

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОСТОВСКИЙ ГОСУДАР-
СТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВО-
ОХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПОГРЕБНОВА
ЮЛИЯ ЮРЬЕВНА

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ИДИО-
ПАТИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВА-
НИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
Гончарова Зоя Александровна

Ростов-на-Дону
2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА СТРУКТУРУ, ЭПИДЕМИОЛОГИЮ, КЛИНИКУ, ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦНС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	17
1.1. Современный взгляд на определение и эпидемиологию идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС	17
1.2. Представления о вариантах классификации идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний.....	29
1.3. История развития взглядов на патогенез идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний	37
1.4. Клинико-диагностические особенности идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний	44
1.5. Особенности терапии идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний.....	70
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	74
2.1. Общая характеристика обследованных групп пациентов.....	74
2.2. Дизайн и методы исследования.....	80
2.2.1. Клинико-эпидемиологические методы обследования пациентов с РС.....	80
2.3. Статистические методы обработки результатов исследования.....	82
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ДЕМИЕЛИНИ-ЗИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ).....	92
3.1. Анализ эпидемиологических показателей идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний в г. Ростове-на-Дону.....	95
3.1.1. Анализ эпидемиологических показателей РС.....	96
3.1.2. Динамика эпидемиологических показателей рассеянного склероза в популяции г. Ростова-на-Дону за период 2013-2018гг.....	101

3.1.3. Анализ эпидемиологических показателей КИС.....	106
3.1.4. Анализ эпидемиологических показателей РИС.....	108
3.1.5. Анализ эпидемиологических показателей СОМАР.....	109
3.1.6. Анализ эпидемиологических показателей ОРЭМ.....	110
3.1.7. Анализ эпидемиологических показателей индуцированных форм демиелинизации.....	111
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.....	115
4.1. Клинические особенности рассеянного склероза в г. Ростове-на-Дону.....	115
4.2. Клинические особенности других нозологических форм идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний в г. Ростове-на-Дону.....	130
4.2.1. Клинические особенности КИС.....	132
4.2.2. Клинические особенности РИС.....	133
4.2.3. Клинические особенности СОМАР.....	134
4.2.4. Клинические особенности ОРЭМ.....	137
4.2.5. Клинические особенности редких форм ИВДЗ (МОГ ассоцииированного энцефаломиелита, индуцированных форм демиелинизации).....	138
4.3. Роль ликворологического обследования в диагностическом алгоритме ИВДЗ.....	141
ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СКОРОСТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА.....	148
5.1. Скорость прогрессирования рассеянного склероза в г. Ростове-на-Дону.....	148
5.2. Анализ факторов потенциально влияющих на прогноз РС.....	149
5.3. Прогностическая роль наследственного фактора риска в популяции больных.....	162
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	169
ВЫВОДЫ.....	176
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	177

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	178
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	179
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	212

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВАРС - высокоактивный рассеянный склероз

ВДЗ - воспалительные демиелинизирующие заболевания

ВП – вызванные потенциалы

ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

ГКГС – главный комплекс гистосовместимости

ГЦРС - Городском центре рассеянного склероза

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДЗ – демиелинизирующее заболевание

ЗН – зрительный нерв

ИВДЗ - идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания

КДРС – клинически достоверный рассеянный склероз

КИС – клинически изолированный синдром

ЛШ – лейкоэнцефалит Шильдера

МКБ – международная классификация болезней

ММП – матриксные металлопротеиназы

МОГ- гликопротеин миелинаолигодендроцита

МОГАЭ - гликопротеин миелинаолигодендроцита ассоциированный энцефалит

МРТ-магнитная резонансная томография

ОГЛ – острый геморрагический лейкоэнцефалит

ОМ – оптикомиелит

ОН – оптический неврит

ОРЭМ - острый рассеянный энцефаломиелит

ОРЭР - Объединенного российского исследования эпидемиологии РС

ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РБН – ретробульбарный неврит

РИС – радиологический изолированный синдром

PPPC – ремитирующий рассеянный склероз

РС – рассеянный склероз

СКВ – системная красная волчанка

СКТ – спиральная компьютерная томография

СОМАР - спектр оптикомиелит ассоциированных расстройств

ТОА - титр олигоклональных антител

ХРВОН – хронический рецидивирующий воспалительный оптический неврит

ЦНС - центральная нервная система

ЦСЖ - цереброспинальная жидкость

ЭЭГ - электроэнцефалография

AQP-4 - Aquaporin-4

CADASIL - cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

CRION - chronic relapsing inflammatory optic neuropathy

EDSS - Expanded Disability Status Scale

ELISA - Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay

IFNg - interferon, gamma

LETM - Longitudinally Extensive Transverse Myelitis

MBP - Myelin Basic Protein

MOG- Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein

NEDA - No Evidence of Disease Activity

NMOSD - neuromyelitis optica spectrum disorders

TNF - Tumor necrosis factor

WHO - World Health Organization

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы – неоднородная группа заболеваний, которая характеризуются преимущественным поражением белого вещества головного и спинного мозга. Интерес к данной группе заболеваний обусловлен ростом числа пациентов с идиопатическим воспалительными демиелинизирующими заболеваниями (ИВДЗ). На основании этиопатогенеза выделяют самую объемную подгруппу - ИВДЗ, к которым по данным различных авторов относятся: рассеянный склероз (РС), диффузный склероз, оптикомиелит, острый поперечный миелит и др. (Шток В.Н., 2006, Bruchet B., 2015, Love S. 2006, Fernández O., 2015). ИВДЗ возможно объединить в одну группу, т.к. все они возникают в результате развертывания каскада иммунопатологических реакций на воздействие различных факторов внешней среды (вирусные инфекции, особенно ретровирусы и вирус Эпштейн-Барр, недостаток витамина Д, курение, изменения микробиома кишечника и другие) у генетически предрасположенных лиц (Зинченко А.П., 1963, Зинченко А.П., 1965, Зинченко А.П., 1973, Смагина И.В. 2013, Гончарова З.А., 2015, Завалишин И. А., 2000, Granieri E., 2001, Гусев Е.И, 2004, Малкова Н.А., 2005, Столяров И.Д., 2008 Borst M., 1938, Cook S.D., 1980, Gronning M., 1993, Kurtzke J.F., 1993, Cook S.D., 1993, Маргулис М.С., 1947, Gronning M., 1993, Lauer K., 1994, Riise T., 1997, Paty D.W., 1997, Haahr S., 2006, Pugliatti M., 2006, Shirani A., 2010, Samdés R., 2013, Hedström A.K., 2013, 2014, Ascherio A., 2014). В эту группу входит ОРЭМ, в тех случаях если патологический агент не установлен, а аутоиммунные патогенетические механизмы схожи с другими демиелинизирующими заболеваниями (Тотолян Н.А., 2004, Bruchet B., 2015, Бисага Г.Н., 2017, De Seze J., 2007, Ashraf M., 2013,).

Динамическая оценка эпидемиологических показателей в России и Ростовской области к 2000 года демонстрировали неуклонный рост распространенности

(Мартиросян В.В., 1976, Малкова А.Н., 2005, Бойко А.Н., 2011, Гончарова З.А., 2013, Бахтиярова К.З., 2014, Boiko A., 2020) и учитывая поправки, принятые в 2013г., г. Ростов-на-Дону по прежнему относится к зоне в умеренного риска, со значением распространенности 25-70:100 000 (Goodin D.S., 2014), чем обусловлена актуальность дальнейших динамических исследований эпидемиологических показателей.

Принимая во внимание преимущественное поражение лиц молодого возраста, с тенденцией к расширению границ дебюта заболевания, и высокий риск ранней инвалидизации населения трудоспособного возраста, повышенный интерес к этому заболеванию легко объясним. Прилагаемые усилия в области изучения РС дали возможность установить ряд иммунологических механизмов патогенеза заболевания, позволившие разработать более специфичные методы диагностики, такие как определение олигоклональных иммуноглобулинов в спинномозговой жидкости. Диагностика РС постоянно усовершенствуется, а ее критерии обновляются и дополняются (McDonald W.I., 2005, 2010, 2017), при этом ранняя однозначная диагностика возможна не во всех случаях. До настоящего времени отсутствует однозначное мнение о нозологической принадлежности ряда атипичных форм демиелинизации (псевдотуморозный РС, болезнь Марбурга) (Гурьянова О.Е., 2011; Попова Е.В., 2019; Щепарева М.Е., 2019).

Оставшимся идиопатическим воспалительным демиелинизирующими заболеваниям, за исключением РС, в последние годы стало уделяться гораздо больше внимания, но на сегодняшний день нет общепринятой классификации ИВДЗ. Оптиконевромиелит, концентрический склероз Бало, диффузный склероз Шильдера рассматривались многими учеными как варианты РС, но при этом в МКБ 10, представлены как отдельные нозологические единицы (Barkhof F., 1997, Thompson A.J., 1997, Poser CM., 2004). На ранних диагностических этапах обычно не имеется данных спинномозговой жидкости и специалистам приходиться опираться только на клинические проявления и данные МРТ исследования, что делает список дифференцируемых заболеваний и состояний еще обширнее (Kantarci O.H., 2001, Wingerchuk D.M., 2004). Особая сложность состоит не только в необходимости

дифференцировать ИВДЗ между собой, но и с такими заболеваниями как: хронические нейроинфекции (боррелиз, сифилис, вирусные инфекции), заболевания с церебральными васкулопатиями и васкулитами (системной красной волчанкой, другие коллагенозами, болезнью Бехчета, изолированным ангиитом ЦНС, CADASIL, первичным антифосфолипидным синдром), воспалительными (саркоидоз) и генетическими заболеваниями (адренолейкодистрофией, зрительной атрофией Лебера) (Miller D.H., 1997). Многочисленные исследования показали эффективность определения олигоклональных иммуноглобулинов в ликворе как диагностического критерия РС, что позволило включить его в список диагностических критериев McDonald 2017г. и пересмотреть все эпидемиологические показатели РС с их учетом. (Thompson A.J., 2018).

На сегодняшний день доказанная терапия препаратами ПИТРС существует только для РС, при ошибочной постановке диагноза РС и назначении противорецидивной терапии в лучшем случае она оказывается неэффективной, а в худшем может усугублять течение заболевания, как при оптикомиелите Девика и заболеваниях СОМАР (Barnett M., 2012, Kim S.H., 2012, Kleiter I., 2012, Min J.H., 2012, Palace J., 2010, Shimizu J., 2010, Izaki S., 2013). Это показывает недостатки существующих дифференциально-диагностических критериев заболеваний из группы ИВДЗ и необходимость их модификации или дополнения с целью формирования четкой классификации ИВДЗ с последующей оптимизацией тактики ведения и назначения противорецидивной терапии.

Степень разработанности темы исследования

Исследованию ИВДЗ было посвящено несколько иностранных исследований, при этом базировались он и на различных вариантах классификации (Warabi Y., 2007, Cañellas A.R., 2007, De Seze J., 2007, Wingerchuk D.W., 2008, Kim S.M., 2014, Bruchet B., 2015, Fernández O., 2015, Regina M.P., 2015).

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Изучить эпидемиологические характеристики ИВДЗ в популяции г. Ростова-на-Дону за период 2013-2019гг. с оценкой их динамики в подгруппе РС.
2. Охарактеризовать спектр и упорядочить клинические проявления различных форм ИВДЗ в популяции г. Ростова-на-Дону.
3. Оценить диагностическое и прогностическое значение 2 типа синтеза олигоклонального IgG в ранней диагностике ИВДЗ.
4. Выявить роль факторов, влияющих на течение и прогноз РС в популяции г. Ростова-на-Дону
5. На основании полученных данных разработать вариант классификации и диагностический алгоритм ИВДЗ для определения тактики ведения пациентов в амбулаторно-поликлинических условиях (кабинет РС).

Научная новизна

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

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

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

Методология и методы исследования

Методология исследования основана на теоретических и практических сведениях отечественной и зарубежной литературы.

Описательная эпидемиология. Исследование проводилось в г. Ростове-на-Дону с численностью населения 1 130 305 человек на 01.01.2019 г. Объектом исследования являлись пациенты с ИВДЗ, общей численностью 806 человек, из них 710 - с РС (в том числе 2 пациента с псевдотуморозной формой РС) и 96 пациентов с другими ИВДЗ (КИС - 52, РИС- 19, расстройства из спектра оптикомиелита - 6, в том числе ОМ – 3; ОРЭМ- 17). Так же на учете находится 2 пациента с индуцированно формой демиелинизации (1 с постлучевой и 1 с левамизол индуцированной), проживающие в г. Ростове-на-Дону на контрольный день 01.01.2019 г. Изучение проводилось методом сплошного статистического наблюдения в период с 2016 по 2018 гг. Источниками информации являлись:

1) поликлинические журналы учета пациентов с РС и выборочные данные учета пациентов с другими ИВДЗ, регистрация которых осуществляется врачами-неврологами при первичном выявлении заболевания в поликлиниках и поликлинических отделениях стационаров города Ростова-на-Дону. Учитывались данные из поликлинических отделений городских больниц (ГБ) № 1, 4, 6, 7, 8, 20; городских поликлиник (ГП) № 1,2, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 41, 42;

2) пациенты, находившиеся на стационарном лечение в неврологическом центре клиники ФГБОУ ВО РостГМУ и неврологических отделениях ГБ№1 им. Семашко;

3) пациенты, находящиеся под наблюдением в «ГЦРС», расположеннном на базе МБУЗ ГБ №7 г. Ростова-на-Дону.

На проведение исследований по всем главам данной работы получено одобрение локального независимого этического комитета ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Пациенты, осматриваемые автором, подписали информированное согласие на обработку персональных данных для проведения аналитического исследования по методу «случай-контроль».

Описательное эпидемиологическое исследование включало расчет на 100 тыс. населения: распространённости – число больных каждой формой ИВДЗ, проживающих на территории города Ростова-на-Дону, на фиксированный момент времени; заболеваемости – число новых достоверных случаев ИВДЗ, за фиксированный период времени (1 год); смертность – число умерших пациентов, с достоверным диагнозом ИВДЗ в календарном году.

Сравнительный анализ проспективной части исследования (2016-2018 гг.) проводился с данными эпидемиологических показателей РС г. Ростова-на-Дону проведенного в рамках Объединенного российского исследования эпидемиологии РС, с 2000 г. под руководством кафедры неврологии и нейрохирургии РГМУ на контрольный день 15.12.2006 г. (Гончарова З.А., 2013, Бойко А.Н., 2013).

Клинико-лабораторный анализ. Для анализа клинической картины были сформированы группы из 360 пациентов с РС (258 женщин и 102 мужчины) и 94 пациентов с другими ИВДЗ (70 женщин и 24 мужчины), отобранных выборочным методом с диагнозами, установленными в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями РС, критерии McDonalda 2010, 2017гг. (Polman C.H., 2010, Thompson A.J., 2018), критерии оптикомиелита и оптикомиелит ассоциированных расстройств (Wingerchuk D.M., 2015), ОРЭМ по критериям острого диссеминированного энцефаломиелита (Koelman D.L., 2016) и индуцированные формы ИВДЗ, т.к. воздействующий фактор является триггером, а процесс демиелинизации происходит по схожим с другими демиелинизирующими заболеваниями механизмам (Бардычев М.С., 2002, Limoli C.L., 2006).

Необходимый для проведения исследования объём выборки пациентов с достоверным диагнозом РС составил 343 человека (надёжность – 99%, средняя допустимая ошибка выборки – 0,05), пациенты с другими нозологическими формами из группы ИВДЗ включены в исследование в полном объеме выборки.

Использованы следующие шкалы: тяжесть неврологического дефицита определялись при помощи расширенной шкалы оценки степени инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) и по упрощенной шкале степени инвалидизации DSS (Disability Status Scale), по семи функциональным системам, для каждой из

которых используется шкала состояния функциональных систем (Functional System Score) (Kurtzke J.F., 1983).

Положения, выносимые на защиту

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

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

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

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

Степень достоверности и апробация результатов

О достоверности результатов исследования свидетельствуют достаточный объём выборки, адекватные методы статистической обработки результатов с использованием пакета лицензионных программ Statistica 13.0 (корреляционный анализ проводился при помощи коэффициентов χ^2 -Пирсона, Спирамана и точечного биссериального коэффициента) и проекта машинного обучения BigML.

Результаты исследования были доложены на Всероссийской научно-практической конференции: «Демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы. Редкие и атипичные формы», г. Ярославль, 24-25 мая

2017, III Российском конгрессе с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания» (Конгресса РОКИРС/RUCTRIMS), г. Екатеринбург, 14-16 сентября 2018, Всероссийской научно-практической конференции: «Актуальные вопросы исследований и лечения рассеянного склероза», г. Санкт-Петербург, 17-18 мая 2018, Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы исследований и лечения рассеянного склероза», г. Санкт-Петербург (онлайн), 4 - 5 октября 2019, 8th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS 2020) october 16-19, 2020, virtual Congress, Межрегиональная научно-практическая онлайн-конференция с международным участием «Автоиммунные заболевания нервной системы – актуальные вопросы диагностики и лечения», приуроченная к 90-летию Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону, 13-14 ноября 2020, Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы исследований и лечения рассеянного склероза», г. Санкт-Петербург (онлайн), 27 - 28 ноября 2020.

Научные публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них: 4 – статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ.

Внедрение результатов исследования в практику

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

Личный вклад автора

Автором выполнена формулировка темы исследования, определение содержания работы, постановка целей и задач исследования, возможность их решения в пределах проводимого исследования, составление плана диссертации, определением оптимальных методик комплексного клинико-эпидемиологического исследования. Создан электронный регистр пациентов с ИВДЗ, включающий внесение дополнений в существующий регистр пациентов с РС и создание регистра пациентов с другими нозологическими формами из группы ИВДЗ в г. Ростове-на-Дону. База данных включает сведения об основном заболевании (возраст дебюта, количество и частота обострений, их клинические и нейровизуализационные характеристики, показатели ликворологического обследования и других значимых диагностических мероприятий), а также анамнестические факторы, которые по данным литературы значимо влияют на течение заболевания. Проведён математико-статистический анализ полученных результатов. Из 803 пациентов, включенных в регистр ИВДЗ, 84,2% (676 человека) было осмотрено автором лично, пациенты с неврологическим дефицитом по шкале EDSS 7,0—9,0 балла — на дому. Личное участие автора подтверждено актами проверки первичной документации и актами внедрения.

Объём и структура диссертации

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

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА СТРУКТУРУ, ЭПИДЕМИОЛОГИЮ, КЛИНИКУ, ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦНС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современный взгляд на определение и эпидемиологию идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС

Идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы – большая и неоднородная группа заболеваний, объединенная аутоиммунно опосредованной демиелинизацией без однозначно установленной этиологической причины, развивающейся у генетически предрасположенных лиц под воздействием триггерных факторов.

Процесс демиелинизации можно рассматривать как универсальную реакцию нервной ткани на повреждающий агент (воспалительного, аллергического, дисметаболического, генетического, ишемического, токсического и другого характера), который может наблюдаться при различных патологических состояниях.

Эпидемиология ИВДЗ недостаточно изучена, анализу подвергались обширные исследования показателей РС по всему миру, т.к. он является самым распространенным, проведено несколько исследований, посвящённых оптикомиелиту, единичные исследования ОРЭМ, более редкие формы описывались как спорадические формы и учету не подвергались. Эпидемиология РС включает два раздела: описательную, изучающую распространенность, заболеваемость, смертность при РС, и аналитическую, анализирующие факторы риска развития заболевания, в этот раздел также входят генетическая эпидемиология и эколого-эпидемиологические исследования. Основным эпидемиологическим показателем, описывающим частоту встречаемости или риск возникновения заболевания в исследуемой популяции, считается распространённость – общее число больных, страдающих данным заболеванием в определённый момент времени, рассчитываемый обычно на 100

000 населения. На превалентность влияют показатели заболеваемости и смертности, а также миграционные процессы. Заболеваемость представляет собой число вновь выявленных случаев заболевания за фиксированный отрезок времени, так же рассчитанный на 100 000 населения. Оценка заболеваемости за 1 год не отражает реальных значений, т.к. за короткий период времени однозначная постановка диагноза РС без подтверждённой диссеминации во времени представляет большую сложность.

РС относится к заболеваниям с различной распространённостью, обусловленной географическими и этническими характеристиками населения конкретного ареала обитания, имея минимальный риск заболевания в экваториальных областях земли и увеличиваясь при приближении к северным регионам. В последние годы некоторые исследования отмечают стирание географического градиента распространённости РС (Wiese D., 2017). Пик интереса к описательной эпидемиологии РС отмечался в 80-е и 90-е гг. XX века, чему посвящено множество работ по всему миру (Kurtzke J.F., 1975, Kurtzke J.F., 1987, Kurtzke J.F., 1988, Lauer K., 1994, Compston D.A.S, 1997, Riise T., 1997, Fox C.M., 2004, Kobell G., 2005, Hirst C., 2009). Некоторый спад активности в изучении эпидемиологии РС отмечается в последние годы, но наш опыт, выявивший значительный рост распространенности РС в популяции города Ростова-на-Дону говорит о необходимости анализа эпидемиологических показателей в динамике и дальнейшего изучения причин их изменений.

Эпидемиологические показатели Европы и Северной Америки отражают сохранение лидерских тенденций у этих стран. Максимальная мировая превалентность выявлена в Канаде - 240:100 000 (2000-2001 гг.), 291:100 000 (2013 г.), Северной Ирландии - 200,5: 100 000 (1996 г.), в Шотландии - от 203 до 219: 100 000 (1998 г.). В странах Центральной Европы показатели распространенности ниже, например в Швейцарии - 110:100 000 (1986 г.), Австрии - 98,5: 100 000 (конец 1990-х гг), Венгрии - 62-65:100 000 человек (конец 1990-х гг.). Тенденциям общемирового роста заболеваемости соответствуют данные, полученным в результате исследований в Дании от 58,8 (1950 г.) до 154,5: 100 000 (2005 г.) и Норвегии - 19,3 (1980 г.) до

182,4: 100 000 (2010 г.). Некоторые исследования свидетельствуют о росте распространении РС в северной Финляндии с 1992 по 2007 год до 103: 100 000, а в некоторых регионах Норвегии с 0,7:100 000 в 1970-1974 годах до 10,1:100 000 в 2005-2009 годах. В Баварии распространенность возросла с 171 на 100 000 в 2006 году до 277:100 000 в 2015 году (Daltrozzo T., 2018). Минимальна (нулевая) распространенность в мире отмечается в некоторых странах Африки (Камерун, Гана, Зимбабве и др.) и Азии (Индонезия) (Multiple Sclerosis International Federation, UK, 2013) (Рисунок 1).

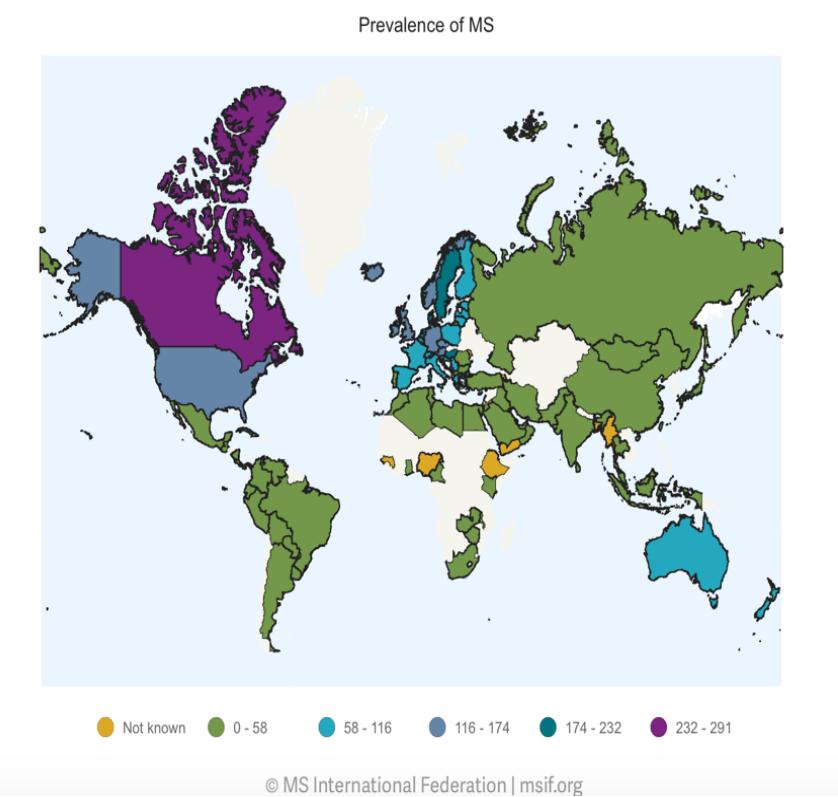


Рисунок 1 – Показатели распространенности рассеянного склероза в мире (Multiple Sclerosis International Federation, UK, 2013)

Самое крупное эпидемиологическое исследование РС в России проводилось в рамках объединенного российского исследования эпидемиологии РС, с 2000 г. под руководством кафедры неврологии и нейрохирургии РГМУ на контрольный день 15.12.2006 г. (Бойко А.Н., 2013).

Самые высокие показатели распространенности в России регистрируются в северных, северо-западных и западных районах — в Санкт-Петербурге, Псковской области — до 55 случаев на 100 000 населения, Москве — 40,8, Орле — 64,8 (Гусев Е.И., 2002, Столяров И.Д., 2008, Гусев Е.И., 2011). По результатам проведенного исследования некоторые регионы России к 2000 году демонстрировали рост распространенности: в Ярославле (с 3,1: 100 000 в 1994 г. до 42,6 на 100 000 населения в 2000 г.), в Новосибирске (с 29,2 в 1983 г. до 59,9 на 100 000 населения в 2000г., 54,4 на 100 тыс. населения в 2002г.) (Малкова А.Н., 2005, Бойко А.Н., 2011).

