\chi^2 = 5,5$, $p < 0,05$), различия статистически значимы. Частые обострения РС (2 и более в год) наблюдались в 19 из 193 наблюдений (10%) у больных с типичным РС и в 8 из 23 (34%) наблюдений с вирус-ассоциированным фенотипом РС ($\chi^2 = 7,639$, $p < 0,05$), различия статистически значимы. Таким образом, у больных РС с частыми реактивациями ПГВИ, отмечалась более высокая средняя частота обострений основного заболевания ($p < 0,05$), большая частота тяжелых обострений ($p < 0,05$) и, следовательно, более высокая активность РС (F. Lublin, 2014) [146] по сравнению с больными типичным РС, что проиллюстрировано на рисунках 20 и 21.

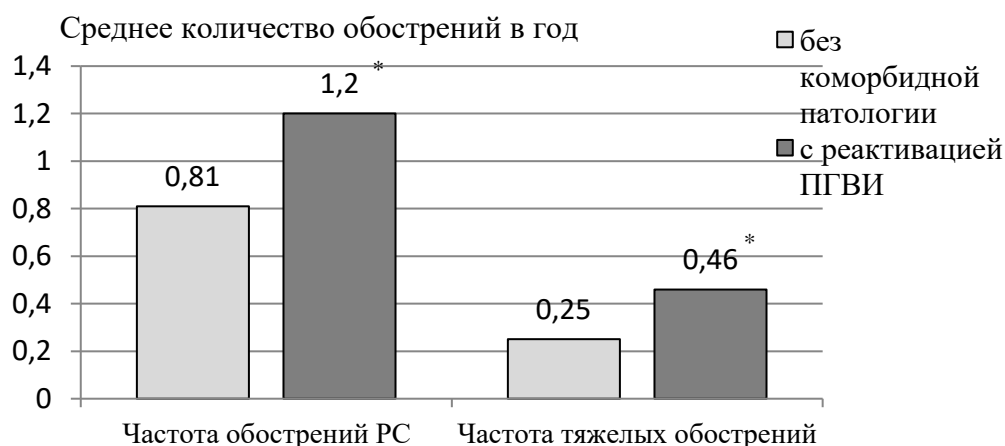


Рисунок 20. – Частота обострений РС (активность РС) у больных с реактивациями ПГВИ и без них (абсолютные значения показателей нее (активность РС))

Примечание: * – статистически значимые различия между исследуемыми группами

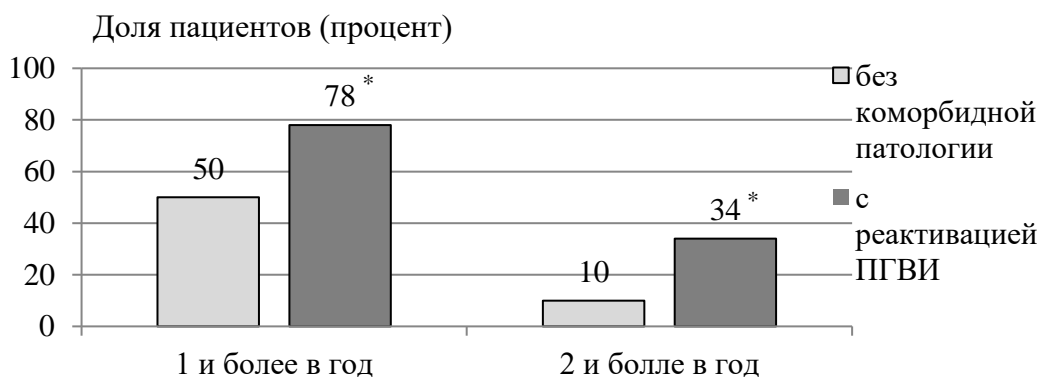
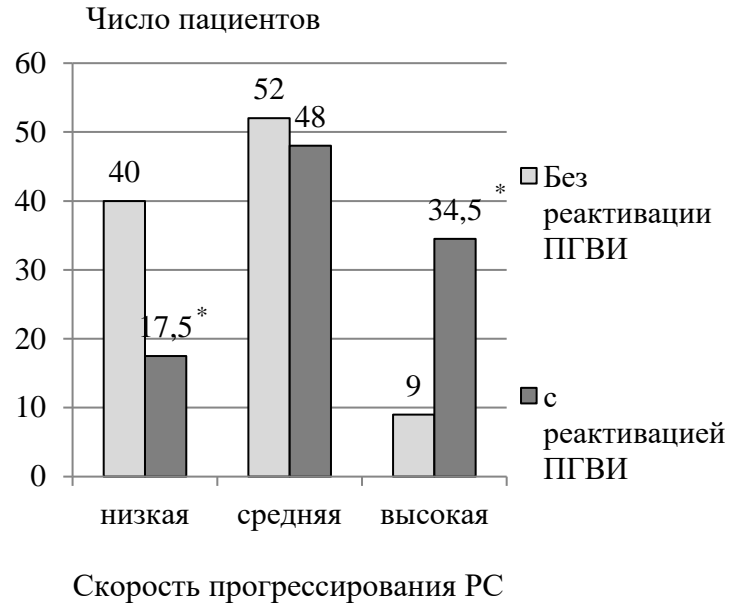
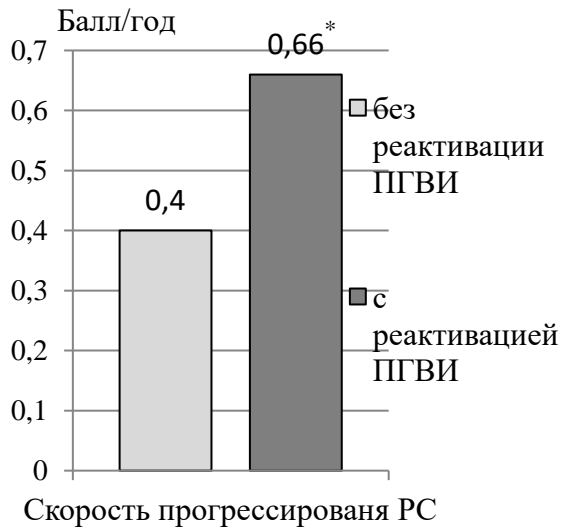


Рисунок 21. – Частота обострений РС (активность РС) у больных с реактивацией ПГВИ и без нее (распределение по группам в зависимости от степени активности)

Примечание: * – статистически значимые различия между исследуемыми группами

Средняя скорость прогрессирования РС в группе больных с типичным РС составляла $0,40 \pm 0,02$ баллов EDSS в год, а у больных с вирус-ассоциированной формой РС – $0,67 \pm 0,13$ баллов EDSS в год, различия статистически значимы ($p < 0,05$). Низкая скорость прогрессирования РС ($СП \leq 0,25$ балла EDSS в год) в группе больных без коморбидной патологии выявлена в 76 из 193 наблюдений (40%), в группе с вирус-ассоциированным фенотипом РС – в 4 из 23 наблюдений (17,5%) ($\chi^2 = 3,37$, $p > 0,05$). Умеренная скорость прогрессирования РС ($0,25 < СП \leq 0,75$ балла EDSS в год) в группе с типичным РС отмечена в 100 из 193 наблюдений (52%), в группе с вирус-ассоциированным фенотипом РС – в 11 из 23 наблюдений (48%) ($\chi^2 = 0,02$, $p > 0,05$). Высокая скорость прогрессирования РС ($СП > 0,75$ балла EDSS в год) у больных РС без коморбидной патологии встречалась в 17 из 193 наблюдений (9%), в группе с вирус-ассоциированным фенотипом РС – в 8 из 23 наблюдений (34,5%) ($\chi^2 = 11,13$, $p < 0,05$). Таким образом, отмечается тенденция к более неблагоприятному течению РС у пациентов с реактивацией персистирующей ГВИ, причем по многим показателям различия статистически значимы ($p < 0,05$). Графической иллюстрацией данных тенденций является рисунок 22.



а

б

Рисунок 22. –Скорость прогрессирования РС у больных с реактивацией ПГВИ и без них: абсолютные значения показателя (а) и распределение по группам в зависимости от степени выраженности (б)

Примечание: * – статистически значимые различия между исследуемыми группами

Анализ достижения событий (рисунок 23) выявил тенденцию к более раннему наступлению неврологического дефицита EDSS 3, 4, 5 баллов в группе больных РС с ПГВИ с реактивациями, по сравнению с пациентами с типичным РС, причем для более высоких показателей EDSS эта закономерность выражена сильнее.

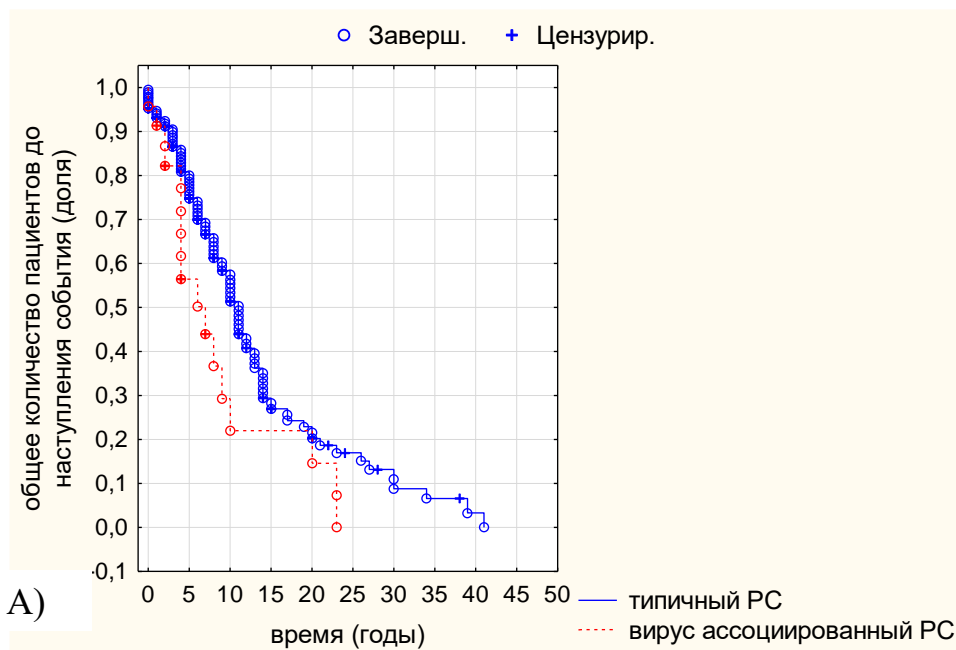
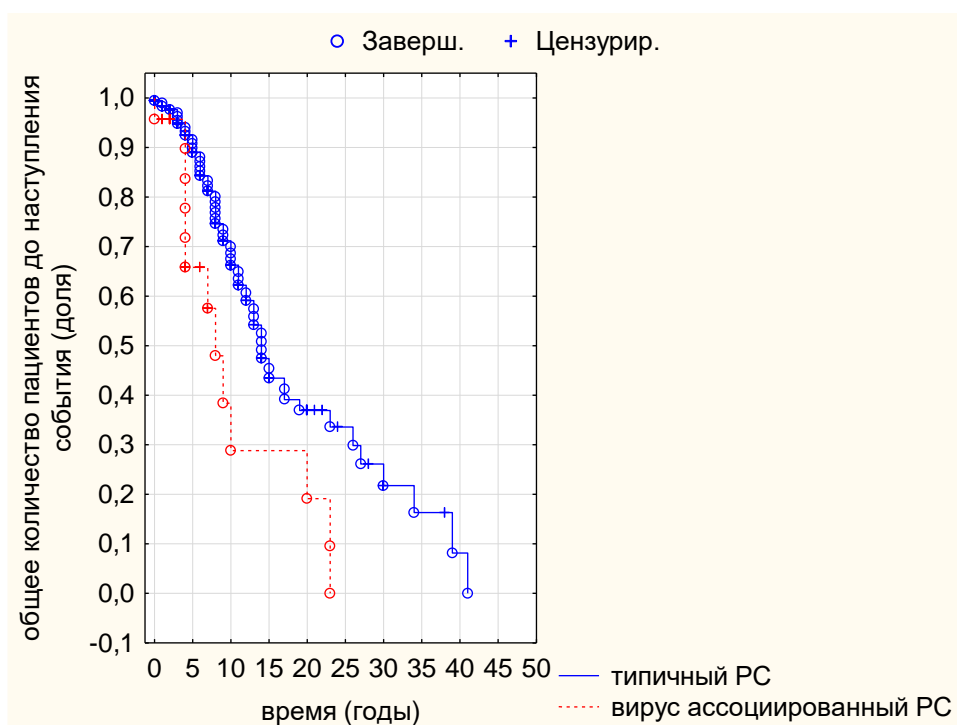
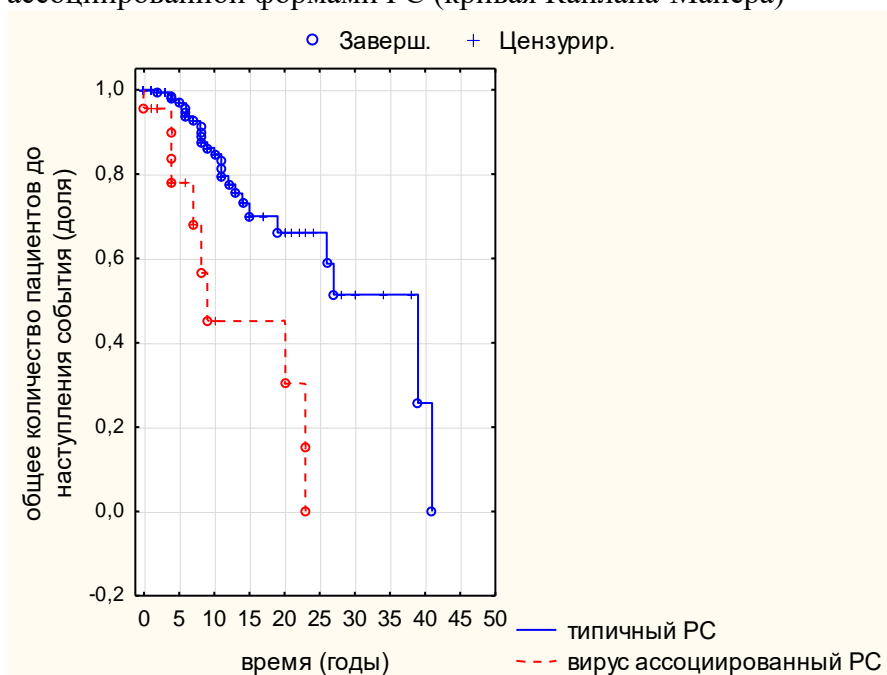


Рисунок 23 А.– Время достижения EDSS 3,0 у пациентов с типичной и вирус-ассоциированной формами РС (кривая Каплана-Майера)



Б) Рисунок 23 Б.— Время достижения EDSS 4,0 у пациентов с типичной и вирус-ассоциированной формами РС (кривая Каплана-Майера)



В) Рисунок 23 В.— Время достижения EDSS 5,0 у пациентов с типичной и вирус-ассоциированной формами РС (кривая Каплана-Майера)

Таким образом, у больных с РС и реактивацией ПГВИ отмечаются более выраженный неврологический дефицит, высокая активность заболевания и более быстрое прогрессирование РС по сравнению с пациентами без вирусной инфекции, в связи с чем наличие реактивации ПГВИ следует рассматривать как

прогностически неблагоприятный фактор течения основного заболевания. Более того, данные тенденции намечаются еще во время дебюта заболевания, когда, по сравнению с больными типичным РС, чаще наблюдаются более выраженные клинические проявления заболевания – пирамидные нарушения и полисимптомный варианты дебюта. Как было сказано ранее, многие авторы подчеркивают роль микст-инфекции [16, 68], вызванной вирусами герпеса различных типов, не только в провокации обострений, но и непосредственно в инициации демиелинизирующего процесса. Однако большинство этих работ посвящено роли данных патогенов в развитии демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей. Что касается РС во взрослой популяции, в том числе перенесших клинически изолированный синдром в молодом возрасте, то работы, в которых изучается роль инфекционных факторов в прогрессировании заболевания, не столь многочисленны.

Приводим примеры вирус-ассоциированной формы РС.

Пример 4

Пациентка Х. в возрасте 36 лет без видимой причины стала отмечать нарушение зрения, двоение в глазах, онемение в правых конечностях; находилась на лечении в стационаре по месту жительства с диагнозом: рассеянный энцефаломиелит, цереброспинальная форма. Было выполнено МРТ головного мозга: патологических изменений не было выявлено. На фоне проводимой базисной терапии отмечался полный регресс симптоматики. В течение следующего года пациентка отмечала эпизоды онемения левой руки и левой ноги, длительностью несколько дней со спонтанным регрессом. Через год без видимой причины возникла общая слабость, лечилась амбулаторно с диагнозом: ВСД, астено-цефалгический синдром, последствия перенесенного ОРЭМ. Повторно выполнена МРТ головного мозга, выявившая признаки резидуально-органических изменений в виде наружной гидроцефалии, асимметрии боковых желудочков. Выполнено исследование ЗВП, по результатам которого обнаружено значительное нарушение функции проводимости зрительных путей.

Два года спустя, после эмоционального стресса и перенесенной ОРВИ, пациентка стала отмечать слабость в ногах, выраженную общую слабость, онемение в области стоп и голеней. Выполнена МРТ головного мозга: признаки единичных очагов демиелинизации. Проходила курс стационарного лечения в клинике РостГМУ, где был установлен диагноз: рассеянный склероз. На фоне проводимой пульс-терапии ГКС отмечался полный регресс неврологической симптоматики. Через год после перенесенной герпетической инфекции (*herpes labialis*) возникло повторное обострение РС, проявлявшееся такой же симптоматикой. На МРТ головного мозга: признаки активного демиелинизирующего процесса, динамика отрицательная, обусловленная появлением «новых» очагов демиелинизации. Проходила курс стационарного лечения в клинике РостГМУ, проконсультирована иммунологом, был верифицирован диагноз персистирующей герпес-вирусной инфекции; на фоне проводимой терапии ГКС и противовирусной терапии отмечался существенный регресс неврологической симптоматики. Через год отмечалось повторное обострение РС, проявлявшееся онемением конечностей, на МРТ головного мозга: МРТ-динамика смешанная, обусловлена появлением единичных «новых» и регрессом отдельных ранее выявленных очагов.

Через полгода пациентка начала принимать препараты β -интерферона (авонекс) по стандартной схеме. В течение следующего года отмечалось 2 обострения, одно из которых протекало на фоне клинической картины реактивации ПГВИ. После второго обострения пациентка была госпитализирована в неврологическое отделение клиники РостГМУ, после 4 сеансов плазмафереза отмечалась положительная динамика в виде значительного регресса неврологической симптоматики.

Таким образом, у данной пациентки наблюдались относительно благоприятные признаки при дебюте заболевания: начало со зрительных нарушений, длительность первой ремиссии около года, далее отмечались довольно частые обострения (активный РС), связанные с реактивацией герпес-вирусной инфекции, вызванной ВПГ 1 типа. На фоне проводимых курсов

иммуносупрессивной и противовирусной терапии происходил существенный регресс неврологической симптоматики, то есть не отмечалось высокой скорости прогрессирования заболевания. Важно заметить, что наблюдавшуюся рассеянную очаговую симптоматику следует расценивать не как нейроинфекцию (в случае с ВПГ 1 она бы проявлялась энцефалитом с преимущественным поражением височных долей и вторичной патологией тройничного нерва), а обострением аутоиммунного процесса. Данный случай является классическим примером вирус-ассоциированного фенотипа РС (рисунок 24).