Сравнительный анализ эпидемиологических показателей Ростовской области и Республики Башкортостан выявил значительное увеличение абсолютного числа больных и рост распространенности РС в обоих регионах. В Ростовской области с 1974 по 2011 г. число пациентов увеличилось с 464 до 1275, а показатель распространенности — с 11,8 до 29,8 на 100 000 населения (Мартиросян В.В., 1976). В Республике Башкортостан с 1982 по 2011 г. показатель распространенности вырос с 29,0 до 38,0 на 100 000 населения (Бахтиярова К.З., 2014).

На сегодняшний день регионы России и в том числе г. Ростов-на-Дону относятся к зоне умеренного риска РС (Гончарова З.А., 2013), учитывая поправки, принятые в 2013г., со значением распространенности 25-70:100 000 (Goodin D.S., 2014), по мнению других авторов зона умеренного риска описывается границами 20-59:100 000 (Бойко А.Н., 2011).

Заболеваемость РС в мире так же варьируется от нулевых показателей в некоторых странах Южной Америки (Гватемала, Боливия) и Африки, до максимальных в странах Северной Америки (Канада 13 на 100 тыс. населения) и Европы (Сан-Марино 15 на 100 тыс. населения) (Multiple Sclerosis International Federation, UK, 2013) (Рисунок 2).

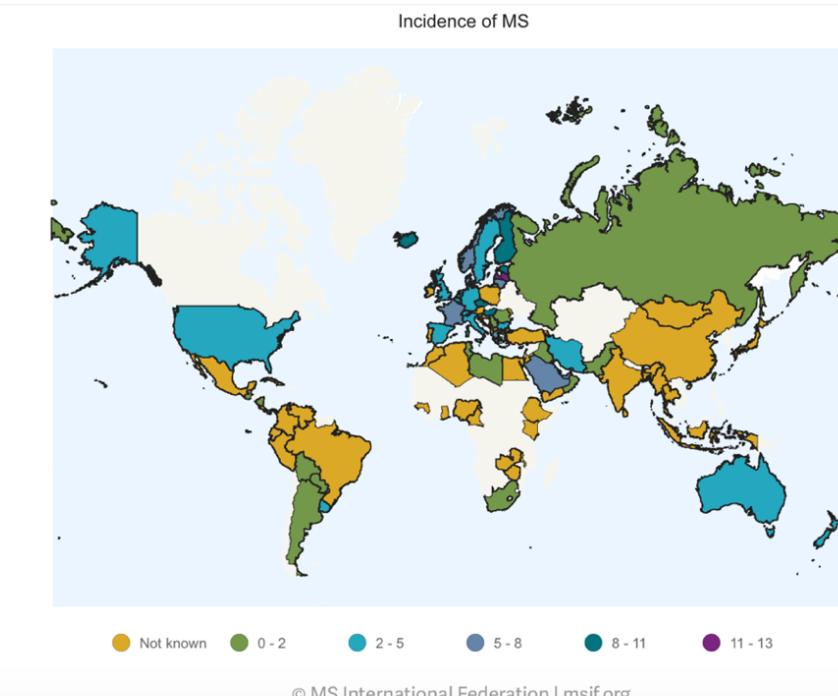


Рисунок 2 – Показатели заболеваемости рассеянного склероза в мире (Multiple Sclerosis International Federation, UK, 2013)

С учетом близких климатических характеристик и наличия большого числа этнических групп особый интерес представляет описание распространенности и заболеваемости в регионах Юга России. Так, распространенность в Волгоградской области составила 31,9: 100 000 (Докучаева Н.Н., 2006), Краснодарском крае - 18,95: 100 000 (Стрельникова О.В., 2014), Республике Адыгея - 12,9: 100 000 (Гусев Е.И., 2002), Ростовской области - 29,8: 100 000 (Гончарова З.А., 2013), Чеченской республике - 9,1: 100 000 (Ахмадов Т.З., 2012), Республике Дагестан - 19,9: 100 000 (Магомедов М.М., 2009), Республике Ингушетия - 13,0: 100 000 (Гончарова З.А., 2017), Республике Кабардино-Балкария от 13,7 до 19,8 на 100 000 (Зихова А.Р., 2013), РСО-Алании - 15,7: 100 000 (Гусев Е.И., 2002), Ставропольском крае от 20 до 32,8 на 100 000 (Прохорский А. М., 1992), КЧР - 16,9: 100 000 (Ибрагимова Х. У., 2017). Видно, что имеет место значительная вариабельность показателя, которая требует объяснения с позиций эндо- и экзогенных факторов риска. В среднем показатель заболеваемости в России 2 на 100 тыс., в тоже время в Волгоградской области она значительно выше - 9,8: 100 000 (Докучаева Н.Н., 2006). Эпидемиологические особенности РС на Юге России проиллюстрированы в сводной таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная эпидемиология рассеянного склероза на Юге России

Регион	Распространенность (на 100 тыс.нас.)	Заболеваемость (на 100 тыс.нас.)	Авторы
ЮФО			
Астраханская область	н.д.	н.д.	
Волгоградская область	31,9	9,8	Докучаева Н.Н., 2006
Краснодарский край Горячий Ключ	18,95 29,6	2,8	Стрельни- кова О.В., 2014
Республика Адыгея	12,9	н.д.	Гусев Е.И., 2002
Республика Калмыкия.	н.д.	н.д.	
Ростовская область Ростов-на-Дону	29,8 62,6	0,7 2,5	Гончарова З.А., 2013 Гончарова З.А., 2018
СКФО			
Чеченская республика	9,1 н.д.	н.д. 5,9	Ахмадов Т.З., 2012 Пажигова З.Б., 2018
Республика Дагестан	19,9	1,4	Магомедов М.М., 2009
Республика Ингушетия Назрань	13 31,2	1,8	Гончарова З.А., 2017
Республика Кабардино- Балкария	13,7- 19,8	0,2-1,7	Зихова А.Р., 2013
РСО-Алания	15,7	н.д.	Гусев Е.И., 2002
Ставропольский край	20-32,8	н.д.	Прохорский А.М., 1992
КЧР	16,9	н.д.	Ибрагимова Х. У., 2017

Смертность от РС в среднем составляет 2 случая на 100 000 населения в год. В 50% случаев причиной смерти при РС являются такие осложнения, как пневмонии и инфекции мочевыводящих путей (уросепсис); средний возраст умерших больных составляет 51,0 год.

Смертность от осложнений РС в Москве составляет 1,1 на 100 000 населения в год. Среди больных РС в возрасте старше 60 лет основные причины смерти не отличаются от общей популяции: злокачественные образования, инсульты и инфаркты миокарда (Е.И. Гусев, 1997).

В эпидемиологии других форм ИВДЗ можно отметить недостаток данных, что вероятно вызвано редкостью этих нозологических форм.

Описательная эпидемиология оптикомиелита Девика включает распространенность, максимальные показатели которой выявлены в Эстонской Республике – 7 на 100 000, в Дании, Парагвае и Южной Африке – 5:100 000, минимальные, отсутствие заболевания, в Австралии, Гане, Кувейте, Ираке, Ливии (рисунок 3).

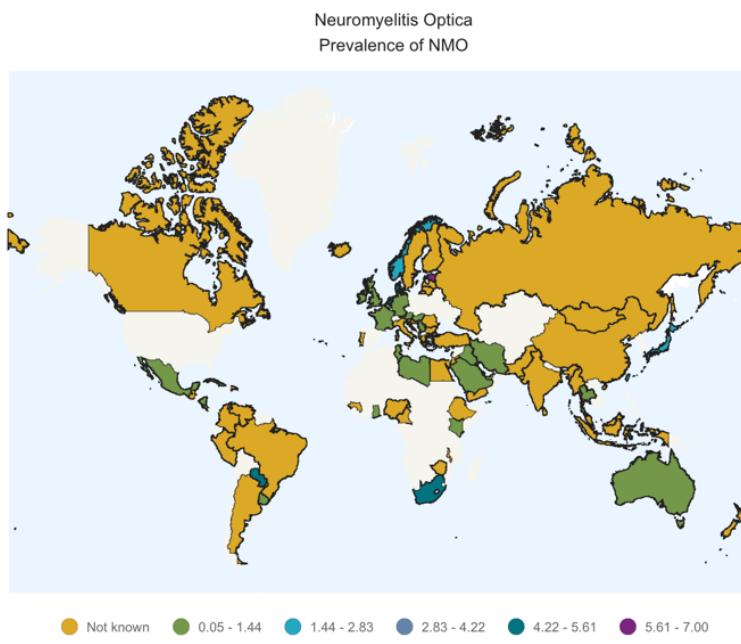


Рисунок 3 – Показатели распространенности оптикомиелита в мире (Multiple Sclerosis International Federation, UK, 2013)

Максимальная заболеваемость выявлена в Бахрейн – 2 на 100 000, в Парагвае и Южной Африке 1:100 000, в Ираке и Никарагуа отмечена нулевая морбидность (Рисунок 4).

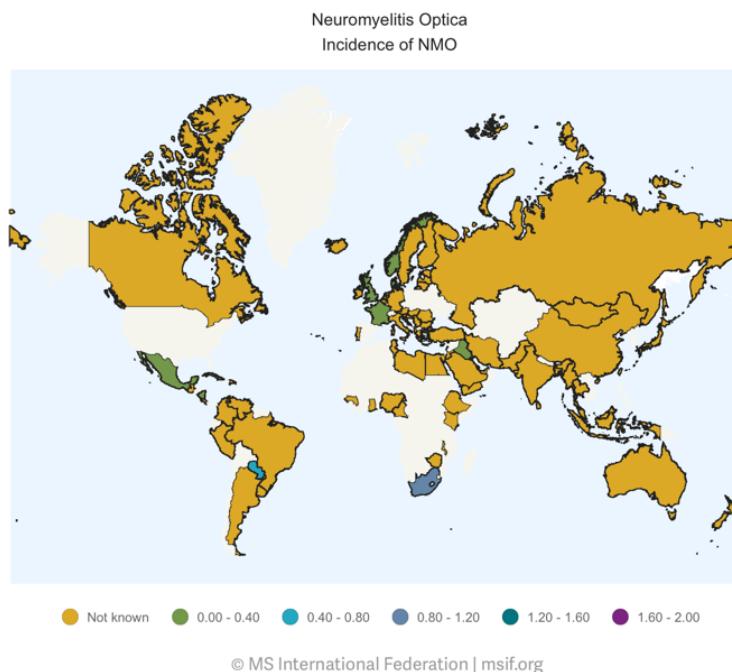


Рисунок 4 – Показатели заболеваемости оптикомиелита в мире (Multiple Sclerosis International Federation, UK, 2013)

Эпидемиология демографических исследований ОРЭМ показывают, что заболеваемость в среднем в мире составляет 0,3-0,6 на 100 000 в год. (Torisu H., 2010, Xiong C.H., 2014). Общенациональные исследования в Германии, Канаде и Великобритании сообщают о случаях 0,1– 0,3 на 100 000 детей в год (Pohl D., 2007, Banwell B., 2009, Absoud M., 2013). Средний возраст дебюта ОРЭМ составляет 5-8 лет, с преобладанием у мужчин (Tenembaum S., 2002, Pohl D., 2007).

Многие годы уделялось внимание аналитической эпидемиологии и поискам предикторов развития РС, как эндогенных (наследственных), так и экзогенных (различных факторов внешней среды), в последние годы так же говорят о факторах, способных повлиять на активность и скорость прогрессирования РС (Смагина И.В., 2011, 2013).

Ранее РС считался заболеванием белой расы и часто связывался с социальным статусом пациента. Это нашло свое подтверждение в исследовании, целью которого был анализ заболеваемости у пациентов с различным социоэкономическим статусом. Оказалось, что распространенность РС на 100 тыс. населения в группе с высоким статусом была 135,9; со средним — 106,5; с низким — 92,5. Особенно

интересным исследователям показалась вариабельность скорости достижения тяжёлой степени инвалидизации (по расширенной шкале инвалидизации — Expanded Disability Status Scale 6 баллов) в различных группах: высокого социоэкономического статуса 23 года, в группе среднего 18,5 года; низкого 18,1 года (Moore P., 2013). В противоположность северной Европе в Австралии отмечалось доброкачественное течение РС на протяжении 35 лет. После 10 лет болезни 50% пациентов имели баллы EDSS, не превышающие 3,5. Через 25 лет низкую степень инвалидизации имели только 15,7% больных, а через 35 лет — 3,8% (Pedrini M.J., 2013)

Предиктором развития и главным молекулярным методом диагностики РС является титр олигоклональных антител в цереброспинальный жидкости, которые, например, у пациентов северной Европы выявляются в 95% наблюдений, в Турции — в 81%, на Дальнем Востоке — в 35–45%. При этом семейные формы РС обладают положительным анализом на олигоклональные антитела в 3 раза реже, чем спорадические случаи, причина чего на сегодняшний день не ясна. (Ozakbas S., 2013). Так же обращает на себя внимание агрессивность течения и скорость достижения инвалидизации EDSS 6 и более баллов у пациентов в зонах низкой распространенности РС. Рассеянный склероз у афроамериканцев протекает более агрессивно с значительно более выраженным изменениями в клинической картине, острота зрения у них страдает сильнее, чем у пациентов европеоидной расы, с сохранением этой тенденции на методах нейровизуализации и при исследовании маркеров заболевания (Kimbrough D.J., 2012). В Японии, например, пациенты менее инвалидированы, чем в Англии, при сохранении одинаковых принципов терапии в обеих странах, что заставляет задуматься о генетических и средовых факторах (Piccolo L., 2015).

Обращает на себя внимание развитие отношения к курению, ранее оно считалось одним из наиболее доказанных факторов риска развития РС, так же оно способствует ускорению прогрессирования заболевания и на сегодняшний день некоторые авторы сохраняют эту точку зрения (Shirani A., 2010, Hedström A.K., 2013). Дальнейшие исследования показали отсутствие достоверно значимых различий в

скорости инвалидизации у курильщиков и не курильщиков, при этом что курильщики заболевали РС в более позднем возрасте, что связали с иммуносупрессивным действием никотина (Samdés R., 2013). Алкоголь, на употреблении которого ранее не делалось значимых акцентов по последним исследованиям выявил дозозависимый эффект между риском развития РС и потреблением алкоголя, без значимости вида напитка (Hedström A.K., 2014).

Впервые о возможной инфекционной теории РС заговорили после открытых в 1947 году М.С. Маргулисом и сотрудниками (Маргулис М.С., 1947) 5 штаммов вируса острого энцефаломиелита человека. В дальнейшее в качестве предикторов РС предполагалась роль вирусов герпеса, паротита, полиомиелита, бешенства, аденовирусов, парамиксовирусов, вируса кори и др. (Зинченко А.П., 1965, Зинченко А.П., 1973, Cook S.D., 1980, Gronning M., 1993, Kurtzke J.F., 1993, Cook S.D., 1996, Granieri E., 2001, Haahr S., 2006). Высказанные предположения основывались на выявляемых в ликворе и сыворотке крови у пациентов с РС повышенных титров антител к некоторым вирусам (Borst M., 1938, Гусев Е.И., 2004).

Установленная связь мононуклеоза и риска развития РС говорила о возможной роли вируса Эбштейн-Барр в патогенезе заболевания (Rasmussen H.B., 2000). Ликворологическое исследование так же подтвердило повышение титра антител к этому вирусу, а дальнейшие исследования выявили гомологичность двух вирусных пептидов и основных белков миелина. Выдвигалось предположение о связи РС и вируса собачьего бешенства, так же основанное на выявлении повышенных титров антител к вирусу в крови и ликворе, а также выявленная связь морбидности РС и контакта с собаками (Borst M., 1938, Ковальская В.В., 1974).

Обсуждались гипотезы о возможной связи заражения детскими инфекциями в различном возрасте и риском развития РС, не подтвердившиеся в дальнейших исследованиях (Зинченко А.П., 1963, Gronning M., 1993, Lauer K., 1994, Riise T., 1997, Завалишин И. А., 2000, Гусев Е.И., 2004, Haahr S., 2006, Pugliatti M., 2006, Смагина И.В., 2013). Предположение о возможной иммуномодуляции вследствие проведения профилактических вакцинаций и связи с РС так же не нашли подтверж-

ждения (Kira J., 2003). В последние годы установлено, что вирусные инфекции обладают иммуномодулирующим действием и могут вызывать срыв толерантности к антигенам миелина, а также непосредственно вызывать цитолитическое действие (Paty D.W., 1997 Гончарова З.А., 2015).

Несмотря на проведенные исследования самыми изучаемыми факторами этиопатогенеза РС являются вирус Эпштейн–Барр и изменение содержания витамина D. Есть мнение, что витамин D влияет на иммунный ответ на вирус, а в дальнейшем эти факторы оказывают синергический эффект, усиливая действия друг друга и повышая риск развития РС (Lossius A., 2013). Известно, что в крови и ЦСЖ больных РС обнаруживается значительно больше В-клеток, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр, чем при других воспалительных и не воспалительных заболеваниях ЦНС (Maurer M., 2014). Для легких форм течения рецидивирующе-ремиттирующего РС низкий уровень витамина D является маркером возможного развития обострения и его тяжести, на основании чего было предложено ввести витамин D в стандарт лечения РС (Ascherio A., 2014).

Новой тенденцией в изучении предикторов РС является поиск известных или ранее не установленных ретровирусных агентов или микст инфекций, состоящих из двух и более вирусов, в симбиозе которых один (экзогенный) запускает патогенетический каскад с участием второго (эндогенного) (Rasmussen H.B., 2000).

Рассматривалась связь бактериальных инфекций, таких как стрептококковая и стафилококковая, и заболеваемости РС, в результате чего не выявлено достоверной связи, но установлена возможность их модулирующего влияния на иммунный ответ (Homsy J., 1986, Смирнова Н.Ф., 2014). В последние годы рассматривается возможность роли инфицированности *Helicobacter pylori* риск развития РС, возможно инфицирование в раннем возрасте позволяет правильно формировать механизмы имменного ответа и в некоторой степени защищает от аллергических и аутоиммунных заболеваний в будущем (Pedrini M.J., 2013).

К интересным исследованиям последних лет можно отнести риск развития РС у лиц с избыточной массой тела в детском возрасте. При этом адипокины, про-

дуцируемые жировой тканью являются как гормонами, так и предикторами микровоспаления жировой ткани. Дети, у которых на этапе диагностики клинически изолированного синдрома выявляли высокое содержание адипонектина в крови чаще переходили в группу пациентов с достоверным РС (Poliquin-Lasnier L., 2013).

Экзогенная теория развития РС помимо инфекционных уделяет большое внимание алиментарным факторам, предполагается что некоторые компоненты пищи (глютен, лактоза и др.) могут как самостоятельно оказывать иммунопотенцирующее действие, так и опосредованно, влияя на активность ферментов (Tshabitscher J., 1962, Lauer K., 1994, Riise T., 1997). Выдвинуты предположения о возможном влиянии дефицита микроэлементов почвы, таких как кобальта, меди, йода в дерново-подзолистых почвах и торфяниках могут служить предиктором РС, а недостаток меди и марганца могут способствовать снижению иммунотолерантности. (Вернадский В.И., 1935, Геология СССР, 1970, Ковальская В.В., 1974, Мартиросян В.В., 1974, 1976, Алаев Б. А., 1985, Irvine D.G., 1989, Борисова Н.А., 1992, Фролов А.В., 1998, Закруткин В.Е., 2000, Сусликов В.Л., 2000, Шишкина Д.И., 2000, Гаврилова Т.В., 2006, Кудрин А.В., 2006, Бахтиярова К.З., 2007, Смагина И.В., 2013).

Территориальное разделение земного шара на зоны с различным риском развития РС возможно обусловлено как раз особенностями почв и различным процентным содержанием в них подвижных форм микроэлементов (меди, цинка, кобальта, марганца, молибдена), а известное влияние металлолигандного гомеостаза на некоторые патологические процессы в ЦНС дополнительно подтверждает эту теорию и необходимость коррекции микроэлементного дефицита в терапии РС (Райцис В.С., 1981, Мельникова А. В., 2007, Anthony M., 1995, Goyer R.A., 1995, Мельникова А. В., 2007).

Доказательная связь обнаружена между хроническим психоэмоциональным стрессом у пациентов с личностными особенностями и определенным типом нервной системы, что вероятно генетически опосредовано, и морбидностью РС, что позволяет считать его фактором риска (Warren S., 1982, Mohr D.S., 2000). Досто-

верно известное влияние повреждения гематоэнцефалического барьера в патогенезе демиелинизирующих заболеваний позволило предположить влияние травм головы на развитие заболевания, но корреляционная связь выявлялась не во всех исследованиях (Минурова А.Р., 2007, Смагина И.В., 2011).

В последние годы все больше внимания уделяется влиянию эндогенных (генетических) факторов на риск развития РС. Первые исследования проводились на выявленных семейных случаях РС, частота которых в среднем составляет 5%, и включали простейшие методы медико-генетического исследования, в первую очередь генеалогический (Гусев Е.И., 2004, Гончарова З.А., 2009, Шмидт Т.Е., 2010). Попытки найти “главный” ген РС не увенчались успехом и была сформирована теория полигенности заболевания, где основную роль играет наличие DR2 гаплотипа HLA класса II комплекса гистосовместимости, картируемого на 6 хромосоме (Бойко А.Н, 1995, Карнаух Л.В., 1995, Гусев Е.И., 2004, Фаворова О.О., 2010, Смагина И.В., 2011, Moore P., 2013).

Нельзя забывать, что у 5–10% пациентов отмечается т.н. “агрессивный” вариант течения РС, характеризующийся частыми и тяжелыми обострениями. Данный тип течения чаще отмечается у мужчин, предпочтительно трудоспособного возраста, быстро приводящий к инвалидизации и не реагирующий в достаточно степени на имеющуюся иммунокорректирующую терапию, что так же требуют более подробного изучения (Бисага Г.Н., 2015).

В группе пациентов с РС риск суицида выше, чем в среднем в популяции, при этом молодые мужчины с ВАРС более подвержены этому, особенно в первые годы болезни (Leray E., 2013).

1.2 Представления о вариантах классификации идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний

Демиелинизирующие заболевания можно разделить на две большие группы, в соответствии с классификацией А.П. Хохловой, Ю.А. Савченко (Хохлов А.П.,

1990): миelinопатии – наследственные болезни, обусловленные генетически детерминированными дефектами закладки и развития миelinовых структур; и миelinокластии – при этом, под действием определенного повреждающего агента (вируса или другого патогена) происходит поражение правильно сформированного миелина с запуском комплекса иммунопатологических и патохимических реакций. В группе миelinокластий можно выделить три подгруппы, заболевания в которых объединены по этиопатогенетическим признакам: воспалительные, заболевания с метаболической демиелинизацией, заболевания с ишемической и постоксической демиелинизацией. В состав миelinопатий входят: наследственные болезни с нарушением обмена липидов, муколипидозы, болезни, обусловленные нарушением обмена аминокислот, наследственные дегенеративные заболевания экстрапирамидной системы, пероксисомные болезни, митохондриальные болезни.

В группе миelinокластий на основании патогенеза выделяется самая обширная группа - воспалительные демиелинизирующие заболевания, среди которых основная доля приходится на заболевания с неустановленным этиологическим фактором, т.е. идиопатические. В развитии ИВДЗ главную патогенетическую роль играют аутоиммунные процессы, например, при рассеянном склерозе, обусловленные активацией Т-лимфоцитарного звена иммунитета и индуцируются антигенными структурами ЦНС.

Вся группа ИВДЗ относится к полиэтиологическим, их развитие обусловлено как наследственной предрасположенностью, так и влиянием различных факторов внешней среды. Помимо этиопатогенетической общности эти заболевания объединяет схожесть клинической и радиологической картины, что сильно затрудняет дифференциальную диагностику ИВДЗ ЦНС на ранних этапах, а учитывая высокую стоимость специфической терапии, показанной для пациентов с верифицированным диагнозом РС и в некоторых случаях ее негативное влияние на течение оптикомиелита и заболеваний СОМАР необходимо в первую очередь обозначить круг дифференцируемых заболеваний, а в дальнейшем сформировать диагностические алгоритмы, позволяющие минимизировать временные затраты на первичную диагностику (Журавлев М.Н., 2007, Warabi Y., 2007).

Демиелинизирующий процесс чаще всего носит диффузный характер и распределен по всему объему белого вещества головного и спинного мозга, иногда с преимущественными вариантами локализации, возможны и очаговые варианты, например, псевдотуморозный РС.

На сегодняшний день нет общепринятой классификации демиелинизирующих заболеваний. Многие формы встречаются очень редко, некоторые можно отнести к орфанным, с большой долей заболеваний без однозначно установленной этиологии. Согласно классификации Д.А. Марковой и А.Л. Леоновича (Маркова Д.А., 1976) ДЗ подразделяют на острые, подострые и хронические формы. К острым формам ими отнесены: первичный рассеянный энцефаломиелит, вторичные паразиотические (коревые, скарлатинозные и др.) и поствакцинальные (антирабические, оспенные и др.) энцефаломиелиты. К подострым и хроническим формам: рассеянный склероз, прогрессирующие лейкоэнцефалиты (болезнь Шильдера, подострый склерозирующий лейкоэнцефалит Ван-Богарта), а также лейкодистрофии, диффузный склероз и недифференцированные формы.

Далее мы будем рассматривать только ДЗ ЦНС.

В 2006г. иностранные авторы классифицировали ДЗ ЦНС в зависимости от их патогенеза на несколько категорий (Love S., 2006):

1. Демиелинизации вследствие воспалительных процессов,
2. Вирусные демиелинизации,
3. Очаги демиелинизации, вызванные метаболическими нарушениями,
4. Гипоксически–ишемические формы демиелинизации
5. Демиелинизации, вызванные очаговой компрессией.