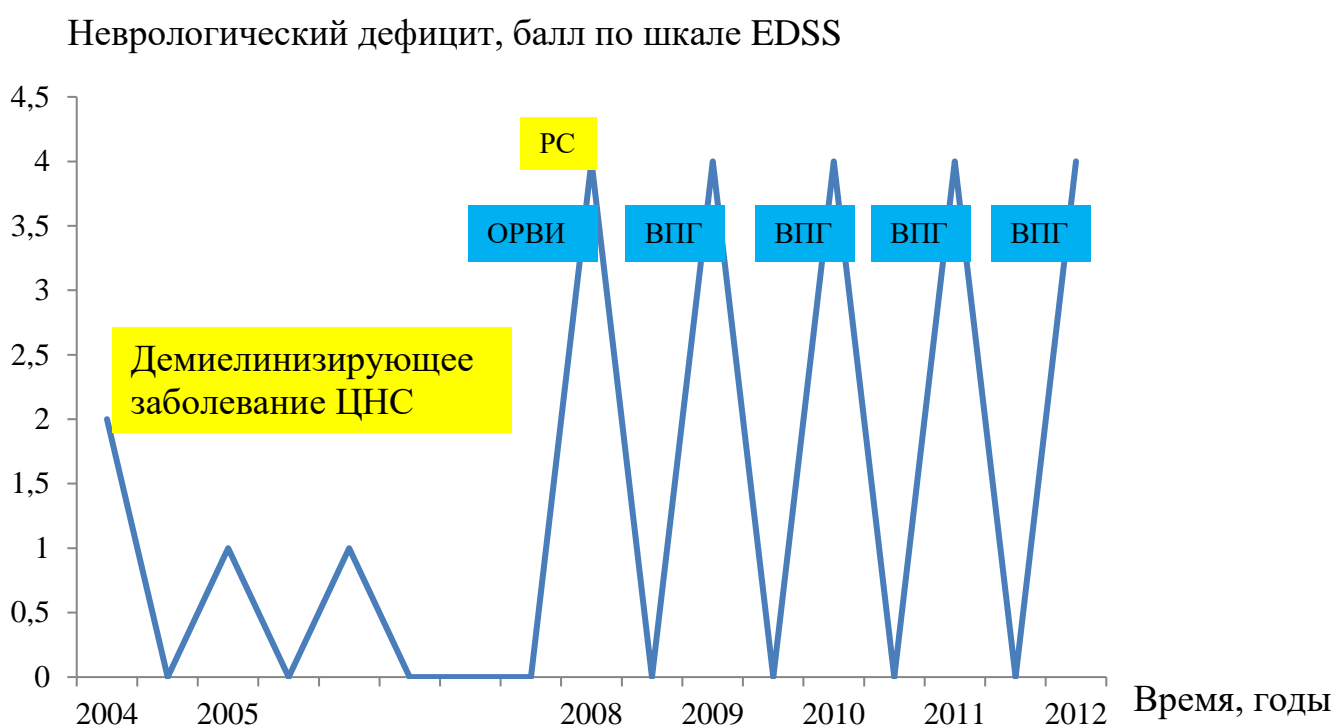


Рисунок 24.— Динамика неврологического статуса на фоне реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции

Пример 5.

Пациентка Н. заболела остро с 30 лет, когда без видимой причины появилось онемение правой половины лица, нарушение координации движений, головные боли, шаткость при ходьбе. Отмечалось снижение остроты зрения, которое затем самостоятельно регрессировало. Обратилась к неврологу амбулаторно, где был установлен диагноз: КИС; проводился дифференциальный

диагноз между дебютом РС и церебральным васкулитом. На фоне проводимой амбулаторно базисной терапии симптомы регрессировали в течение 2 недель.

Через год выполнена МРТ головного мозга, заключение: МР-картина очаговых изменений в правой средней ножке мозжечка, в веществе Варолиева моста и левой затылочной доли, вероятно, демиелинизирующего (?) характера. Незначительное локальное расширение конвекситальных арахноидальных пространств ликворокистозного характера. Множественные очаговые изменения вещества больших полушарий, более вероятно, дистрофического характера.

Приблизительно через 2 года от окончания первого обострения у пациентки возникли онемение нижних конечностей, больше в дистальных отделах, неприятные ощущения в области живота, шаткость при ходьбе, затруднение при мочеиспускании. Амбулаторно выполнено МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга: МР-картина демиелинизирующего процесса спинного мозга. Умеренные дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника. Начальный спондилоартроз. Через 2 недели госпитализирована в неврологическое отделение клиники РостГМУ. На момент поступления в неврологическом статусе отмечались: легкий нижний центральный парапарез, нарушение глубокой чувствительности в нижних конечностях, нарушение функции тазовых органов по центральному типу. В общем анализе крови – незначительный лейкоцитоз, лимфоцитоз, выполнялась иммунограмма 2 уровня. Больная проконсультирована иммунологом. Заключение: синдром вторичной иммунной недостаточности, индуцированный. Гипер γ IgA, IgG. Противопоказаний к применению ГКС-терапии нет. Выявлены антитела класса М и G к ЦМВ, проконсультирована гематологом, был установлен диагноз: лейкомоидная реакция лимфоцитарного типа на фоне персистирующей ДНК-вирусной инфекции. На фоне проводимой пульс-терапии ГКС (суммарная доза 3 г) и противовирусной терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности пирамидно-мозжечковой симптоматики (рисунок 25).

Данный случай интересен тем, что реактивация ПГВИ была верифицирована на основании не столько клинической картины, сколько

лабораторных данных, так как симптомы обострения персистирующей герпес-вирусной инфекции в данном случае носили неспецифический характер.

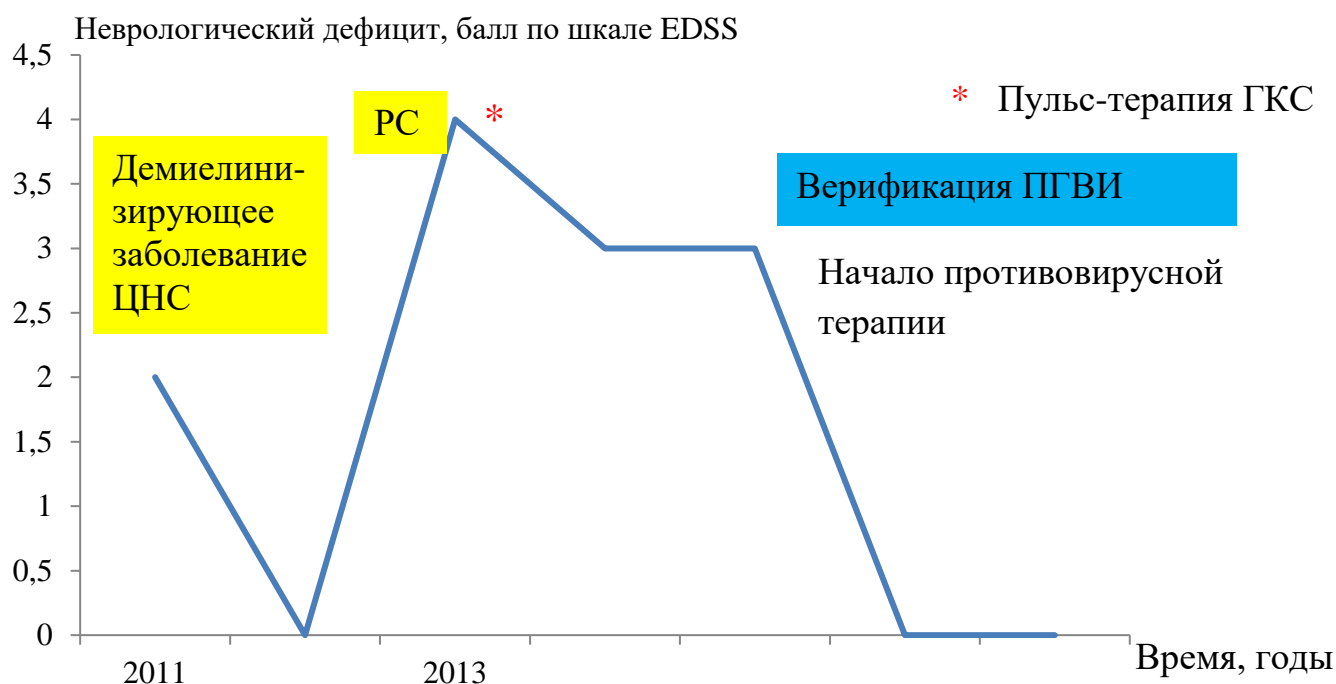


Рисунок 25. – Динамика неврологического статуса на фоне реактивации персистирующего герпеса вирусной инфекции ПГВИ и проводимой терапии

Пример 6.

Пациентка А. больна с 2005 года, когда стала отмечать вялость, сонливость, снижение работоспособности, выпадение волос; симптоматика расценена как проявления гипотиреоза. Выявлены клинически значимые изменения в гормональном статусе (свободный тироксин (св. Т4) - 10,96 пмоль/л, норма – 11,50 – 23,00 пмоль/л; тиреотропный гормон (ТТГ) – 5,84 мМЕ/л, норма – 0,25 – 4,0 ЕД/мл; антитела к тиреопероксидазе (Ат к ТПО) – 49,44 МЕ/мл, норма – 0-20 МЕ/мл; антитела к тиреоглобулину (Ат к ТГ) – 38,96 МЕ/мл). Пациентке был установлен диагноз: аутоиммунный тиреоидит (АИТ), вторичный гипотиреоз. Назначено лечение, которое больная не выполняла.

В 2008 г. появилась слабость в левых конечностях и снижение остроты зрения, которые самопроизвольно регрессировали. За медицинской помощью не обращалась. Второе обострение в июле 2011 г., когда появилось онемение в левой половине тела, болезненность при движениях обоих глаз, снижение остроты

зрения. В связи с молниеносным развитием неврологической симптоматики, состояние было расценено как острое нарушение мозгового кровообращения. Больная была госпитализирована в неврологическое отделение РОКБ, где была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, выявившая проявления демиелинизирующего заболевания ЦНС. Был установлен диагноз: демиелинизирующее заболевание ЦНС. После проводимой пульс-терапии ГКС отмечалась положительная динамика в виде регресса неврологической симптоматики.

Симптоматика гипофункции щитовидной железы у пациентки сохранялась. В июле 2011 г. проводилось гормональное исследование, выявлен манифестный гипотиреоз, также отмечено нарастание титра антител к тиреопероксидазе, Ат к ТПО – 1489 МЕ/мл. Назначена терапия – эутирокс 100 мкг 1 раз в день, который больная принимала нерегулярно.

В сентябре 2011 года – обострение РС (третье) – неловкость в правых конечностях, появление шаткости при ходьбе. На МРТ головного мозга (07.10.2011 г.) признаки мультифокального демиелинизирующего процесса в стадии обострения. Был поставлен диагноз: рассеянный склероз, стадия обострения, пирамидно-мозжечковый синдром (по критериям МакДональда).

В ноябре 2011 года, во время пребывания на стационарном лечении в неврологическом отделении клиники РостГМУ был проведен курс пульс-терапии солу-медролом (курсовая доза – 3 грамма) с положительным эффектом. С этого времени больная принимает ПИТРС – копаксон 20 мг п/к ежедневно.

В январе 2012 г. больная проходила курс стационарного лечения по поводу повторного обострения РС с умеренным положительным эффектом. С учетом недостаточного эффекта от пульс-терапии ГКС позже были назначены таблетированные формы метилпреднизолона в дозировке 40 мг в сутки в течение 1 месяца с последующим постепенным снижением дозы. На фоне проводимой терапии обострений не наблюдалось, однако летом 2012 г. появились боли в правом колене, возникающие при физической нагрузке, позже боли в правом колене усилились, появились боли в левом коленном суставе, правом

тазобедренном суставе. Далее появились боли в области правого локтевого сустава. В связи с изложенным выше патология суставов была расценена как осложнения системной терапии глюкокортикоидами, ГКС были отменены (на тот момент время лечения таблетированными формами метилпреднизолона составляло 6 месяцев).

Однако в октябре 2012 г. отмечалось повторное обострение РС: онемение в правых конечностях, пирамидно-мозжечковый синдром. В декабре 2012 года находилась на стационарном лечении в неврологическом отделении клиники РостГМУ. Ввиду незначительной эффективности терапии ГКС и имевшихся побочных эффектов терапии этой группой препаратов, начат курс терапии митоксантроном (курсовая доза 20 мг 1 раз в течение месяца). На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика в виде значительного регресса пирамидно-мозжечкового синдрома. В это же время проводилось обследование по поводу патологии опорно-двигательного аппарата. На рентгенограмме тазобедренных и коленных суставов отмечались начальные проявления асептического некроза головки правой бедренной кости (вторая стадия по R.P. Ficat и J. Arlet) и медиальной мыщелка коленной кости. Были даны рекомендации по медикаментозной терапии и ортопедическому режиму.

В течение последнего времени (с июня 2013 г.) на фоне иммуномодулирующей терапии и терапии митоксантроном обострения РС стали значительно реже (1 обострение в год), однако полная стойкая ремиссия не была достигнута. Параллельно отмечалась активность АИТ, полиартралгический синдром, что потребовало углубленного иммунологического обследования, выявившего проявления вторичного иммунодефицита, высокоавидные IgG к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа, цитомегаловирусу (ЦМВ). Пациентка была проконсультирована гематологом: на время проведения терапии митоксантроном назначены иммуномодулирующие препараты, направленные на коррекцию вторичного иммунодефицита, а также интерферонотерапия для подавления активности персистирующей вирусной инфекции. Также принято

решение о назначении активной ангиопротективной терапии, заместительной гормональной терапии по поводу гипотиреоза.

С лета 2013 года по настоящее время обострений РС не отмечалось, на МРТ головного мозга от 05.2014 г. – новых очагов демиелинизации не обнаружено, что указывает на стойкую полную ремиссию РС. Отмечается также значительное уменьшение выраженности полиартралгического синдрома, регресса симптомов гипотиреоза, отсутствие клинических и лабораторных проявлений активности персистирующей вирусной инфекции.

В данном случае отмечалось сочетание РС и АИТ, причем развитие верифицированного АИТ не связано с применением ПИТС, т.к. предшествовало дебюту РС. Наличие второго аутоиммунного заболевания, возможно, являлось фактором неблагоприятного течения основного заболевания. Наличие сопутствующей патологии ЩЖ определило выбор ПИТРС, т. к. в данном случае исключается возможность применения β -интерферонов - основной группы ПИТРС первой линии. Потребовавшуюся в связи с частыми обострениями РС длительную терапию кортикостероидами, несмотря на ее некоторую эффективность, пришлось прекратить, т.к. отмечалось развитие нечастых, но тяжелых побочных эффектов в виде множественных остеонекрозов (аваскулярных некрозов костей). Ключевое значение для развития ремиссии имело своевременное назначение иммуносупрессоров при одновременном проведении терапии, направленной на подавление активности персистирующей вирусной инфекции и заместительной терапии гипотиреоза.

На данных примерах мы видим, что при персистирующей инфекции, вызванной вирусами герпеса различных типов, наблюдается тяжелое течение заболевания – выраженный неврологический дефицит, высокие показатели активности и скорости прогрессирования РС. Другим важным моментом является наблюдавшаяся в данных случаях связь реактивации ПГВИ с обострением РС. Также приведен пример сочетания коморбидного АИЗ и ПГВИ с реактивацией. Большое практическое значение имеет тот факт, что после уменьшения активности ПГВИ на фоне адекватной противовирусной и иммуномодулирующей

терапии было достигнуто улучшение клинического течения заболевания (рисунок 26), что указывает на важность курации таких больных совместно с иммунологом.

Неврологический дефицит, балл по шкале EDSS

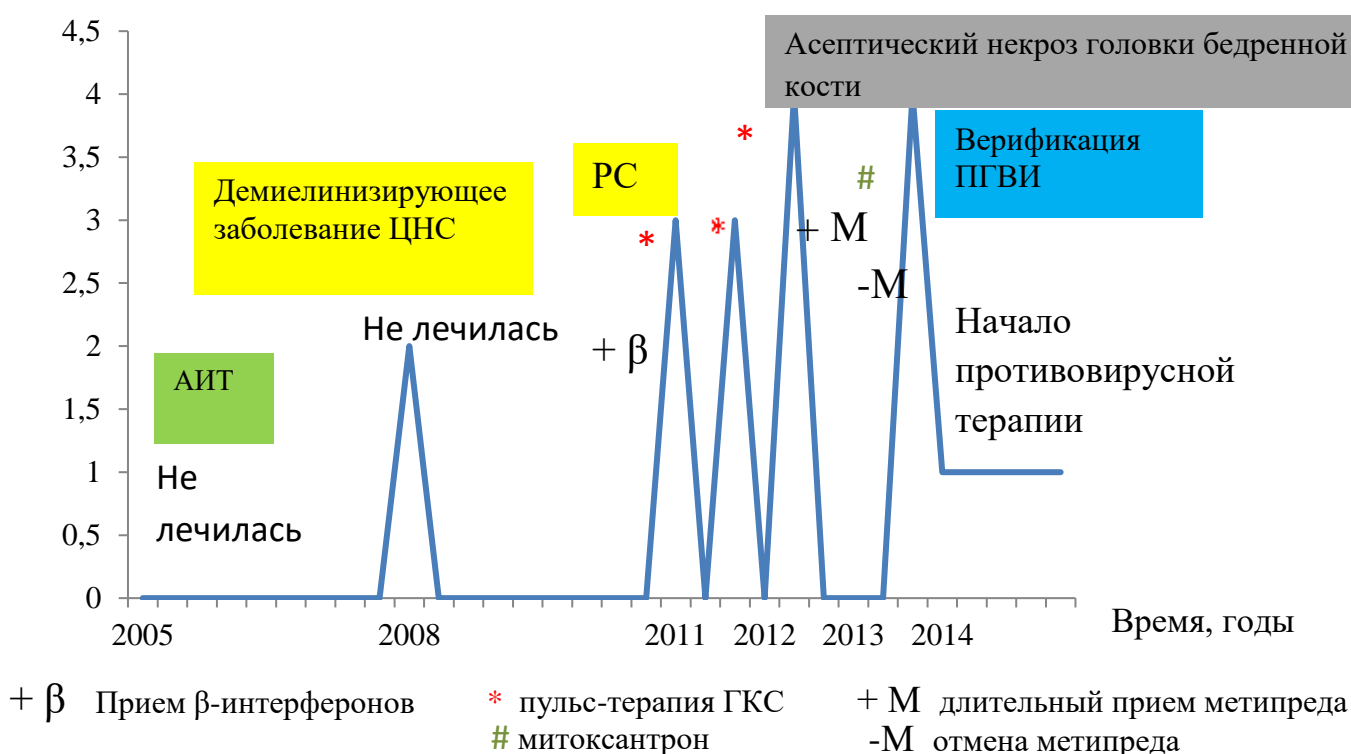


Рисунок 26. – Динамика неврологического статуса на фоне реактивации ПГВИ и проводимой терапии

3.3. Иммунологические особенности больных рассеянным склерозом с различными вариантами коморбидной патологии

3.3.1. Иммунологические особенности больных рассеянным склерозом с коморбидной аутоиммунной патологией

С целью выявления возможных скрининговых лабораторных маркеров активного аутоиммунного процесса, доступных в повседневной практике, для выявления неблагоприятных вариантов течения РС нами проанализированы

базовые иммунологические характеристики в исследуемых группах: в группе больных с типичным РС (165), в группе больных с «сочетанной аутоиммунной» формой РС (n=14), в группе больных с вирус-ассоциированным фенотипом РС (n=20), в контрольной группе (n=20).

Установлено, что общей закономерностью реакции иммунной системы при РС (таблица 12) являются активация клеточного звена (Т- и В-лимфоцитов), дисиммуноглобулинемия, снижение фагоцитарной активности.

Для группы "типичный РС" характерно изменение активности воспалительного процесса, который проявляется увеличением количества лейкоцитов ($6,56 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитов, относительного и абсолютного содержания всех субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-общих, Т-хелперов, Т-супрессоров – цитотоксических лимфоцитов (таблица 12). Однонаправленные изменения Т-хелперов и Т-супрессоров проявляются отсутствием изменений иммунорегуляторного индекса (ИРИ $-1,79 \pm 0,15$). Отмечается увеличение и В-лимфоцитов ($10,5 \pm 0,22$ %), при этом уровни сывороточных IgM оставались на верхней границе нормы, отмечается незначительно увеличилось содержание IgA. В фагоцитарном звене отмечалось снижение адаптивного потенциала фагоцитов, что проявлялось снижением коэффициента стимуляции ($1,6 \pm 0,02$). Увеличение содержания Т- и В-клеток при РС можно рассматривать как косвенные признаки активации аутоиммунного процесса.