К воспалительным демиелинизациям относили: РС, который в свою очередь подразделялся на: классический, острый, оптикомиелит Девика и концентрический склероз, ОРЭМ и острый геморрагический лейкоэнцефалит.

Вирусные демиелинизации включали: прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию (рарова-вирус и jc-вирус), ВИЧ-инфекцию, подострый склерозирующий панэнцефалит (вирус Кори), среди редких вариантов выделялся вирус

ветряной оспы, вызывавший мультифокальные очаги в белом веществе, частично демиелинизирующие, у пациентов со СПИДом (Шмидт, Т.Е., 2014).

В группу приобретенных метаболических демиелинизаций входили: центральный и экстрапонтический миелинолиз, болезнь Маркиафавы–Биньями.

К гипоксически–ишемической демиелинизации относили: цереброваскулярные заболевания, лакунарный инфаркт мозга, гипоксии мозга из-за остановки сердца, асфиксии или угнетения кардиореспираторной функции, воздействия угарного газа, митохондриальные токсины, такие как цианид и сероводород, митохондриальные болезни Лебера.

Наиболее приближенной к пониманию природы процесса демиелинизации, на наш взгляд, является классификация, предложенная международной педиатрической группой по изучению РС в 2007г. Структура ВДЗ ЦНС была определена, как: РС, КИС, ОРЭМ, ОН и оптикомиелит Девика (Ashraf M., 2013).

ИВДЗ иногда называли пограничными формами РС (Fontaine B., 2001), а иногда их считали различными заболеваниями (Wingerchuk D.M., 2004, Poser C.M., 2007) по мнению других форма отличаются только степенью хронизации, тяжести и клинического течения (Weinshenker B., 1998, Hartung H.P., 2001).

В последние годы ДЗ классифицируют на миелинокластии и лейкодистрофии. В первой группе нормальный и здоровый миелин разрушен токсичными, химическими или аутоиммунными вещества. Во второй группе, происходит разрушение патологического миелина, что, по сути, соответствует миелинокластиям (Fernández O., 2015).

К ИВДЗ согласно справочнику формулировки диагноза, сформированному на основе существующей МКБ 10, на сегодня в России относятся: РС, диффузный склероз, оптикомиелит, острый поперечный миелит и др. (Шток В.Н., 2006).

До 90% ИВДЗ занимает РС, изучением которого занимается множество исследовательских групп по всему миру и в России, что дало возможность сформировать критерии, рекомендованные Международной экспертной группой (2001), известные также как критерии МакДональда, уточненные в 2005г., 2010г. и 2017г.

используемые и на сегодняшний день, и выделило группу более редких заболеваний, не удовлетворяющих этим критериям (Тотолян Н.А., 2004).

Оставшимся 10% идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний уделялось гораздо меньше внимания. Оптиконевромиелит, концентрический склероз Бало, диффузный склероз Шильдера рассматриваются многими современными учеными как варианты РС, но при этом в Международной Классификации Болезней (МКБ 10), представлены как отдельные нозологические единицы. Острый рассеянный энцефаломиелит в МКБ 10 отражен в группе воспалительных заболеваний ЦНС (G.04), но при этом клинически похож на дебют РС. Такие состояния как неврит зрительного нерва или поперечный миелит, могут встречаться как изолированные синдромы или в рамках других ИВДЗ.

Следующим внимание исследователе привлек оптикомиелит или болезнь Девика. Выявление антител к аквапорину-4 дало возможность сформулировать первые диагностические критерии оптикомиелита в 2006 г., современные диагностические критерии ОМ Девика сформулированы D. Wingerchuk, что в свою очередь позволило выделить отдельную группу заболеванийне соответствующих критериям диагностики ОМ, был предложен термин “спектр оптикомиелит-ассоциированных расстройств” (Wingerchuk D.M., 2006, 2007, 2015). Диагностические критерии этой группы заболеваний были впервые предложены в 2015 г.

В современной иностранной литературе среди ИВДЗ различные исследователи выделяют различные формы, при попытке их объединения в одну классификацию можно получить следующий вариант:

1. Острые ИВДЗ с энцефалопатией (Wingerchuk D.W., 2008):

- псевдотуморозные-острые и монофазные формы ИВДЗ с обширными очаговыми поражениями головного мозга на основе МРТ (не имеющие отношения к РС или ОМ);
- вариант Марбурга: острые и монофазные формы ИВДЗ, связанные с обширными многоочаговыми поражениями мозга на основе МРТ;

- концентрический склероз Бало - острое однофазное или рецидивирующее ИВДЗ, связанное с обширным концентрическим поражением головного мозга по данным МРТ.

2. Острый рассеянный энцефаломиелит (Wingerchuk D.W., 2008):

-monoфазный - острый эпизод, которому предшествует инфекция или вакцинация, характеризуется мультифокальными церебральными проявлениями сопровождается острыми воспалительными поражениями на МРТ;

- рецидивирующий – повторение симптомов ОРЭМ в течение 3 месяцев после начального эпизода без новых очагов по данным МРТ.

3. Клинически изолированный синдром (Miller D.H., 2008):

- monoфокальный (односторонний неврит зрительного нерва, межъядерная офтальмоплегия или другой изолированный стволовой синдром, миелопатия);
- мультифокальный.

4. РС, соответствующий критериям МакДональда, и его клинические варианты (рецидивирующее-ремитирующий и вторично прогрессирующий) (Polman C.H., 2011).

5. Оптикомиелит: monoфазные и рецидивирующие (Wingerchuk D.M., 2006).

6. Группа синдромов, ассоциированных с оптикомиелитом (Kira J., 2003, Wingerchuk D.M., 2006, 2007, Regina M.P., 2015).:

- monoфазный поперечный миелит;
- рецидивирующий поперечный миелит;
- поперечный миелит, связанный с поражением головного мозга (гипоталамуса, мозолистого тела или ствола мозга);
- поперечный миелит, не связанный с поражением головного мозга;
- двухсторонний или рецидивирующий оптический неврит;
- азиатский вариант РС;
- рецидивирующий поперечный миелит, не удовлетворяющий критериям оптикомиелита.

По мнению других авторов ИВДЗ включают широкий спектр нарушений центральной нервной системы, такие как: РС (ремиттирующий, вторично-прогрессирующий, первично-прогрессирующий и прогрессирующее-рецидивирующий), РС вариант Марбурга, концентрический склероз Бало, болезнь Шильдера и острый диссеминированный энцефаломиелит. Также выделяют моносимптомные варианты ИВДЗ: поперечный миелит, неврит зрительного нерва, поражение ствола головного мозга и мозжечка. К ИВДЗ с ограниченным топографическим распределением относится: оптикомиелит или болезнь Девика, рецидивирующий неврит зрительного нерва и поперечный миелит (Cañellas A.R., 2007).

Некоторые авторы в структуре ИВДЗ ЦНС выделяют рассеянный склероз (Polman CH., 2011), ОМ (Wingerchuk D.M., 2006, 2007), острый рассеянный энцефаломиелит (De Seze J., 2007), острый поперечный миелит (Transverse Myelitis Consortium Working Group, 2003) и неврит зрительного нерва (Shams P., 2009, Kim S.-M., 2014).

В последние годы с выделением иммуноглобулиновых G-сывороточных антител к гликопротеину миелинового олигодендроцита (MOG-IgG) стали говорить о МОГ-ассоциированных энцефаломиелитах. Ранее считалось, что антитела к MOG участвуют в патогенезе РС, в последующем исследования показали ассоциацию антител к полноразмерному, конформационно интактному белку MOG человека с невритом зрительного нерва (чаще рецидивирующими), миелитом и энцефалитом ствола мозга и острыми рассеянным энцефаломиелитом, а не с классическим РС (Mader S., 2011, Kitley J., 2012, Kitley J., 2014, Sato D.K., 2014, Jarius S., 2016, Pache F., 2016, Sepulveda M., 2016, Ramanathan S., 2016, Reindl M., 2017). Основываясь на данных, предполагающих различия в клинических и параклинических проявлениях, а также различные ответы на терапию в настоящее время считается, что MOG-IgG являются самостоятельным заболеванием, в отличие от классического РС и СОМАР, которые в настоящее время часто называют MOG-IgG-ассоциированным энцефаломиелитом (Zamvil S.S., 2015, Hohlfeld R., 2016, Reindl M., 2017).

На наш взгляд оптимальный вариант классификации ИВДЗ (Bruchet B., 2015) максимально полно отражающий весь спектр заболеваний, с возможностью ее оптимизации и включения т.н. индуцированных демиелинизаций (постлучевых и левамизол индуцированных и др.), т.к. их развитие возможно обусловлено иммунно-опосредованной демиелинизацией с признаками нарушения гематоэнцефалического барьера, что очень схоже с патогенезом других ИВДЗ с вероятной генетической предрасположенностью, при известном триггерном факторе внешней среды (Бардычев М.С., 2002, Limoli C.L., 2006), а так же МОГ-ассоциированных энцефаломиелитов:

1. Клинически изолированный синдром:

- оптический неврит,
- острый частичный миелит,
- другие клинически изолированные синдромы),
- синдром, имитирующий первично прогрессирующий РС (хроническая прогрессирующая воспалительная миелопатия),

2. Рассеянный склероз по критериям МакДональда 2010г.

- активный КИС,
- рецидивирующий-ремитирующий РС,
- вторично прогрессирующий РС, с обострениями и без,
- первично прогрессирующий РС, с обострениями и без,

3. Синдромы, ассоциированные с РС:

- радиологический изолированные синдромы (РИС),
- Марбургский вариант,
- болезнь Шильдера,

4. Заболевания из спектра оптикомиелита:

- Оптикомиелит или болезнь Девика,
- Сероположительный изолированный продольный миелит или оптический неврит,

5. Изолированные монофазные синдромы с клиническими проявлениями обычно непохожими на РС:

- ОРЭМ,
- острый геморрагический лейкоэнцефаломиелит (тип Херста),
- хронический энцефаломиелит,
- идиопатический поперечный миелит,

6. Другие рецидивирующие воспалительные заболевания непохожие на РС:

- хронический рецидивирующий воспалительный оптический неврит.

1.3 История развития взглядов на патогенез идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний

Идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы большая и неоднородная группа заболеваний, объединенная патоморфологией процесса – в их основе лежит демиелинизация, т.е. распад миелиновых оболочек. На сегодняшний день для ДЗ описаны следующие морфологические изменения различной степени выраженности: частичная или полная деструкция и потеря миелина, мононуклеарные инфильтраты (лимфоцитами и макрофагами), в том числе массивные, которые располагаются преимущественно вокруг венул и капилляров. В участках демиелинизации могут обнаруживаться липофаги или пенистые макрофаги, содержащие продукты деструкции миелина, пролиферация и гипертрофия астроцитов, которые располагаются среди липофагов. Непостоянными признаками демиелинизирующего процесса при РС являлись аксональные сфероиды, гипертрофированные микроглиоциты и отек вещества мозга. На границе участков демиелинизации с сохранной тканью мозга наряду с отеком можно определить полнокровие сосудов, пролиферацию и гипертрофию астроцитов, среди которых располагаются гипертрофированные микроглиоциты.

При иммуногистохимическом исследовании очагов демиелинизации можно выявить все признаки локальной активации иммунной системы. Для активных очагов характерна периваскулярная инфильтрация, или муфты, состоящие из проникших в паренхиму Т-лимфоцитов, моноцитов и плазматических клеток. Плазмати-

ческие клетки локально вырабатывают антитела против антигенов миелина и различных вирусов. Также выявляются антитела к ПЛП, МОГ, МАГ, ганглиозидам, альфа-В-кристаллину и другим антигенам. Некоторые из которых сперва пытались использовать как маркеры РС, а затем было доказано что данные молекулы могут встречаться при различных демиелинизирующих заболевания или являются маркером отдельного патологического процесса, названного МОГ-ассоциированным энцефаломиелитом (Mader S., 2011, Kitley J., 2012, Kitley J., 2014, Sato D.K., 2014, Zamvil S.S., 2015, Jarius S., 2016, Pache F., 2016, Sepulveda M., 2016, Hohlfeld R., 2016, Ramanathan S., 2016, Reindl M., 2017).

Предположения о том, что развитие РС связано с нарушением иммунитета, впервые возникли на основе патоморфологических исследований очагов демиелинизации. Сочетание воспалительных изменений с образованием периваскулярных муфт, богатых лимфоцитами, наличие паренхиматозного поражения при отсутствии какого-либо известного токсического или инфекционного фактора позволили предположить активное участие иммунной системы в патогенезе заболевания (Карнаух Л.В., 1995, Chabot S., 1997, Гусев Е.И. 2000, 2004, Шмидт Т.Е., 2010).

Установленная связь генетических факторов и некоторых метаболических и иммунных особенности при РС не позволило выявить единичного гена, ответственного за это. Установленный полиморфизм генов находится по большей части в некодирующем, а регуляторной части генома, в области промоторов или энхансеров. На первых этапах происходит запуск каскада патогенетических реакций при участии некоторого триггерного фактора (вирусного, белкового, бактериального) приводящего к активации Т- и В- лимфоцитов.

Дальнейшее развертывание аутоиммунной атаки возможно при воздействии противоспалительных цитокинов, в первую очередь таких как IFN γ и TNF α , на поверхность молекулы адгезии эндотелия и межклеточные контакты повышая проницаемость гематоэнцефалического барьера (Fabbri M., 1999, Fabis M. J., 2008). На сегодняшний день к основным белкам молекулярной адгезии относят VCAM-1, ICAM-1, Е-селектины и главный комплекс гистосовместимости второго класса, который так же чувствует в иммунопрезентации антигенов. Возможно влияние на

проницаемость ГЭБ путем разрушения коллагена 4 типа оказывают матриксные металлотпротеиназы (Maeda A., 1996). Следующим этапом наступает миграция иммунореактивных клеток через нестабильный ГЭБ и атака олигодендроцитов, массивное разрушение которых и приводит к демиелинизации (Рисунок 5).

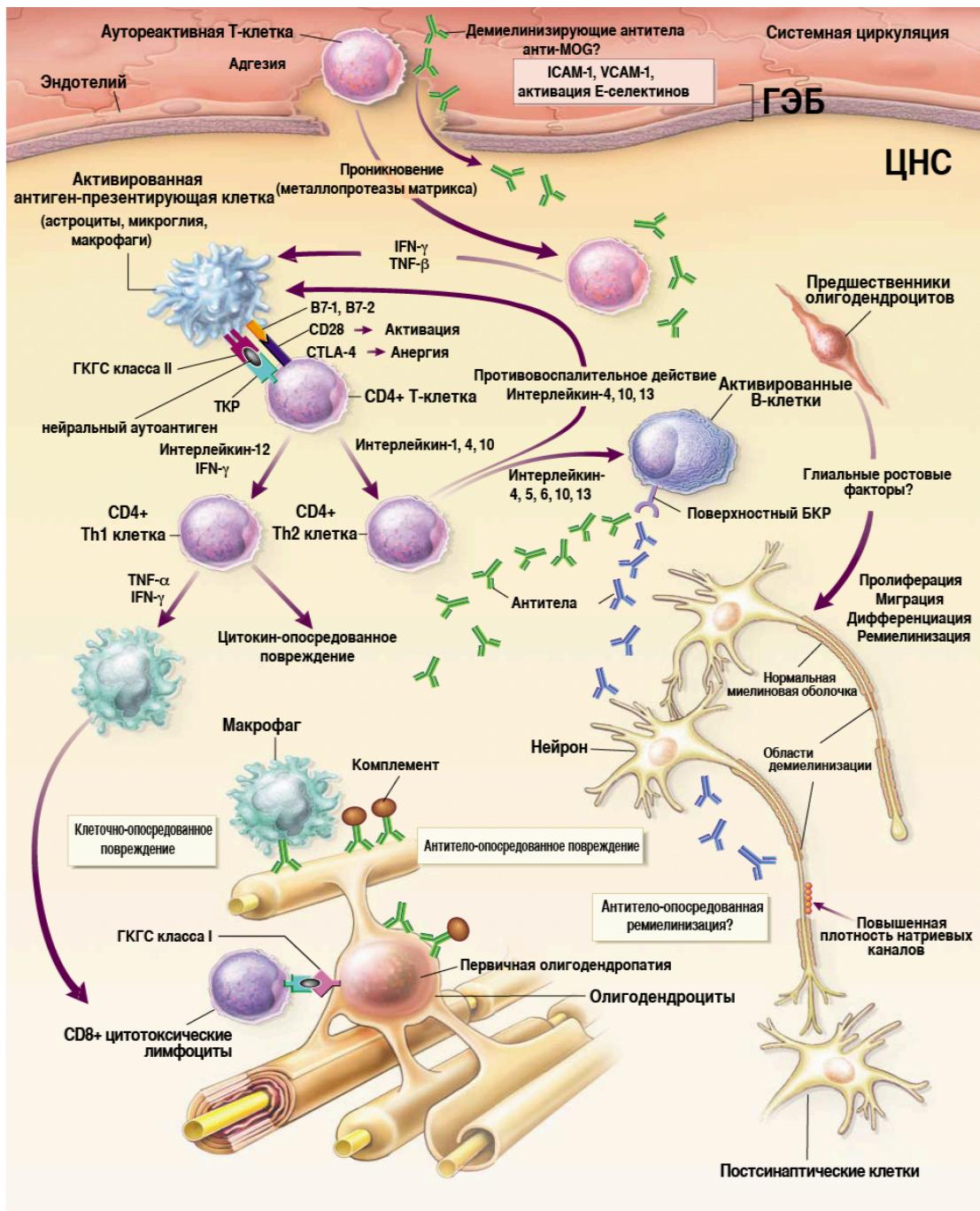


Рисунок 5 – Молекулярные механизмы, лежащие в основе возникновения РС. (Белогуров А. А., 2018)

Одна из существующих теорий говорит о возможной роли вольтаж зависимых натриевых каналов в патогенезе РС (Black J., 1990).

К основным белкам мишениям на олигодендроцитах относят основной белок миелина, миелин-ассоциированный гликопротеин (MAG) и миелиномицеллярный гликопротеин (MOG). Возвращаясь к белкам активаторам и возможной молекулярной мимикии в исследовании Т-клеточного рецептора пациентов с РС выявлено образование сложного молекулярного комплекса с HLA-DR2b и HLA-DR2a, загруженных энцефалитогенным пептидом основного белка миелина и фрагментом ДНК полимеразы вируса Эпштейн-Барр (Lang H. L., 2002, Wekerle H., 2003).

Демиелинизирующий процесс запускает репарацию тканей, которые являются неполноценными и снижается со временем, по причине повреждения олигодендроцитов провоспалительными цитокинами, глютаматом, компонентами оксидантного стресса и апоптозом (Killestein J., 2010). Существует теория о снижении продукции АТФ в аксонах, лишенных миелина, при повышенной потребности в нем для проведения импульса, что вероятно приводит к ранней гибели аксонов и нейродегенерации (Mahad D., 2008). Атрофические процессы начинаются на ранних этапах демиелинизации и прогрессируют с течением заболевания, при этом разные формы РС в первую очередь отличаются друг от друга выраженность атрофических процессов и активностью аутоиммунной агрессии, которые сменяют друг друга, что позволяет предположить различные основы патогенетических механизмов разных форм РС (Zivadinov R., 2003, Maglizzi R., 2010).

На последующих этапах развивается полный каскад иммунопатологических реакций, приводящий к формированию полноценной клинической картины РС. Главную роль в цитолизе олигодендроцитов путем активации микроглии и макрофагов с высвобождением цитокинов, хемокинов, NO и др., играют CD4+ Th1 – клетки и CD8+ Т-клетки (Pettinelli C. B. 1981, Ota K., 1990, Oksenberg J.R., 1993, Martin R., 1995, Y. Katz-Levy Y., 1999, Babbe H., 2000, Crawford M. P., 2004). В некоторых исследованиях отмечено наличие миелин-реактивных клонов Т-лимфоцитов и у здоровых людей, что послужило причиной выяснения роли регуляторных клеток

(хелперов и супрессоров) и участия в этом интерлейкина-10 (Zhang X., 2004, Zozulya A.L., 2008). В аксональной дегенерации главную роль играет активация Ca^{2+} -зависимых каналов под действием иммунокомпетентных клеток (Рисунок 6).

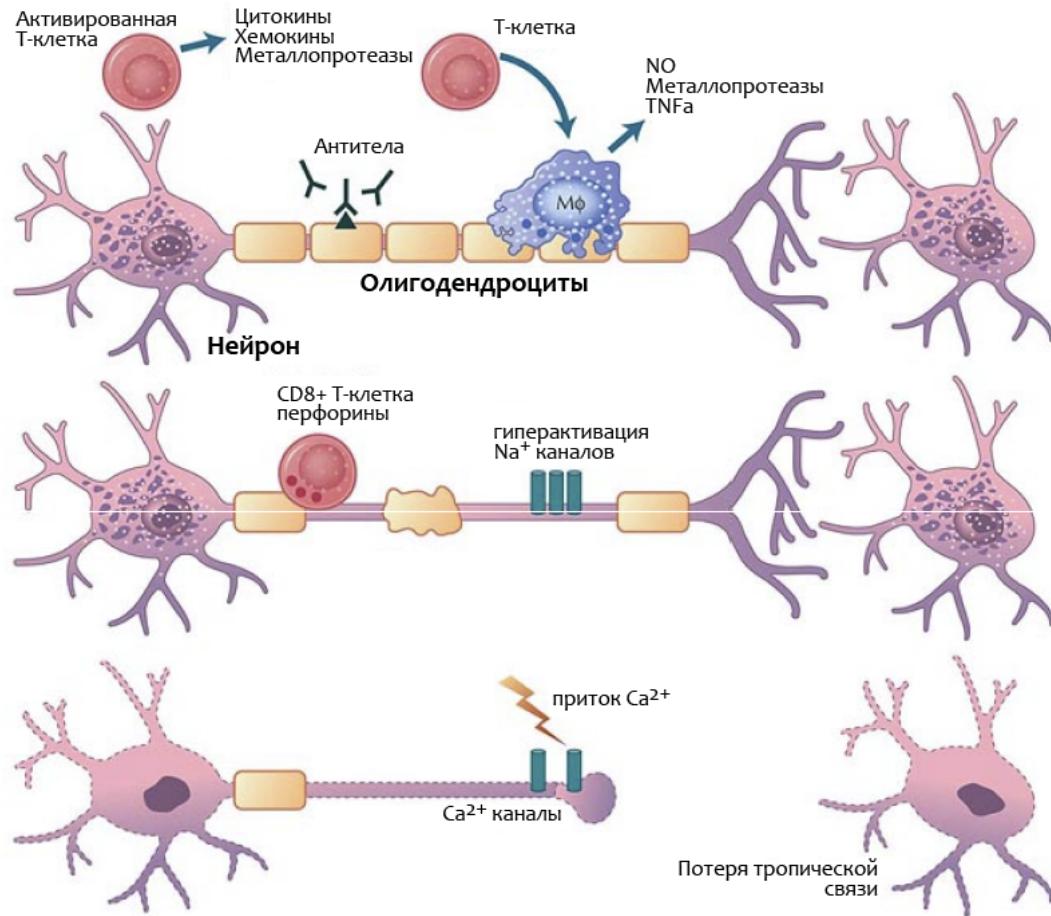


Рисунок 6 – Каскад событий, предположительно лежащий в основе демиелинизации и дегенерации аксонов при рассеянном склерозе (Белогуров А. А., 2018)

Роль В-лимфоцитарного звена иммунитета состоит в иммунопрезентации антигенов ЦНС и выработке антимиелиновых антител, в том числе комплемент-зависимых демиелинизирующих иммуноглобулинов (Genain C.P., 1999, Reindl M., 1999, Chamczuk A. J., 2002, Meinl E., 2011, Elliott C., 2012, Quintana F. J., 2012, Sun X., 2015). Обнаруженный биомаркеры, как сперва считалось РС, это вырабатываемые В-лимфоцитами аутоантитела к МВР и MOG, которые на сегодняшний день считаются признакам самостоятельных заболеваний (Linnington C., 1984, Blennow

K., 1994, T. Litzenburger, 1998, Egg R., 2001, Berger T., 2003, Gilden D. H., 2005, Kuhle J., 2007). На сегодняшний день считается что основная роль В-лимфоцитов состоит в представлении антигенов и цитокинопродукции (IL-6, IL-10 или TGF- β , IFNg) (Aarli J. A., 2003, Cheng W., 2014, Kothur K., 2015). Генетические исследования установили экспрессию генов, кодирующих IFNg, IL-1 β , TNF и других членов этого суперсемейства (Achiron A., 2004). Фактор некроза опухолей (TNF) по данным различных исследований обладает как про-, так и противоспалительными свойствами (Link H., 1998, Liu J., 1998, The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS 1999, Mohan N., 2001, Theibich A., 2014).

Патогенез ОМ и ОМАР изучен менее подробно, хотя роль аутоиммунного компонента в этом процессе и не вызывает вопросов, по причине большого положительного опыта применения гормональной терапии обострений, но с учетом известного негативного влияния ПИТРС препаратов на течение болезни Девика можно предположить нарушение смежных с РС компонентов иммунной системы. Основной известный патогенетический механизм оптикомиелита опосредован повреждением рецепторов водных каналов, наиболее широко распространенных в головном, спинном и зрительном нервах путем выработки к ним антител. В головном мозгу эти каналы располагаются в областях, соприкасающихся с спинномозговой жидкостью, и локализуется в отростках астроцитов, участвующих в формировании ГЭБ, что так же говорит об общности патогенеза с РС, в виде нарушения ГЭБ (Lennon V.A., 2004, Verkman A.S., 2012, Saadoun S., 2015).