Таблица 12.– Основные показатели клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с типичной и «сочетанной аутоиммунной» формами рассеянного склероза

Показатель	Пациенты с РС без коморбидной патологии (типичный РС) (n=165)	Пациенты с РС и коморбидной аутоиммунной патологией («сочетанная аутоиммунная» форма РС) (n=14)	Контрольная группа (n=20)
1	2	3	4
Лейкоциты, ($10^9/л$)	6,57±0,2	6,8±0,4	5,57±0,2
Лимфоциты отн. (процент)	29,6±0,6	29,4±1,5	26,2±0,1
Лимфоциты абс. ($10^9/л$)	1,9±0,05	2,0±0,15	1,5±0,07
CD3+ (Т-лимфоциты, общ.), отн. (процент)	74,5 ±0,5 ¹	76,9±2,3 ¹	68,4±0,41
CD3+, абс.($10^9/л$)	1,4±0,04 ¹	1,37±0,17 ¹	1±0,05
CD3+CD4+ (Т-хелперы), отн. (процент)	47,1±0,5 ¹	49±1,9 ¹	40,6±0,4
CD3+CD4+, абс. ($10^9/л$)	0,86±0,02 ¹	0,98±0,1 ¹	0,59±0,03

Продолжение таблицы 12.

1	2	3	4
CD3+CD8+ (Т-супрессоры), отн. (процент)	27,3±0,4	28,6±1,7	22,9±0,4
CD3+CD8+, абс. ($10^9/л$)	0,52±0,02 ¹	0,55±0,03 ¹	0,36±0,02
CD3-CD16+, отн. (процент)	10,5±0,4	9,8±1,4	12,1±0,4
CD3-CD16+, абс., ($10^9/л$)	0,19±0,01	0,22±0,02	0,18±0,01
CD3-CD19+, отн. (процент)	10,4±0,29	10,8±1,8	8,7±0,3
CD3-CD19+, абс., ($10^9/л$)	0,2±0,01	0,17±0,03	0,1±0,01
ИРИ	1,84±0,05	1,79±0,15	1,63±0,11
IgA, г/л	2,0±0,03	2,18±0,1 ¹	1,79±0,07
IgM, г/л	1,25±0,02	1,38±0,06 ¹	1,2±0,05
IgG, г/л	11,1±0,1	11,2±0,26	10,5±0,2
ЦИК, у.е.	69,4±1,6	84,2±6,6 ^{1,2}	60,9±3,5
Коэфф. стим.	1,59±0,01 ¹	1,47±0,04 ^{1,2}	1,76±0,04

Примечание: ¹ – статистически значимые различия между исследуемой и контрольной группами; ² – статистически значимые различия между исследуемой группой и больными типичным РС

У пациентов с «сочетанной аутоиммунной» формой РС, как и у пациентов с типичной формой заболевания, отмечается активация клеточного (лимфоциты (абс.) $2,1 \pm 0,23 \times 10^9/\text{л}$, CD3^+ (отн.) - $76,9 \pm 2,3$, $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ - $49 \pm 1,9$) и гуморального (IgA - $2,18 \pm 0,1$ г/л, IgM - $1,38 \pm 0,06$ г/л, ЦИК - $84,2 \pm 6,6$ у.е.) компонентов адаптивного иммунитета, различия статистически достоверны ($p < 0,05$). По показателям фагоцитарной активности отмечается понижение показателей коэффициента стимуляции ($1,47 \pm 0,04$), что указывает на снижение функциональных возможностей фагоцитов. Таким образом, у пациентов с «сочетанной аутоиммунной» формой РС отмечаются изменения в основных показателях иммунного статуса, сходные с таковыми при типичной форме, но выраженные в большей степени (рисунок 27), причем по показателям ЦИК ($84,2 \pm 6,6$ у.е. в группе с «сочетанной аутоиммунной» формой РС против $69,4 \pm 1,6$ у.е. в группе с типичным РС) и НСТ-теста (коэффициент стимуляции: $1,59 \pm 0,01$ и $1,47 \pm 0,04$ в группах с типичной и «сочетанной аутоиммунной» формами РС соответственно) различия достигают уровня статистической значимости ($p < 0,05$). По-видимому, полученные результаты можно объяснить наличием одновременно нескольких АИЗ, поскольку это приводит к большей активности аутоиммунного процесса [40, 42, 43, 57, 74].

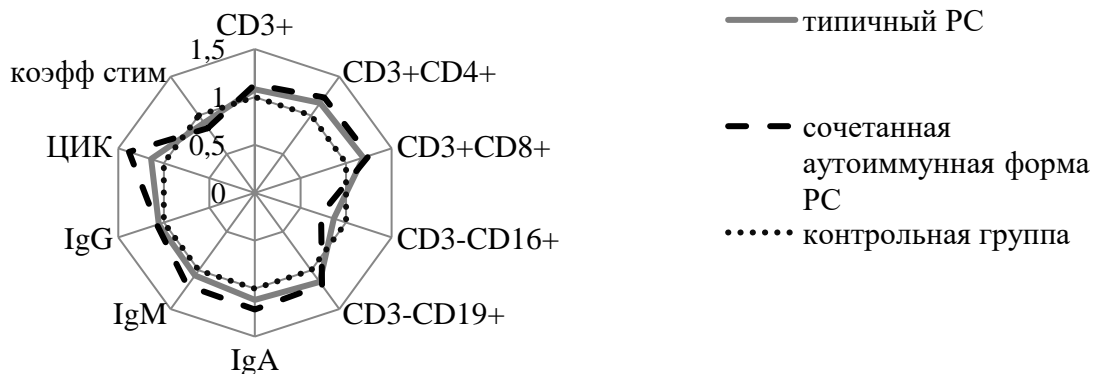


Рисунок 27. – Основные показатели клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с типичной и «сочетанной аутоиммунной» формами РС (данные контрольной группы приняты за 100%)

3.3.2 Иммунологические особенности больных рассеянным склерозом с реактивацией персистирующей герпес-вирусной инфекции

Результаты исследования основных показателей клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с типичной и вирус-ассоциированной формами РС представлены в таблице 13.

При РС, ассоциированном с реактивацией ПГВИ, характер изменений иммунологических показателей в основном был однонаправленным при типичном РС, но изменения были более выражены: в ОАК содержание лимфоцитов было высоким, количество Т-хелперов по сравнению с киллерами увеличено, но по сравнению с типичным и сочетанным аутоиммунным фенотипами было статистически менее значимо. Содержание супрессорно-цитотоксических лимфоцитов было выше по сравнению с таковым при типичном РС. Более значимо в сравнении с типичным и сочетанным аутоиммунным РС увеличивалось содержание IgM, ЦИК, а также снижалась фагоцитарная активность (IgM – $1,43 \pm 0,06$ г/л, ЦИК – $86,5 \pm 6,5$ у.е, коэффициент стимуляции ($1,47 \pm 0,04$), что показано на рисунке 28. Таким образом, при РС, ассоциированном с реактивацией ПГВИ, изменения в иммунном статусе отражают не только наличие аутоиммунного процесса, но и влияние вирусной инфекции, проявляющееся увеличением количества лимфоцитов, меньшим повышением Т-хелперов, увеличением содержания IgM, ЦИК и снижением фагоцитарной активности.

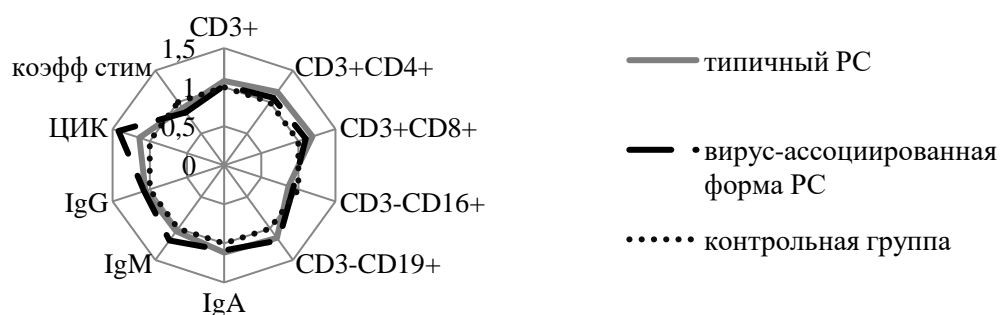


Рисунок 28. – Основные показатели клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с типичной и вирус-ассоциированной формами РС (данные контрольной группы приняты за 100%).

Таблица 13. – Основные показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных с типичной и вирус-ассоциированной формами рассеянного склероза

Показатель	Пациенты с РС без коморбидной патологии (типичный РС)(n=165)	Пациенты с РС и реактивациями ПГВИ (вирус-ассоциированная форма РС) (n=20)	Контрольная группа (n=20)
1	2	3	4
Лейкоциты, ($10^9/\text{л}$)	6,57±0,2	6,61±0,41	5,57±0,2
Лимфоциты отн. (процент)	29,6±0,6	31,6±2,0 ¹	26,2±0,1
Лимфоциты абс. ($10^9/\text{л}$)	1,9±0,05	2,1±0,23 ¹	1,5±0,07
CD3+ (Т-лимфоциты, общ.), отн. (процент)	74,5 ±0,5 ¹	71,2±1,4 ¹	68,4±0,41
CD3+, абс.($10^9/\text{л}$)	1,4±0,04 ¹	1,37±0,15 ¹	1±0,05
CD3+CD4+ (Т-хел- перы), отн. (процент)	47,1±0,5 ¹	43,3±1,6	40,6±0,4
CD3+CD4+, абс. ($10^9/\text{л}$)	0,86±0,02 ¹	0,81±0,08 ¹	0,59±0,03
CD3+CD8+ (Т-супрес- соры), отн. (процент)	27,3±0,4	25,2±1,5	22,9±0,4
CD3+CD8+, абс. ($10^9/\text{л}$)	0,52±0,02 ¹	0,57±0,06 ¹	0,36±0,02
CD3-CD16+, отн. (про- цент)	10,5±0,4	11±1,1	12,1±0,4

Продолжение таблицы 13.

1	2	3	4
CD3-CD16+, абс., (10 ⁹ /л)	0,19±0,01	0,23±0,04	0,18±0,01
CD3-CD19+, отн. (процент)	10,4±0,29	11,1±1,5 ¹	8,7±0,3
CD3-CD19+, абс., (10 ⁹ /л)	0,2±0,01	0,23±0,05 ¹	0,1±0,01
ИРИ	1,84±0,05	1,66±0,13	1,63±0,11
IgA, г/л	2,0±0,03	1,96±0,1	1,79±0,07
IgM, г/л	1,25±0,02	1,43±0,06 ^{1,2}	1,2±0,05
IgG, г/л	11,1±0,1	11,3±0,2	10,5±0,2
ЦИК, у.е.	69,4±1,6	86,5±6,5 ^{1,2}	60,9±3,5
Коэфф. стим.	1,59±0,01 ¹	1,45±0,04 ^{1,2}	1,76±0,04

Примечание: ¹ – статистически значимые различия между исследуемой и контрольной группами; ² – статистически значимые различия между исследуемой группой и больными типичным рассеянным склерозом

Резюме

Подводя итог изложенному выше, можно сказать, что для типичного РС была выявлена активация клеточно-гуморального звена, которая сопровождается повышением количества Т- и В-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемией, повышением содержания ЦИК и угнетением адаптивных возможностей фагоцитов. При РС и наличии коморбидной аутоиммунной патологии направленность изменений сохранялась, некоторые показатели (IgM, ЦИК) были более высокими. При РС, ассоциированном с реактивацией ПГВИ, изменения иммунного статуса отражают влияние герпетической инфекции, что проявлялось, увеличением количества лимфоцитов, меньшим повышением Т-хелперов, увеличением содержания IgM, ЦИК и снижением фагоцитарной активности. Таким образом, эти показатели в комплексе с клинической картиной можно считать иммунологическими маркерами различных фенотипов РС.

Слабая степень активации клеточно-гуморальных звеньев иммунитета при РС вероятно, обусловлена тем, что системные иммунологические реакции не полностью отражают активность аутоиммунного воспаления, формирующегося на локальном уровне.

Важно заметить, что наличие признаков вторичного иммунодефицита и аутоиммунного процесса не является противоречием, а является одним из феноменов, характерных для вторичных иммунодефицитных состояний, – комбинированный аутоиммунный синдром в сочетании с постинфекционным вторичным иммунодефицитом (СПИВИДАС) [1, 70, 71, 119]. Таким образом, обострения РС, в том числе в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями можно рассматривать как частный случай постинфекционного аутоиммунного синдрома, наибольшая выраженность которого по клиническим и иммунологическим признакам наблюдается при РС с реактивацией ПГВИ (вирус-ассоциированная форма).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) является одним из самых распространенных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), и в последние годы число больных этой патологией неуклонно растет. Это заболевание встречается повсеместно, им чаще всего болеют люди молодого возраста, и оно быстро приводит к инвалидности: при длительности заболевания 15 лет около 70% больных теряют трудоспособность, более 50% имеют трудности в самостоятельном передвижении. В то же время растет продолжительность жизни пациентов с РС [20, 21, 28], что приводит и к росту распространенности коморбидной патологии у больных с РС. РС является аутоиммунным заболеванием, среди причин клинической гетерогенности заболевания имеют значение как генетические, так и средовые факторы [11, 67]. Очевидно, что наибольший практический интерес представляют средовые факторы с точки зрения их возможной модифицируемости, так как в большинстве своем они модифицируемые. Ввиду широкого использования иммуномодулирующих препаратов (ПИТРС), имеющих различные точки приложения и механизмы действия, необходимости персонализированного подхода к их назначению, все большее значение приобретает интерес к коморбидной, в частности аутоиммунной и инфекционной, патологии. Под термином «коморбидность», согласно Н.С. Крамер и М. V. Akker (1995), подразумевается сочетание у одного больного двух и/или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них [9]. Изучение распространенности и структуры коморбидных аутоиммунных заболеваний (АИЗ) у больных РС и возможных клинических особенностей течения основного заболевания при данном сочетании представляет интерес как с теоретической (изучение данного варианта течения РС с точки зрения патогенеза аутоиммунного процесса), так и с практической (возможность персонализировать медикаментозные воздействия, в частности подбор ПИТРС, с целью улучшения прогноза заболевания) точек

зрения [6, 56, 84, 103, 162]. Другим значимым для прогноза РС коморбидным фактором является, по нашему мнению, инфекционный. Среди факторов, провоцирующих развитие РС, как и других АИЗ, важное значение имеет, в частности, вирусная инфекция. Так, по данным мета-анализа, проведенного L.I. Levin, K.L. Munger и соавт. (2010), вирусная инфекция является ведущим фактором внешней среды, способствующим развитию РС [139]. Проблема персистирующей инфекции у больных РС актуальна не только в связи с ее ролью в патогенезе заболевания, но и по причине широкого применения иммуносупрессантов и иммуномодуляторов в терапии РС, что может сопровождаться развитием инфекционных осложнений [79, 139, 190].

Исследование проводилось нами в два этапа. На первом этапе с целью оценки распространенности и структуры коморбидной дизиммунной и инфекционной патологии у больных с РС было обследовано 293 пациента с достоверным РС (по критериям Макдональда 2005 г. и Позера 1983 г.) (основная группа), из них мужчины составили 76 (26%) человек; женщины – 217 (74%) человек. Средний возраст ($\bar{x} \pm m_x$) – $36,2 \pm 0,7$ лет, средний возраст дебюта – $28,9 \pm 0,6$ лет, средний балл по шкале EDSS – $2,9 \pm 0,1$ балла. У большинства пациентов 268 (91,4%) наблюдалось ремиттирующее течение заболевания (РРС); у 21 (7,2%) пациента – вторично-прогрессирующее течение (ВПРС), у 4 (1,4%) пациентов – первично-прогрессирующее течение (ППРС). Пациенты с РРС (n=268) были поделены на подгруппы с активным РС – 115 (42%) пациентов и неактивным РС – 153 (58%) пациентов в соответствии с классификацией F. Lublin (2014). Половозрастные характеристики РС (n=395) были сопоставимы с ОГ: мужчины составили 130 (33%) пациентов, женщины – 265 (66%). ($\chi^2=3.57, p>0,05$), средний возраст ($\bar{x} \pm m_x$) – $37,2 \pm 0,55$ лет ($p>0,05$). Диагностика коморбидных заболеваний проводилась на основании соответствующих диагностических критериев. При изучении распространенности различных аллергических заболеваний у больных РС и пациентов группы сравнения были получены следующие данные: было выявлено 69 (23,6%) случаев заболеваний в группе больных РС и 77 (19,5%)

наблюдений в ГС – различия статистически не значимы ($p > 0,05$). Также между пациентами с разной степенью активности РС не было выявлено статистически значимых различий в распространенности аллергических заболеваний: 31 (27%) случай в группе с активным РС и 34 (22,2%) случая в группе с неактивным РС ($\chi^2 = 1.42$, $p > 0,05$). Исключениями являлись лекарственная аллергия, которая наблюдалась у 27 из 293 пациентов с РС (9,2%) и у 20 из 395 пациентов в ГС (5,1%), различия статистически значимы ($p < 0,05$), и бронхиальная астма – у 3 из 293 пациентов с РС (1%), и у 9 из 395 пациентов в ГС (2,3%), различия не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$), вероятно, из-за малой выборки. При этом лекарственная аллергия наблюдалась у 12 из 115 (10,4%) больных активным РС и у 14 из 153 (9,1%) больных неактивным РС ($p > 0,05$). Таким образом, лекарственная аллергия у больных РС встречается чаще, чем в популяции, но не влияет на течение (активность) заболевания. БА, напротив, менее распространена среди пациентов с РС, чем лиц без данной патологии, однако различия не достигают уровня статистической значимости ($p > 0,05$). Полученные результаты коррелируют с литературными данными [20, 89, 148, 155, 198].

Распространенность и структура коморбидной аутоиммунной патологии у больных РС в исследуемой группе соизмерима с таковой в популяции в целом. При анализе распространенности АИЗ по отдельным нозологическим единицам (рисунок 3) установлено, что как среди больных РС, так и в ГС самым распространенным коморбидным аутоиммунным заболеванием был АИТ – 17 (5,8%) и 15 (3,8%) пациентов соответственно. У больных РС реже, чем в ГС – 2 (0,68%), и 5 (1,27%) соответственно встречается ревматоидный артрит, что коррелирует с данными литературы [85, 103, 192]. Отсутствие статистической значимости разницы ($\chi^2 = 0.14$, $p > 0,05$) объясняется, по нашему мнению, малой выборкой вследствие редкости данной патологии в популяции в целом. Статистически достоверно оценить влияние ПИТРС, также не представляется возможным в связи с малой выборкой вследствие редкости сочетания данных

патологий в популяции в целом, особенно на фоне приема определенных препаратов [56].

Важно заметить, что у больных с активным РС (F. Lublin, 2014) значительно чаще наблюдалась аутоиммунная патология ЩЖ – у 11 из 115 (9,6%) пациентов и у 4 из 153 (2,6%) пациентов в группах с активным и неактивным РС соответственно, различия статистически значимы ($\chi^2=4.76$, $p<0,05$), что также коррелирует с литературными данными [54, 56, 135, 165]. Тенденция к более высокой распространенности коморбидных АИЗ в целом у больных с активным РС по сравнению с пациентами с неактивной формой заслуживает внимания, в связи с тем, что, возможно, именно коморбидность является одной из причин высокой активности РС.

Существенную роль в развитии аутоиммунных заболеваний может играть инфекционный фактор. В большом количестве работ показана неоспоримая роль инфекционных агентов, и в частности герпетической инфекции, в запуске аутоиммунного демиелинизирующего процесса [91, 139, 159], однако данные о возможном влиянии на течение и прогноз РС противоречивы. В связи с вышеизложенным повышенный интерес представляет изучение коморбидной инфекционной патологии у больных РС.

К наиболее распространенной сопутствующей инфекционной патологии у больных РС, как по данным литературы, так и по результатам собственных исследований, можно отнести хронический тонзиллит и ПГВИ с реактивациями. Хронический тонзиллит выявлен нами у 79 (27%) больных РС что достоверно ($\chi^2=4,36$, $p<0,05$) отличается от ГС– у 78 (19,7%) пациентов, и коррелирует с данными литературы [20, 24, 28, 38, 69]. При оценке частоты встречаемости хронического тонзиллита в различных возрастных периодах установлено статистически значимое преобладание данной патологии в возрастной группе от 7 до 15 лет – 28 (9,6%) больных, то есть в подавляющем большинстве случаев – до начала РС (в ГС – 21 (5,3%) пациентов в группе сравнения, $\chi^2=4,16$, $p<0,05$). То есть хронический тонзиллит является фактором риска развития РС, что коррелирует с данными литературы [20, 24, 28, 38, 69]. В то же время важно

заметить, что к моменту развития РС различия по данному показателю нивелируются, и хронический тонзиллит следует рассматривать как немодифицируемый фактор прогноза течения заболевания (РС).

У больных РС высока ассоциированность с реактивациями ПГВИ – 26 из 293 (8,9%) пациентов, причем они часто предшествуют обострениям РС либо развиваются на фоне пульс-терапии глюкокортикостероидами. Прямые (везикулярные высыпания) и косвенные (лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, субфебрилитет) признаки реактивации ПГВИ у больных РС встречались чаще по сравнению с ГС – 52 (17,7%) из 293 пациентов против 47 (11,9%) из 395 пациентов соответственно ($p < 0,05$). Реактивация персистирующей герпес-вирусной инфекции выявлена у 16 (13,9%) из 115 пациентов и у 9 (5,9%) из 153 в группах с активным и неактивным рассеянным склерозом соответственно ($p < 0,05$). В связи с отсутствием специфических клинических проявлений, позволяющих определить тип ГВИ, для верификации необходимо учитывать как клинические, так и лабораторные показатели. Среди последних большое значение имеют данные ИФА [60], позволяющие оценить состояние противогерпетического гуморального иммунитета.

Нами выявлено, что микст-инфекция преобладает над моноинфекцией – 24 (92,3%) пациента против 2 (7,7%) соответственно. Случаи моноинфекции были представлены ВПГ 1, 2. Самым распространенным возбудителем герпетической инфекции был ВЭБ – 24 (92,3%) наблюдения. Примерно одинаково часто встречались ВПГ 1, 2 и ЦМВ – 20 (77%) и 18 (69%), соответственно. Реактивация инфекции, вызванной ГВ 6, у больных РС встречалась редко. Самым распространенным вариантом герпетической микст-инфекции было сочетание ВПГ 1, 2, ВЭБ и ЦМВ – 9 (34,6%) пациентов.

Частота встречаемости инфекционных, лимфопролиферативных заболеваний у родственников больных и в популяции в целом существенно не различалась ($p > 0,05$). Между пациентами с активным и неактивным РС не было выявлено статистически значимых различий по наличию у родственников

аллергических, аутоиммунных, лимфопролиферативных и инфекционных заболеваний ($p > 0,05$).

На втором этапе исследования из основной группы ($n=293$) отобрали пациентов ($n=233$) для оценки особенностей клинических данных (неврологический статус, активность процесса, скорость прогрессирования РС) и основных показателей клеточного и гуморального иммунитета у пациентов в стадии обострения РС. Из анализа были исключены 60 пациентов в связи с наличием критериев исключения – соматические и психические заболевания в стадии декомпенсации, инфекционно-воспалительные заболевания (острые или хронические в стадии обострения). Оценка неврологического статуса и исследование иммунологических показателей проводились не ранее чем через месяц после проведения пульс-терапии глюкокортикостероидами и плазмафереза (в случае его проведения).

С целью проведения клинико-иммунологического сопоставления все пациенты ($n=233$) были разделены на 3 группы: I группа – пациенты с РС без коморбидной патологии ($n=193$), II группу составили больные РС с коморбидной аутоиммунной патологией ($n=17$), III – больные РС с реактивацией персистирующей герпес-вирусной инфекции ($n=23$). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. У 6 пациентов (2,6% от общей группы) отмечалось сочетание коморбидной аутоиммунной патологии и ПГВИ с реактивацией. Поскольку реактивация ПГВИ может увеличивать активность РС и других АИЗ [62, 63], пациенты с данным сочетанием коморбидной патологии были включены в третью группу (вирус-ассоциированный фенотип РС).

Иммунологическое обследование выполнено 208 пациентам (89% от общей группы), из них – 165 (70%) пациентам первой группы, 13 (93%) пациентам второй группы, 20 (87%) пациентам третьей группы. Контрольная группа ($n=20$) для данного раздела работы состояла из больных с “неаутоиммунными” заболеваниями нервной системы, была сопоставима с исследуемыми группами по половозрастным показателям.

Пациенты с коморбидной аутоиммунной патологией были старше (средний возраст $44,6 \pm 2,8$ лет), чем пациенты с типичным РС ($36,4 \pm 0,8$ лет, $p > 0,05$), что, с нашей точки зрения, можно объяснить тем, что в большинстве случаев развитие коморбидной аутоиммунной патологии происходит на фоне уже имеющегося демиелинизирующего заболевания и рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор.

При подробном анализе клинической картины РС у пациентов с коморбидными АИЗ были выявлены более выраженный неврологический дефицит по интегральному показателю оценки EDSS ($3,9 \pm 0,4$ балла, $p < 0,05$) и тенденция ($p > 0,05$) к более выраженной пирамидной симптоматике ($2,46 \pm 0,4$ балла) по сравнению с группой пациентов с типичным РС (соответственно $2,88 \pm 0,09$ и $2,02 \pm 0,09$ балла) при одинаковой длительности заболевания на момент анализа данных. Данная тенденция представляет интерес, так как именно выраженность пирамидной симптоматики является прогностически неблагоприятным признаком течения заболевания.

Учитывая преобладание тиреоидной патологии в структуре коморбидных АИЗ у РС в исследованной группе, можно утверждать, что полученные результаты коррелируют с данными работ, изучавших клинические особенности РС при заболеваниях ЩЖ. В них также были получены высокие показатели по всем функциональным системам и шкале EDSS, которые в целом, которые не просто носили характер тенденции, но имели статистически значимыми различия [39, 76, 117, 178].

Одним из важнейших показателей, характеризующих течение РС как основного аспекта тяжести заболевания, является активность РС (F. Lublin, 2014). Согласно данной классификации, активный РС характеризуется 1 и более обострениями в год, высокоактивный – 2 и более обострениями в год. Важно заметить, что в группе больных с «сочетанной аутоиммунной» формой случаи активного (53%, 9 из 17 наблюдений) и высокоактивного РС (35%, 6 из 17 наблюдений) встречались чаще, чем при типичном РС (96 из 193 наблюдений)

(50%) и 19 из 193 наблюдений (10%) соответственно), различия достигают уровня статистической значимости ($p < 0,05$).

У больных РС с коморбидным АИЗ («сочетанная аутоиммунная» форма РС) выявлена более высокая средняя частота обострений ($1,25 \pm 0,18$ в год, $p < 0,05$) по сравнению с типичным течением РС ($0,81 \pm 0,03$ в год). Частота тяжелых обострений составляла $0,25 \pm 0,01$ случаев в год в группе больных с типичным РС и $0,47 \pm 0,08$ в год в группе с «сочетанной аутоиммунной» формой РС – различия статистически значимы ($p < 0,05$). Другим важным показателем течения РС является скорость прогрессирования РС (нарастание неврологического дефицита по шкале EDSS за промежуток времени, чаще всего за год). У больных «сочетанной аутоиммунной» формой РС отмечались более высокие показатели СП заболевания: в группе больных с типичным РС она составляла $0,40 \pm 0,02$ баллов EDSS в год, а у больных с «сочетанной аутоиммунной» формой РС – $0,73 \pm 0,14$ баллов EDSS в год, различия статистически значимы ($p < 0,05$). Анализ достижения событий (метод Каплан-Майера) выявил тенденцию к более раннему наступлению неврологического дефицита EDSS 3, 4, 5 баллов в группе больных РС с коморбидной аутоиммунной патологией, по сравнению с пациентами с типичным РС, причем для более высоких показателей EDSS эта закономерность выражена сильнее, что доказывает более раннее наступление инвалидизации и соответственно худший прогноз у больных РС с коморбидной аутоиммунной патологией.

Из анамнеза жизни больных РС с реактивацией ПГВИ ретроспективно было выявлено, что инфицирование происходило, как правило, до дебюта РС. Интервал «дебют РС – диагностика ПГВИ с реактивацией» (время от момента диагностики РС до выявления ПГВИ с реактивацией) составлял от 1 года до 20 лет (медиана 6 лет). Возможно, это связано с отсутствием обязательной регистрации случаев заболевания, за исключением ветряной оспы. То есть у больных РС часто наблюдается поздняя диагностика ПГВИ с реактивацией.

У пациентов с ПГВИ отмечался более ранний дебют основного заболевания по сравнению с группой пациентов без таковой, что вполне логично, так как

иммунные нарушения, происходящие при обострениях герпес-вирусной инфекции, могут способствовать развитию аутоиммунных заболеваний (являться триггером). Выявлена поздняя диагностика ПГВИ с реактивациями, причем важно уделять внимание именно факту активизации инфекционного процесса, а не только признакам ранее перенесенной инфекции. Именно по этой причине всех пациентов с РС, особенно детского и подросткового возраста, важно обследовать на предмет реактивации ПГВИ.

Следует заметить, что у пациентов с РС и ПГВИ также отмечались статистически значимые различия в виде большей выраженности пирамидных нарушений ($2,02 \pm 0,09$ у больных с типичной формой РС и $2,74 \pm 0,27$ у пациентов с вирус-ассоциированным фенотипом РС, $p < 0,05$) и показателей EDSS ($2,88 \pm 0,09$ у больных с типичной формой РС и $3,7 \pm 0,3$ у пациентов с вирус-ассоциированным фенотипом РС, $p < 0,05$) у пациентов с вирус-ассоциированным фенотипом РС, что является одним из признаков более выраженного неврологического дефицита в данной группе пациентов. Благоприятные варианты дебюта РС – моносимптомный дебют с нарушений функций черепных нервов и ствола мозга, чувствительных и зрительных нарушений наблюдался у 121 из 193 больных РС без коморбидной патологии (63%) (рисунок 17 (а)) и у 8 из 23 пациентов с вирус-ассоциированным фенотипом РС (35%) ((рисунок 17 (б)) ($\chi^2 = 5.546$, $p < 0,05$)).

В целом у пациентов с вирус-ассоциированной формой РС статистически значимые различия наблюдались по таким показателям течения заболевания, как частота обострений ($0,81 \pm 0,03$ случаев в год в группе больных РС без коморбидной патологии и $1,2 \pm 0,11$ случаев в год в группе с реактивациями ПГВИ – различия статистически значимы ($p < 0,05$)) и скорость прогрессирования РС ($0,40 \pm 0,02$ баллов EDSS в год, а у больных с вирус-ассоциированной формой РС – $0,66 \pm 0,13$ баллов EDSS в год, различия статистически значимы ($p < 0,05$)), причем в группе больных с вирус-ассоциированным фенотипом РС была большая доля пациентов с активным РС (1 и более обострений в год, в 96 из 193 наблюдений (50%) в группе больных с типичным РС и в 18 из 23 (78%) наблюдений в группе с вирус-ассоциированным фенотипом РС ($\chi^2 = 5,5$, $p < 0,05$)), высоко активным РС (2

и более обострений в год) отмечены в 19 из 193 наблюдений (10%) у больных с типичным РС и в 8 из 23 (34%) наблюдений с вирус-ассоциированным фенотипом РС ($\chi^2=6,77$, $p<0,05$) и высокая скорость прогрессирования РС (СП $>0,75$ балла EDSS в год) у больных РС без коморбидной патологии зафиксирована в 17 из 193 наблюдений (9%), в группе с вирус-ассоциированным фенотипом РС – в 8 из 23 наблюдений (34.5%) ($\chi^2=8,21$, $p<0,05$) [53]. Судя по данным анализа достижения событий (Метод Каплан-Майера), была выявлена тенденция к более раннему наступлению неврологического дефицита EDSS 3, 4, 5 баллов в группе больных РС с персистирующей герпес-вирусной инфекцией с реактивациями, по сравнению с пациентами с типичным РС, причем для более высоких показателей EDSS эта закономерность выражена сильнее. Таким образом, у больных с РС и реактивацией ПГВИ отмечаются более выраженный неврологический дефицит, который зачастую наблюдается уже в дебюте заболевания, высокие показатели активности и быстрое прогрессирование РС по сравнению с пациентами без вирусной инфекции, в связи с чем наличие реактивации ПГВИ следует рассматривать как прогностически неблагоприятный фактор.

Помимо оценки распространенности и клинических особенностей различных фенотипов РС, в частности связанных с наличием коморбидной патологии, важной задачей является выявление их лабораторных маркеров (F. Lublin, 2014) в том числе доступными стандартными методами исследования, позволяющими оценить основные показатели иммунного статуса.

При анализе показателей клеточного и гуморального иммунитета нами выявлено статистически значимое ($p\leq 0,05$) увеличение содержания IgA у больных типичной ($2,0\pm 0,031$ г/л) и «сочетанной аутоиммунной» ($2,18\pm 0,11$ г/л) формами РС по сравнению с контрольной группой ($1,79\pm 0,07$). Выявлено также увеличение показателей ЦИК у больных РС (при типичной форме до $69,2\pm 1,6$ у.е., при «сочетанной аутоиммунной» форме до $84,2\pm 6,6$ у.е. ($p<0,05$)) по сравнению с контрольной группой ($60,9\pm 3,5$ у.е.) Полученные результаты во многом совпадают с данными литературы (существует огромное количество работ по ЦИК при РС). Так, например, в работе В.В. Байтяка (2012)

гипериммуноглобулинемию М и А и высокий уровень ЦИК рассматривают в качестве признака, свидетельствующего о развитии патологического «иммунокомплексного синдрома», способствующего системному характеру патологического процесса при псориазе и коррелирующего с тяжестью заболевания [7]. В то же время в иммунопатогенезе РС и псориаза существует много общего, в качестве главного аргумента можно привести эффективность лечения фумаратами РС и псориаза [18, 29, 30, 90].

При анализе основных показателей фагоцитоза с помощью НСТ-теста было выявлено понижение данного параметра у пациентов с «сочетанной аутоиммунной» формой РС ($1,47 \pm 0,04$, $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой и больными типичной формой РС, а также понижение показателей коэффициента стимуляции у больных типичной формой РС ($1,6 \pm 0,02$) по сравнению со здоровыми донорами ($1,76 \pm 0,04$). Важно заметить, что выявленное у больных типичной и, в большей степени, сочетанной аутоиммунной, формами РС снижение показателей коэффициента стимуляции при отсутствии значимых изменений спонтанного уровня кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов свидетельствует о снижении функционального резерва нейтрофилов. Данные показатели являются неспецифичными, могут наблюдаться при различных аутоиммунных заболеваниях, например при анкилозирующем спондилоартрите [15] и системной красной волчанке, более того, они коррелируют с выраженностью клинической симптоматики при обострениях СКВ и в определенной степени регрессируют на фоне проведения терапии ГКС [61]. По другим анализируемым нами показателям статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, у пациентов с «сочетанной аутоиммунной» формой РС отмечаются изменения в основных показателях иммунного статуса, сходные с таковыми при типичной форме, но выраженные в большей степени, что, по-видимому, можно объяснить наличием одновременно нескольких АИЗ, поскольку это приводит к большей активности аутоиммунного процесса.

Между пациентами с типичной и вирус-ассоциированной формами РС отмечались различия по показателям иммунного статуса – выявлена тенденция к

повышению IgM у больных РС с вирус-ассоциированной формой по сравнению с больными типичной формой РС и статистически значимое увеличение этих показателей по сравнению со здоровыми донорами контрольной группы (IgM - $1,43 \pm 0,06$ против $1,2 \pm 0,05$, $p < 0,05$). По результатам исследования ЦИК выявлено статистически значимое повышение этого показателя у пациентов с вирус-ассоциированной формой РС как по сравнению со здоровыми донорами, так и с больными типичным РС, а также тенденция к их повышению у больных типичной формой РС по сравнению со здоровыми лицами ($86,5 \pm 6,5$ в группе с вирус-ассоциированным РС против $69,2 \pm 1,6$ в группе с типичный РС и $60,9 \pm 3,5$ в контрольной группе, $p < 0,05$), что наряду с повышением Ig различных классов свидетельствует об активации гуморального звена и характерно для реактивации герпетической инфекции [49, 50]. При анализе основных показателей фагоцитоза с помощью НСТ-теста было выявлено понижение показателей коэффициента стимуляции, понижение данного параметра у пациентов с вирус-ассоциированной формой РС по сравнению с контрольной группой и больными типичной формой РС, а также больных типичной формой РС по сравнению со здоровыми донорами, различия статистически значимы ($1,6 \pm 0,02$ и $1,47 \pm 0,04$ в группах с типичным и вирус-ассоциированным РС против $1,76 \pm 0,04$ в контрольной группе, $p < 0,05$). Дисфункция фагоцитарного звена иммунитета также свойственна активной герпетической инфекции [22].

В группе больных с «сочетанной аутоиммунной» и вирус-ассоциированной формами РС по сравнению с пациентами с типичным РС были выявлены более высокие показатели ЦИК и более низкие результаты НСТ-теста, причем различия носили статистически значимый характер. Наблюдаемые результаты, возможно, связаны с имеющимся в группах больных РС с данными видами коморбидной патологии сочетанием активного аутоиммунного процесса и вторичного иммунодефицита, при этом клиническим следствием данных иммунодисрегуляторных изменений является высокая активность и скорость прогрессирования заболевания (РС). Учитывая данные литературы и результаты собственного исследования, мы пришли к выводу, что наблюдаемые изменения в

иммунном статусе разной степени выраженности у больных с различными фенотипами РС могут служить дополнительным критерием оценки тяжести течения и прогноза заболевания [48, 34, 35, 182, 188, 208].

Известно, что персистенции ГВИ и развитию АИЗ, в том числе РС, способствуют врожденные, генетически детерминированные, дефекты иммунной системы. Так, в работе J. Charlesworth, S. Simpson et al., обнаружена связь между РС, инфекцией, вызванной ВЭБ и определенными участками HLA-системы, а также генами, не входящими в HLA-систему [96]. В исследовании M. Motamedifar et al. подчеркивается значение снижения уровня ФНО – α для реактивации инфекции, вызванной ВПГ, в то же время его уровень повышен у больных РА [157]. Также известно, что показатели интерферона- β также понижены у больных РС и повышены у больных РА [174], что лежит в основе редкого сочетания РС и системных заболеваний соединительной ткани. Отмечается также неэффективность и, более того, отрицательные эффекты иммуномодулирующих препаратов, используемых для лечения РА у больных РС, в то время как современные высокоэффективные иммуносупрессоры могут применяться при различных АИЗ [14, 81, 141]. Об общих чертах, характерных для обострения РС и герпес-вирусных инфекций, говорится в статье Г.Ф. Железниковой, Н.В. Скрипченко и соавт. «Цитокины и герпес-вирусы при рассеянном склерозе у детей». На фоне реактивации ВЭБ-инфекции и обострения РС у детей описано изменение показателей IL-8, IL-6, IFN γ и IL-4, сходное с таковым при вирус-ассоциированном мононуклеозе, причем наиболее выраженные изменения наблюдаются в случаях микст-инфекции [30]. Среди факторов, способствующих персистенции и реактивации ПГВИ, следует отметить также трансформирующий фактор роста (ТФР- β), о чем говорится в одноименной статье S. Allen и соавт. [79]. Более того, по мнению многих авторов, наследственная патология иммунной системы, в частности интерферопатии 1 типа, является фактором, способствующим развитию РС, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза [138]. Однако роль наследственных факторов не отрицает значение адекватной противовирусной терапии для

профилактики прогрессирования вторичного иммунодефицита, что подтверждается результатами исследований эффективности применения противовирусных препаратов данной группы при различных заболеваниях, протекающих на фоне реактивации ПГВИ, что можно подтвердить данными литературы, а также собственных наблюдений [19, 36, 41, 47, 58, 109].