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что AQP4-антитела индуцируют продукцию интерлейкина-6 (IL-6) в астроцитами что передача сигналов IL-6 эндотелиальным клеткам снижает барьерную функцию ГЭБ мозга. Однажды связавшись с внеклеточным доменом рецептора AQP4, антитела к AQP4 приводят к астроцитарному повреждению, опосредованному комплементом (Hinson S.R., 2007, Takeshita Y., 2017). Астроцит впоследствии становится беспомощным, что нарушает поддержку окружающих олигодендроцитов и приводит к инфильтрации гранулоцитами, которые повреждают олигодендроциты и приводят к вторичной

демиелинизации (Hinson S.R., 2008). Патогенез оптикомиелита схематично представлен на рисунке (Рисунок 7).

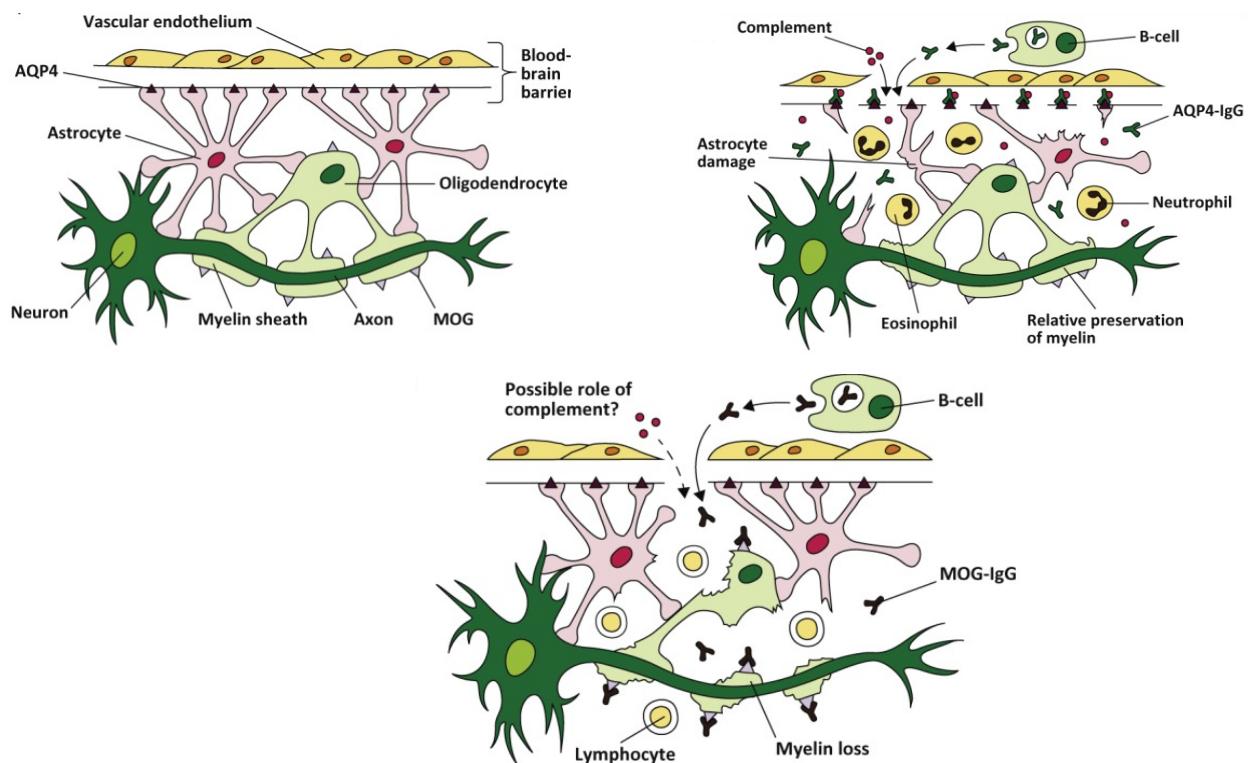


Рисунок 7 – Молекулярные механизмы, лежащие в основе возникновения оптикомиелита (Huda S., 2019)

Отличительной чертой позднего радиационного поражения спинного мозга, как примера индуцированной демиелинизации, главная роль в которой отводится олигодендроцитам, которые ответственны за ремиелинизацию после повреждений. В исследованиях было показано, что в течение часа после лучевого воздействия увеличивалась апоптотическая активность олигодендроцитов и их клеток – предшественников, опосредованные p53 (Chow B.M., 2000). В настоящее время нет никаких доказательств связи апоптоза олигодендроглии после лучевой терапии с появлением демиелинизации при поздних лучевых миелопатиях (Atkinson S., 2003). Другое исследование показало, что избирательное облучение сосудистой сети также может приводить к некрозу белого вещества, что так же опосредованно свидетельствует о роли нарушения ГЭБ в индуцированных формах димиелинизации (Coderre J.A., 2006).

При исследовании особенностей ОРЭМ, хотя всех звеньев патогенеза до сих пор установить не удалось на гистологическом уровне при остром или подостром энцефаломиелите происходит инфильтрация и демиелинизация периваскулярных пространств, без повреждения аксонов. Так же как при других демиелинизирующих заболеваниях происходит макрофагальная инфильтрация и поглощение поврежденных участков миелина (Ахметов А.В., 2018).

Учитывая все вышеописанные механизмы демиелинизации, можно сделать вывод что основную патогенетическую роль играет прямое или опосредованное повреждение олигодендроцитов, стартующее при нарушении ГЭБ. А определение миелин-ассоциированного гликопротеина и олигодендроцитарного гликопротеина миелина при всех известных формах демиелинизации (Толпеева О.А., 2017) позволяет сформировать единую классификацию ИВДЗ, включающую и индуцированные демиелинизации, а также требует дополнительного изучения и разработки общих подходов к диагностике и ведению пациентов.

1.4 Клинико-диагностические особенности идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний

Оптический и ретробульбарный неврит

Изолированный оптический неврит (ретробульбарный неврит) – это клинический признак острого поражения ЗН на участке от глазного яблока до хиазы. В большинстве случаев ОН является не самостоятельным заболеванием, а проявление демиелинизирующего процесса (один из наиболее ранних симптомов РС) или нейроинфекции с поражением зрительного нерва. По мнению А.П. Хохлова, Ю.Н. Савченко (Хохлов А.П., 1990), изолированный РБН правомерно считать одной из доброкачественных форм РС. У женщин РБН, как и РС, наблюдался гораздо чаще, чем у мужчин, а средний возраст возникновения РБН – 25 - 29 лет.

При ретробульбарном неврите пациент предъявляет жалобы на внезапное, чаще утром, после сна снижение зрения на один глаз, появление « пятна » перед глазом или ощущение, что « смотрит через сетку ». Нарушение зрения у некоторых пациентов может сопровождаться болью в ретробульбарной области.

В настоящее время в связи с развитием представлений о патогенезе демиелинизирующих заболеваний и ростом диагностических возможностей существует разделение воспалительных повреждений зрительного анализатора на РБН и ОН (неврит ЗН, ОН). РБН, как следует из названия, поражает сам зрительный нерв за глазным яблоком и при офтальмологическом обследовании изменений на глазном дне чаще всего не выявляется. Отличие оптического неврита в том, что патологический процесс поражает помимо самого ЗН еще и его диск, и при офтальмоскопии обнаруживается изменение со стороны диска ЗН, вплоть до застойных дисков зрительных нервов.

При проверке полей зрения можно выявить 2 варианта выпадений: центральные скотомы или выпадение периферических полей зрения, что обусловлено поражением патологическим процессом периферических или центральных пучков ЗН. При РС возможны оба варианта поражения ЗН и нарушения полей зрения.

ОН клинически проявляется острым снижением зрения от цветоощущения, которому могут предшествовать приступы « затуманивания », повышенной чувствительности к яркому свету в течение нескольких часов до полного амавроза и нарушения афферентных зрачковых реакций. (Иванов В.Т., 2017). Могут возникать фосфен-цветовые вспышки (глазной симптом Лермита). Чаще всего выявляются центральные скотомы (90% случаев), реже паракентральные скотомы, сужением полей зрения на 10-30%, которые часто сопровождается изменением цветового зрения с потерей тона и цвета, преобладанием серого цвета, сужением полей зрения на красный и зеленый цвет (Есауленко И.Е., 2016).

Частый симптом РБН – боль в области глазницы, чаще при взгляде вверх, усиливающаяся при движении или надавливании на глазное яблоко, что обусловлено раздражением оболочек ЗН при напряжении верхней и внутренней прямой мышц (Есауленко И. Е., 2016). Особенностью зрительных нарушений при РС по

Д.А. Марковой и А.Л. Леонович (Маркова Д.А., 1976г.) является синдром «клинической диссоциации» или феномен «клинического расщепления» - несоответствие выраженности изменений объективных данных со степенью нарушения функции. Например, наличие нормальной остроты зрения и выявление на глазном дне признаков частичной атрофии диска ЗН (Kutashov V. A., 2016).

У больного с изолированным РН следует предположить демиелинизирующее заболевание при наличии следующих признаков:

1. Развитие повторных, а также двухсторонних ретробульбарных невритов.
2. Достаточно быстрый регресс зрительных нарушений.
3. У большинства больных, перенесших РН, выявляются частичная или полная атрофия дисков зрительных нервов и изменения при исследовании зрительных вызванных потенциалов.
4. Изменение зрительных вызванных потенциалов, глазного дна при исследовании интактного глаза.
5. Феномен Ухтгоффа – переходящее снижение остроты зрения, цветоощущения, изменение полей зрения под влиянием внешних факторов (например, горячая ванна).

Радиологический изолированный синдром

Повсеместная доступность и широкое использование МРТ в диагностике различных неврологических заболеваний в последние годы привело к появлению большого количества случайных находок, некоторые из которых по радиологическим критериям относят к очагам демиелинизации. Без клинических проявлений какой-либо диагноз поставить не представляется невозможным и данные находки стали интерпретировать как радиологический изолированный синдром, по аналогии с уже существовавшим клиническим изолированным синдромом.

МР-характеристики очагов при радиологическом изолированном синдроме (Брюхов В.В., 2016):

1. Наличие атипичных МР-сигналов в белом веществе, отвечающих следующим критериям:

А. Очаги окружной формы с четкими контурами с или без вовлечения мозолистого тела

Б. Гиперинтенсивные очаги в режиме Т2 размером более 3 мм и соответствующие критериям Barkhof (три из четырех) для подтверждения диссеминации патологического процесса в пространстве.

В. Невозможность объяснить очаги другим патологическим процессом в том числе сосудистого характера, а также каким-то медицинским или лекарственным воздействием.

2. Отсутствие ремитирующих клинических проявлений, в том числе в анамнезе.

3. Отсутствие отклонений в неврологическом статусе, с сохранением социальной, профессиональной и общей сфер деятельности в прежнем состоянии.

4. Исключение обширных поражений белого вещества без повреждений мозолистого тела по типу лейкоареоза.

Впервые очаги измененного МР сигнала с характерными для радиологических признаков РС размерами и расположением описал D. Okuda (Okuda, D., 2011). Были предложены критерии диагностики РИС у пациентов без клинических проявлений и анамнестических особенностей, характерных для демиелинизирующего заболевания. Критерии РС F. Barkhof представлены ниже:

1. Гиперинтенсивные в Т2-режиме ≥ 9 или Т2-очаги, накапливающие контраст $\text{Gd}^+ \geq 1$
2. Инфратенториальные очаги ≥ 1
3. Субкортикальные очаги ≥ 1
4. Перивентрикулярные очаги ≥ 3

На сегодняшний день нет однозначной точки зрения в прогнозах дальнейшей динамики развития очагов у пациентов с РИС. Известно, что примерно у 1/3 пациентов в пределах 5 лет отмечается дебют демиелинизирующего заболевания, а у 2/3 – отрицательная МРТ динамика (Granberg T., 2012). Результаты исследования 2009 г. показали, что около 50% случаев РИС в течение 3 лет после первичного обнаружения очагов демиелинизации отмечалось достоверное увеличение их количества

без какой-либо клинической манифестации, в 30% случаев происходила трансформация РИС в КИС или достоверный РС (Брюхов В.В., 2013). Средний промежуток времени обнаружения РИС и диагностики КИС или РС составил 5,4 года (от 1,1 до 9,8 года). Факторами, повышающими риск трансформации РИС в ДЗ, относится обнаружение инфратенториальных или спинальных очагов, большое количество Т2 гиперинтенсивных очагов (Okuda D., 2011). При дополнительном обследовании обнаружение олигоклональных антител в ликворе, изменение зрительных вызванных потенциалов служило предиктором быстрого прогрессирования и перехода в КИС, а накопление контраста очагами являлось признаком радиологического прогрессирования (Lebrun C., 2009).

Исходя из вышесказанного пациентов с РИС разделяют на две группы с низким и высоким риском развития РС.

Клинические изолированные синдромы

Клинический изолированный синдром – единичный, изолированный в пространстве и времени эпизод неврологического расстройства. Этиопатогенетически КИС относится к группе ИВДЗ и чаще всего рассматривается как первый эпизод в течение ДЗ. В анамнезе пациентов с КИС эпизодов, клинически напоминающих проявление демиелинизирующего процесса, не отмечается, таким образом исключена диссеминация во времени и возможность диагностировать достоверный РС. Клинические проявления КИС можно разделить на монофокальные и мультифокальные, которые в свою очередь подразделяются на моно и полисимптомные. Чаще всего КИС проявляется как монофокальное расстройство: РБН, сенсорные расстройства, координаторные или вестибулярные нарушения, центральные двигательные нарушения, полный и неполный поперечный миелит, признаки поражения ствола головного мозга или ядер черепных нервов, синдром пароксизмальных состояний.

Мультифокальный КИС проявляется неврологическим дефицитом в нескольких областях ЦНС, что подразумевает диссеминацию в пространстве, и изолированы этот синдром остается только во времени. Данный синдром очень похож на ОРЭМ.

При проведении МРТ возможно обнаружение очагов округлой формы с четкими контурами с или без вовлечения мозолистого тела, гиперинтенсивные в Т2 режиме размером более 3 мм и соответствующие критериям РС.

КИС предложено подразделять на 5 типов (Завалишин И.А., 2003, Miller D.H., 2008, Сачева Т.В., 2014) на основании клинических и МРТ проявлений:

1 тип - монофокальный; минимум 1 МРТ-очаг;

2 тип - мультифокальный; минимум 1 МРТ-очаг;

3 тип - монофокальный; без очагов на МРТ;

4 тип - мультифокальный; без очагов на МРТ;

5 тип – нет клинических проявлений, очаги на МРТ позволяющие предположить демиелинизирующее заболевание (РИС).

Рассеянный склероз

РС – это идиопатическое воспалительное, аутоиммунно опосредованное, полиэтиологическое, демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с многообразием клинической симптоматики.

В течении заболевания выделяют следующие стадии:

Обострение – появление симптомов, типичных для проявления демиелинизирующего заболевания, субъективных или объективных с острым или подострым началом, длительностью не менее 24 часов, без признаков инфекционного заболевания. Обострение должно быть подтверждено данными объективного исследования неврологического статуса. Понятия «обострение», «атака», «экзацербация» являются синонимами.

Ремиссия – улучшение состояния, проявляющее в виде уменьшение выраженности или исчезновение объективных и субъективных симптомов, длительностью не менее 24 часов, при возобновлении имевшейся или появлении новой симптоматики от 24 часов до 1 месяца это расценивается как продолжение существующего обострения и ремиссия считается не стойкой. При длительности ремиссии более месяца ее можно считать стойкой.

Прогрессирование – постепенное нарастание очаговой неврологической симптоматики в течение 6 месяцев и более без улучшения или стабилизации состояния.

Типы течения РС:

1.Рецидивирующее-ремитирующий РС - характеризуется периодами обострений, чередующихся с периодами ремиссий (полными или неполными), без нарастания клинической симптоматики в периоды ремиссий. У большинства пациентов в начале заболевания отмечается этот тип течения заболевания, при этом примерно 2/3 пациентов ремитирующее течение в последующем переходит во вторичное прогрессирование (с обострениями или без обострений).

На сегодняшний день уделяется большое внимание активности течения РС, согласно одной из классификаций активный или злокачественный РС характеризуется 1 и более обострениями в год, высокоактивный - 2 и более обострениями в год. (Lublin F., 2014).

Первично-прогрессирующий РС – характеризуется появлением и неуклонным прогрессированием клинических симптомов без наступления ремиссии длительностью не менее года, для диагностики используется специальный раздел критериев (критерии МакДональда 2005, 2010, 2017), при этом в последние годы выделяют ППРС с обострениями, характеризующийся прогрессирующим углублением неврологического дефицита, на фоне которого наступают обострения с периодами относительной стабилизации скорости нарастания неврологического дефицита (Pittock S.J., 2008, Ziemsen T., 2012);

2.Вторично-прогрессирующий РС – характеризуется нарастанием неврологического дефицита в течение 6 месяцев и более, без наступления ремиссий в полном или неполном объеме, как с наличие четко обозначенных обострений, так и без них.

Помимо основных типов течения РС общепринятым считается выделение подтипов, характеризующих активность патологического процесса:

- Злокачественный РС или болезнь Марбурга (Marburg) – форма тяжелого течения РС, иногда выделяемая как отдельно заболевание, развивающаяся остро и

характеризующееся быстрым, неуклонно прогрессирующим нарастанием неврологического дефицита, без достижения спонтанных ремиссий, приводящее к смерти пациента через несколько лет.

- Высокоактивный рассеянный склероз – вариант течения заболевания, при котором регистрируется 2 и более обострений в течение года, на методах интроскопии головного и спинного мозга выявляется 1 и более МРТ-очаг, накапливающий контрастное вещество или значительное увеличение общего объема Т2-очагов.

Агрессивный РС – форма заболевания, характеризующаяся быстрым прогрессированием с четко обозначенным двумя и более обострениями в течение года, при объективном нарастании инвалидизации по шкале EDSS. При проведении интроскопии головного и спинного мозга выявляются 1 и более МРТ-очаг, накапливающий контрастное вещество или значительное увеличение общего объема Т2-очагов.

Диагностика РС основана на принципах диссеминации симптоматики в пространстве, что говорит о повреждении миелина в различных областях ЦНС и во времени, по данным клиники и/или МРТ и ВП. С целью подтверждения диссеминации в пространстве и во времени за многие годы формировались и модифицировалась различные критерии МакДональда (редакция 2005, 2010, 2017 года).

Критерии диагностики РС, МакДональд, модификация 2017 года (Thompson A.J., 2018):

Диссеминация в пространстве характеризуется появлением клинических признаков двух и более патологических очагов в различных областях ЦНС. На методах интроскопии выявляется более 1 Т2-гиперинтенсивного МРТ-очага, не требующего обязательного накопления контрастного вещества, в двух из четырех областей, типичных для РС (перивентрикулярной, юкстакортикальной, инфратенториальной, при наличии симптомов поражения ствола мозга или спинного мозга, МРТ-очаги соответствующие клинической картине учитываются).

Диссеминация во времени характеризуется появлением нового обострения с клинической картиной вовлечения в патологический процесс нового участка ЦНС,

длительностью не менее 24 часов и наличием разделяющей обострения ремиссии не менее месяца.

При проведении интроскопии должен выявляться минимум один критерий:

1. При наличии бессимптомных МРТ-очагов разной стадии трансформации, т.е. накапливающих и не накапливающих контрастное вещество, не зависимо от временного интервала с момента дебюта, возможно подтверждение диагноза РС без динамического исследовании МРТ, если соблюдаются другие критерии.

2. При проведении динамического исследования, в независимости от временного интервала со времени проведения предыдущего исследования, выявляется новые Т2-гиперинтенсивные и/или накапливающие контраст МРТ-очаги.

МРТ-критерии диссеминации в пространстве и времени (по критериям Мак-Дональда):

Диссеминация в пространстве характеризуется наличием минимум 1 Т2-гиперинтенсивного МРТ-очага в двух или более областях ЦНС: перивентрикулярно, кортикально или субкортикально, инфратенториально, в спинном мозге.

Диссеминация во времени характеризуется:

1. При наличии МРТ-очагов разной стадии трансформации, т.е. накапливающих и не накапливающих контрастное вещество, как сопровождающихся появлением клинической симптоматики, так и бессимптомных, не зависимо от временного интервала с момента дебюта, возможно подтверждение диагноза РС без динамического исследовании МРТ, если соблюдаются другие критерии.

2. При проведении динамического исследования, в независимости от временного интервала со времени проведения предыдущего исследования, выявляется новые Т2-гиперинтенсивные или накапливающие контраст МРТ-очаги

При проведении дополнительных методов исследования для подтверждения диагноза РС в общеклинических анализах не должно выявляться лейкоцитоза, повышения СОЭ, С-реактивного белка и анемии. При проведении серологических исследований тесты не должны выявлять повышение титров антител к фосфолипидам мембран клеток, эндотелию, нейтрофилам, нативной ДНК, париетальным клеткам желудка, слюнной железе, а также циркулирующих иммунных комплексов.

Для подтверждения диагноза РС, не должно выявляться множественных мелких МРТ-очагов (до 5 мм), очагов ишемического характера, кист или очагов в севром веществе, не типичных для РС.

При невозможности достоверной диагностики РС только на основании неинвазивных методов рекомендовано проведение ломбальной пункции и выполнение анализа на определение олигоклонального IgG в ликворе. При положительном результате пациенту диагностируется достоверный РС по МакДональда (2010 и 2017гг.), что позволяет назначить ПИТРС терапию на раннем этапе.

Болезнь Шильдера

Лейкоэнцефалит Шильдера (диффузный церебральный склероз, диффузный периаксиальный энцефалит) – диффузное дегенеративно-демиелинизирующее поражение макроглии головного мозга, сопровождающееся образованием крупных или сливных зон демиелинизации, как правило симметричных, с тенденцией к кистообразованию и распространением на кору, пролиферацией макроглии и атрофией коры больших полушарий. Возможно наличие и мелких бляшек, типичных для РС. В большинстве спинной мозг остается интактным. Имеет неуклонно прогрессирующее течение с неспецифичной и полиморфной клинической картиной, которая может включать психические нарушения, пирамидный и экстрапирамидный синдромы, когнитивный дефицит, поражение черепно-мозговых нервов, эпизиндром.

Заболевание описано Шильдром в 1912 г. В настоящее время существует точка зрения, что ЛШ является злокачественной формой РС.

Преимущественный возраст манифестации детский или молодой, заболевание начинается как правило постепенно. При этом сообщаются единичные случаи диагностики ЛШ в более старшем возрасте.

Первые симптомы – нарушение высших мозговых функций (интеллекта, гно-зиса, речи, праксиса), в связи с чем изменяется поведение. Заболевание может манифестировать исподволь развивающимися лабильностью настроения, апатией, нарушением поведения, эпизодами возбуждения с галлюцинаторным синдромом. Течение заболевания прогрессирующее, возможны ремиссии, редко - стабилизации

на несколько лет. В развернутую стадию заболевания, вследствие демиелинизации черепных нервов возникает неврит зрительного нерва, офтальмоплегия, тугоухость, снижение зрения, бульбарные расстройства. При поражении мозжечка появляется мозжечковая атаксия, скандированная речь, интенционный тремор. Поражение зрительной зоны коры проводит к гемианопсии, корковому амаврозу. Возможны экстрапирамидные нарушения в виде гиперкинезов, торсионной дистонии и т. п. Пирамидные расстройства обычно наблюдаются на поздних этапах лейкоэнцефалита в виде моно-, геми- и тетрапарезов. Зачастую присутствует судорожный синдром (по типу Джексоновской эпилепсии или с генерализованными эпи-приступами), характеризующийся отсутствием специфической ЭЭГ-картины. Электроэнцефалография выявляет признаки диффузного церебрального поражения: снижение альфа-активности и дезорганизацию ритма; зачастую определяется эпилептиформная активность.

“Типичной” клинической картины не существует. В дебюте с развития центральных парезов и зрительных расстройств дифференцирует с РС. Описаны так же псевдотуморозная форма ЛШ. При ней преобладает симптоматики одного очага (Джексоновские приступы, центральный гемипарез, гомонимная гемианопсия) в сочетании с общемозговыми симптомами (головная боль, рвота, застойные диски зрительных нервов). Выявляются очаговые симптомы, не укладывающиеся в один очаг, что подтверждается данными МРТ. Характер течения заболевания (колебание выраженности симптомов, ремиссии) так же помогает исключить опухоль головного мозга.

В цереброспинальной жидкости могут быть небольшие изменения, сходные с таковыми при РС. При исследовании цереброспинальной жидкости обнаруживается повышение уровня гамма-глобулина на фоне снижения удельного веса альбуминовой фракции. Наиболее информативным способом инструментальной диагностики выступает МРТ головного мозга. Болезнь Шильдера подтверждает наличие как минимум одного большого или пары сливных очагов демиелинизации в белом церебральном веществе. В некоторых случаях окончательны диагноз позволяет поставить только гистологическое исследование.

Болезнь Шольца

Ювенильный лейкоэнцефалит Шольца относят к вариантам лейкоэнцефалита Шильдера, он характеризуется более быстрым началом и прогрессированием, связью с перенесенной корью и преобладанием экстрапирамидной неврологической симптоматики.

Концентрический склероз Бало

Концентрический склероз Бало (болезнь Бало, периаксиальный концентрический энцефалит) — острое, неуклонно прогрессирующее, ДЗ ЦНС с образованием в белом веществе многослойных очагов концентрического строения, в виде колец, с сохранением в них неповрежденных аксонов. Впервые описан венгерским патоморфологом Джозефом Бало в 1927 г. Наряду с болезнью Марбурга, лейкоэнцефалитом Шильдера считается редкой, злокачественной формой РС, возникающей преимущественно у молодых пациентов. Заболевание относится к крайне редким, на сегодняшний день в мире сообщалось о нескольких десятках случаев.

Этиология заболевания не выяснена, заболевание, как и все ИВДЗ относится к мультифакториальным с наследственной предрасположенностью. Некоторые авторы связывают манифестацию заболевания с вирусной инфекцией, в частности с вирусов герпеса 6-го типа.