Слабая степень активации клеточно-гуморальных звеньев иммунитета при РС, вероятно, обусловлена тем, что системные иммунологические реакции не полностью отражают активность аутоиммунного воспаления, формирующегося на локальном уровне.

Рассеянный склероз с коморбидной аутоиммунной патологией («сочетанная аутоиммунная» форма) также имеет большую важность по причине более тяжелого клинического течения, в основе которого лежит активный аутоиммунный процесс в сочетании с вторичной иммуносупрессией. Следует заметить, что сочетание данных иммунопатологических состояний не является противоречием, а представляет собой один из феноменов, характерных для вторичных иммунодефицитных состояний – комбинированного аутоиммунного синдрома в сочетании с постинфекционным вторичным иммунодефицитом (СПИВИДАС), наличие которого рассматривается как неблагоприятный прогностический признак при многих дизиммунных заболеваниях [1, 70, 71, 119]. При данном сочетании практическое значение имеют особенности терапии как РС, так и коморбидных АИЗ, в качестве примера можно привести раннее начало применения тиреостатиков при алемтузумаб-индуцированном ДТЗ [179]. В то же время при применении ПИТРС 2-ой линии другой группы (например, натализумаба или митоксантрона) риск развития АИЗ снижется, но повышается риск инфекционных осложнений [86, 93, 136, 151]. Из сказанного выше следует, что «сочетанную аутоиммунную» и вирус-ассоциированную формы РС нужно рассматривать как особые фенотипы, т.к. в их патогенезе играют роль генетические предпосылки и внешние факторы, которые в настоящее время являются модифицируемыми в связи с наличием высокоэффективных иммуносупрессоров и противовирусных препаратов [121].

Резюме

Для оценки влияния дизиммунной коморбидной патологии на иммунный статус больных РС целесообразно проведение ряда исследований на новом методологическом уровне с использованием высокочувствительных и высокоспецифичных иммунологических и молекулярно-генетических методик обследования. В качестве примера можно привести программируемые аминокислотами белковые массивы. Использование этого метода при анкилозирующем спондилоартрите позволило выявить ранее неизвестные «множественные антитела». Данный метод также позволил оценить связь впервые «открытых» антител с выраженностью отдельных клинических проявлений, как это было сделано в серологически-эпидемиологических исследованиях, в которых изучалась склеродермия [131, 207]. Также следует упомянуть полный протеомный анализ антител [212]. Другим возможным направлением является изучение специфических HLA-антигенов с целью выявления корреляции с клиническими и лабораторными показателями неблагоприятного течения заболевания; в качестве примера можно привести изучение взаимосвязи между HLA-B27 и фагоцитарной активностью моноцитов и нейтрофилов у больных анкилозирующим спондилоартритом [15]. Важной задачей также является изучение не только компонентов иммунной системы, но и их состояния на разных этапах развития иммунного ответа, так как при этом заболевании в том или ином виде задействованы все этапы иммуногенеза [4].

ВЫВОДЫ

1. На основании результатов изучения распространенности различных вариантов аллергической, аутоиммунной и инфекционно-воспалительной патологии у больных рассеянным склерозом выделены следующие клинически значимые варианты: аутоиммунные заболевания щитовидной железы, наблюдавшиеся у 11 из 115 пациентов (9,6%) и у 4 из 153 пациентов (2,6%) в группах с активным и неактивным рассеянным склерозом соответственно; реактивация персистирующей герпес-вирусной инфекции выявленная у 16 из 115 пациентов (13,9%) и 9 из 153 пациентов (5,9%) в группах с активным и неактивным рассеянным склерозом соответственно ($p < 0,05$). По другим видам аллергической, аутоиммунной и инфекционно-воспалительной патологии статистически значимых различий не обнаружено.

2. Благоприятные варианты дебюта рассеянного склероза наблюдались чаще у больных с типичной (у 121 из 193 (63%) пациентов) и «сочетанной аутоиммунной» (у 9 из 17 (53%) пациентов) формами рассеянного склероза, чем у пациентов с реактивацией персистирующей герпес-вирусной инфекции – у 8 из 23 (35%) пациентов соответственно ($\chi^2 = 5.546$, $p < 0,05$). У больных рассеянным склерозом как с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями, так и с реактивацией персистирующей герпес-вирусной инфекции наблюдаются более выраженная пирамидная симптоматика, высокие показатели активности и скорости прогрессирования заболевания.

3. Изменения в иммунном статусе выявлены при наличии сопутствующих аутоиммунных заболеваний и реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции по сравнению с таковыми у больных типичной формой рассеянного склероза, но при наличии коморбидных аутоиммунных заболеваний наблюдается повышение IgM и ЦИК, что может свидетельствовать об увеличении аутоиммунной активности; при реактивации герпетической инфекции регистрируется менее выраженная активация Т-хелперного звена и в большей степени угнетение фагоцитарной активности, что вероятно указывает на

сочетание активного аутоиммунного процесса с явлениями вторичного иммунодефицита.

4. На основании анализа клинико-иммунологических особенностей выявлены маркеры неблагоприятных вариантов рассеянного склероза («сочетанного аутоиммунного» и/или вирус-ассоциированного фенотипов): выраженная пирамидная симптоматика, высокие показатели активности и скорости прогрессирования заболевания, а также дисфункции иммунной системы, проявляющиеся активацией клеточно-гуморального звена иммунитета и снижения фагоцитарной активности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано проводить обследование на наличие тиреоидной патологии и реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции больных с нарастанием активности рассеянного склероза, быстрым прогрессированием и другими вновь возникшими признаками неблагоприятного течения заболевания.

2. Целесообразно обследовать на наличие реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции всех пациентов с рассеянным склерозом молодого возраста, особенно детей и подростков.

3. Следует проводить обследования на наличие тиреоидной патологии и реактивации герпес-вирусной инфекции больных рассеянным склерозом с сочетанием клинических (неблагоприятные варианты дебюта, высокая активность и СП заболевания) и иммунологических (активация гуморального иммунитета, снижение фагоцитарной активности) признаков тяжелого течения РС.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Имеет смысл дальнейшее клинико-иммунологическое исследование на новом методическом уровне с использованием высокочувствительных и высокоспецифичных иммунологических и молекулярно-генетических методик обследования. В качестве примера можно привести программируемые аминокислотами белковые массивы, что позволит выявить ранее неизвестные «множественные антитела».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агапова, Ю.Р. Аутоиммунный синдром как маркер длительного и прогностически неблагоприятного течения хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / Ю.Р. Агапова, А.В. Гулин, Е.В. Малышева // Лечебное дело. – 2014. – № 1. – С. 84–90.
2. Алифирова, В.М. Анализ факторов риска развития рассеянного склероза в Томской области / В.М. Алифирова, М.А. Титова // Неврол. журн. – 2012. –Т. 17, № 3. – С. 20–22.
3. Алифирова, В.М. Клинические рекомендации по применению препарата алемтузумаб (лемтрада) / В.М. Алифирова, Г.Н. Бисага, А.Н. Бойко и соавт. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 2–2. – С. 115–126.
4. Андреева, И.И. Инверсия гомеостатических свойств иммунной системы при рассеянном склерозе / И.И. Андреева, Л.П. Сизякина, З.А. Гончарова // Медицинский вестник Юга России. – 2016.– № 2. – С. 23–27.
5. Багирова, Г.Г. Избранные лекции по ревматологии / Г.Г. Багирова. – М.: Медицина, 2008. – 253 с.
6. Багирь, Л.В. Патология щитовидной железы и рассеянный склероз: возможное влияние на эффективность и переносимость лечения / Л.В. Багирь, Т.Т. Батышева // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2009. –Т. 109, № 1. –С. 10–15.
7. Байтяков, В.В. Влияние клинико-anamнестических особенностей вульгарного псориаза на иммунологические процессы / В.В. Байтяков, Л.В. Новикова // Иммунопатол., аллергол., инфектол. – 2012. – № 2. – С. 45–50.
8. Бархатова, Т.В. Распространенность маркеров герпес-вирусных инфекций при патологии почек у детей / Т.В. Бархатова, Н.Е.Сенягина, В.В. Краснов // Журнал инфектологии. – 2011 – Т. 3, № 3. – С. 46–51.
9. Баткаева, Н.В. Распространенность псориазического артрита и коморбидных заболеваний у больных тяжелым псориазом: данные

ретроспективного анализа госпитальной когорты / Н.В. Баткаева, Т.В. Коротаева, Э.А. Баткаев // Современная ревматология. –2017. –Т. 11, № 1. – С. 19–22.

10. Беликова, Е.А. Современные представления о герпетической инфекции / Е.А. Беликова, Г.Ф. Иванова // Лекарственный вестник. –2015. – № 3. –С. 22–27.

11. Бойко, А.Н. Анализ влияния некоторых внешних факторов на риск развития рассеянного склероза в популяции Республики Северная Осетия-Алания / Н.Ф. Смирнова, М.А. Ходова, А.Н. Бойко и соавт. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2014. –Т. 114, № 10–2. –С. 12–17.

12. Бойко, А.Н. Клиническая эпидемиология рассеянного склероза в Москве. Современные клиничко – демографические особенности на примере популяции одного из округов города / А.Н. Бойко, Т.М. Кукель, Е.И. Гусев и соавт. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 2–2. – С. 10–15.

13. Боковой, А.Г. Герпес-вирусные инфекции у детей / А.Г. Боковой. – М.: 2008. – 144 с.

14. Воробьева, А.А. Опыт применения натализумаба (тизабри) в научном центре неврологии / А.А. Воробьева, Т.О. Симанив // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 58. – С. 4–11.

15. Гаевская, В.Ю. Особенности фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов у больных анкилозирующим спондилоартритом с ожирением в зависимости от носительства HLA B27-антигена / В.Ю. Гаевская // Международный эндокринологический журнал. – 2017. –Т. 13, № 3. – С. 215–218.

16. Голева, О.В. Новые подходы к диагностике сочетанных герпесвирусных инфекций при вирусных энцефалитах у детей / О.В. Голева, Е.А. Мурина, З.А. Осипова // VI Балтийский конгресс по детской неврологии: Сб. конгр. / Под ред. В.И. Гузевой. – СПб., 2016. – С.101.

17. Голева, О.В. Серологические маркеры реактивации вируса Эпштейна-Барр у детей с вирусными энцефалитами / О.В. Голева, Е.А. Мурина, З.А. Осипова // Журнал инфектологии. – 2011. – Т.7, № 1. – С. 70–74.
18. Головкин, В.И. Клинико-магнитно-резонансно-томографические соотношения при рассеянном склерозе / В.И. Головкин, Г.Н. Бисага // Неврол. журн. –1997. – № 3. – С. 26.
19. Гончарова, З.А. Влияние коморбидной патологии на тактику ведения пациента с рассеянным склерозом / З.А. Гончарова, В.А. Мегерян // Сборник работ 1-й итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ. –Ростов–н/Д., 2014. – С. 100–102.
20. Гончарова, З.А. Клинико–эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза (проспективное 20–летнее исследование): Автореф. дис. ... д–ра мед. наук / З.А. Гончарова. – Иваново, 2012. – 320 с.
21. Грибова, Н.П. Особенности течения рассеянного склероза в зависимости от наличия факторов риска в анамнезе (аналитическое эпидемиологическое исследование) / Н.П. Грибова, И.В. Худякова // Вестн. нов. мед. технол. – 2009. –Т. 16. – С. 159–160.
22. Гусакова, Н.В. Функциональная активность нейтрофилов при хронической рецидивирующей герпетической инфекции / Н.В. Гусакова, И.А. Новикова // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 169–176.
23. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз, клиническое руководство / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. – М., 2011. – 782 с.
24. Гусев, Е.И. Роль инфекционных заболеваний в развитии рассеянного склероза в республике Северная Осетия-Алания / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, Ходова М.А. и соавт. // Детские инфекции. – 2014. – Т. 13, № 1. –С. 19–25.
25. Гусева, Н.Г. Проблема активности при системной склеродермии / Н.Г. Гусева, Т.А. Невская, М.Н. Старовойтова // Современная ревматология. –2013. – № 2. – С. 18–24.

26. Дедов, И.И. Национальное руководство по эндокринологии / И.И. Дедов. – М., 2012. – 1055 с.
27. Дидковский, Н.А. Актуальные вопросы тяжелой герпетической инфекции у взрослых / Н.А. Дидковский, И.К. Малашенкова, Ж.Ш. Сарсания // Лечащий врач. -2006. -№ 9. -С. 8-12.
28. Докучаева, Н.Н. Клинико-эпидемиологические исследования рассеянного склероза в городе Волгограде: Дис. ... канд. мед. наук / Н.Н. Докучаева. – Саратов. 2005. – 117 с.
29. Доскожаева, С.Т. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС) / С.Т. Доскожаева // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. –2013. – № 1. – С. 67–70.
30. Железникова, Г.Ф. Цитокины и герпесвирусы при рассеянном склерозе у детей / Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5, № 4. – С. 349–358.
31. Желнин, А.В. Анализ факторов риска рассеянного склероза на примере популяции Пермского края / А.В. Желнин // Медицинский альманах. – 2013. Т. 25, № 1. – С. 142–144.
32. Завалишин, И.А. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики / И.А. Завалишин, В.И. Головкин. – М., 2000. – 639 с.
33. Иванова, Е.В. Распространенность и факторы риска рассеянного склероза в Уфе / Е.В. Иванова, Л.Р. Шарафутдинова, О.В. Лютов и соавт. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2015. –Т. 13, № 1. –С. 25–29.
34. Иванова, О.Н. Особенности клинико-иммунологического течения инфекции вируса Эпштейн – Барр / О.Н. Иванова // MEDICUS. – 2016. – № 5 (11). – С. 8–10.
35. Какеев, Б.А. Особенности развития герпетической инфекции у жителей Киргизстана / Б.А. Какеев, Р.Р. Тухватшин, О.Т. Куттубаев // Вестн. Рос. Воен.–мед. акад. – 2007. – № 2 (18). – С. 100–102.

36. Камбачокова, З.А. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных рецидивирующим генитальным герпесом / З.А. Камбачокова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – № 1 (7). – С. 46–49.
37. Касьянов, А.Д. Частота выявления герпесвирусной инфекции у кадровых доноров гемокомпонентов / А.Д. Касьянов, Т.В. Рыжкова // Трансфузиология. – 2007. – № 1–2. – С. 22–23.
38. Ким, Е.Р. Клиническая характеристика и эпидемиология рассеянного склероза в Нижегородской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Р. Ким. – Н.Новгород, 2004. – 85 с.
39. Киселева, Е.В. Особенности течения и клинической семиологии рассеянного склероза на фоне патологии щитовидной железы / Е.В. Киселева, Н.Н. Спириин // Вестн. Ивановск. мед. акад. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 18–21.
40. Киселева, Е.В. Сочетание рассеянного склероза и аутоиммунной патологии щитовидной железы: особенности течения демиелинизирующего процесса / Е.В. Киселева, Н.Н. Спириин // Практическая медицина. – 2017. – Т. 102, № 1. – С. 92–95.
41. Ковалева, С.В. Особенности трансформации фенотипа субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов при ассоциированных вирусно-вирусных инфекциях у иммунокомпрометированных детей / С.В. Ковалева, Е.И. Клещенко // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7 (16), № 2–3. – С.249.
42. Кошукова, Г.Н. Тиреоидный статус как коморбидная патология у больных ревматоидным артритом / Г.Н. Кошукова, А.В. Петров, Е.М. Доля и соавт. // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2015. – № 5–2. – С.169–173.
43. Кравченко, П.Н. Механизмы нарушения иммунологической толерантности / П.Н. Кравченко, Е.К. Олейник // Труды Карельского научного центра РАН. – город, 2015. – № 12. – С. 3–22.

44. Кулакова, О.Г. Анализ ассоциации аллельного полиморфизма гена CTLA4 с предрасположенностью к рассеянному склерозу и особенностями его клинического течения / В.В. Башинская, О.Г. Кулакова, А.Н. Бойко и соавт. // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2012. – № 6. – С. 53-56.
45. Кулакова, О.Г. Полногеномный анализ метилирования ДНК мононуклеарных клеток крови больных различными формами рассеянного склероза / О.Г. Кулакова, А.Н. Бойко // Acta naturae. – 2016. – Т. 8, № 3 (30). – С. 113–121.
46. Лобзин, С.В. Ассоциированный рассеянный склероз / С.В. Лобзин, В.И. Головкин, Л.А. Семенова и соавт. // Вестник Северо–Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 120–123.
47. Лындин, А.А. Эффективность виферонотерапии у детей с первичным гормоночувствительным нефротическим синдромом, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией / А.А. Лындин, В.В. Длин, В.В. Малиновская // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2011. – Т. 56, № 4. – С. 64–70.
48. Любошенко, Т.М. Изучение профилей иммунного ответа у пациентов с различной активностью инфекционного процесса, вызываемого вирусом Эпштейна-Барр / Т.М. Любошенко, О.М. Куликова // Забайк. мед. вестн. – 2014. – № 3. – С. 87–93.
49. Любошенко, Т.М. Клинико-иммунологическая характеристика и лечение пациентов с герпетической инфекцией / Т.М. Любошенко // Забайк. мед. вестн. – 2015. – № 1. – С. 17–23.
50. Любошенко, Т.М. Клинико-лабораторная характеристика инфекционной патологии у больных с вторичными иммунодефицитами / Т.М. Любошенко // Вопросы образования и науки: теоретический и методический аспекты: Сб. науч. тр. по матер. межд. науч.– практ. конф. – Тамбов. – 2014. – Ч. 3. – С. 79–82.

51. Малашенкова, И.К. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И.К. Малашенкова, Н.А. Дидковский, Ж.Ш. Сарсания и соавт. // Новости мед. и фармац. – 2007. – № 13 (219). – С. 20–21.
52. Малкова, Н.А. Рассеянный склероз / Н.А. Малкова, А.П. Иерусалимский – Новосибирск, 2006. – 198 с.
53. Малкова, Н.А. Рассеянный склероз в Западной Сибири – двадцатипятилетнее проспективное исследование в Новосибирске // Н.А. Малкова, Л.П. Шперлинг, О.В. Рябухина и соавт. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова, прил.: Рассеянный склероз. – 2006. – №S3. – С. 11–16.
54. Минакова, Е.Ю. Эпидемиологическая и клиничко–иммунологическая характеристика оппортунистических инфекций у больных с лимфаденопатиями / Е.Ю. Минакова, Т.И. Долгих. // Фундаментальные и клинические аспекты критических состояний: Материалы науч.–практ. конф. – Омск, 2011. – С. 133–139.
55. Овсянникова, О.Б. Динамические изменения индекса активности и суммарного индекса тяжести у больных системной склеродермией и интерстициальным поражением легких за 5-летний период наблюдений / О.Б. Овсянникова, Л.П. Ананьева, В.Н. Лесняк и соавт. // Научно–практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № 3. – С. 312–317.
56. Петрова, Л.В. Влияние терапии ацетатом глатирамера (копаксоном) на структуру и функцию щитовидной железы у больных рассеянным склерозом / Л.В. Петрова, А.Н. Бойко, Т.Т. Батышева и соавт. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 12. – С. 41–45.
57. Пирадов, М.А. Аутоиммунные заболевания нервной системы: состояние проблемы и перспективы / М.А. Пирадов, Н.А. Супонева // Вестн. РАМН. – 2015. – Т. 70. – С. 183–187.
58. Пронькина, Н.С. Характеристика параметров иммунного статуса у больных хронической герпетической инфекцией с формированием синдрома

хронической усталости и иммунной дисфункции / Н.С. Пронькина, Г.В. Булыгин // Вестник Санкт–Петербургского Университета. – 2015. – № 2. – С. 52–58.

59. Пузырева, Л.В. Инфекции, вызванные вирусом Эпштейна–Барра, у ВИЧ-инфицированных пациентов / Л.В. Пузырева, А.Д. Сафонов // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 2016. – № 6. – С. 108–116.

60. Ратникова, Л.И. Современные диагностические и клинические аспекты инфекции, обусловленной вирусом Эпштейна-Барр / Л.И. Ратникова, О.Л. Рухтина // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. – 2012. – № 4. – С. 197–201.

61. Романова, Н.В. Модуляция продукции активных форм кислорода циркулирующими фагоцитами и клиническая эффективность глюкокортикоидной терапии у больных системной красной волчанкой / Романова Н.В., Шилкина Н.П., А.Г. Бородин // Научно–практическая ревматология. – 2005. – № 1. – С. 40–43.

62. Свиридова, В. Влияние рецидивирующей герпетической инфекции на регуляторные Т-клетки у больных бронхиальной астмой / В. Свиридова // Врач. – 2009. – № 2. – С. 69–70.

63. Свиридова, В.С. Влияние рецидивирующей герпетической инфекции на функциональную активность Т-клеток у больных ревматоидным артритом / В.С. Свиридова, Е.Н. Кологривова, Н.А. Пронина и соавт. // Тер. архив. – 2009. – Т. 81, № 6. – С. 27–29.

64. Сиверцева, С.А. Эпидемиологические и иммуногенетические особенности рассеянного склероза в Тюменском регионе: Автореф. дис. ... д–ра мед. наук / С.А. Сиверцева. – М., 2009. – 43 с.

65. Сизова, Н.В. Герпетические инфекции по материалам ГИБ №30 им. С.П. Боткина / Н.В. Сизова, Е.А. Москвина, Н.В. Бурова и соавт. // Инфекционные заболевания в Санкт–Петербурге на рубеже веков. – СПб.: Изд–во НИИХ СПбГУ, 2003. – С. 123–125.

66. Симованьян, Э.Н. Инфекционные болезни у детей / Э.Н. Симованьян, А.Д. Плескачев, Л.Ф. Бовтало и соавт. – Ростов–н/Д., 2007. – 581 с.
67. 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 соавт. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова – 2016. – Т. 116, № 2–2. – С. 5–13.
68. Суровцева, А.В. Тактика комплексного предупреждения герпес-зависимых обострений у детей / А.В. Суровцева, Е.Ю. Скрипченко, Н.В. Скрипченко и соавт. / VI Балтийский конгресс по детской неврологии: Сб. конгр. / Под ред. В.И. Гузевой. – СПб., 2016. – С. 346-347.
69. Худякова, И.В. Эпидемиологические аспекты рассеянного склероза в Брянской области: Дис. ... канд. мед. наук / И.В. Худякова. – Смоленск, 2009. – 92 с.
70. Черепяхина, Н.Е. Постинфекционный аутоиммунный синдром (ПИФАС) – как главный фактор формирования картины хронического воспаления аутоиммунной природы / Н.Е. Черепяхина, Т. Marshall, И.В. Маев и соавт. // Актуальные вопросы медицины в современных условиях: Сб. науч. тр. по итогам межд. науч.-практ. конф. – СПб., 2015. – С. 63–65.
71. Черепяхина, Н.Е. Постинфекционный аутоиммунный синдром как комбинаторный биомаркер хронических заболеваний инфекционной этиологии и аутоиммунной природы / Н.Е. Черепяхина, Д.А. Табаксоева, Т. Marshall и соавт. // Аллергол. и иммунол. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 206–209.
72. Чигвинцева, Е.А. Современные проблемы диагностики и лечения герпес-вирусных заболеваний / Е.А. Чигвинцева, Н.М. Герасимова // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2009. – Т. 3, № 3. – С. 89–94.
73. Шарафутдинова, Л.Р. Коморбидная онкологическая патология у больных рассеянным склерозом / Л.Р. Шарафутдинова, А.Р. Рахматуллин,

Ф.Ф. Муфазалов и соавт. // Практическая медицина. – 2015. –Т. 90, № 5. –С. 116–118.

74. Ширинский, В.С. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины / В.С. Ширинский, И.В. Ширинский // Сиб. мед. журн. – 2014. –Т. 29, № 1.– С. 7–11.

75. Шмони́на, И.А. Рассеянный склероз и уровень обеспеченности витамином D / Т.Л. Каронова, И.А. Шмони́на, Н.А Тотолян. // Артериальная гипертензия. . – 2015. . – Т. 21. № 2. . – С. 121-12.

76. Шмони́на, И.А. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы у пациентов с рассеянным склерозом: возможные взаимосвязи / И.А. Шмони́на, Н.А. Тотолян // Уч. зап. СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – Т. 19, № 1. – С. 11–16.

77. Эттингер, О.А. Аутоиммунные поражения щитовидной железы как осложнения терапии интерферонами хронических вирусных гепатитов / О.А. Эттингер, И.Г. Никитин, Г.И. Сторожаков // Тер. арх. – 1999. – №12. – С.69-72.

78. Alcina, A.L. Multiple Sclerosis Risk Variant HLA-DRB1*1501 Associates with High Expression of DRB1 Gene in Different Human Populations: Электронный ресурс / A.L. Alcina, M. Abad-Grau Mdel, M. Fedetz et al. // PLoS one. – 2012. – Vol. 7, № 1. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3258250>. – Загл. с экрана.

79. Allen, S. Adaptive and Innate Transforming Growth Factor Signaling Impact Herpes Simplex Virus 1 Latency and Reactivation / S. Allen, K.R. Mott, S.L. Wechsler et al. // J virol. – 2011. –Vol. 85, № 21. – P. 11448–11456.

80. Almohmeed, Y.H. Systematic Review and Meta-Analysis of the Sero-Epidemiological Association between Epstein Barr Virus and Multiple Sclerosis: Электронный ресурс / Y.H. Almohmeed, A. Avenell, L. Aucott et al. // PLoS one. –2013. –Vol. 8, № 4. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3621759>. – Загл. с экрана.

81. Armuzzi, A. Natalizumab in Crohn's disease: past and future areas of applicability / A. Armuzzi, C. Felice // *Ann gastroenterol.* – 2013. – Vol. 26, № 3. P. 189–190.
82. Ascherio, A. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis / A. Ascherio, M. Munch // *Epidemiology.* – 2000. – Vol. 11. – P. 220–224.
83. Awakawa, T. A case of acute phase ulcerative colitis like colitis developed by the interferon-beta therapy for chronic hepatitis C / T. Awakawa, S. Hirohashi // *Nihon shokakibyō gakkai zasshi.* – 2003. – Vol. 100, № 6. – P. 680–684.
84. Bahri, D.M. Systemic lupus erythematosus induced by interferon [beta]1 therapy in a patient with multiple sclerosis / D.M. Bahri, H. Khiari // *Fundamental clin pharmacol.* – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 210–211.
85. Bedoya, S.K. Th17 cells in immunity and autoimmunity: Электронный ресурс / S.K. Bedoya, B. Lam, K. Lau et al. // *Clin dev immunol.* – 2013. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1155/2013/986789>. – Загл. с экрана.
86. Bence, G. Fingolimod blocks immunosurveillance of myeloma and B-cell lymphoma resulting in cancer development in mice / G. Bence, P. Maria // *BLOOD.* – 2012 – Vol. 119, № 9. – P. 2176–2177.
87. Blewett, M.M. Lipid autoreactivity in multiple sclerosis / M.M. Blewett // *Med hypotheses.* – 2010. – Vol. 74, № 3. – P. 433–442.
88. Borie, D. Considerations on the appropriateness of the John Cunningham virus antibody assay use in patients with rheumatoid arthritis / D. Borie, J.M. Kremer // *Semin arthritis rheum.* – 2015. – Vol. 45, № 2. – P. 163–166.
89. Bourne, T. Evaluating the association of allergies with multiple sclerosis susceptibility risk and disease activity in a pediatric population / T. Bourne, M. Waltz et al. // *J neurological sci.* – 2017. – Vol. 375, № 15. – P. 371–375.
90. Brune, N. Oral fumarate therapy alters cytokine production in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis / N. Brune, S. Schimrigk // *ECTRIMS.* – Thessaloniki, 2005. – P. 643.

91. Buljevac, D. Epstein-Barr virus and disease activity in multiple sclerosis / D. Buljevac, G.J. van Doornum, H.Z. Flach et al. // *J neurol neurosur ps.* – 2005. – Vol. 76, № 10. – P. 1377–1381.
92. Burgoon, M.P. Varicella zoster virus is not a disease-relevant antigen in multiple sclerosis / M.P. Burgoon, R. J. Cohrs, J. L. Bennett et al. // *Ann neurol.* – 2009. – Vol. 65. – P. 474–479.
93. Cao, Y. Effects of immunosuppressants on immune response to vaccine in inflammatory bowel disease / Y. Cao, D. Zhao // *Chin med j (Engl).* – 2015. – Vol. 128, № 6. – P.835–838.
94. Carcelén-Gadea, M. Transient autoimmune hyperthyroidism following the withdrawal of Natalizumab in patients with multiple sclerosis / M. Carcelén-Gadea, J.C. Ferrer-Garcia // *Neurol sci.* – 2013. – Vol. 34, № 12. – P. 2259–2261.
95. Cepok, S. Identification of Epstein-Barr virus proteins as putative targets of the immune response in multiple sclerosis / S. Cepok, D. Zhou, R. Srivastava et al. // *J clin invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 1352–1360.
96. Charlesworth, J. Genetic loci for Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 are associated with risk of multiple sclerosis / J. Charlesworth, S. Simpson, Y. Zhou et al. // *Mult scler.* – 2016. – Vol. 22, № 13. –P. 1655–1664.
97. Confavreux, C. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process / C. Confavreux, N. Garg // *Brain* – 2003. – Vol. 126, № 4. – P. 770–782.
98. Cossburn, M. Autoimmune disease after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis in a multicenter cohort / M. Cossburn, A.A. Pace // *Neurology.* – 2011. – Vol. 77, № 6. – P. 573–579.
99. Costelloe, L. Secondary autoimmune diseases following alemtuzumab therapy for multiple sclerosis / L. Costelloe, J. Jones, A. Coles // *Expert rev neur other.* – 2012. – Vol. 12 (3). – P. 335–341.
100. D'Amico, E. Primary biliary cirrhosis induced by interferon-alpha therapy for hepatitis C virus infection / E. D'Amico, M. Paroli // *Digestive diseases sciences.* –1995 – Vol. 40, № 10. –P. 2113–2116.

101. Daniels, G.H. Alemtuzumab-Related Thyroid Dysfunction in a Phase 2 Trial of Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis / G.H. Daniels, A. Vladic, V. Brinar et al. // *J clin endocrinol metabolism*. – 2014. – Vol. 99, № 1. – P. 80–89.
102. Daum, S. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) of the small bowel in an immunocompromised patient suffering from systemic lupus erythematosus and non-tuberculous mycobacteriosis / S. Daum, V. Moos // *Z rheumatol*. – 2008. – Vol. 67, № 4. – P. 277–283.
103. Deretzi, G. Familial prevalence of autoimmune disorders in multiple sclerosis in Northern Greece / G. Deretzi, J. Kountouras, E. Koutlas et al. // *Multiple sclerosis*. – 2010. Vol. 16, № 9. –P. 1091–1101.
104. Deretzi, G. Polyautoimmunity in a Greek cohort of multiple sclerosis / G. Deretzi, J. Kountouras // *ActaNeurol Scand*. – 2015. – Vol. 131, № 4. – P. 225–230.
105. Derrick, P. Mouse Models of Multiple Sclerosis: Experimental Autoimmune Encephalomyelitis and Theiler's Virus-Induced Demyelinating Disease Methods / P. Derrick // *Mol biol*. – 2012. –Vol. 900.– P. 381–401.
106. Djelilovic-Vranic, J. Stress as provoking factor for the first and repeated multiple sclerosis seizures / J. Djelilovic-Vranic, A. Alajbegovic, M. Tirc-Campara et al. // *Mater sociomed*. – 2012. – Vol. 24, № 3. – P. 142–147.
107. Durelli, L. Interferon alpha treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: long-term study of the correlations between clinical and magnetic resonance imaging results and effects on the immune function / L. Durelli, M.R. Bongioanni // *MultScler*. – 1995 –Vol. 1, № 1. – P. 32–37.
108. Fernández, N. Hepatitis induced by glatiramer acetate / N. Fernández, D. Joao Matias // *Gastroenterol hepatol*. – 2015. – Vol. 38, № 4. – P. 280–281.
109. Fernández-Menéndez, S. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. From evidence to therapeutic strategies / S. Fernández-Menéndez, M. Fernández-Morán, I. Fernández-Vega et al. // *J neurol sci*. – 2016. –Vol. 361, № 15. – P. 213–219.

110. Fernandez-Soto, L. Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs hepatitis B before, during, and after discontinuing interferon therapy / L. Fernandez-Soto, A. Gonzalez, F. Escobar-Jimenez et al. // *Arch intern med.* – 1998. – Vol. 158, № 13. – P. 1445–1448.
111. Flaire, A. Glatiramer acetate-induced hepatitis in a patient with multiple sclerosis / A. Flaire, C. Carra-Dalliere // *Acta neurol Belg.* – 2015. – Vol. 116, № 1. – P. 99–100.
112. Franklin, R. The biology of CNS remyelination / R. Franklin, M. Kotter // *J neurol.* – 2008. – Vol. 255, № 1. – P. 19–25.
113. Freedman, M.S. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis / M.S. Freedman, C.A. Rush // *Continuum (Minneapolis Minn)* – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 761–784.
114. Frese, A. Development of myasthenia gravis in a patient with multiple sclerosis during treatment with glatiramer acetate / A. Frese, F. Bethke // *J neurol.* – 2000. – Vol. 247, № 9. – P. 713.
115. Füst, G. The role of the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of some autoimmune disorders – similarities and differences / G. Füst // *Eur j microbial immunol.* – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 267–278.
116. Gaindh, D. Decreased risk of cancer in multiple sclerosis patients and analysis of the effect of disease modifying therapies on cancer risk / D. Gaindh, 2x et al. // *J neurol sci.* – 2016. – Vol. 14. – P. 13–17.
117. Garg, N. Clinical and MRI correlates of autoreactive antibodies in multiple sclerosis patients / N. Garg, R. Zivadinov, M. Ramanathan et al. // *J Neuroimmunol* – 2007. – Vol. 187. – P. 159–165.
118. Gensicke, H. Monoclonal Antibodies and Recombinant Immunoglobulins for the Treatment of Multiple Sclerosis / H. Gensicke, D. Leppert, Ö. Yaldizli et al. // *CNS Drugs.* – 2012. – Vol. 26, № 1. – P. 11–37.
119. Grimbacher, B. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects / B. Grimbacher // *J allergy clin immunol.* – 2016 Vol. 137, № 1. – P. 3–17.

120. Handel, A.E. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis: Электронный ресурс / A.E. Handel, A.J. Williamson, G. Disanto et al. // PLoS one. –2010. – Vol. 9, № 5. –e12496. - Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2931696>. – Загл. с экрана.
121. Hedström, A. Environmental factors and their interactions with risk genotypes in MS susceptibility / A. Hedström // Curr opin neurol. – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 293–298.
122. Heesen, C. Autoimmune hyperthyroidism in multiple sclerosis under treatment with glatiramer acetate — a case report / C. Heesen, J. Gbadamosi // Eur j neurol. – 2001. – Vol. 8, № 2. – P. 199.
123. Hozumi, Y. Immunotherapy for experimental rat autoimmune thyroiditis using a novel immunosuppressant, FTY720 / Y. Hozumi, E. Kobayashi // Life sci. – 1999.– Vol. 65, № 17. – P.1739–1745.
124. Hsieh, M.C. Virologic factors related to interferon- α -induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C / M.C. Hsieh, M.L. Yu, W.L. Chuang et al. // Eur j endocrin. – 2000. –Vol. 142. – P. 431–437.
125. Hullsberg, P. Altered CD8+ T cell responses to selected Epstein-Barr virus immunodominant epitopes in patients with multiple sclerosis / P. Hullsberg, H.J. Hansen, S. Haahr // Clin exp immunol. – 2003. – Vol. 132, № 1. – P. 137–143.
126. Ibitoye, R. Thyroid papillary carcinoma after alemtuzumab therapy for MS / R. Ibitoye, A. Wilkins // J neurol. – 2014. – Vol. 261, № 9. – P. 1828–1829.
127. Ingordo, V. Vitiligo and autoimmunity: an epidemiological study in a representative sample of young Italian males / V. Ingordo, C. Gentile, S. Iannazzone et al. // JEADV. – 2011. –Vol. 25, № 1. –P. 105–109.
128. Jansen, M. Interferon response heterogeneity: activation of a pro-inflammatory response by interferon alpha and beta. A possible basis for diverse responses to interferon beta in MS / M. Jansen, J.F. Reinhard // J leukoc biol. – 1999. –Vol. 65, № 4. – P. 439–443.

129. Jiunn-Horng, K. Increased risk of multiple sclerosis following herpes zoster: a nationwide, population-based study / K. Jiunn-Horng, J.J. Sheu, S. Kao et al. // *J infectious diseases*. – 2011. – Vol. 204. – P. 188–192.
130. de Carvalho, F.J. Pearls in autoimmunity / F.J. de Carvalho, R.M. Pereira, Y. Shoenfeld. // *Autoimmun highlight*. – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 1–4.
131. Julie, M.R. Multiple Autoantibodies Display Association with Lymphopenia, Proteinuria, and Cellular Casts in a Large, Ethnically Diverse SLE Patient Cohort Hindawi Publishing Corporation: Электронный ресурс / M.R. Julie, F. Benjamin // *Autoimmune diseases*. – 2012. – Vol. 2012. – 2012. – e819634. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28118528>. – Загл. с экрана.
132. Kasumagic-Halilovic, E. Vitiligo and autoimmunity / E. Kasumagic-Halilovic, N. Ovcina–Kurtovic // *Med arch*. – 2013. – Vol. 67, № 2. –P. 91–93.
133. Keegan, B.M. Multiple sclerosis / B.M. Keegan, J.H. Noseworthy // *Annu rev med*. – 2002. –Vol. 53. – P. 285–302.
134. Kirk, A.D. Autoimmune thyroid disease after renal transplantation using depletion induction with alemtuzumab / A.D. Kirk, D.A. Hale, S.J. Swanson et al // *Am j transplantat*. – 2006. – Vol. 6, № 5, pt. 1. –P. 1084–1085.
135. Krysiak, R. Autoimmune polyglandular syndrome type 2 induced by treatment with interferon alpha / R. Krysiak, A. Boldys // *Am j med sci*. – 2011. Vol. 341, № 6. – P. 504–507.
136. Kwiatkowski, A. Herpes encephalitis during natalizumab treatment in multiple sclerosis / A. Kwiatkowski, J. Gallois, N. Bilbault et al. // *Mult scler*. – 2012. –Vol. 18, № 6. –P. 909–911.
137. La Gioia, S. Glatiramer acetate-induced hepatitis in a young female patient with multiple sclerosis / S. La Gioia, G. Bacis // *Mult scler relat disord*. – 2014. – Vol. 6, № 3. – P. 732–734.
138. Lam, M. Abnormal regulation of the antiviral response in neurological/neurodegenerative diseases / M. Lam, J.P. Mapletoft, M.S. Miller // *Cytokine*. – 2016. –Vol. 88. – P. 251–258.