Предположительно, аутоиммунно опосредованно в белом веществе лобных долей появляются большие очаги, иногда с вовлечением серого вещества. Очаги состоят из чередующихся областей полной и частичной демиелинизации с выраженным поражением олигодендроцитов и их ранним апоптозом. Зоны демиелинизации и ремиелинизации при этом расположены концентрически или хаотично, что придает очагам на томограммах характерный вид “годовых колец дерева”. Размеры бляшек могут варьироваться от нескольких миллиметров до 3-4 см. Особый интерес представляют имеющиеся в литературе данные о том, что при болезни Бало наряду с характерными концентрическими бляшками, составляющими основную массу очаговых изменений, обнаруживаются так же бляшки, типичные для РС (Гульевская Т.С., 2000).

Заболевание дебютирует в молодом возрасте, начало заболевания обычно острое, часто с повышением температуры, возможно на фоне инфекционного процесса. Первыми симптомами могут быть психические нарушения, общемозговые симптомы, судорожный синдром. В литературе описаны и бессимптомные формы, диагностированные по данным аутопсии.

К типичной очаговой симптоматике относят пирамидные, экстрапирамидные и когнитивные нарушения, мозжечковая атаксия, проявления ретробульбарного неврита. У некоторых пациентов склероз Бало дебютирует с гомонимной гемианопсии и амнестической афазии. Методы нейровизуализации выявляют патологические МРТ-очаги со слоистой структурой, представленной чередованием кольцевидных гипо- и гиперинтенсивных зон. При проведении ПЭТ с метионином определяется пониженное накопление контрастного вещества очагами, что подтверждает их демиелинизирующий характер.

В ликворе обычно выявляется клеточно-белковая диссоциация с лимфоцитарным плеоцитозом, олигоклональные IgG определяются лишь в 10% случаев.

Оптикомиелит (Болезнь Девика)

Оптикомиелит (Болезнь Девика, азиатский вариант РС) – ИВДЗ ЦНС, характеризующееся острым или подострым началом, тяжелым течением, быстрым прогрессированием, частичной или полной потерей зрения на оба глаза и спинальной симптоматикой с относительной интактностью головного мозга.

Ранее ОМ считался монофазным синдромом, дебютирующим с двухстороннего ОН, с присоединением симптоматики миелита через относительно короткий промежуток времени. Позднее было показано что ОМ имеет ремитирующее течение и может дебютировать как односторонними, так и двухсторонними зрительными нарушениями или клиникой повреждения спинного мозга (Jarius S., 2013). Долгое время ОМ считался формой РС, имея в клинике проявления диссеминации в пространстве и времени (Neuromyelitis Optica Study Group, Trebst C., 2014). Первые критерии ОМ, как самостоятельного заболевания, были разработаны на основании клинических, нейровизуализационных и ликвологических признаков в 1999 г. (Wingerchuk D.M., 1999). Значительных успехов в диагностике ОМ стало

обнаружение в 2004 г. в плазме крови больных аутоантител, названных NMO-IgG (Lennon V.A., 2004), а в 2005 г. установили мишень выявленных антител, ею являлся белок водопроводящих каналов клеточных мембран AQP4, и для их обозначения принята аббревиатура AQP4-IgG. Далее была доказана высокая чувствительность и специфичность NMO-IgG (AQP4-IgG) и они стали играть роль первого специфического биологического маркера ИВДЗ (MisuT., 2010).

Выявленный специфический маркер заболевания позволил проводить более прицельные исследования, где была обнаружена значительная этиологическая, клиническая, нейровизуализационная и серологическая гетерогенность случаев ОМ и было показано, что спектр заболеваний, связанных с антителами к AQP4, значительно шире и включает различные формы стволового энцефалита, abortивные формы (изолированный продольный распространенный поперечный миелит, изолированный рецидивирующий неврит зрительного нерва и др.), и формы, очень близкие к РС (Apiwattanakul M., 2010, Lu Z., 2011, Popescu B.F.G., 2011, Waters P.J., 2012; Sato D.K., 2013). Все выявляемые клинические варианты было предложено объединить под общим названием: «синдромы с высоким риском развития оптикомиелита (high-risk syndromes for NMO, или HRS)», «аутоиммунная AQP4-каналопатия», «спектр оптикомиелит-ассоциированных расстройств или neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)», «аквапорин ассоциированные синдромы» (Lennon V.A., 2004, Weinshenker B.G., 2006, Matiello M., 2008, Jarius S, 2010, Petzold A., 2010, Симанив Т.О., 2014, Симанив Т.О., 2015).

На сегодняшний день ОМ рассматривается как один из возможных проявлений спектра оптикомиелит-ассоциированных расстройств или NMOSD.

Оптикомиелит ассоциированные расстройства

Группа ИВДЗ ЦНС, объединенная клиническими особенностями в виде сочетанности поражения зрительных нервов и спинного мозга и возможностью выявления в сыворотке крови высокоспецифичных аутоантител к белку водных каналов (аквапорину-4). Особое внимание эта группа заболеваний привлекает клинической схожестью с РС, но имеет специфическое течение и прогноз, а также требует принципиально иного подхода к терапии.

На сегодняшний день эту группу заболеваний принято называть спектр оптикомиелит-ассоциированных расстройств или neuromyelitis optica spectrum disorders. К ним относят заболевания, объединяющие AQP4-IgG серопозитивных пациентов с ограниченными или неполными вариантами ОМ, в виде изолированного продольного миелита и/или одно или двухстороннего РБН, какmonoфазного, так и рецидивирующего, впоследствии нередко трансформирующегося в классический ОМ. В группу пациентов с выявляемыми антителами к аквапорина-4 также входят лица с сопутствующими системными аутоиммунными заболеваниями (системной красной волчанкой, синдромом Шегрена). В последующем были набраны группы пациентов, клинически и радиологически удовлетворяющие критериям диагностики классического оптикомиелита, но являющихся серонегативными по AQP4-IgG.

Течение NMOSD может иметь как ремитирующий, так и monoфазный характер. NMOSD считается ремитирующим если интервал между обострениями составляет не менее 4 недель, а monoфазным — при отсутствии рецидивов как минимум на протяжении 5 лет после первоначальных проявлений (Wingerchuk D.M., 2015).

Клинические синдромы, позволяющие заподозрить ОАР включают в себя: оптический неврит, острый миелит, острый стволовой синдром, синдром areapostrema (эпизод икоты или тошноты, рвоты, который не объясняется иными причинами), симптоматическая нарколепсия или острый диэнцефальный клинический синдром с наличием на МРТ типичных для NMOSD очагов поражения диэнцефальной области, симптоматический церебральный синдром с наличием на МРТ типичных для NMOSD очагов поражения.

В 2015 г. международной группой по диагностике НОМ (International Panel for NMO Diagnosis, или IPND) были предложены современные диагностические критерии заболеваний, относящихся к NMOSD как у серопозитивных, серонегативных по AQP4-IgG пациентов, так и у пациентов с неизвестным статусом (Wingerchuk D.M., 2015, Белова А.Н., 2016).

Диагностика NMOSD у лиц с AQP4-IgG возможно при наличии хотя бы одного из нижеперечисленных критериев:

1. Минимум одно проявление основного клинического синдрома.
2. Положительный тест на AQP4-IgG при использовании наиболее информативного из существующих методов обнаружения антител. Предпочтительно использование метода клеточной презентации антигена (англ. cell-based assay).
3. Исключение альтернативных диагнозов.

Диагностика NMOSD при отсутствии AQP4-IgG либо при неизвестном AQP4-IgG статусе возможна при выполнении минимум двух критериев из нижеперечисленных:

1. Выявление 2 и более проявлений основных клинических синдромов, как единовременно, так и разделенных во времени и соответствующих всем нижеперечисленным характеристикам:

- a) не менее 1 клинического синдрома должно проявляться оптическим невритом, острым продольным распространенным поперечным миелитом (Longitudinally Extensive Transverse Myelitis, или LETM) либо синдромом самого заднего поля (лат. areapostrema);
- б) диссеминация в пространстве с минимум двумя основными клиническими проявлениями;
- в) соответствие дополнительным прилагаемым требованиям к МРТ.

2. Отрицательный тест на AQP4-IgG при использовании наиболее информативного из существующих методов обнаружения антител, либо невозможность проведения теста.

3. Исключение альтернативных диагнозов (в том числе определение олигоклонального IgG и определения MOG-IgG для исключения РС и МОГАЭ).

Основной нейровизуализационной характеристикой NMOSD является продольно распространенный поперечный миелит (longitudinally extensive transverse myelitis) с распространением на серое вещество спинного мозга и признаками отека, и возможным распространением очагов в шейном отделе на область ствола мозга (Bourre B., 2012).

Дополнительные МРТ критерии у AQP4-IgG-негативных пациентов и при невозможности исследования AQP4-IgG:

1. Пациенты с клиническими проявлениями острого оптического неврита: на МРТ головного мозга не должно выявляться специфических патологических очагов либо в зрительном нерве должны обнаруживаться накапливающие гадолиний на Т1-взвешенных изображениях очаги поражения протяженностью более 1/2 длины зрительного нерва, с возможным вовлечением хиазмы и/или Т2-гиперинтенсивные.

2. Пациенты с клиническими проявлениями острого миелита: обнаружение МРТ признаков продольного миелита (LETM) - интрамедуллярный очаг протяженностью ≥ 3 смежных сегментов, если у пациентов в анамнезе отмечался острый миелит возможно выявление постмиелитической локальной атрофии, протяженностью ≥ 3 смежных сегментов спинного мозга.

3. Пациенты с клиническими проявлениями синдром areapostrema: должны выявляться патологические очаги в дорсальных отделах продолговатого мозга/areapostrema.

4. Пациенты с клиническими проявлениями острого стволового синдрома: должны выявляться очаги поражения в периэпендимальных отделах ствола мозга.

Нужно понимать, что все МРТ- характеристики не патогномоничны и сложности диагностики, особенно у серонегативных пациентов остаются. При этом некоторые методы, например, непрямой иммунофлуоресценции и ELISA не являются высокоспецифичными, показывая положительные результаты в среднем 63 и 64% соответственно, а ложноположительные результаты могут давать в 0,5—1,3% (Wingerchuk D.M., 2015). С целью уменьшения диагностических ошибок на сегодняшний день рекомендовано использовать метод, основанный на клеточной презентации антигена (cell-basedserumassay, детекция с помощью микроскопии или проточной цитометрии) чувствительность которого 76,7%, при этом у пациентов с РС он дает ложноположительный результат лишь в 0,1% (Waters P.J., 2012, Sato D.K., 2013, Jarius S., 2013, Waters P., 2014, Pittock S.J., 2014) к сожалению этот метод не относиться к общедоступным.

При этом серонегативные пациенты, клинически удовлетворяющие критериям NMOSD, чаще относятся к монофазным расстройствам (Jarius S., 2012) и с

течением времени, особенно на фоне повторных атак заболевания большинство из них переходят в когорту серопозитивных, по причине чего рекомендуется динамическое наблюдение этих пациентов, повторное выполнение МРТ головного и спинного мозга, а также повторное тестирование (Wingerchuk D.M., 2015).

Острый миелит

Миелит - повреждение спинного мозга, чаще вторичного генеза. Проявления миелита могут быть одним из вариантов демиелинизирующего, системного (автоиммунного) или инфекционного заболевания, при этом проявления миелита могут появиться в рамках как одного из обострений уже установленного заболевания, так и в дебюте, как первый симптомокомплекс еще не диагностированного процесса.

Миелиты или некомпрессионные миелопатии встречаются при демиелинизирующих (РС, ОМ Девика, идиопатический поперечный миелит), инфекционных (ВИЧ, сифилис, боррелиоз, туберкулез, вирусные миелиты), неопластических, воспалительных (системная красная волчанка, синдром Шегрена, саркоидоз) и сосудистых (инфаркт спинного мозга, артериовенозная fistula) заболеваниях.

Основная характеристика миелитов - описание оси распространённости процесса, используют термины “поперечный миелит” и “продольно-распространенный миелит”. Если патологический очаг захватывает половину и более поперечника спинного мозга по данным интроскопии речь идет о поперечном миелите, для которого характерна клиника двусторонних парезов различной степени выраженности и проводниковые чувствительные расстройства с четкой поперечной границей, что является патогномоничным для поражения спинного мозга. Продольно-распространенный миелит располагается по вертикальной оси спинного мозга на 3 сегмента и более.

По данным С. Marcel и соавторов (неврологическая клиника г. Страсбург, Франция), которые изучили 33 случая некомпрессионной миелопатии, в 27% имел место рассеянный склероз, в 18% — инфаркт спинного мозга, в 9% — пароинфекционный миелит, в 6% — острый диссеминирующий энцефаломиелит, в 3% — системная красная волчанка, в 3 % — оптикомиелит Девика, в 15% этиологию миелопатии установить не удалось (Marcel C., 2010).

Для острой трансверсивной миелопатии характерно позднее начало. При выполнении МРТ головного мозга определяется небольшое количество очагов (до 8) перивентрикулярной локализации, в стволе и мозжечке.

Идиопатический поперечный миелит

Идиопатический поперечный миелит относится к ИВДЗ с неустановленной этиологией, часто считается синонимом острого поперечного миелита, этиологией которого считается аутоиммунная патология.

Клинически идиопатические миелиты проявляют себя полным поперечным поражением спинного мозга, что включает в себя двусторонние двигательные и чувствительные нарушения, расстройство тазовых функций. По данным МРТ, очаг поражения в подавляющем большинстве случаев захватывает ≥ 3 сегментов спинного мозга по длиннику (продольно распространенный миелит) (Goh C., 2011).

В 2002 г. Международной рабочей группой по изучению поперечного миелита (Transverse Myelitis Consortium Working Group, 2002) были предложены диагностические критерии идиопатического поперечного миелита, в которые входят критерии включения и исключения. Ключевое диагностическое значение имеет исключение компрессионной этиологии миелопатии, подтверждение воспалительного характера поражения спинного мозга, тем и сроки развития симптомов, и исключение альтернативного диагноза.

В исследовании S. Debetteetal. при наблюдении за пациентами с воспалительной миелопатией неустановленной этиологии в течение 2 лет только у 46 из 101 пациента сохранялся диагноз “идиопатический миелит”. Остальным был поставлен альтернативный диагноз – РС, реже оптикомиелит или системное заболевание соединительной ткани (Debette S., 2009).

Хронический рецидивирующий воспалительный оптический неврит

Хроническая рецидивирующая воспалительная оптический неврит является формой идиопатического рецидивирующего неврита ЗН, который в свою очередь относится к группе ИВДЗ. Долгое время — это расстройство считалось одним из вариантов течения РС, но с введение диагностических критериев McDonald 2005г.,

2010г., 2017г. позволило дифференцировать его в отдельное заболевание. В последние годы многие случаи стали относить к оптикомиелит ассоциированным расстройствам, выявляя положительный результат на антитела к аквапорину-4 (анти-AQP-4), при этом примерно у 50% серопозитивных пациентов развивается продолжительно обширный поперечный миелит в течение 2 лет (Alessandra B.F., 2018). По-прежнему оставалась малая группа пациентов серонегативная по анти-AQP-4 и не удовлетворяющая критериям NMOSD, их то и выделяют в отдельную нозологическую форму, называемую хронической рецидивирующей воспалительной зрительной невропатией (chronic relapsing inflammatory optic neuropathy-CRION).

ХРВОН обычно проявляется как подострое одностороннее снижение вплоть до потери зрения, которая прогрессирует от нескольких дней до 2 недель, сопровождающаяся болезненностью при глазодвижении, в некоторых случаях могут затрагиваться оба глаза, одновременно или последовательно. Снижение зрения проявляется понижением контрастной чувствительности, дисхроматопсией, дефектами поля зрения и нарушением аfferентной реакции зрачка. При исследовании глазного обнаруживаются признаки РБН. Интраскопические методы позволяют выявить изменения в зрительном нерве.

В последние годы ХРВОН связывают с иммуноглобулиновыми G-сывороточными антителами к гликопротеину миелинового олигодендроцита (MOG-IgG).

Индукционные формы демиелинизации (постлучевая, левамизол индуцированная).

Постлучевые повреждения головного мозга встречаются крайне редко и являются результатом локального облучения, клинически проявляются признаками энцефалопатии с появлением неспецифических очагов при проведении интраскопии. Постлучевое повреждение спинного мозга так же достаточно редкий и, как правило, трудно диагностируемый синдром. Однако в последние годы число случаев увеличивает с ростом объемов использования радиотерапии онкологических заболеваний и гамма-ножа в нейрохирургии. В ряде случаев, например, при травме, лучевом воздействии отсутствует однозначная трактовка двух понятий и допустимы оба диагноза (миелопатия, миелит).

По срокам возникновения клинических признаков миелопатии выделяют 3 стадии (Wong C.S., 2015):

Ранняя: проявляется после воздействия очень высоких доз радиации на центральную нервную систему, возникающих при авариях на АЭС, например, и проявляется тошнотой, дезориентацией и потерей сознания, с последующей смертью в течение нескольких дней без клинических признаков повреждения спинного мозга.

Ранняя опосредованная: проявляется поле 2 - 4 месяцев лучевого воздействия подпороговыми дозами. Клинически со стороны спинного мозга выражается в виде синдрома Лермитта, с полным регрессом после нескольких месяцев. Факторы риска возникновения синдрома Лермитта включают молодой возраст и большую протяженность облучаемого участка (Mul V.E., 2012).

Поздняя: проявляются через 4 месяца и более двигательными и чувствительными нарушениями различной степени выраженности, с возможным развитие синдрома Броун-Секкара. Поздние миелопатии протекают максимально тяжело с плохим прогнозом для восстановления функций.

Большинство наблюдаемых случаев возникают отсрочено (до нескольких лет), что затрудняет установление причинно-следственных связей и осложняет принятие решения о тактике ведения пациента, в том числе о применении иммуно-супрессивной терапии.

Однозначных МРТ характеристик для лучевой миелопатии не существует по причине редкости патологии, в литературе встречается лишь несколько описательных случаев, без гистологического подтверждения (Uchida K., 2009) МРТ изменения включают в себя области низких сигналов на Т1-взвешенных изображениях, высокочастотных сигналов на Т2, с контрастным усилением. Высокоинтенсивный сигнала на Т2 был связан с отеком и сливающимся некроз, а контрастное усиление является следствием нарушения гематомиелического барьера (Philippens M.E., 2009). Позитронно - эмиссионная томография выявляет увеличение поглощения F-2-фтор-2-дезоксиглюкоза в зоне повреждения спинного мозга, что связано с повышенной метаболической активности на месте повреждения (Limoli C.L., 2006, Uchida K., 2009).

В Российской и иностранной литературе описаны случаи наблюдения левамизол индуцированной лейкоэнцефалопатии, характеризующиеся многоочаговыми изменениями демиелинизирующего характера (Kimmel D.W., 1995, Savarese D.M., 1996, Israel Z.H., 2000, Franco D.A., 2001, Wang C.H., 2002, Chang H.P., 2006, Wu V.C., 2006, Liu H.M., 2006, Xu N., 2009, Gilbert J.W., 2011, Cheng Y.C., 2011, Sariaslani P., 2012, Yan R., 2013). Основным симптомам левамизол индуцированной лейкоэнцефалопатии чаще всего развивались в течение 2 недель (от 4 дней до 3 недель). Клинические проявления включали в себя, как не специфические общеклинические и общемозговые симптомы - лихорадку, слабость в конечностях, головную боль, так и неврологические симптомы - головокружение, атаксию при ходьбе, дисфагию, речевые и зрительные нарушения, когнитивные расстройства, парез лицевого нерва, в некоторых случаях возникали нарушения сознания, изменения поведения, двигательные и чувствительные нарушения отмечались редко (Kimmel D.W., 1995, Savarese D.M., 1996, Israel Z.H., 2000, Franco D.A., 2001, Wang C.H., 2002, Chang H.P., 2006, Wu V.C., 2006, Liu H.M., 2006, Xu N., 2009, Gilbert J.W., 2011, Cheng Y.C., 2011, Sariaslani P., 2012, Yan R., 2013).

При МРТ исследовании в белом веществе головного мозга выявляются очаги демиелинизации (в Т1-, Т2-режимах), круглой/овальной формы с перифокальным отеком, располагающиеся перивентрикулярной супратенториально, также отмечались множественные очаги в базальных ганглиях билатерально (Kimmel D.W., 1995, Savarese D.M., 1996, Israel Z.H., 2000, Franco D.A., 2001, Wang C.H., 2002, Chang H.P., 2006, Wu V.C., 2006, Liu H.M., 2006, Xu N., 2009, Gilbert J.W., 2011, Cheng Y.C., 2011, Sariaslani P., 2012, Yan R., 2013).

Дифференциальная диагностика ЛЛЭ должна включает прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию (Miskin D.P., 2016), концентрический склероз Бало (Long L., 2015), рассеянный склероз (РС) (Yan R., 2013), острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) (Wu V.C., 2006).

Главным диагностическим параметром является наличие в анамнезе применения левамизола.

Учитывая прогрессирующее течение индуцированных демиелинизаций в большинстве случаев, которые отличаются от травматических повреждений, характеризующихся стационарны или регрессирующими течением, что позволяет предположить аутоиммунный характер воспаления и в совокупности с МТР-признаками поражения белого вещества ЦНС выделить в отдельную группу ИВДЗ.

Острый рассеянный энцефаломиелит

Острый рассеянный энцефаломиелит — это аутоиммунно опосредованное воспалительное демиелинизирующее заболевание ЦНС, представляющее собойmonoфазное расстройство, вызванное воздействием инфекционного триггера у генетически восприимчивых людей. ОРЭМ у детей был впервые описан в 1984г. Вестфалем, который дал это название случаям рассеянного поражения нервной системы после оспы. В отдельную нозологическую форму ОРЭМ вынесен только в 30 годы XX века. Ранее для разграничения с постинфекционными и поствакцинальными энцефаломиелитами ОРЭМ называли первичным энцефаломиелитом.

Различают несколько вариантов ОРЭМ: monoфазные, с ранними рецидивами, многофазные и рецидивирующие формы. Исходя из следующих диагностических критериев (Bruchet B., 2015).

- monoфазный ОРЭМ: единственный клинический эпизод ОРЭМ, может развиваться в течение 3 месяцев. Любые новые и изменяющиеся симптомы, возникающие в течение 3 месяцев после начала заболевания, либо в период глюкокортико-стероидной терапии или спустя месяц после нее, считаются частью того же патологического процесса.

- рецидивирующий ОРЭМ; рецидив, через 3 или более после появления первых симптомов, тех же, которые отмечались в дебюте заболевания. Результаты магнитно-резонансной томографии аналогичны тем, которые были на начальном этапе, и не имеют новых поражений, хотя возможно расширение первоначальных очагов.

- многофазный ОРЭМ описывает рецидивирующее заболевание, которое соответствует критериям ОРЭМ, но включает новые анатомические области ЦНС при рецидивировании.

Симптомы и признаки отличаются от тех, что в начальном случае. МРТ показывает новые поражения, отсутствующие во время первого обострения, и демонстрирует полное или частичное разрешение поражений, связанных с первым эпизодом ОРЭМ.

Диагностика ОРЭМ основана на анамнестических, клинических и нейровизуализационных особенностях. ОРЭМ часто предшествует вирусная или бактериальная инфекция, обычно в виде неспецифической реакции верхних дыхательных путей, с прудромальным периодом, сопровождающимся лихорадкой, ознобом, головной болью, болью в мышцах, реже тошнотой, рвотой, длительностью около месяца, что должно являться одним из опорных флагов при диагностике ОРЭМ. При этом если инфекционного агента выявить не удается ОРЭМ можно считать индуцированным и относить к группе идиопатических демиелинизирующих заболеваний.

Главным отличием ОРЭМ от других ИВДЗ является появление общемозговой симптоматики (головной боли, тошноты, рвоты) в некоторых случаях энцефалопатия приводит к качественным и количественным вариантам нарушения сознания (Marchionni E., 2002, Poser C.M., 2004). В качестве качественных нарушения сознания возможно появление бреда и галлюцинаций, в том числе в структуре Корсаковского синдрома, конверсионных нарушений и депрессий, что более характерно для более возрастных пациентов (Poser C.M., 2004). Количественные нарушения сознания могут варьировать от сопора до комы. В 13—35% случаев возможно развитие эпи-синдрома и эпи-статуса (Dale R.C., 2000, Wingerchuk D.M., 2006). Однако патоморфоз клинической картины зачастую приводит к протеканию ОРЭМ без выраженных общемозговых и общеинфекционных симптомов.

Выделяют 3 клинические формы заболевания: энцефаломиелополи-радикулоневрит, полиоэнцефаломиелит, оптикоэнцефаломиелит. Чаще всего встречается первая из вышеперечисленных форм. Поражение при ОРЭМ всегда полисимптомны и связаны с несколькими очагами (Wingerchuk D.M., 2006). Как правило на 2-7-й день от начала заболевания очень быстро развиваются очаговые неврологические симптомы, достигая максимума за несколько дней.

Выделяют 3 основных периода в течение заболевания: острый, восстановительный и резидуальный.

Критерии диагностики острого диссеминированного энцефаломиелита (Krupp L. B., 2007; Koelman D.L., 2016):

1. Клиническая симптоматика, включающая один или несколько симптомов:

- Нарушения сознания или поведения, сопровождающиеся общеинфекционной симптоматикой.
- Положительная динамика в течении заболевания.
- Отсутствие признаков демиелинизирующего заболевания в анамнезе.
- Отсутствие другой причины, позволяющей объяснить возникшие симптомы.

2. На МРТ головного мозга патологические очаги, соответствующие демиелинизации в острой фазе (до 3 месяцев), без признаков диссеминации во времени.