139. Levin, L.I. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis / L.I. Levin, K.L. Munger, E.J. O'Reilly et al. // *Ann neurol.* – 2010. – Vol. 67, № 6. – P. 824–830.
140. Li, H. Anti-thyroid antibodies and cerebrospinal fluid findings in neuromyelitis optica spectrum disorders / H. Li, Y. Dai // *J neuroimmunol.* – 2015. – Vol. 281. – P. 38–43.
141. Lianjie, L. Efficacy and safety of antiintegrin antibody for inflammatory bowel disease. A systematic review and meta-analysis: Электронный ресурс / L. Lianjie, L. Xiang // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94, № 10. – E556. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602468>. – Загл. с экрана.
142. Lisak, R.P. Neurodegeneration in multiple sclerosis: defining the problem / R.P. Lisak // *Neurology.* – 2007. – Vol. 68, № 3. – P. 5–12.
143. Lloyd, A.R. Host and viral factors in the immunopathogenesis of primary hepatitis C virus infection / A.R. Lloyd, E. Jagger, J.J. Post et al. // *Immunol cel biol.* – 2007. – Vol. 85. – P. 24–32.
144. Loechelt, B.J. Epstein-Barr and other herpesvirus infections in patients with early onset type 1 diabetes treated with daclizumab and mycophenolatemofetil / B.J. Loechelt, D. Boulware // *Clin infect dis.* – 2013. – Vol. 56, № 2. – P. 248–254.
145. Lossius, A. Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis-association and causation viruses / A. Lossius, J.N. Johansen, Ø. Torkildsen et al. // *Viruses.* – 2012. – Vol. 4. – P. 3701–3730.
146. Lublin, F. New multiple sclerosis phenotypic classification / F. Lublin // *Eur neurol.* – 2014. – Vol. 72, № S1. – P. 1–5.
147. Malmeström, C. First reported case of diabetes mellitus type 1 as a possible secondary autoimmune disease following alemtuzumab treatment in MS / C. Malmeström, B.A Andersson, J. Lycke // *J neurol.* – 2014. – Vol. 261, № 10. – P. 2016–2018.

148. Manouchehrinia, A. Multiple sclerosis course and clinical outcomes in patients with comorbid asthma: a survey study: Электронный ресурс / A. Manouchehrinia L.J. Edwards, H. Roshanisefat et al. // *BMJ open* – 2015. – Vol. 20, № 5. – e007806. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4442191>. – Загл. с экрана.
149. Masuda, H. Serum antinuclear antibody may be associated with less severe disease activity in neuromyelitis optica / H. Masuda, M. Mori, A. Uzawa et al. // *Eur j neurol.* – 2016. – Vol. 23, № 2. – P. 276–281.
150. Masuda, S. Autoimmune polyendocrine syndrome type 3 in a multiple sclerosis patient / S. Masuda, M. Mori. // *Clin experimental neuroimmunol.* – 2015. – Vol. 6, № 3. – P. 299–303.
151. McCarthy, C. Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis / C. McCarthy, O. Tuohy, D.A. Compston et al. // *Neurology.* – 2013. – Vol. 81, № 10. – P. 872–876.
152. Me´nard, A. Gliotoxicity, reverse transcriptase activity and retroviral RNA in monocyte/macrophage culture supernatants from patients with multiple sclerosis / A. Me´nard, R. Amouri, M. Michel et al. // *FEBS let.* –1997. – Vol. 413. –P. 477–485.
153. Miller, A. Multiple sclerosis in clinical practice / A. Miller, F. Lublin// – Martin Dunitz Ltd., 2003. – 224 p.
154. Moisset, X.D. Decreased prevalence of cancer in patients with multiple sclerosis: A case-control study: Электронный ресурс / X.D. Moisset, M. Perié, B. Pereira et al. // *PLoS one.* – 2017. –Vol. 12, № 11. – e0188120. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5703510>. – Загл. с экрана.
155. Monteiro, B. Association between allergies and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis / B. Monteiro, A. Souza-Machado, C. Menezes et al // *Acta Neurol Scand* –2011. – Vol. 123, № 1. –P. 1–7.

156. Morohoshi, K. The sphingosine 1-phosphate receptor modulator FTY720 prevents iodide-induced autoimmune thyroiditis in non-obese diabetic mice / K. Morohoshi, M. Ozone // *Autoimmunity*. – 2011. – Vol. 44, № 6 – P. 490–495.
157. Motamedifar, M. Symptomatic reactivation of HSV infection correlates with decreased serum levels of TNF- α / M. Motamedifar, D. Sarvari, A. Ebrahimpour et al. // *Iranian j immunol*. – 2015. – Vol. 12, № 1. – P. 27–34.
158. Mowry, E.M. Demyelinating events in early multiple sclerosis have inherent severity and recovery / E.M. Mowry, M. Pesic, B. Grimes et al. // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72. – P. 602–608.
159. Munger, K. Anti-Epstein-Barr virus antibodies as serological markers of multiple sclerosis: a prospective study among United States military personnel / K. Munger, L.I. Levin, E.J. O'Reilly et al. // *Mult scler*. – 2011. – Vol. 17, № 10. – P. 1185–1193.
160. Murata, K. Mono-arthritis following intensified interferon beta therapy for chronic hepatitis C / K. Murata, K. Shiraki // *Hepatogastroenterology*. – 2002. – Vol. 49. – P. 1418–1419.
161. Nejad, S.B. Frequency of autoimmune diseases in those suffering from vitiligo in comparison with normal population / S.B. Nejad, H.H. Qadim // *Pak j biol sci*. – 2013. – Vol. 16, № 12. – P. 570–574.
162. Nielsen, N.M. Autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their firstdegree relatives: a nationwide cohort study in Denmark / N.M. Nielsen, M. Frisch, K. Rostgaard et al. // *MultScler*. – 2008. – Vol. 14. – P. 823–829.
163. Niewold, T.B. Type I interferon in human autoimmunity: Электронный ресурс / T.B. Niewold // *Frontiers immunol*. – 2014. – Vol. 5, № 306. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071767>. – Загл. с экрана.
164. [No authors listed] Interferon-alpha and transfer factor in the treatment of multiple sclerosis: a double-blind, placebo-controlled trial // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1989. – Vol. 52. – P. 566–574.
165. Nonchev, B.I. Cases of interferon-alpha and interferon-beta-induced thyroiditis / B.I. Nonchev // *Folia med (Plovdiv)*. – 2010. – Vol. 52, № 3. – P. 5–12.

166. Oddo, S. A case of thyroiditis during natalizumab therapy for multiple sclerosis / S. Oddo, A. Laroni // *J endocrinol invest.* – 2011. – Vol. 34, № 5. – P. 408–409.

167. Owens, G. Viruses and multiple sclerosis / G. Owens, D. Gildden, M.P. Burgoon et al. // *Neuroscientist.* – Vol. 2011. – Vol. 17, № 6. – P. 659–676.

168. Pender, M.P. CD8 T cell deficiency impairs control of Epstein-Barr virus and worsens with age in multiple sclerosis / M.P. Pender, P.A. Csurhes, C.M. Pfluger et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2012. – Vol. 83, № 3. – P. 353.

169. Pender, M.P. CD8+ T-Cell Deficiency, Epstein-Barr Virus Infection, Vitamin D Deficiency, and Steps to Autoimmunity: A Unifying Hypothesis. *Autoimmune Diseases: Электронный ресурс* / М.Р. Pender. – 2012. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3270541>. – Загл. с экрана.

170. Perron, H. Multiple sclerosis retrovirus particles and recombinant envelope trigger an abnormal immune response in vitro, by inducing polyclonal Vbeta16 T-lymphocyte activation / H. Perron, E. Jouvin-Marche, M. Michel et al. // *Virology.* – 2001. – Vol. –287. – P. 321–332.

171. Ragonese, P.B. Association between multiple sclerosis, cancer risk, and immunosuppressant treatment: a cohort study: *Электронный ресурс* / P.B. Ragonese, P. Aridon, G. Vazzoler // *BMC Neurol* – 2017. – Vol. 155, № 17. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28789625>. – Загл. с экрана.

172. Ramagopalan, S. V. Multiple sclerosis and comorbid autoimmune disease: the final nail in the coffin? / G. Disanto, S. V. Ramagopalan // *Multiple sclerosis j.* – 2012. Vol. 118, № 10. –P. 1370–1371.

173. Ramagopalan, S.V. Relationship of UV exposure to prevalence of multiple sclerosis in England / S.V. Ramagopalan, A.E. Handel, G. Giovannoni et al. // *Neurology.* – 2011. – Vol. 76, № 16. – P. 1410–1414.

174. Reder, A. Aberrant type I interferon regulation in autoimmunity: opposite directions in MS and SLE, shaped by evolution and body ecology. *Frontiers in*

Immunology: Электронный ресурс / A. Reder, X. Feng // Molecular innate immunity. – 2013. – Vol. 4. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3775461>. – Загл. с экрана.

175. Reider, N. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis / R.A. Marrie., N., J. Cohen et al. // Multiple sclerosis j. –2015. – Vol. 21, № 3. – P. 282–293.

176. Reider, N. A systematic review of the incidence and prevalence of cancer in multiple sclerosis / R.A. Marrie, J. Cohen // Mult scler. – 2015. –Vol. 21, № 3. – P. 294–301.

177. Ridgway, E.C. Update in thyroidology / E.C. Ridgway, Y. Tomer, S.M. McLachlan // J clin endocrinol met. – 2007. – Vol. 92, № 10. – P. 3755–3761.

178. Rotondi, B. Occurrence of thyroid autoimmunity and dysfunction throughout a nine-month follow-up in patients undergoing interferon-beta therapy for multiple sclerosis / B. Rotondi, A. Oliviero; P. Profice et al. // J endocrinological investigation. –1998.– Vol. 21, № 11. – P. 748–752.

179. Rotondi, M. Autoimmune Thyroid Diseases in Patients Treated with Alemtuzumab for Multiple Sclerosis: An Example of Selective Anti-TSH-Receptor Immune Response / M. Rotondi, M. Molteni, P. Leporati et al. // Front endocrinol (Lausanne). – 2017. – Vol. 8. –P. 254–261.

180. Rotondi, M. Interferon- β but not Glatiramer acetate stimulates CXCL10 secretion in primary cultures of thyrocytes: a clue for understanding the different risks of thyroid dysfunctions in patients with multiple sclerosis treated with either of the two drugs / M. Rotondi, F. Stufano // J neuroimmunol. – 2011. – Vol. 234. – P. 161–164.

181. Sabanagić–Hajric, S. Depression during multiple sclerosis relapse: relation to disability and relapse severity / S. Sabanagić–Hajric, E. Suljić, G. Sulejmanpašić–Arslanagić // Med glas (Zenica). – 2016. –Vol. 13, № 1. – P. 44–49.

182. Salehi, Z. Differential Frequency of CD8+ T Cell Subsets in Multiple Sclerosis Patients with Various Clinical Patterns: Электронный ресурс / Z.

Salehi, R. Doosti, M. Beheshti et al. // PLoS one. – 2016. – Vol. 11, № 7. – e0159565. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467597>. – Загл. с экрана.

183. Sanadgol, N. Prevalence of cytomegalovirus infection and its role in total immunoglobulin pattern in Iranian patients with different subtypes of multiple sclerosis / N. Sanadgol, N. Ramroodi, G.A. Ahmadi et al. // New microbiol. – 2011. – Vol. 34. – P. 263–274.

184. Sanders, V. Detection of herpesviridae in postmortem multiple sclerosis brain tissue and controls by polymerase chain reaction / V. Sanders, S. Felisan, A. Waddell et al. // J neurovirol. – 1996. – № 2. – P. 249–258.

185. Sargsyan, S.A. Absence of Epstein-Barr virus in the brain and CSF of patients with multiple sclerosis / S.A. Sargsyan, A.J. Shearer, A.M. Ritchie et al. // Neurology. – 2010. Vol. 74. – P. –1127–1135.

186. Schilling, S. Fumarate therapy ameliorates chronic experimental autoimmune encephalomyelitis / S. Schilling // ECTRIMS. – Thessaloniki, 2005. – P. 197.

187. Serafini, B. Epstein-Barr virus latent infection and BAFF expression in B cells in the multiple sclerosis brain: implications for viral persistence and intrathecal B-cell activation / B. Serafini, M. Severa, S. Columba-Cabezas et al. // J neuropathol exp neurol. – 2010. – Vol. 69. – P. 677–693.

188. Severson, C. T-cells in multiple sclerosis / C. Severson, D.A. Hafler // Results probl cell differ. – 2010. – Vol. 51. – P. 75–98.

189. Sheth, V.M. Comorbidities associated with vitiligo: a ten-year retrospective study / V.M. Sheth, Y. Guo, A.A. Qureshi // Dermatology. – 2013. – Vol. 227, № 4. – P. 311–315.

190. Simon, K.C. Combined effects of smoking, anti-EBNA antibodies, and HLA-DRB1*1501 on multiple sclerosis risk / K.C. Simon, I.A. van der Mei, K.L. Munger et al. // Neurology. – 2010. – Vol. 74. – P. 1365–1371.

191. Sinha, A. Graves' immune reconstitution inflammatory syndrome in childhood / A. Sinha, M. Abinun // *Thyroid*. – 2013. – Vol. 23, № 8. – P. 1010–1014.
192. Sirota, M. Autoimmune Disease Classification by Inverse Association with SNP Alleles: Электронный ресурс / M. Sirota, M. A. Shaub, S. Batzoglou et al. // *PLoS genet.* – 2009. – № 5. – e1000792. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2791168>. – Загл. с экрана.
193. Sotelo, J. Varicella-zoster virus at relapses of multiple sclerosis / J. Sotelo, G. Ordonez, B. Pineda // *J neurol.* – 2007. – Vol. 254. – P. 493–500.
194. Sotelo, J. Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis / J. Sotelo, A. Martinez-Palomo, G. Ordonez et al. // *Ann neurol.* – 2008. – Vol. 63. – P. 303–311.
195. Sturve, O. Gold R. Alfa4-integrin antagonism with natalizumab / O. Sturve R. Gold, A. Chan et al. // *J neurol.* – 2008. – Vol. 255, № S 6. – P. 58–65.
196. Sundstrum, P. An altered immune response to Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a prospective study / P. Sundstrum, P. Juto, G. Wadell et al. // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62, № 12. – P. 2277–2282.
197. Tan, I.L. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML / I.L. Tan, J.C. McArthur // *Neurology*. – 2011. – Vol. 77, № 11. Vol. – P. 1061–1067.
198. Thormann, A. Inverse comorbidity in multiple sclerosis: Findings in a complete nationwide cohort / A. Thormann, N. Koch-Henriksen, B. Laursen et al. // *Mult scler relat disord.* – 2016. – Vol. 10. – P. 181–177.
199. Tozzoli, R. Detecting multiple autoantibodies to diagnose autoimmune comorbidity (multiple autoimmune syndromes and overlap syndromes): a challenge for the autoimmunologist / R. Tozzoli, M.C. Sorrentino, N. Bizzaro // *Immunol res.* – 2013. – Vol. 6, № 2. – P. 425–431.
200. Tran, H.A. The Spectrum of Autoimmune Thyroid Disease in the Short to Medium Term Following Interferon-alpha Therapy for Chronic Hepatitis C / H.A. Tran, G.E. Reeves // *International j endocrinol.* – 2009. – Vol. 2009. – P. 1–5.

201. Tran, H.A. Thyroid disease in chronic hepatitis C infection treated with combination interferon- α and ribavirin: management strategies and future perspective / H.A. Tran, T.L. Jones // *Endocr pract.* – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 292–300.
202. Tremlett, B. Asthma and multiple sclerosis: an inverse association in a case-control general practice population. *QJM* / B. Triplett, J. Evans, C.M. Wiles et al. // *Association physician.* – 2002. – Vol. 95, № 11. – P. 753–756.
203. Urayama, K.Y. Genome-wide association study of classical Hodgkin lymphoma and Epstein-Barr virus status-defined subgroups / K.Y. Urayama, R.F. Jarrett, H. Hjalgrim et al. // *J natl cancer inst.* – 2012. – Vol. 104. – P. 240–253.
204. Watanabe, U. The risk factor for development of thyroid disease during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C / U. Watanabe, E. Hashimoto // *Am j gastroenterol.* – 1994. – Vol. 89, № 3. – P. 399–403.
205. Weetman, A. Immune reconstitution syndrome and the thyroid / A. Weetman // *Best pract res clin endocrinol metab.* – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 693–702.
206. Williams, K. Autoimmune Thyroid Disease Following Alemtuzumab Therapy and Hematopoietic Cell Transplantation in Pediatric Patients with Sickle Cell Disease / K. Williams, D. Dietzen, A.A. Hassoun et al. // *Pediatr blood cancer.* – 2014. – Vol. 61, № 12. – P. 2307–2309.
207. Wright, C. Detection of Multiple Autoantibodies in Patients with Ankylosing Spondylitis Using Nucleic Acid Programmable Protein Arrays: Электронный ресурс / C. Wright, S. Sibani, D. Trudgian et al. // *Molecular cellular proteomics: MCP.* – 2012. – Vol. 11, № 2. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3277774>. – Загл. с экрана.
208. Yadav, S.K Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis / S.K. Yadav, J.E. Mindur, K. Ito, et al. // *Curr opin neurol.* – 2015. – Vol. 28, № 3. – P. 206–219.
209. Yang, N. Serum Thyroid-Stimulating Hormone and Anti-Thyroglobulin Antibody Are Independently Associated with Lesions in Spinal Cord in Central

Nervous System Demyelinating Diseases: Электронный ресурс / Y. Long, Y. Zheng, N. Yang et al. // PLOS one. – 2014. – Vol. 9, № 8. – e100672. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4122347>. – Загл. с экрана.

210. Yoshizaki, A. Regulatory B cells control T-cell autoimmunity through IL-21-dependent cognate interactions / A. Yoshizaki, T. Miyagaki // Nature. – 2012. – Vol. 491. – P. 264–268.

211. Zaiga, N. Human Herpesvirus 6 and 7 Reactivation and Disease Activity in Multiple Sclerosis / N. Zaiga // Medicina (Kaunas). – 2011. Vol. 47, № 10. – P. 527–531.

212. Zandian, A. Whole-Proteome Peptide Microarrays for Profiling Autoantibody Repertoires within Multiple Sclerosis and Narcolepsy / A. Zandian, B. Forsström, A. Häggmark-Månberg et al. // J proteome res. – 2017. – Vol. 16, № 3. – P. 1300–1314.