Острый и подострый геморрагический лейкоэнцефаломиелит (тип Херста)

Острый и подострый геморрагический лейкоэнцефаломиелит (синонимы болезнь Херста, острый некротический геморрагический энцефаломиелит) – редкое, наиболее злокачественное, фатальное, аутоиммунно опосредованное, постинфекционное демиелинизирующее заболевание ЦНС с бурным нарастанием симптоматики, поражающая в основном лиц молодого возраста. Заболевание впервые описано E.W. Hurst в 1941 году. В зарубежной литературе название “лейкоэнцефалит” употребляется только в определении острого геморрагического лейкоэнцефалита. А в отечественной литературе это более широкое понятие. Лейкоэнцефалитом принято называть болезнь Шильдера, болезнь Шольца, подострый склерозирующий панэнцефалит. Этиопатогенез заболевания на сегодняшний день до конца не известен. Морфологические изменения при ОГЛ представлены обширными участками фибринойдного некроза сосудистых стенок с формированием множественных мелких геморрагий, экссудацией фибрина, деструкцией и расплавлением белого вещества полушарий головного мозга с клеточной инфильтрацией участков некрозов. Большая роль в развитии заболевания принадлежит аллергическому фактору. ОГЛ как правило предшествует респираторная инфекция.

Клиническая картина заболевания развивается остро с появления общемозговой симптоматики (головная боль, нарушение сознания вплоть до комы), повышения температуры тела, менингеальных симптомов, очаговых эпи-припадков, геми-или тетрапарезов, псевдобульбарного синдрома. В целом характерна клиническая картина тяжелого энцефалита без каких-либо патогномоничных признаков.

В общеклиническом анализе крови определяется лейкоцитоз, повышение СОЭ. Ликворологическое обследование выявляет ксантохромность цереброспinalной жидкости, полиморфноядерный плеоцитоз, повышение количества белка и эритроцитов. На глазном дне определяется отек зрительных нервов. При проведении методов интроскопии выявляется массивное поражение белого вещества головного мозга в виде обширных очагов демиелинизации с явлениями некроза и геморрагии.

МОГ-ассоциированные энцефаломиелиты

МОГ-ассоциированные энцефаломиелиты это новая, выделенная в последние годы, группа идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС, характеризующаяся обнаружением иммуноглобулиновых G-сывороточных антител к гликопротеину миелинового олигодендроцита (MOG-IgG).

МОГАЭ и РС демонстрируют соответствующее схожие клинические и радиологические признаки. Для МОГАЭ характерно рецидивирующее течение в некоторых случаях он соответствуют критериям РС McDonalda и Barkhof (Spadaro M., 2016, Jarius S., 2016). Пациенты серопозитивные по MOG-IgG часто демонстрируют высокий риск обострений после резкого прекращения стероидной пульс-терапии, используемой для лечения РС и для них, может быть важно осторожное снижение дозировки гормонов (Jarius S., 2016, Chalmoukou K., 2015, Mayer M.C., 2013, Ramanathan S., 2014, Matsuda R., 2015, Nishikawa Y., 2016). Так же эти пациенты высоко чувствительны к эфферентным методам лечения обострений (Jarius S., 2016, Kitley J., 2012, Spadaro M., 2016, Oshiro A., 2016, Spadaro M., 2015).

1.5 Особенности терапии идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний

На сегодняшний день все ИВДЗ в момент острой атаки демиелинизирующего процесса нуждаются в иммunoсупрессивной терапии. В период между демиелинизирующими атаками для некоторых форм ИВДЗ существуют иммunoномодулирующая терапия.

Основным принципом лечения обострений является проведение пульс-терапии метилпреднизолон для внутривенного применения. При его недостаточной эффективности возможно применение преднизолона в таблетированной форме. При недостаточной эффективности метилпреднизолона, высокой частоте и тяжести обострений, а также при вторично-прогрессирующем течении РС возможно применение дексаметазона (Протокол ведения больных. Рассеянный склероз, 2005). При регистрации тяжелых обострений РС рекомендуется плазмаферез. Возможно применение высокодозных иммunoглобулинов для внутривенного введения, как альтернативу пульс-терапии при резистентности к кортикоステроидам.

По мнению некоторых авторов, купирование легких экзацербаций возможно при применении изолированной метаболической терапии (Бисага Г.Н, 2011).

Для профилактики прогрессирования, при агрессивных формах РС и при ВПРС без обострений возможно применение цитостатических препаратов, например, Митоксантрона (Столяров И.Д., 2010).

Для профилактики прогрессирования заболевания вне обострений путем изменений течения РС разработана группа препаратов – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза. ПИТРС препараты условно подразделяются на 2 группы: препараты “первой линии” и препараты “второй линии”.

Сразу после установки диагноза рекомендовано назначение препаратов “первой линии”, к таким препаратам относят: интерферон бета-1b, интерферон бета-1a (для п/к и в/м введения), глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуномид. Если препараты первой линии демонстрируют свою неэффективность переходят к назначению препаратов “второй линии” - натализумаб, финголимод, алемтузумаб,

митоксантрон, окрелизумаб. Установление агрессивного течения РС и ВАРС позволяет начинать терапию с препаратом “второй линии” на первом этапе (Завалишин 2002, Arnason, B., 2005, Бойко А.Н., 2002, 2009, 2014).

На первом этапе выбор препарата осуществляется в соответствии с установленным типом течения РС. Все описанные препараты могут применяться при РРРС, при ВПРС с обострениями показаны высокодозные интерфероны бета-1b и -1a (для п/к введения), а также окрелизумаб и митоксантрон. При ВПРС без обострений показан только митоксантрон. При ППРС единственным препаратом из группы ПИТРС является окрелизумаб.

Установление эффективности работы препарата ПИТРС определяется критерием NEDA (No Evidence of Disease Activity, или «нет данных за активность заболевания») и включает в себя:

- отсутствием обострений,
- прогрессирования инвалидности (по шкале EDSS)
- отсутствие признаков активности по данным МРТ (отсутствие новых или увеличенных очагов на Т2-взвешенных изображениях или очагов, накапливающих контраст на Т1-взвешенных изображениях).

При этом длительная терапия должна быть безопасна и хорошо переноситься пациентом (Захарова М.Н., 2015, Parks N.E., 2017). При доказанной неэффективности или наличии проблем с переносимостью и безопасностью препарата возможна замена препарата ПИТРС:

- «Горизонтальная замена» – замена на другой препарат «первой» линии».
- «Вертикальная замена» (эскалация терапии) – замена на препарат «второй линии».

При активном течении заболевания предпочтительнее «вертикальная замена».

Лечение других ИВДЗ в фазу активации иммунопатологических реакций также включает пульс-терапию и эфферентные методы.

В терапии ОМ и ОН применяют глюкокортикоиды с последующим назначение поддерживающей терапии преднизолоном, при неэффективности

пульс-терапии, а в некоторых случаях ее негативного влияния может быть рекомендовано проведение плазмафереза (Wingerchuk D.M., 2008).

Эффективность иммуномодулирующей терапии, показанной в лечении пациентов с РС, у пациентов с ОМ изучена не в полной мере, но имеются данные о как об эффективности интерферона бета-1b, так и о его возможном негативном воздействии (Palace J., 2010, Shimizu J., 2010, Barnett M., 2012, Kim S.H., 2012, Kleiter I., 2012, Min J.H., 2012, Izaki S., 2013). В качестве поддерживающей терапии таким пациента предлагают пероральный прием комбинации преднизолона и азатиоприна, с последующим снижением до полной отмены преднизолона (Wingerchuk D.M., 2005, 2008).

В 2014 году был описан клинический случай эффективного применения метотрексана в дозе 20 мг в/в капельно совместно с 20 мг преднизолона. Терапия проводилась в течение года с трехмесячными перерывами. Через год балл по шкале EDDS снизился с 9,0 до 2,5 (Wingerchuk D.M., 2005).

На сегодняшний день общепринятые рекомендации по лечению ОРЭМ отсутствуют, все исследования разрознены и в основном описывают единичные клинические случаи, где использовалась неспецифическая иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапию, включая кортикоиды, внутривенные иммуноглобулины и плазмаферез.

Предложенный в последние годы алгоритм терапии ОРЭМ в качестве первой линии терапии предлагает кортикоиды (Alexander M., 2011). При положительном ответе на терапию допустимо продолжить терапию преднизолоном в таблетках с постепенным снижением дозы.

Плазмаферез применяют чаще всего при недостаточной эффективности кортикоидов. Его эффективность была более высокой при раннем назначении до появления выраженных демиелинизирующих изменений ЦНС.

При ОРЭМ в отдельных случаях в качестве симптоматической терапии применяют декомпрессионную трепанацию черепа при массивном рефрактерном к терапии отеке мозга.

В случае неэффективности пульс-терапии показано применение плазмафереза или иммуноглобулинов для внутривенного введения, а при их неэффективности возможно назначение митоксанtrона (Бисага Г.Н., 2017).

Лечение других ИВДЗ в фазу активации иммунопатологических реакций также включает пульс-терапию, с возможностью сохранения поддерживающего первоначального приема преднизолона, эфферентных методов лечения и подключением к терапии цитостатиков.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных групп пациентов

Исследование проводилось в г. Ростове-на-Дону с численностью населения 1 130 305 человек на 01.01.2018 г. Объектом исследования являлись пациенты с ИВДЗ, общей численностью 806 человека, из них 710 человек с РС (в том числе 2 пациента с псевдотуморозной формой РС) у 40 пациентов из которых дебют отмечался в возрасте от 10 до 17 лет, на сегодняшний день под наблюдением находится 4 пациента с детским РС. С другими ИВДЗ наблюдается 96 пациентов (КИС - 52, РИС- 19, расстройства из спектра оптикомиелита - 6, в том числе ОМ – 3, ОРЭМ- 17) так же на учете находится 2 пациента с индуцированной формой демиелинизации (1 с постлучевой и 1 с левамизол индуцированной), проживающие в г. Ростове-на-Дону на контрольный день 01.01.2019 г. Графически структура распределения нозологических форм ИВДЗ представлена на рисунке 8.

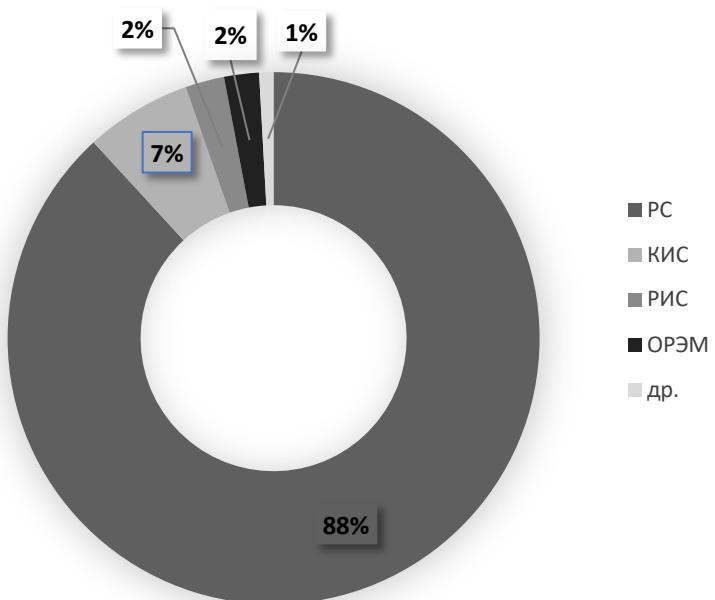


Рисунок 8 – Спектр нозологических форм из группы ИВДЗ

Источники медицинской информации:

- поликлинические журналы учета пациентов с РС и выборочные данные учета пациентов с другими ИВДЗ, регистрация которых осуществляется врачами-неврологами при первичном выявлении заболевания в поликлиниках и поликлинических отделениях стационаров города Ростова-на-Дону. Учитывались данные из поликлинических отделений городских больниц (ГБ) № 1, 4, 6, 7, 8, 20; городских поликлиник (ГП) № 1,2, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 41, 42;
- пациенты, находившиеся на стационарном лечении в неврологическом центре клиники ФГБОУ ВО РостГМУ и неврологических отделениях ГБ№1 им. Семашко;
- пациенты, наблюдающиеся в «ГЦРС», расположеннном на базе МБУЗ ГБ №7 г. Ростова-на-Дону.

На основании полученных данных и с учетом социо-демографических особенностей пациентов был создан регистр больных ИВДЗ, сформированный в виде электронной таблицы формата Microsoft Excel. Выполненный регистр включает клинико-анамнестические особенности пациентов, проведенные диагностические мероприятия, дополнительные методы исследования. Редкие формы ИВДЗ содержатся в виде описательных клинических случаев. Создание регистра в виде таблицы Microsoft Excel обеспечивает легкодоступность и мобильность при необходимости как дополнения, так и модификации регистра, позволяет формировать выборки из генеральной совокупности по требуемым параметрам, встроенный статистический аппарат позволяет легко проводить ориентировочные проверки предполагаемых гипотез.

В ГЦ РС с 2009г. ведется регистр пациентов с РС, который был обновлен и дополнен автором, в него были включены пациенты с другим нозологическими формами, относящимися к ИВДЗ. Регистр включает пол, дату рождения и возраст пациента, анамнестические данные, в том числе перенесенные травмы, сопутствующие заболевания, вредные привычки и др. Основные клинические характеристики заболевания в регистре отражают: симптомы дебюта, длительность первого

обострения и первой ремиссии, тип течения с учетом новых диагностических критериев ППРС (Pittock S.J., 2008, Ziemsen T., 2012) и активность заболевания (Lublin, F.D., 2014), тяжесть состояния в соответствии с международными шкалами – FS и EDSS (Kurtzke J.F., 1983), в регистр вносились даты и клинические особенности обострений и проведения МРТ с характером изменений, указывался вид иммуномодулирующей терапии.

На проведение исследований по всем главам данной работы получено одобрение локального независимого этического комитета ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Пациенты, осматриваемые автором, подписали информированное согласие на обработку персональных данных для проведения аналитического исследования по методу «случай-контроль».

Описательное эпидемиологическое исследование включало определение основных эпидемиологических показателей, таких как:

- распространенность – общее число больных, проживающих на заданной территории (г. Ростов-на-Дону), с достоверно установленным диагнозом ИВДЗ на определённый момент времени, определяемое число случаев рассчитывается на 100 000 населения.

- заболеваемость – число впервые выявленных случаев ИВДЗ в анализируемой популяции за отчетный период, чаще всего год, рассчитанный на 100 000 населения.

- смертность – число умерших пациентов, причиной смерти которых являлась анализируемая патология, определяемое на анализируемой территории за отчетный год, рассчитанное на 100 000 населения.

Ретроспективная часть исследования (2013-2015 гг.) выполнялась на основе имеющихся данных регистра пациентов ГЦ РС и историй пациентов, проходивших стационарно лечение в неврологическом отделении клиники ФГБОУ ВО РостГМУ. Проспективная часть (2016-2018 гг.) выполнялась в несколько этапов, включающих осмотр, сбор клинико-анамнестических данных и материалов дополнительных

методов исследования пациентов на базах ГЦРС, неврологического отделения клиники ФГБОУ ВО РостГМУ, неврологических отделений ГБ №1 им. Семашко и поликлиник города.

Сравнительный анализ проспективной части исследования (2016-2018 гг.) проводился с данными эпидемиологических показателей РС г. Ростова-на-Дону, проведенного в рамках ОРЭР (Гончарова З.А., 2013г., Бойко А.Н., 2013).

Клинико-лабораторный анализ. В эпидемиологическую часть исследования вошли все пациенты с выявленным ИВДЗ, общей численность 805 человек. Клинический диагноз устанавливался в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями РС, по критериям McDonalda (2010, 2017гг.), критерии оптикомиелита и оптикомиелит ассоциированных расстройств (Wingerchuk D.M., 2015), критерий острого диссеминированного энцефаломиелита (Koelman D.L., 2016). Необходимый для проведения исследования объём выборки пациентов с достоверным диагнозом РС составил 343 человека (надёжность – 99%, средняя допустимая ошибка выборки – 0,05), пациенты с другими нозологическими формами из группы ИВДЗ включены в исследование в полном объеме.

Критерии включения пациентов в исследование:

- пациенты зарегистрированные и проживающие в г. Ростове-на-Дону;
- установленный диагноз ИВДЗ ЦНС, в том числе: достоверный клинический диагноз РС по критериям McDonalda (2010, 2017гг.), ОМ и ОМАР по критерии оптикомиелита и оптикомиелит ассоциированных расстройств (Wingerchuk D.M., 2015), ОРЭМ по критериям острого диссеминированного энцефаломиелита (Koelman D.L., 2016);

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Выявление в процессе обследования этиологической причины демиелинизации (наследственное заболевание, нейроинфекция и др.).

С целью анализа влияния факторов влияющих на течение РС были сформированы подгруппы больных с неблагоприятным течением заболевания – ВАРС (наличие 2 или более обострений в течение 1 года и выявление 1 или более контра-

стируемого очага или значительное нарастание общего объема Т2-очагов по данным МРТ головного и/или спинного мозга в сравнении с недавно проведенным МРТ) и с мягким, благоприятным течением заболевания (при длительности заболевания более 10 лет индекс по шкале EDSS был не более 3 баллов) (Гусев Е.И., 1997; Шмидт Т.Е., 2003; Малкова Н.А., 2005, Силуянова В.А., 2007, Бахтиярова К.З., 2007, Sayao A-L., 2007), в) подгруппы с ранним (до 16 лет) и поздним началом РС (старше 45 лет), г) подгруппы пациенток без беременностей, с беременностями в анамнезе до развития заболевания, д) «семейные случаи» РС, когда несколько родственников страдали РС.

Определение роли ликворологического исследования в диагностике РС проводилось на группе пациентов из 213 человек с различными диагнозами из группы ИВДЗ.

Пациенты распределились по полу следующим образом: 557 женщин (69,1%) и 248 мужчин (30,9%). В группе РС - женщин 484 (68,4%) и 224 мужчины (31,6%), КИС - женщин 37 (71,2%) и 15 мужчины (28,9%), РИС- женщин 37 (71,2%) и 15 мужчины (28,9%), что может являться косвенным признаком последующей конверсии КИС и РИС в РС. В группе пациентов с ОМ – 3 и все женщины, расстройства из спектра оптикомиелита – 2 мужчин и 1 женщина, ОРЭМ- 13 женщин (76,5%) и 4 мужчин (23,5%) (рисунок 9). Таким образом видно, что демиелинизирующие заболевания чаще встречаются у женщин, как и вообще аутоиммунные заболевания.

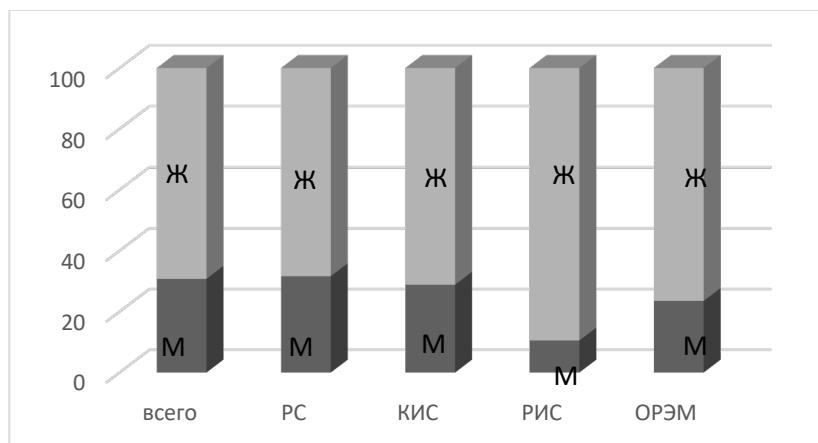


Рисунок 9 – Половозрастное распределение идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний

Средний возраст пациентов с ИВДЗ составил $41,0 \pm 11,4$ года (минимальный-14 лет, максимальный-71 год), медиана распределения составила 40 лет, мода – 35 лет, что говорит о близких значениях средних характеристик, при большом разбросе данных. Из вышеописанного видно, что ДЗ – болезнь молодых людей трудоспособного возраста. Средняя длительность заболеваний составила 6,8 года, медиана распределения составила 4,00 года. Описательные характеристики возраста больных и продолжительности заболеваний ИВДЗ представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Описательная статистика возраста больных и продолжительности заболеваний идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний

Статистические показатели	Возраст пациентов, (лет)	Продолжительность болезни, (лет)
Среднее	41,1	6,8
Стандартная ошибка	0,4	0,3
Медиана	40	4
Мода	35	0
Стандартное отклонение	11,4	8,0
Дисперсия выборки	130,8	63,2
Эксцесс	-0,5	1,4
Асимметричность	0,2	1,3
Интервал	57	41
Минимум	14	0,2
Максимум	71	41
Сумма	32944	5380,7
Счет	803	796

2.2 Дизайн и методы исследования

Учетным документом являлась разработанная нами анкета для клинико-эпидемиологического обследования больных ИВДЗ (приложение 2), содержащая:

1. Паспортные данные:
2. Анамнестических данных:
3. Клинико-неврологическое обследование:
4. Результаты лабораторно-инструментальных методов обследования, проводимы в соответствии со стандартом дообследования на амбулаторном и стационарном этапе, в том числе:

- Определение антител к аквапорину-4 в сыворотке крови и ликворе, проводимое в лаборатории ООО “Евродон”.
- Определение олигоклонального иммуноглобулина в ликворе и сыворотке крови, проводимое в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ и ООО “Евродон”.

Все данные, включающие особенности анамнеза и течение заболевания, полученные в ходе обследования пациентов, изучения медицинской документации, лабораторного и инструментального дообследования вносились в систему Excel и на её основе была создана компьютерная база данных. Дизайн исследования представлен в Приложении 1.

2.2.1 Клинико-эпидемиологические методы обследования пациентов с рассеянным склерозом

Анализ типов течения заболевания выявил у 87,4% пациентов (619 человека) рецидивирующе-ремиттирующий тип заболевания (РРС), характеризующийся обострениями и ремиссиями. Первично-прогрессирующий тип течения РС (ППРС), характеризующееся прогрессирующим ухудшением с самого начала заболевания, без ремиссий, с возможными периодами стабилизации состояния, выявлен у 3,39%

пациентов (24 человека). Вторично-прогрессирующий тип течения РС (ВПРС), следующий за ремиттирующим типом течения, характеризующийся неуклонным прогрессированием симптоматики на протяжении не менее 6 месяцев на один и более баллов по шкале EDSS выявлен в 9,18% (65 пациентов). Выделяют два варианта ВПРС с обострениями и без них, в исследуемой популяции от общего числа пациентов с ВПРС обострения сохранялись у 32,3% (рисунок 10).

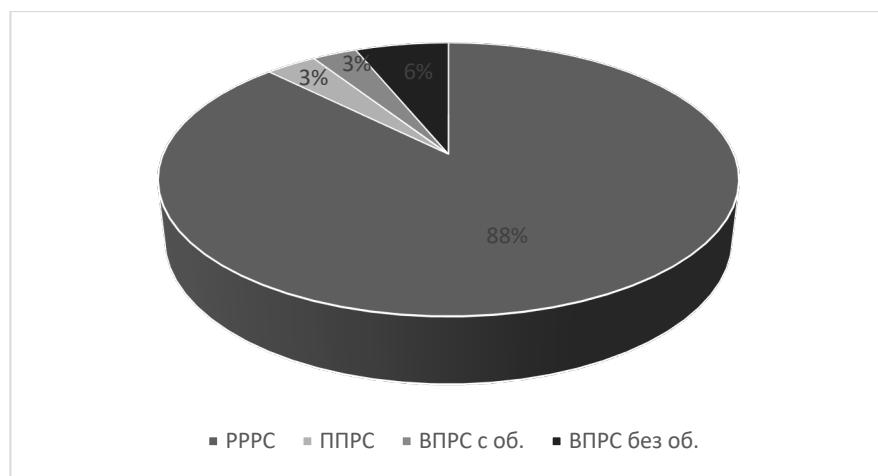


Рисунок 10 – Доля пациентов с различными формами рассеянного склероза

Для анализа клинической картины и влияния анамнестических факторов на скорость течения заболевания была сформирована группа из 360 пациентов с РС (258 женщин и 102 мужчины), отобранных выборочным методом с диагнозами, установленными в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями РС, критерии McDonalda 2010г., 2017г. (C.H. Polman, 2011, Thompson A.J., 2018). Необходимый для проведения исследования объём выборки пациентов с достоверным диагнозом РС составил 343 человека (надёжность – 99%, средняя допустимая ошибка выборки – 0,05).

2.3 Статистические методы обработки результатов исследования

Основная обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ «Excel» для операционной системе «MacOSX» (Apple, USA). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программных пакетов «Excel», Statistics13.0. Статистически обрабатываемые результаты исследований представлялись в виде среднего арифметического с доверительным интервалом, отражающим ошибку среднего арифметического, $M \pm m$. Статистически достоверными различия считались при $p < 0,05$.

В аналитическом эпидемиологическом исследование с целью оценки значимости влияния фактора риска на скорость прогрессирования РС использовался корреляционный анализ при помощи коэффициентов Пирсона, Спирмана, точечного бисериального коэффициента корреляции и проекта машинного обучения BigML.

При проведении эпидемиологических исследований в здравоохранении используются сплошные методы, включающие краткие характеристики всех без исключения единиц наблюдения исследуемой совокупности (изучение распространенности заболеваемости, смертности и др.). При изучении клинических, биохимических, наследственных или других особенностей течения заболевания чаще всего применяются выборочные методы исследования. Данный метод исследования чаще всего применяется в диссертационных клинических исследования, т.к. позволяют в более экономичном формате проверить существующую гипотезу на достоверной выборке с возможностью в последствии распространить результаты исследования на генеральную совокупность.

Главной задачей выборочного метода является набор репрезентативной выборки, отражающей качественный состав генеральной совокупности и представленной в достаточном количестве.

Чтобы определить минимально достоверный объем выборки, необходимый для оценки математического ожидания генеральной совокупности, следует учесть величину ошибки выборочного исследования, доверительный интервал и среднеквадратическое отклонение (1):

$$n = \frac{t^2}{K^2} \quad (1)$$

где

n – объем выборки в планируемом исследовании;

t – среднеквадратическое отклонение, соответствующее показателю вероятности, достаточной в планируемом исследовании;

$K = \frac{\Delta}{S}$ - допустимая неточность в данном эксперименте, выраженная в сиг-

max;

$\Delta = \bar{x} - \hat{x}$ - допустимая неточность в определении генеральной средней по ее выборочной средней, т.е. допустимая разность, отличающая выборочную среднюю от генеральной величины.

В случае полного отсутствия каких-либо предварительных данных показатель точности устанавливается ориентировочно. Для предварительных исследований может быть принята величина $K \approx 0,3-0,5$, для исследований средней точности - $K \approx 0,1-0,3$, для исследований повышенной точности - $K \approx 0,1$.

Показатель вероятности t (критерий Стьюдента) для большинства биологических исследований принимается как $t=1,96$; $P=0,95$. Для исследований, к которым предъявляется повышенная требовательность, может быть принято $t=2,58$; $P=0,99$. В особо ответственных случаях принимается $t=3,30$; $P=0,999$.

Если в исследовании предполагается сравнить две выборки и определить достоверность разности выборочных средних величин, то при одинаковом объеме сравниваемых групп применяется следующая формула расчета объема выборки (2):

$$n = \frac{2t^2}{k^2} \quad (2)$$

При проведении текущего исследования объем выборки пациентов с РС рассчитывался исходя из следующих параметров: критерий Стьюдента $t=2,58$, при

$P=0,99$, $K=0,1$, объём генеральной совокупности – число всех больных РС в г. Ростове-на-Дону 710 человек. Рассчитанный объем выборки, необходимы для получения достоверных результатов, с надёжностью в 99% и средней допустимой ошибкой выборки 0,05 составил 343 человека.

Использование проекта машинного обучения BigML

BigML – облачный сервис машинного обучения, обладающий широкими возможностями масштабирования. Инструмент, по словам разработчиков, рассчитан на удовлетворение потребностей бизнеса, которые касаются больших данных и облачных вычислений, а также призванный сделать прогнозирование и его результат как можно более простым, понятным и пригодным для демонстрации.

Для ориентировочного анализа совместного и опосредованного влияния множества факторов внешней среды на скорость прогрессирования РС была создана отдельная таблица Excel, с дихотомическими значениями наличия фактора, закодированного – 1 и его отсутствия, закодированного – 0. На основании файла формата Excel создавался CSV-файл, в котором находились строчки, описывающие наличие или отсутствие различных анамнестических факторов у пациентов с различной скоростью прогрессирования РС.

Далее используем эти данные для построения набора данных (Dataset), указав, что предсказывать нужно будет скорость прогрессирования. На базе этого Dataset'а одним кликом строится модель, на которой будут основываться предсказания. Причем BigML визуализирует модель, объясняя логику ее работы.

После того как модель готова, появляется возможность делать предсказания (Predictions).

Использование корреляционного метода в исследовании

При проведении большинства исследований, особенно в медицине, ставятся задачи определения влияния фактора или признака на какой-либо параметр, для чего в статистических методах обработки существует т.н. корреляционный анализ. В процессе выполнения анализа данных возможно установление статистически достоверной связи данных и направление ее влияния.

Для того, чтобы сделать адекватный выбор коэффициента корреляции для решения той или иной задачи, необходимо правильно определить тип шкалы, которым представлена та или иная переменная. Возможные сочетания различных типов шкал и соответствующие им коэффициенты корреляции представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Возможные сочетания различных типов шкал и соответствующие им коэффициенты корреляции

Типы сравниваемых шкал		Коэффициент корреляции
1	2	
Дихотомическая	Дихотомическая	Дихотомический (φ)
Дихотомическая	Порядковая (ранговая)	Рангово-бисериальный (r_{rb})
Дихотомическая	Интервальная	Точечно-бисериальный (r_{pb})
Ранговая	Ранговая	Коэффициент Пирсона (r_{xy}) Коэффициент Спирмена (r_s) Коэффициент Кендалла (τ)
Ранговая	Интервальная	Коэффициент Пирсона (r_{xy})
Интервальная	Интервальная	Коэффициент Пирсона (r_{xy})

Основная часть проводимых диссертационных исследований с использованием корреляционного анализа с целью изучения направления и силы связи между факторными признаками и рассматриваемым заболеванием применяют коэффициент корреляции К. Пирсона.

Коэффициента корреляции Пирсона(r) происходит от понятия регрессии - операции по сведению множества частных зависимостей между отдельными значениями переменных к их непрерывной (линейной) усредненной зависимости.

Формула для расчета коэффициента Пирсона имеет такой вид (3):

$$r = \frac{\sum (x - \bar{x}) \sum (y - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x - \bar{x})^2 \sum (y - \bar{y})^2}} \quad (3)$$

Все коэффициенты корреляции имеют ограничения в применении, в том числе в нашем исследования дихотомический характер распределения большинства признаков значительно ограничил его использование. В тех случаях, когда одна переменная измеряется в дихотомической шкале (переменная X), а другая в шкале интервалов или отношений (переменная Y), используется бисериальный коэффициент корреляции.

Для применения бисериального коэффициента корреляции необходимо соблюдать следующие условия:

1. Сравниваемые признаки должны быть измерены в разных шкалах: одна X – в дихотомической шкале; другая Y – в шкале интервалов или отношений.
2. Переменная Y имеет нормальный закон распределения.
3. Число варьирующих признаков в сравниваемых переменных X и Y должно быть одинаковым.

Если же переменная X измерена в дихотомической шкале, а переменная Y в ранговой шкале (переменная Y), то можно использовать рангово-бисериальный коэффициент корреляции. Этот коэффициент тесно связан с τ -Кендалла и использует в своем определении понятия совпадения и инверсии.

Пусть переменная X измерена в параметрической шкале, а переменная Y – в дихотомической. Точечный бисериальный коэффициент корреляции r_{pb} вычисляется по формуле (4):

$$r_{pb} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_0}{S_x} \sqrt{\frac{n_1 n_0}{n(n-1)}} \quad (4)$$

где

x_1 – среднее значение по X объектов со значением «единица» по Y;

x_0 – среднее значение по X объектов со значением «ноль» по Y;

s_x – среднее квадратическое отклонение всех значений по X ;

n_1 – число объектов «единица» по Y , n_0 — число объектов «ноль» по Y ;

$$n = n_1 + n_0 \text{ – объем выборки.}$$

Точечный бисериальный коэффициент так же можно рассчитать при помощи эквивалентных выражений (5,6)

$$r_{pb} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}}{s_x} \cdot \sqrt{\frac{n_1 n}{n_0(n-1)}} \quad (5)$$

$$r_{pb} = \frac{\bar{x} - \bar{x}_0}{s_x} \cdot \sqrt{\frac{n_0 n}{n_1(n-1)}} \quad (6)$$

где

\bar{x} – общее среднее значение по переменной X .

Точечный бисериальный коэффициент корреляции (r_{pb}) изменяется в пределах от -1 до $+1$. Его значение равно нулю в том случае, если переменные с единицей по Y имеют среднее по Y , равное среднему переменных с нулем по Y .

Проверка нулевой гипотезы H_0 о равенстве генерального коэффициента корреляции нулю: $\rho = 0$, отражающееся в значимости точечного бисериального коэффициента корреляции, осуществляется с помощью критерия Стьюдента (7).

$$|t| = \frac{|r_{pb}|}{\sqrt{1 - r_{pb}^2}} \cdot \sqrt{n-2} \quad (7)$$

Как и для всех корреляционных коэффициентов полученное значение сравнивается с критическими $t_{\alpha}(df)$ для числа степеней свободы $df = n - 2$.

При выполнении условия $|t| \leq t_{\alpha}(df)$, нулевая гипотеза $\rho = 0$ не отвергается. Если эмпирическое значение $|t|$ попадает в критическую область и выполняется условие $|t| > t_{\alpha}(n-2)$, точечный бисериальный коэффициент корреляции значимо

отличается от нуля. Критические значения значимости коэффициентов корреляции представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Критические значения коэффициентов корреляции

n	p			
	0,1	0,05	0,01	0,001
5	0,805	0,878	0,959	0,991
10	0,549	0,632	0,765	0,872
20	0,378	0,444	0,561	0,679
50	0,235	0,279	0,361	0,451
100	0,165	0,197	0,256	0,324
150	0,135	0,160	0,210	0,266
200	0,117	0,139	0,182	0,231
250	0,104	0,124	0,163	0,207
300	0,095	0,113	0,149	0,189
350	0,088	0,105	0,138	0,175
400	0,082	0,098	0,129	0,164
450	0,078	0,092	0,121	0,155
500	0,074	0,088	0,115	0,147

Достоверность связи, рассчитанной с помощью точечного бисериального коэффициента корреляции r_{pb} , можно определить также с помощью критерия χ^2 для числа степеней свободы $df = 2$.

Критерий χ^2 Пирсона – относится к непараметрическим методам, позволяющим оценить значимость различий между фактическим (выявленным в результате исследования) количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Выражаясь проще, метод позволяет оценить статистическую значимость различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей).

Применение критерия χ^2 Пирсона возможно при выполнении некоторых условий:

- сопоставляемые показатели должны быть измерены в номинальной шкале (например, пол пациента - мужской или женский) или в порядковой (например, степень артериальной гипертензии, принимающая значения от 0 до 3).

- сопоставляемые группы должны быть независимыми, то есть критерий хи-квадрат не должен применяться при сравнении наблюдений "до-после". В этих случаях проводится тест Мак-Немара (при сравнении двух связанных совокупностей) или рассчитывается Q-критерий Кохрена (в случае сравнения трех и более групп).

- при анализе четырехпольных таблиц ожидаемые значения в каждой из ячеек должны быть не менее 10. В том случае, если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление принимает значение от 5 до 9, критерий хи-квадрат должен рассчитываться с поправкой Йейтса. Если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление меньше 5, то для анализа должен использоваться точный критерий Фишера.

- в случае анализа многопольных таблиц ожидаемое число наблюдений не должно принимать значения менее 5 более чем в 20% ячеек.

Находим значение критерия χ^2 по следующей формуле (8):

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (8)$$

где

i – номер строки (от 1 до r),

j – номер столбца (от 1 до c),

O_{ij} – фактическое количество наблюдений в ячейке ij ,

E_{ij} – ожидаемое число наблюдений в ячейке ij .

В том случае, если число ожидаемого явления меньше 10 хотя бы в одной ячейке, при анализе четырехпольных таблиц должен рассчитываться критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса. Данная поправка позволяет уменьшить вероятность ошибки первого типа, т.е. обнаружения различий там, где их нет.

Формула для расчета критерия χ^2 с поправкой Йейтса следующая (9):

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(|O_{ij} - E_{ij}| - 0,5)^2}{E_{ij}} \quad (9)$$

Интерпретация значений критерия хи-квадрат Пирсона осуществляется путем сравнения полученное значение критерия χ^2 с критическим, если значение больше критического, делаем вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

При проведении клинических исследований на выборках малого объема, которые часто не соответствуют нормальному распределению, исследователи отдают предпочтение непараметрическому коэффициентам корреляции, в том числе коэффициент корреляции рангов (Спирмана).

Коэффициент корреляции рангов, впервые предложенный К. Спирменом, относится к непараметрическим показателям связи между переменными, путем модификации одной или нескольких переменных в ранговой шкале. При расчете этого коэффициента не требуется никаких предположений о характере распределений признаков в генеральной совокупности. Этот коэффициент определяет степень тесноты связи порядковых признаков, которые в этом случае представляют собой ранги сравниваемых величин.

Величина коэффициента корреляции Спирмана также лежит в интервале +1 и -1. Он, как и коэффициент Пирсона, может быть положительным и отрицательным, характеризуя направленность связи между двумя признаками, измеренными в ранговой шкале.

Расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмана включает следующие этапы:

1. Сопоставить каждому из признаков их порядковый номер (ранг) по возрастанию или убыванию.
2. Определить разности рангов каждой пары сопоставляемых значений (d).

3. Возвести в квадрат каждую разность и суммировать полученные результаты.
4. Вычислить коэффициент корреляции рангов по формуле 10:

$$\rho = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n(n^2 - 1)} \quad (10)$$

где

n - количество ранжируемых признаков (показателей, испытуемых);
 d - разность между рангами по двум переменным для каждого испытуемого;
 $\sum(d^2)$ - сумма квадратов разностей рангов.

5. Определить статистическую значимость коэффициента при помощи t -критерия, рассчитанного по следующей формуле 11:

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} \quad (11)$$

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ДЕМИЕЛИНИ-ЗИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

Проводимые в различных регионах страны эпидемиологические исследования РС как основного представителя в группе ИВДЗ выявили значительный рост заболеваемости и распространённости, что свидетельствует о необходимости их продолжения с особым вниманием к аналитической части. В тоже время эпидемиологическая обстановка по другим нозологическим формам ИВДЗ, их структура в большинстве регионов в том числе Ростове-на-Дону не изучена, главным образом по причине их невысокой распространенности и отсутствия единой точки зрения на классификацию (чаще всего публикуются единичные клинические случаи), что значительно затрудняет анализ. Проведенное исследование позволит улучшить раннюю диагностику РС, оптимизировать планирование и организацию медико-социальной и лечебно-профилактической помощи данной категории больных и улучшит прогноз.

В процессе работы нами был создан регистр ИВДЗ. При создании регистра мы столкнулись с необходимостью использования классификацию ИВДЗ, с учетом большого количества нозологических форм, входящих в данную группу заболеваний. За основу нами взят перевод классификации, предложенной Bruchet B. в 2015г., затем нами проведен анализ литературных источников за период 1995-2018 гг. по электронным базам данных, содержащих медицинскую литературу (Medline, Cochrane, PubMed и др.). На основании данных литературы (Бардычев М.С., 2002, Тотолян Н.А., 2004, Weinshenker B., 1998, Fontaine B., 2001, Hartung H.P., 2001, Kira J., 2003, Wingerchuk D.M., 2004, 2006, 2007, 2008, 2015, Love S., 2006, Limoli C.L., 2006, De Seze J., 2007, Poser C.M., 2007, Miller D.H., 2008, Shams P., 2009, Mader S., 2011, Polman C.H., 2011, Kitley J., 2012, 2014, Ashraf M., 2013, Kim S.-M., 2014, Lublin F., 2014, Sato D.K., 2014, Bruchet B., 2015, Fernández O., 2015, Regina M.P., 2015, Zamvil S.S., 2015, Jarius S., 2016, Hohlfeld R., 2016, Pache F., 2016, Sepulveda

М., 2016, Ramanathan S., 2016, Reindl M., 2017, A.J. Thompson, 2018) и опыта реальной клинической практики ГЦРС нами внесены некоторые модификации и добавлены несколько позиций в классификацию ИВДЗ (Bruchet B., 2015г.). При выполнении данной работы предложен и использовался следующий вариант:

1. Рассеянный склероз (по критериям McDonald 2010, 2017гг. (Polman C.H., 2011, Thompson, A.J., 2018))

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

2. Клинически изолированный синдром:

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

3. Радиологически изолированный синдром

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

- Серопозитивные AQP4-IgG пациенты с ограниченными или неполными вариантами ОМ, в виде изолированного продольного миелита и/или одно или двухстороннего ретробульбарного неврита, какmonoфазного, так и рецидивирующего.
- Серонегативные AQP4-IgG либо при неизвестном AQP4-IgG статусе у пациентов с оптическим невритом, острым продольным распространенным поперечным миелитом либо синдромом поражения area postrema;

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

- Острый геморрагический лейкоэнцефаломиелит (тип Херста)
- Левамизол индуцированная демиелинизация.

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

- МОГ-ассоциированный энцефаломиелит
- Хронический энцефаломиелит
- Болезнь Шильдера
- Болезнь Шольца
- Концентрический склероз Балло
- Поздняя постлучевая демиелинизация

7. Вероятно индуцированные формы демиелинизации:

- Поздняя постлучевая демиелинизация,
- Левамизол индуцированная демиелинизация.

Очевидно, что классификация требует дальнейшей модификации по мере внедрения в клин. практику новых диагностических коритериев и маркеров ИВДЗ.

За время наблюдения больных с болезнью Шильдера, Шольца, концентрическим склерозом Балло, острым геморрагическим лейкоэнцефаломиелитом Херста не состоит, в базе историй болезни клиники РостГМУ имеются единичные случаи этих форм, в том числе с результатами патоморфологического исследования, но в настоящий момент на учете таких пациентов не состоит.

Что касается поперечного миелита и оптического неврита, эти формы не имеют самостоятельной нозологической принадлежности и выставляются на ранних диагностических этапах при отрицательном анализе на антитела к аквапорину-4. По данным литературы только в 64 % в дебюте выявляются положительные антитела к аквапорину-4, с чем вероятно и связан низкий процент болезни Девика, а эти пациенты попадали в группу СОМАР.

Регистр включил 806 пациентов, из них 710 - с РС (в том числе 2 пациента с псевдотуморозной формой РС – 88,1% и 96 пациентов с другими ИВДЗ – 11,9 % от общего числа больных с ИВДЗ. Пациентов с КИС - 52, РИС- 19, расстройства из спектра оптикомиелита - 6, в том числе ОМ – 3, ОРЭМ- 17, 2 пациента с индуцированной формой демиелинизации), проживающие в г. Ростове-на-Дону на контрольный день 01.01.2019 г.

В группе ИВДЗ выявлено 558 женщин (69,2%) и 248 мужчин (30,8%). В группе РС - женщин 485 (68,4%) и 225 мужчины (31,6%), в том числе псевтотуморозная форма РС – 2 пациента (из них их 1 мужчина). И в объединенной группе ИВДЗ, и в группе пациентов с РС отмечается преобладание женщин. В группе других ИВДЗ женщин - 73 (76,0%), мужчин - 23 (24,0%), из них с КИС - женщин 37 (71,2%) и 15 мужчины (28,9%), РИС- женщин 17 (89,5%) и 2 мужчины (10,5%), ОМ – 3 и все женщины, расстройства из спектра оптикомиелита – 2 мужчин и 1 женщина, ОРЭМ- 13 женщин (76,5%) и 4 мужчин (23,5%), с индуцированной формой демиелинизации наблюдаются 2 женщины. Таким образом, ИВДЗ значительно чаще встречаются у лиц женского пола во всех группах ИВДЗ за исключение СО-МАР, где ОМ встречался только у лиц женского пола, а другие нозологические формы СОМАР преобладали у мужчин, что вероятно связано с малой выборкой.

Средний возраст пациентов с ИВДЗ составил $41,0 \pm 11,4$ года (минимальный 14 лет, максимальный 71 год). Средняя длительность заболевания в обобщенной группе ИВДЗ составила 6,8 года.

3.1 Анализ эпидемиологических показателей идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний

Распространённость ИВДЗ в популяции г. Ростова-на-Дону на контрольный день 01.01.2019 г. составила 71,0 на 100 тыс. из них с РС – 62,6 на 100 тыс. населения, стандартизованный показатель распространенности РС – 62,5:100 000 (в том числе псевтотуморозная форма РС – 0,2 на 100 000 нас.) КИС – 4,6 на 100 тыс. населения, РИС – 1,7 на 100 тыс. населения, расстройства из спектра оптикомиелита – 0,5 на 100 000 (в том числе ОМ – 0,27 на 1 млн. нас.), ОРЭМ – 1,5 на 100 тыс. населения, с индуцированными формой демиелинизации – 0,2 на 100 000 (с постлучевой – 0,9 на 1 млн. нас. и с левамизол индуцированной – 0,9 на 1 млн. нас.), таблица 5.

Таблица 5 – Распространенность идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы в популяции г. Ростова-на-Дону

Нозологическая форма	Распространенность на 100 000 нас.
РС	62,6
КИС	4,6
РИС	1,7
СОМАР	0,5
ОРЭМ	1,5

3.1.1 Анализ эпидемиологических показателей рассеянного склероза

Распространенность РС составила 62,6 на 100 тыс. населения, стандартизованный показатель распространенности РС – 62,5:100 000. При сравнении превалентности РС с общемировыми показателями мы видим средние значения, в соответствии с поправками 2013г. Ростов-на-Дону относится к зоне умеренного риска РС (GoodinD.S., 2014).

Максимальные мировые показатели выявлены в Канаде - 240:100 000 (2000-2001 гг.), Северной Ирландии - 200,5: 100 000 (1996 г.), в Шотландии - от 203 до 219:100 000 (1998г.). В странах Центральной Европы показатели распространенности ниже, например, в Швейцарии - 110:100 000 (1986 г.), Австрии - 98,5:100 000 (конце 1990-х гг), Венгрии - 62-65:100 000 (конец 1990-х гг.)

Самые высокие показатели распространенности РС в России регистрируются в северных, северо- западных и западных районах — в Санкт-Петербурге, Псковской области — до 55 случаев на 100 000 населения, Москве — 40,8, Орле — 64,8 (Гусев Е.И., 2002, Столяров И.Д., 2008, Гусев Е.И., 2011). При этом выявленный нами показатель распространенности РС в г. Ростове-на-Дону приближается к ним.

Сравнение распространенности заболевания в ЮФО и отображено на рисунке 11.

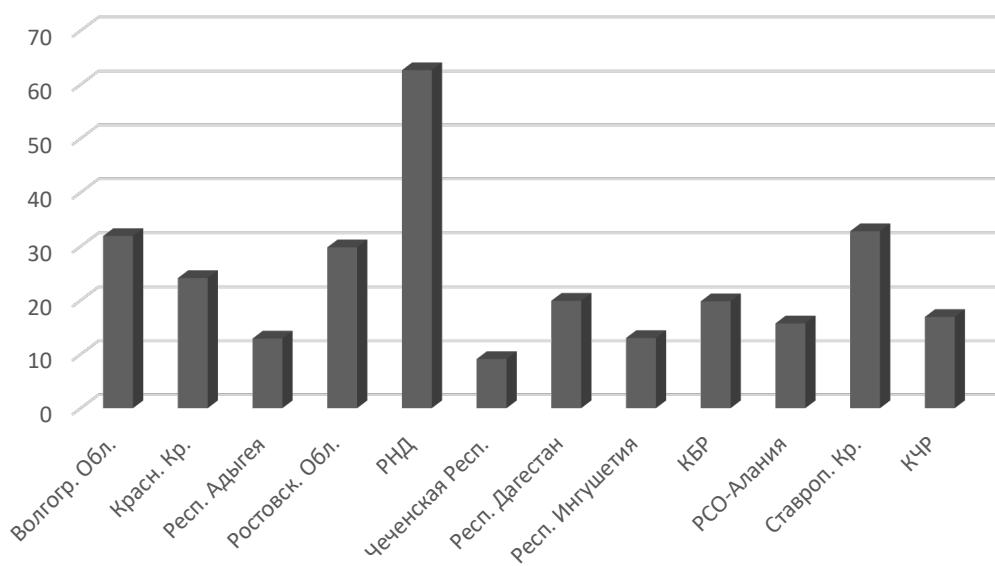


Рисунок 11 – Распространенности рассеянного склероза на 100 000 населения в регионах Южного федерального округа и г. Ростове-на-Дону

Так, распространенность в Волгоградской области составила 31,9: 100 000 (Докучаева Н.Н., 2006), Краснодарском крае - 18,95: 100 000 (Стрельникова О.В., 2014), Республике Адыгее - 12,9: 100 000 (Гусев Е.И., 2002), Ростовской области - 29,8: 100 000 (Гончарова З.А., 2013), Чеченской республике - 9,1: 100 000 (Ахмадов Т.З., 2012), Республике Дагестан - 19,9: 100 000 (Магомедов М.М., 2009), Республике Ингушетия - 13,0: 100 000 (Гончарова З.А., 2017), а в городе Назрань - 31,2: 100 000 (Гончарова З.А., 2017), Республике Кабардино-Балкарская от 13,7 до 19,8 на 100 000 (Зихова А.Р., 2013), РСО-Алании - 15,7: 100 000 (Гусев Е.И., 2002), Ставропольском крае от 20 до 32,8 на 100 000 (Прохорский А. М., 1992), КЧР - 16,9:100 000 (Ибрагимова Х. У., 2017).

Распространенности РС в сравнении с различными регионами ЮФО выявляет значительное преобладание этого показателя в г. Ростове-на-Дону, что вероятно связано с лучшей диагностикой и многолетним ведением регистра, так же свой вклад, очевидно вносит истинный рост заболеваемости и миграционные потоки.

Распространенность рассеянного склероза в половозрастном отношении соответствует общемировым тенденциям, что проиллюстрировано в таблице 6.

Таблица 6 – Распространённость рассеянного склероза в зависимости от пола и возраста

Возрастной интервал	Число больных		Численность популяции		Распространённость, число случаев на 100 тыс. населения		Стандартизированная распространённость, число случаев на 100 тыс. населения	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
0-19	4	4	110261	102485	5,75	5,08	1,71	1,84
20-29	34	51	81255	87400	49,01	59,32	39,02	54,42
30-39	80	164	100501	109692	119,51	180,03	123,36	231,69
40-49	68	132	73298	80684	122,15	155,04	105,32	185,73
50-59	30	98	62577	80487	64,61	127,08	67,42	171,24
60 лет и старше	8	35	86047	155618	10,66	21,96	18,07	43,72
общая	224	484	513939	616366	52,65	72,84	58,86	97,35

Примечание: м – мужчины, ж – женщины

Соотношение м:ж в абсолютных значениях 1:2,2 (68,4% женщин), что незначительно выше выявленного в 2013 году 1:1,9 (65,4 % женщин) (Гончарова З.А., 2013). Преобладание женщин выявлено во всех возрастных группах, кроме самой младшей, где соотношение мужчин и женщин одинаковое. В возрастных группах старше 20 лет выявлена тенденция роста доли женщин с возрастом, с максимальным преобладанием женщин в группе пациентов старше 60 лет (м:ж - 1:4,38), что значимо не отличается от показателей 2013 года (Гончарова З.А., 2013). Показатель распространённости значительно варьирует в различных возрастных группах с максимальной распространённостью в группе от 30 до 39 лет, и наименьшей прецентностью у молодых людей и подростков до 20 лет, при этом анализ катамнеза заболевания в более старших возрастных группах выявляет первые симптомы заболевания в возрасте до 20 лет у 10,6 % пациентов. Объяснить это можно недоста-

точной настороженностью к данной нозологической форме в педиатрической практике. Распределение пациентов с РС в зависимости от возраста и пола отражено на рисунке 12.