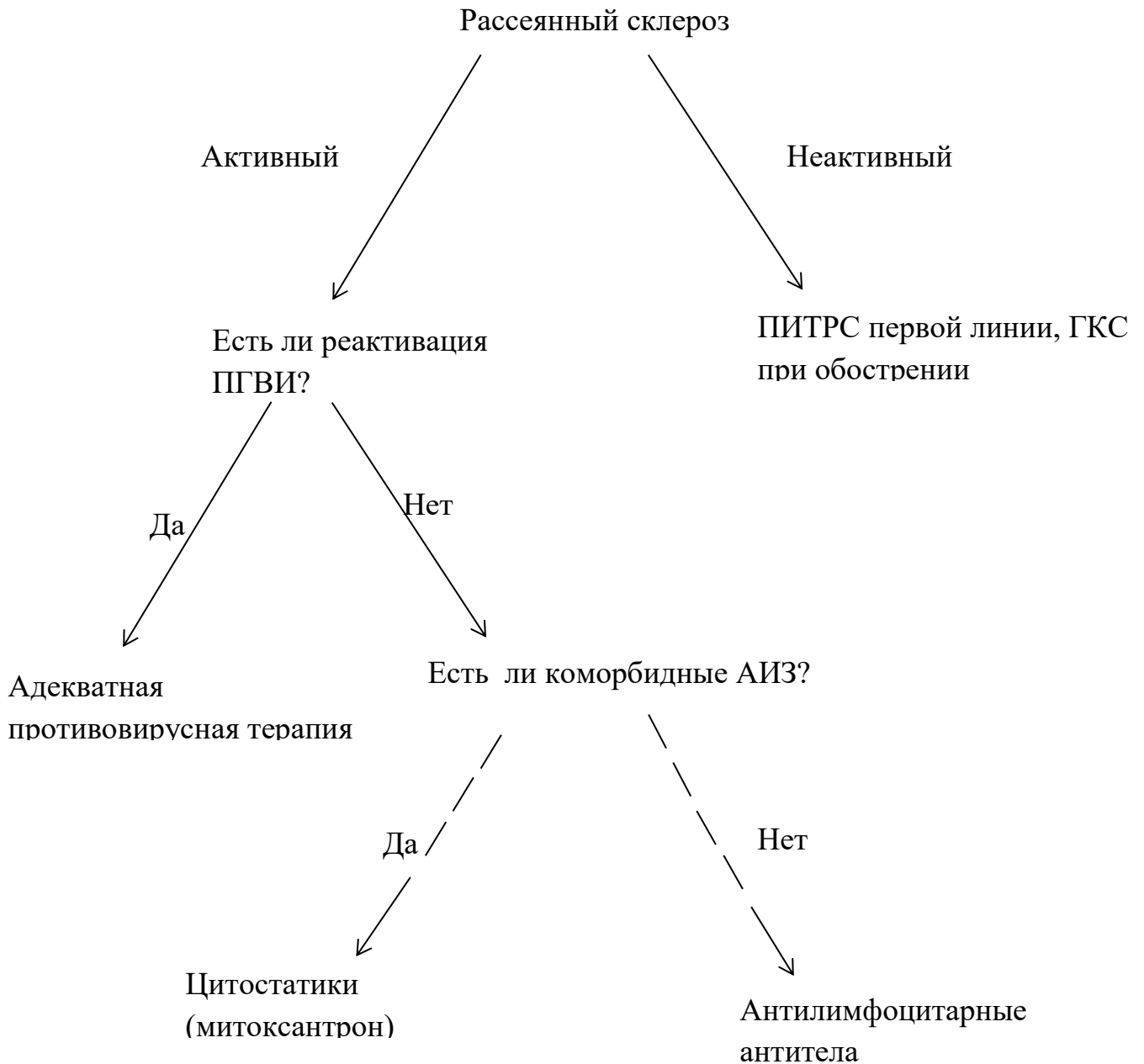


Рисунок 29. – Алгоритм выбора тактики ведения больных РС в зависимости от характера коморбидной патологии

Таблица 14. – Основные показатели семейного анамнеза у больных РС и пациентов группы сравнения

Показатель	Больные РС (n=293)		Группа сравнения (n=395)		χ^2	p
	Число пациентов	Доля (процент)	Число пациент ов	Доля (процент)		
Аллергия в семье	49	16,6	46	11,6	3,1 0	0,078 3
Лимфопролиферативные заболевания в семье	6	2	7	0,18	0,0 1	0,973 8
Аутоиммунные заболевания в семье	35	11,9	31	7,8	2,7 0	0,100 2
Хронические часто рецидивирующие инфекционные заболевания в семье	40	13,6	36	9,1	2,9 7	0,085 0
Ранние смерти от тяжелых инфекций	2	6,8	2	5	0,0 5	0,831 3

Таблица 15.– Основные показатели семейного анамнеза у больных РС с разной степенью

активности

Показатель	Активный РС (115)		Неактивный РС (153)		χ^2	p
	Число пациентов	Доля (процент)	Число пациентов	Доля (процент)		
Аллергия в семье	19	16,5	28	18,3	0,05	0,8284
Лимфопролиферативные заболевания в семье	3	2,6	3	0,19	0,01	0,9504
Аутоиммунные заболевания в семье	15	13	19	12,4	0,01	0,9735
Хронические часто рецидивирующие инфекционные заболевания в семье	14	12,2	16	10,5	0,06	0,8062

Таблица 16. –Другие анамнестические показатели, косвенно связанные с состоянием иммунной реактивности организма у больных РС и пациентов группы сравнения

Показатель	Больные РС (n=293)		Группа сравнения (n=395)		χ^2	p
	Число пациентов	Доля (процент)	Число пациентов	Доля (процент)		
Отставание в развитии в грудном возрасте	32	11	36	9,1	0,15	0,698 9
Нарушение пищеварения в детском возрасте	26	8,8	28	7,1	0,02	0,886 5
Частые медотводы от прививок	37	12,5	41	10	0,59	0,443 7
Сильные прививочные реакции	3	1	4	1	0,14	0,705 1
Ув. СОЭ и др.	30	10	44	11	0,08	0,777 2
Применение иммуномодулирующих препаратов	78	26,4	10	2,5	84,6 2	0,000 1

Таблица 17. – Другие анамнестические показатели, косвенно связанные с состоянием иммунной реактивности организма у больных с различной активностью РС

Показатель	Активный РС (n=115)		Неактивный РС (n=153)		χ^2	p
	Число пациентов	Доля (процент)	Число пациентов	Доля (процент)		
Отставание в развитии в грудном возрасте	12	10,4	16	10	0,04	0,85
Нарушение пищеварения в детском возрасте	13	11,3	14	9,2	0,14	0,71
Частые медотводы от прививок	22	19,1	27	17,6	0,02	0,88
Сильные прививочные реакции	1	0,1	0	0	0,02	0,89
Ув. СОЭ и др.	10	8,7	18	11,8	0,37	0,54
Применение иммуномодулирующих препаратов	40	34,8	32	20,9	5,74	0,02

Анкета для пациентов

1. ФИО
2. Пол
3. Дата рождения
4. Адрес
5. Телефон
6. Дата появления первых признаков
7. Характер первых признаков
8. Количество обострений за год.
9. Какой ПИТРС получает
10. Кол-во обострений до этого
11. Длительность применения ПИТРС
12. Частота курсов пульс-терапии кортикостероидами
13. Эффективность ГКС
14. Неврологический статус.

15. Kurtzke EDSS
16. Скорость прогрессирования РС
17. Наличие сопутствующих АИЗ и начало заболевания
18. Наличие персистирующей вирусной инфекции, ее характер и время постановки диагноза

Индивидуальная регистрационная карта

Пациент _____
 Дата рождения _____ Пол _____ Адрес _____
 Конт.тел. _____
 Диагноз _____
 Сопутствующие
 заболевания: _____
 Жалобы _____

Анамнез заболевания _____

Анамнез жизни.

Наличие в семье в разных поколениях заболеваний:
 аллергических _____
 лимфопролиферативных _____
 аутоиммунных _____
 хронических часто рецидивирующих
 инфекционных _____
 факты ранних смертей от тяжелых
 инфекций _____
 отставание в росте и развитии в грудном
 возрасте _____
 нарушение пищеварения в детском
 возрасте _____
 прививки _____
 осложнения при
 вакцинации _____

Иммунологический анамнез.

1. Перенесенные острые респираторные заболевания:	
а) количество	
б) средняя длительность	
в) применение антибиотиков	
г) длительность/эффективность	
2. Патология ЛОР-органов:	
а) ангины	

б) хронический тонзиллит ремиссия/обострение (количество)	
в) хронический синусит ремиссия/обострение (количество)	
г) хронический отит ремиссия/обострение (количество)	
д) хронический фарингит ремиссия/обострение (количество)	
3. Хронический бронхит ремиссия/обострение (количество)	
4. Пневмония	
5. Хронический пиелонефрит ремиссия/обострение (количество)	
6. Хронический энтероколит ремиссия/обострение (количество)	
7. Хронический фурункулез ремиссия/обострение (количество)	
8. Глубокие абсцессы кожи или внутренних органов	
9. Кандидоз кожи и слизистых	
10. Герпетическая инфекция	
а) количество обострений	
б) средняя длительность	
11. Менингит	
12. Остеомиелит	
13. Сепсис	
14. Потребность во в/в введении а/б	
15. Длительное (≥ 2 месяцев) применение а/б с мин. эффектом	
16. Субфебрилитет	
Аллергологический синдром	
поллиноз	
атопический дерматит	
бронхиальная астма	
лекарственная аллергия	
другие проявления	
Лимфопролиферативный синдром	
состояние лимфоузлов	
изменения в формуле крови	
гепатоспленомегалия	
другие проявления	
Аутоиммунный синдром	
наличие РФ, аутоантител, ускор. СОЭ	
другие проявления	
применение иммуностропных препаратов	

Акты внедрения результатов диссертационного исследования

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач Ростовской
клинической больницы ФГБУЗ
«Южный окружной
медицинский центр
Федерального медико-
биологического агентства»



К.М.Н.
Плескачев Сергей
Александрович

2015г.

АКТ

о внедрении (использовании) результатов научно-исследовательской работы

Результаты научно-исследовательской работы по теме:

«Клинико-иммунологические особенности больных с различными фенотипами рассеянного склероза», выполняемой на кафедре нервных болезней и нейрохирургии, Ростовского государственного медицинского университета, используются в лечебно-диагностическом процессе в неврологическом отделении, Ростовской клинической больницы ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства». Внедрены методы диагностики реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции. При обследовании больных обращают внимание на наличие везикулярных высыпаний на коже и слизистых, мононуклеозоподобного синдрома, а также другими клиническими проявлениями, характерными для реактивации инфекции, вызванной вирусами герпеса разных типов. Также проводится исследование антител методов иммуноферментного анализа (ИФА) к вирусам герпеса различных типов во время обострения РС. В сыворотке крови исследовали

антитела к ВПГ 1 и 2 типов, антитела к Varicellazoster, Ig класса М и G, антитела к вирусу Эпштейна – Барра IgM к капсидному антигену (VCA-18), Ig G к раннему антигену (EA-138), Ig G к ядерному антигену (ENA -1p72), антитела к ЦМВ, Ig класса М и G, для Ig G к ВПГ 1 и 2 типов и ЦМВ, определяется индекс avidности. При обнаружении IgM и низкоавидных IgG диагностируется реактивация соответствующая персистирующей вирусной инфекции.

Указанные результаты применяются для оптимизации диагностического и лечебного процесса, диагностики данного коморбидного состояния, влияющего на течение основного заболевания, скорость прогрессирования, а также прогноз болезни, что особенно актуально на фоне проведения иммуносупрессивной терапии. Полученные результаты используются целью своевременного начала персонализированной противовирусной и иммунокорректирующей терапии.

Зав. неврологическим отделением Ростовской клинической больницы ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства»

 Андрienко О.А.

диагностируется реактивация соответствующая персистирующей вирусной инфекции

Указанные результаты применяются для оптимизации диагностического и лечебного процесса, диагностики данного коморбидного состояния, влияющего на течение основного заболевания, скорость прогрессирования, а также прогноз болезни, что особенно актуально на фоне проведения иммуносупрессивной терапии. Полученные результаты используются с целью своевременного начала персонализированной противовирусной и иммунокорректирующей терапии.

Зав. неврологическим
отделением, клиники РостГМУ
д.м.н.



Гончарова З.А.

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ГБОУ ВПО РостГМУ

д.м.н., профессор

Шлык Сергей Владимирович

« _____ » 2015г.



АКТ

о внедрении (использовании) результатов научно-исследовательской работы

Результаты научно-исследовательской работы по теме:

«Клинико-иммунологические особенности больных с различными фенотипами рассеянного склероза»,

Выполненной на кафедре нервных болезней и нейрохирургии, Ростовского государственного медицинского университета,

использованы в учебно-методическом процессе на кафедре нервных болезней и нейрохирургии, Ростовского государственного медицинского университета/, расширены представления об этиологии, патогенезе и клинике заболевания.

Указанные результаты применяются в учебном процессе при изучении студентами, интернами, ординаторами демиелинизирующих заболеваний нервной системы, также полученные результаты были использованы при подготовке лекций по теме «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания нервной системы».

Зав. кафедрой нервных
болезней и нейрохирургии,
д.м.н., профессор

Балязин В.А.

✓ В-

СПИСОК МЕДИЦИНСКИХ КАРТ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В
ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ

№ п/п	Фамилия Имя	№ мед. карт ы	Год госпитали- зации
1	Х-ст В.	045187	09
2	К-на Н.	034630	12
3	Н-ва Е.	026537	11
4	П-ва В.	037077	12
5	П-ов В.	055681	13
6	С-ва А.	027699	12
7	Ш-на Н.	048647	13
8	П-ко Я.	048459	13
9	А-ян Д.	047241	13
10	К-ко О.	083495	15
11	К-ас Н.	042621	09
12	К-ер Л.	046251	09
13	А-ва Н.	041853	09
14	М-оз Л.	047512	09
15	Б-ва А.	032193	12
16	Д-ин С.	03689	09
17	Б-за Та.	045304	13
18	С-ка И.	03516	09
19	Г-ва Н.	037381	09
20	С-на В.	034123	09
21	Т-ва Р.	042351	09
22	Г-ва Е.	043251/	09
23	Г-ко О.	043051	13
24	Л-ов А.	047132	09
25	Ч-ов М.	045765	09
26	С-ва Т.	041811	09
27	К-ва А.	040187	09
28	Т-ая Е.	042723	09
29	Т-ян Е.	043867	09
30	Р-ва Е.	040123	09
31	Г-ва З.	045213	09
32	Г-ян Т.	044015	09
33	Г-ва З.	047942	09
34	П-ян Т.	045022	09
35	Н-ва В.	03410	09
36	Ш-ак О.	7060	11
37	Ш-на Е.	04406	09
38	К-ль Н.	045105	09
39	Б-не К.	026731	11
40	В-ик И.	081060	15
41	М-ва А.	045215	09
42	Д-ва В.	04511	09
43	Д-ян Р.	047825	09
44	С-рт Г.	030764	12
45	М-ян А.	047873	13
46	Х-ян О.	045464	09
47	Х-ая Т.	056083	13
48	С-ко Е.	038566	12
49	А-на О.	049154	09

108	К-ва О.	069118	14
109	А-ва Т.	032653	15
110	С-ва Е.	069962	14
111	К-ко А.	030431	12
112	М-ян М.	070900	14
113	Е-ев А.	054224	13
114	П-ев В.	049792	13
115	А-ев Е.	071038	14
116	К-ра И.	071508	14
117	И-ва З.	071605	13
118	С-ов С.	070873	14
119	Ф-ов Е.	071250	14
120	Р-ев В.	071503	14
121	Я-ов А.	071147	14
122	Ц-ва Р.	078876	15
123	З-ев Г.	048078	13
124	Л-ов И.	055669	13
125	М-ак И.	047630	13
126	К-ко А.	072417	14
127	А-ян А.	072265	14
128	Н-ко Н.	072389	14
129	К-на Е.	071938	14
130	Б-ов Д.	091887	15
131	М-ов А.	082412	15
132	И-ва П.	055639	13
133	Ч-ва О.	047896	13
134	Ч-ва К.	074198	14
135	Н-ко В.	072123	14
136	С-юк С.	071873	14

137	С-на А.	071838	14
138	Ф-юк А.	068538	14
139	Х-на Е.	068042	14
140	К-за Н.	071225	14
141	К-ев Н.	071496	14
142	Р-ва К.	031022	12
143	А-ва В.	074210	12
144	П-ая О.	089294	15
145	М-ва Н.	088365	15
146	К-ра В.	065086	14
147	С-на М.	050684	13
148	М-ич Е.	031632	13
149	П-рь А.	084609	15
150	Б-ва Е.	082981	15
151	К-на Э.	074768	14
152	Д-ян А.	071258	15
153	М-ва Е.	084412	15
154	Б-на А.	047798	13
155	Д-ко А.	072114	14
156	Б-ова Г.	052812	13
157	К-ва Л.	084573	15
158	А-ва А.	041570	13
159	Б-ко Л.	037255	12
160	Б-за Т.	045304	13
161	Б-ов С.	050207	13
162	Г-ия Е.	043953	13
163	А-ва Ю.	081528	14
164	А-ва З.	052015	13
165	В-ов А.	054364	13

166	Д-ва М.	042954	13
167	К-ов Н.	053316	13
168	Н-ва Ю.	048782	13
169	С-ко А.	039821	13
170	С-ва О.	048500	13
171	Х-ая Т.	056083	13
172	Ф-ва О.	041038	13
173	А-ян М.	026086	11
174	А-ова А.	045366	13
175	А-ин В.	047005	13
176	Э-ева А.	044509	13
177	Щ-ов С.	045282	13
178	М-ак И.	033672	12
179	П-ко О.	052300	13
180	А-ва Н.	029269	12
181	Б-ян Р.	043895	13
182	Б-ев В.	032190	12
183	Г-на Т.	030260	12
184	Г-ов М.	032043	12
185	Е-ва В.	042706	13
186	Е-ва К.	045397	13
187	Е-ин С.	029684	12
188	И-ов Ю.	043601	13
189	К-ко Г.	030612	12
190	К-ва Н.	050909	13
191	К-ко С.	041735	13
192	Л-ая П.	028109	12
193	Л-ях Ю.	03718	12
194	П-ко Л.	055332	13

195	Р-ль М.	029623	12
196	Р-ва О.	048631	13
197	С-ук Е.	056091	13
198	С-ик Л.	036290	12
199	Ш-ко А.	045745	13
200	Щ-ин С.	051114	12
201	З-ая О.	048312	13
202	К-ва Н.	046778	13
203	К-ов М.	055032	13
204	К-ая Е.	050259	13
205	К-ва О.	088091	15
206	Л-на Е.	050273	13
207	Л-на А.	050165	13
208	Л-ко М.	031857	12
209	М-ва Н.	043931	13
210	М-ко Л.	026953	12
211	М-ва М.	042868	13
212	Н-ва А.	042534	13
213	П-ев С.	037966	12
214	Р-на А.	055639	13
215	С-ый Я.	037276	12
216	С-ей С.	042553	13
217	С-ко В.	048879	13
218	С-ма Л.	045065	13
219	Т-ян Е.	046083	13
220	Т-ов И.	026958	12
221	Х-ва О.	049938	13
222	Ш-ин С.	026801	12
223	Ш-ин А.	055707	13

224	В-ва Т.	048678	13
225	Г-ев А.	055697	13
226	Г-ко Н.	046551	13
227	Д-ин Е.	045847	12
228	К-на В.	047930	13
229	Л-ик А.	055621	13
230	М-ко Ю.	047853	13
231	О-ко С.	047575	13
232	П-ва Т.	047644	13
233	Р-ек В.	052026	13
234	С-ан С.	044670	13
235	С-ев К.	054896	13
236	В-ая Н.	052687	13
237	В-ев А.	031843	12
238	Г-ко М.	033606	12
239	Г-ян А.	10423	09
240	Г-ва Н.	040273	12
241	Г-ов А.	044914	13
242	Д-ев Р.	2051	09
243	К-ва Е.	053621	13
244	К-ян С.	043047	13
245	К-ов А.	053976	13
246	К-ва Е.	053595	13
247	К-ов В.	043254	13
248	М-ян М.	047506	13
249	П-ова М.	045981	13
250	П-ко Л.	051253	13
251	Р-ша Л.	8353	09
252	С-ко Е.	053184	13

253	Л-ая А.	048056	13
254	Ч-ва А.	046485	13
255	Ш-ов Д.	050346	13
256	Р-ая Н.	047508	13
257	Р-ва И.	044270	13
258	К-ко Е.	080073	15
259	Д-ва Е.	082053	15
260	Ф-ва Л.	081024	15
261	С-ко В.	03893	09
262	С-на Л.	077408	15
263	К-ва Е.	076450	15
264	П-ха Л.	078411	15
265	П-ва О.	082031	15
266	Ш-ва З.	083954	15
267	М-ва А.	083566	15
268	П-на А.	083576	15
269	П-ая Т.	083585	15
270	Н-на Т.	081924	15
271	Г-ин С.	079618	15
272	М-ва Л.	079430	15
273	Б-ая С.	0797908	15
274	М-ов М.	080582	15
275	В-ай Е.	080973	15
276	Р-ва Г.	053784	13
277	К-ва О.	084067	15
278	А-ва Т.	085744	15
279	М-ов В.	085345	15
280	П-ва О.	084792	15
281	П-ко Л.	081201	15

282	К-ко И.	084723	15
283	Ч-на О.	091125	15
284	Р-ко А.	079126	15
285	П-ва Е.	079893	15
286	З-ая Ю.	033572	12
287	М-ич А.	033647	12

288	Ж-ко В.	084034	15
289	Ш-на Г.	084057	15
290	П-ев С.	23616	11
291	О-ва В.	029048	12
292	Р-на А.	113059	15
293	С-ва Г.	078993	13

Заведующая
неврологическим отделением
клиники РостГМУ



Гончарова З.А.

Главный врач
клиники РостГМУ




Альникин А.Б.