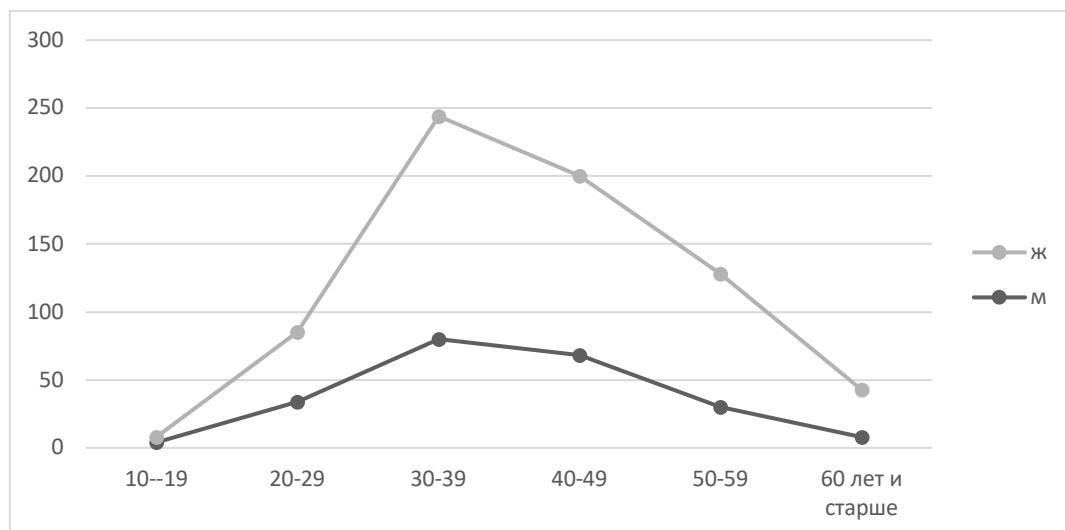


Рисунок 12 – Распределение пациентов с рассеянным склерозом в зависимости от возраста и пола

Анализ стандартизованной распространенности РС выявил соотношение м: ж - 1:1,65, что незначительно ниже абсолютных показателей. Дальнейшее сравнение стандартизованных показателей не выявило значимых различий с абсолютными. Максимальная превалентность выявлена в группе от 30 до 39 лет, а минимальная в группе от 10 до 19 лет. Максимальное преобладание женщин так же выявлено в группе старше 60 лет, с отношение м: ж - 1: 2,42, а минимальное в группе пациентов до 20 лет, м: ж - 1: 1,08. Расчёт стандартизации выполнен по структуре общемирового населения с расчётом возрастных коэффициентов для каждой возрастной группы и пола. Данные по расчёту общей распространенности представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Расчет стандартизированной распространенности рассеянного склероза в г. Ростове-на-Дону

Воз-раст-ные группы	Стандарт-ная обще-мировая по-пуляция /данные ВОЗ за 2018 год	Коэффи-циент стандар-тизации	Населе-ние г. Ростова-на-Дону (тыс.)	Кол-во слу-чаев РС	Распро-странен-ность РС (на 100 000 насе-ления)	Стандартизиро-ванная распро-страненность РС (на 100 000 насе-ления)
Всего	100000	0,998	1130305	708	62,6	<==Общая рас-пространённость
0-19	40000	0,609	212746	8	3,8	2,3
20-29	16000	0,75	168655	85	50,3	37,8
30-39	12000	1,017	210193	244	119,1	121,1
40-49	12000	0,906	153982	200	129,9	117,7
50-59	9000	1,06	143064	128	89,5	94,8
60 лет и старше	10000	1,646	241665	43	17,8	29,3
Стандартизированная распространённость						62,5

Таким образом в популяции пациентов с диагнозом РС в г. Ростове-на-Дону преобладают женщины в возрастной группе 40-49, что может свидетельствовать о накоплении пациентов с РС, дебют у которых произошел ранее, за счет эффективной ПИТРС терапии. При дебюте в ранней возрастной группе, до 20 лет, в мужской и женской популяции риски примерно равны. С возрастом отмечается рост преобладания женщин, с максимумом в возрастной группе старше 60 лет, что вероятно связано с большей продолжительностью женщин в старших возрастных группах.

Заболеваемость РС в 2018 г. составила 2,5 на 100 000 населения (28 человек).

Смертность у пациентов с РС в 2018 году составила 0,44 на 100 000 (5 человек), из них у трех пациентов причиной смерти явились заболевания, никак не связанные с РС, при этом смертность от заболеваний являющихся косвенным следствием течения РС у глубоко инвалидизированных пациентов составила 0,18 (2 пациента) на 100 000. По данным Облстатуправления, в 2000г. смертность составляла - 0,5:100 000, что достоверно выше показателя 2018г. (ОР=0,88, ДИ 0,015-50,58,

$p<0,05$). Смертность от РС в г. Ростове-на-Дону в 2017 г. составила 0,62:100 000 (7 человек), при этом смертность от причин, косвенно связанных с РС, составил - 0,27:100000 (3 человека).

3.1.2 Динамика эпидемиологических показателей рассеянного склероза в популяции г. Ростова-на-Дону за период 2013-2018гг.

Сравнительный анализ распространённости РС - 62,6 на 100 тыс. населения, стандартизованный показатель распространённости РС – 62,5:100000 отражает ее достоверное увеличение более чем в 2 раза относительно показателя, выявленного на 15.12.2006 г - 26,3:100 000 ($OP=2,38$, $DI 1.51-3,76$, $p<0,05$) (Бойко А.Н., 2013). По мнению авторов, зона умеренного риска описывается границами 20-59:100 000 (Бойко А.Н., 2011) и в соответствии с этими город Ростов-на-Дону уже можно отнести в зону высокого риска. Учитывая принятые в 2013г. поправки г. Ростов-на-Дону все еще относится к зоне умеренного риска РС со значением распространённости 25-70:100 000 (Goodin D.S., 2014).

Данная тенденция к росту превалирует в других регионах России. Так к 2000 году отмечен рост распространённости в: Ярославле (с 3,1: 100 000 в 1994 г. до 42,6 на 100 000 населения в 2000 г.), Новосибирске (с 29,2 в 1983 г. до 59,9 на 100 000 населения в 2000г.) (Бойко А.Н., 2011). Сравнительный анализ динамики показателя распространённости в регионах России и г. Ростове-на-Дону представлен на рисунке 13.

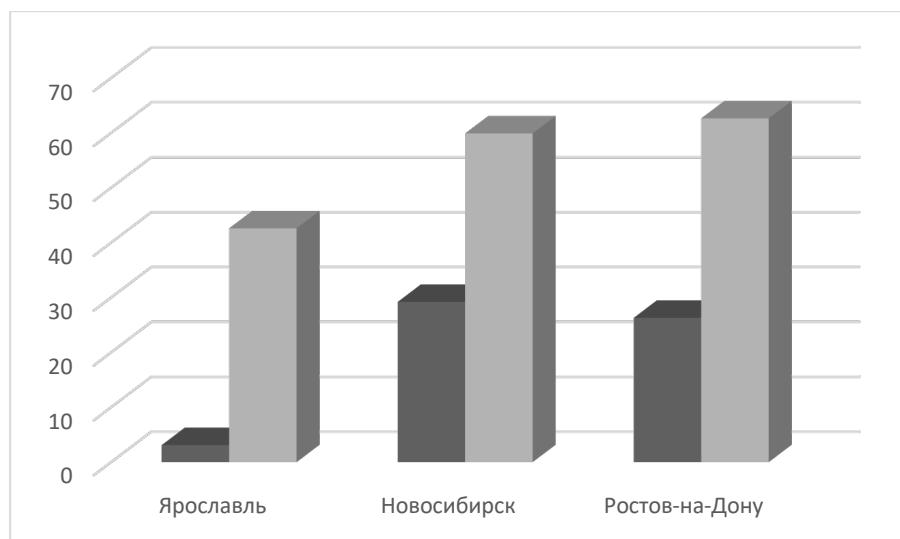


Рисунок 13 – Рост распространенности рассеянного склероза на 100 000 населения в некоторых регионах России и г. Ростове-на-Дону

В период проведения исследования с 01.01.2016 г. по 01.01.2018 г. в г. Ростове-на-Дону достоверно диагностировано 77 новых случаев РС, большинство из которых наблюдалось ранее с диагнозом КИС, ОРЭМ или другое демиелинизирующее заболевание, что подчеркивает важность ведения общего регистра ИВДЗ, регулярное наблюдение за пациентами из группы ИВДЗ для своевременной диагностики РС и возможности прогнозирования конверсии на ранних этапах. За период с 2013 по 2018 гг. отмечается достоверный рост распространенности РС в абсолютных значениях, таблица 8. В среднем распространенность составляла $58,0 \pm 0,63$ на 100 тыс. населения.

Таблица 8 – Динамика распространенности рассеянного склероза в г. Ростове-на-Дону, 2013-2018 гг.

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

Полученную динамику роста распространенности можно объяснить как оптимизацией диагностики РС в последние годы, практически повсеместной доступностью нейровизуализационных методов исследования и ведением регистра, так и истинным ростом распространенности. Так же внедрение в повседневную практику новых критериев McDonalda 2017г. позволило диагностировать РС на более раннем этапе. Динамика роста распространённости РС за 2013-2018гг. отражена на рисунке 14.

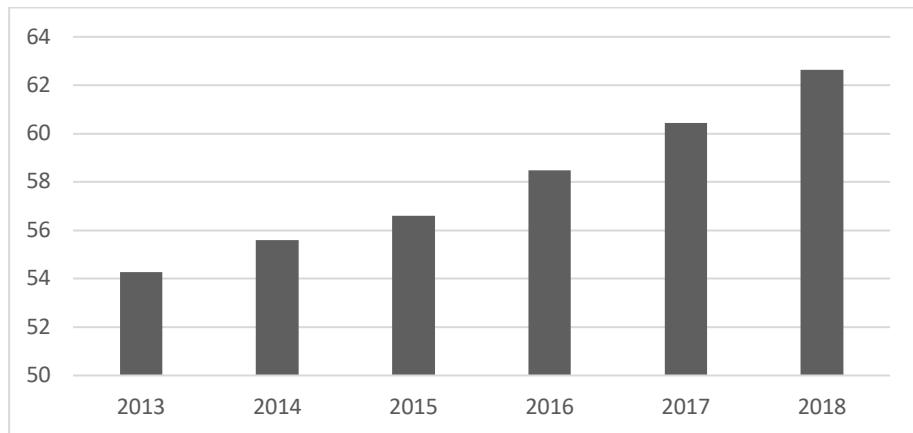


Рисунок 14 – Распределение пациентов с рассеянным склерозом на 100 000 населения в 2013-2018гг.

На основании имеющегося регистра проведен анализ заболеваемости РС в период с 2013 по 2018гг., и виден ежегодный рост распространенности, за исключением провала в 2014г., что отражает ранее выявленную тенденцию к волнобразному росту заболеваемости в Ростовской области (Бойко А.Н., 2013) - таблица 9. В среднем “прирост” числа больных РС составлял $21,8 \pm 1,1$ человек в год.

Таблица 9 – Заболеваемость рассеянным склерозом в г. Ростове-на-Дону, 2013-2018гг.

Год	Число впервые выявленных больных РС	Численность населения	Заболеваемость на 100 тыс. населения
1	2	3	4
2018	28	1 130 305	2,5

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4
2017	25	1 125 299	2,2
2016	24	1 119 875	2,1
2015	22	1 114 806	1,97
2014	14	1 109 835	1,3
2013	18	1 103 733	1,6

Максимальная морбидность РС выявлена в 2018 г. составила 2,5 на 100 000 населения (28 человек), что достоверно выше по сравнению с 2006 г. (0,3: 100 000) ($OP=8,27$, $DI\ 0,19-368,19$, $p<0,05$) (Гончарова З.А., 2013). Заболеваемость в г. Ростове-на-Дону не превышает средних значений по ЮФО (2,5: 100 000), в Волгоградской области это значение значительно выше - 9,8: 100 000 (Докучаева Н.Н., 2006). Динамика заболеваемости рассеянным склерозом в г. Ростове-на-Дону на 100 000 в 2013-2018 гг. отражена на рисунке 15.

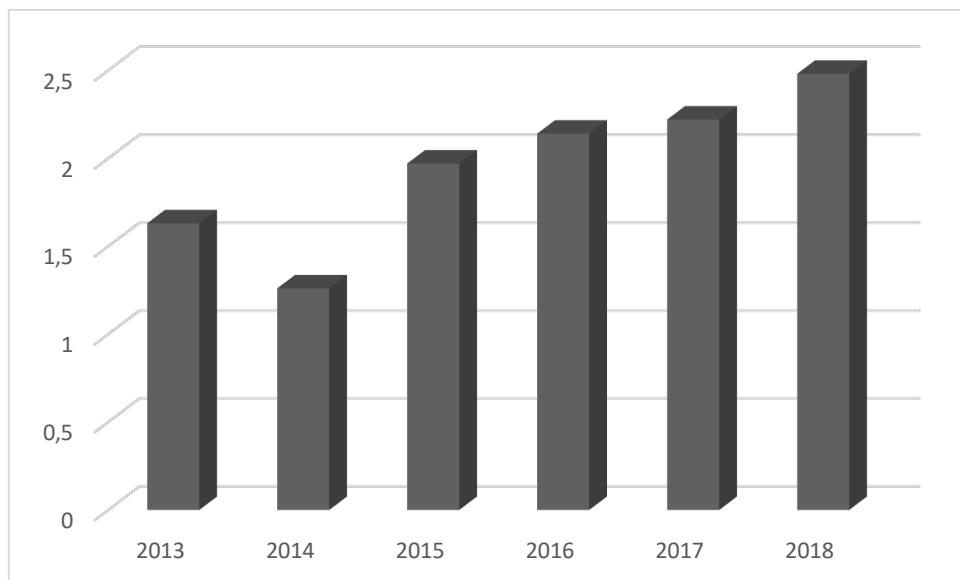


Рисунок 15 – Динамика заболеваемости рассеянным склерозом в г. Ростове-на-Дону на 100 000 в 2013-2018 гг.

Усредненный за 6 лет показатель заболеваемости (2013-2018 гг.) составил 1,95 на 100 000 населения. В среднем показатель заболеваемости в России - 2 на 100 тыс. населения, что коррелирует с полученным значением, нулевая заболеваемость выявляется в некоторых странах Южной Америки (Гватемала, Боливия) и Африки,

максимальная в странах Северной Америки (Канада 13 на 100 тыс. населения) и Европы (Сан-Марино 15 на 100 тыс. населения) (Multiple Sclerosis International Federation, UK, 2013). Средняя заболеваемость среди женщин в 3 раза превышала таковую среди мужчин и составляла - 1,5:100000 среди женщин и 0,5:100000 среди мужчин.

Оценка заболеваемости за 1 год, по-нашему мнению, не отражает реальных значений, т.к. у большинства пациентов естественное течение РС предполагает длительность первой ремиссии более 1 года. Включение в регистр ИВДЗ пациентов с КИС и РИС позволит прогнозировать показатель заболеваемости, а также учитывать и прогнозировать риск конверсии в РС.

Интервал дебют-диагноз составил $3,8 \pm 0,5$ года ($p < 0,05$). У мужчин это временной промежуток в среднем составил $3,1 \pm 0,7$ года ($p < 0,05$), у женщин $4,0 \pm 0,7$ года ($p < 0,05$). Что косвенно отражает более мягкое течение РС у женщин, характеризующееся более длительной первой ремиссией. В 2013г интервал “дебют-диагноз” составлял в среднем $4,6 \pm 0,3$ (Гончарова З.А., 2013), что говорит об улучшение диагностических алгоритмов в последние годы.

Выявленное преобладание пациентов с РС в возрастной группе 40-49 лет (129,9: 100 000), что соответствует данным, получены в 2013г., при этом распространенность в этой возрастной группе значительно выросла в сравнении с 2013г. (55: 100 000) (Гончарова З.А., 2013г.).

На момент исследования средний возраст пациента с РС составил $41,2 \pm 1,5$, $p < 0,05$ года (минимальный - 14 лет, максимальный - 71 год), мужчины с РС в среднем оказались несколько старше, их средний возраст $42,2 \pm 1,5$ года (минимальный - 14 лет, максимальный - 68 лет), у женщин средний возраст $41,0 \pm 1,0$, $p < 0,05$ года (минимальный - 17 лет, максимальный - 71 год). Средний возраст дебюта РС в анализируемой популяции составил $29,6 \pm 0,8$ года (минимальный – 10 лет, максимальный – 59 лет). У мужчин средний возраст дебюта составил $28,1 \pm 1,1$, $p < 0,05$ года (минимальный – 11 лет, максимальный – 49 лет), у женщин средний возраст дебюта больше $31,1 \pm 0,9$, $p < 0,05$ года (минимальный – 10 лет, максимальный – 59 лет).

3.1.3 Анализ эпидемиологических показателей клинически изолированного синдрома

За период наблюдения с 2014 по 2016г. на учете в ГЦ РС г. Ростова-на-Дону состояло 59 пациентов с КИС, в 2017 – 46, в 2018г. – 52 пациента.

В 2017 впервые было выявлено 16 пациентов с КИС, в 2018г. - 18 пациентов.

Распространенность и заболеваемость КИС в популяции г. Ростова-на-Дону за период 2017-2018гг. отражена в таблице 10.

Таблица 10 – Динамика распространенности и заболеваемости клинически изолированного синдрома в г. Ростове-на-Дону, 2017-2018гг.

Год	Число больных КИС	Число впервые выявленных больных КИС	Численность населения	Заболева- емость на 100 тыс. населе- ния	Распра- ненность на 100 тыс. насе- ления
2018	52	18	1 130 305	4,6	1,6
2017	46	16	1 125 299	4,1	1,42

За 2017-2018г. виден прирост пациентов с КИС, как в абсолютных значениях общего числа больных, так и впервые выявленных, увеличение распространенности и заболеваемости КИС в популяции, что вероятнее всего связано с повсеместным внедрением МРТ-диагностики, в том числе по стандартным протоколам диагностики РС, в соответствии с критериями МакДональда 2010г., 2017г.

Конверсии КИС в клинически достоверный РС за период с 2014 по 2016г. произошла у 16 пациентов (27,1%). В 2017г. конверсия КИС в РС произошла у 12 из 46 пациентов (26,0%) и в 2018 г. конверсия произошла так же у 12 пациентов из 52 (23,0%). Нужно понимать, что в 2017г. в клиническую практику были введены новые критерии диагностики РС МакДональда 2017г. (Thompson A.J., 2018), позволяющие при выявлении олигоклональных IgG в ликворе диагностировать РС на этапе первого обострения, т.е. на этапе КИС. До 2017г. исследование ликвора у па-

циентов с подозрением на РС набирало популярность, как видно из таблицы 9 резкое изменение количества впервые выявленных случаев РС с 2015г. и его неуклонный ежегодный прирост говорит об улучшении диагностики. В некоторых исследования показано что начало терапии ПИТРС на этапе КИС положительно сказывалось на течении РС (Williams D., 2019). Пациенты с КИС и положительным результатом на олигоклональный иммуноглобулин в ликворе имели более высокий риск конверсии в РС, что говорило о необходимости пристального внимание к таким пациентам и позволило быстрее диагностировать у них РС. В полученных данных конверсии КИС в РС мы видим с 2017г. значительный рост конверсии 26,0% - 2017г. и 23,0 - 2018г., сравнимый с представленной ранее конверсией, произошедшей в течение трех лет с 2014 по 2016гг. – 27,1%. Так же работа, проведенная ранее на популяции Ростовской области за период 2006-2012гг., показала конверсию в 29,4% (Сычева Т.В., 2014), что свидетельствует об улучшении диагностики. На сегодняшний день пациентам диагноз КИС ставился на амбулаторном этапе либо до проведения ликворологического обследования или повторного более подробного МРТ исследования и быстро менялся, учитывая полученный результат. Динамика конверсии КИС в клинически достоверный РС отражена в таблице 11.

Таблица 11 – Динамика конверсии клинически изолированного синдрома в клинически достоверный рассеянный склероз в г. Ростове-на-Дону, 2014-2018гг.

Год	Число впервые выявленных больных КИС	Численность населения	Заболеваемость на 100 тыс. населения
2018	28	1 130 305	2,5
2017	25	1 125 299	2,2
2014-2016	24	1 119 875	2,1

За период наблюдения с 2014 по 2018гг. средняя скорость конверсии составила $23,7 \pm 5,6$ месяца ($p < 0,05$) или $2,0 \pm 0,5$ года ($p < 0,05$), в сравнении с длительностью первой ремиссии, которая у пациентов с РПРС в среднем составляла $3,8 \pm 0,6$

года ($p<0,05$), что с одной стороны говорит пристальном внимании и прицельном обследовании пациентов с КИС в последние годы и более раннем выявлении у них РС, еще до второго обострения и положительном влиянии ПИТРС на удлинение первой ремиссии у пациентов кому сразу удалось диагностировать РС.

При длительном наблюдении пациентов с КИС помимо РС у 20 пациентов из общего количества пациентов с КИС, наблюдавшихся за период с 2014-2018гг. – 93 пациентов (21,5%) в разное время выявлялись другие заболевания, в том числе из группы ИВДЗ: ОРЭМ – 4, лейкоэнцефалит – 1, ОМ – 1, поздняя постлучевая миелопатия - 1. Так же обнаруживались другие заболевания, не имеющие отношения к ИВДЗ: ишемических инсультов – 2, опухолей головного мозга – 3, ВИЧ – 1, саркокидоз – 1, сосудистая миелопатия – 4, васкулит – 2.

Таким образом анализ распространенности КИС важен для планирования оказания помощи пациентам с РС. С другой стороны, включение данного синдрома в классификацию обусловлено особым подходом к тактике ведения данных пациентов – в соответствии с критериями МакДональда 2017г. позитивный результаты ликворологического исследования (2 тип синтеза) позволяет диагностировать РС, не дожидаясь клинических признаков конверсии. В тоже время отрицательный результат не исключает последующей конверсию в РС (группа риска по РС) и обязывает к динамическому наблюдению данной категории пациентов.

3.1.4 Анализ эпидемиологических показателей радиологически изолированного синдрома

Общедоступность и частое использование МРТ при диагностике различных нозологических форм в неврологии привело к появлению большого количества случайных находок, некоторые из которых удовлетворяют радиологическим критериям очагов демиелинизации. Накопление подобных случайных находок привело к появлению термина радиологический изолированный синдром. РИС относится к относительно новой нозологической форме с неоднозначной точкой зрения на него в литературе, в некоторых исследованиях, подобно КИС, рассматривали

риск конверсии в КИС и РС (Okuda D., 2011, Брюхов В.В., 2013). С одной стороны, полученные данные по риску конверсии могут говорить о необходимости включения этих пациентов в регистр и формирования подходов к тактике их ведения, с другой же стороны выявление модифицируемых факторов риска конверсии и воздействие на них может позволить избежать клинического дебюта демиелинизирующего заболевания.

В популяции г. Ростова-на-Дону за период 2013-2018гг. было выявлено 19 пациентов, из них 5 пациентов в 2018г., при этом в 2017г. впервые выявленных пациентов с РИС не было, что было связано с низкой настороженность врачей поликлиник к данной нозологии и этих пациентов не направляли в ГЦРС.

За период наблюдения конверсия РИС в КДРС произошла у 2 пациентов (10,5%), у одного в течение двух, у другого в течение трех лет, что говорит о необходимости включения этих пациентов в регистр и наблюдения за ними.

3.1.5 Анализ эпидемиологических показателей спектра оптикомиелита ассоциированных расстройств

Анализ эпидемиологических показателей оптикомиелита говорит о низкой распространённости заболевания в анализируемой популяции по сравнению с общемировыми, что возможно связано с низкой настороженностью и как результат гиподиагностикой этой патологии.

За период наблюдения 2013-2018гг. в популяции г. Ростова-на-Дону выявлено 6 пациентов и СОМАР, в том числе ОМ у 3 пациентов, из них в 2017г. выявлен -1, в 2018г. – 2. Распространенность СОМАР составила – 0,5 на 100 000 населения, распространенность ОМ – 0,3 на 100 000 населения.

Максимальные показатели ОМ выявлены в Эстонской Республике – 7 на 100 000, в Дании, Парагвае и Южная Африке – 5:100 000, среднеевропейские показатели – 1:100 000. Не смотря на второе название “азиатский РС”, данных по распространенности в азиатских странах собрано недостаточно, например, в Японии - 4:100 000, в Таиланде заболевание не регистрируется (Multiple Sclerosis

International Federation, UK, 2013), а в России эти данные в доступной нам литературе отсутствуют. Отсутствие данных в Российской популяции возможно связано с малым количеством пациентов, отсутствием регистров, а возможно и неоднозначность широко используемых антител к аквапорину-4, которые не всегда на ранних этапах бывают положительны, а в некоторых ситуациях могут давать ложно положительные результаты (Wingerchuk D.M., 2015).

Возросший интерес к данной редко диагностируемой в рутинной клинической практике нозологической форме обусловлен разработкой ряда новых средств патогенетической терапии, усовершенствования диагностических критериев (Wingerchuk D.M., 2015, Белова А.Н., 2016), а также появившийся маркер диагностики – антитела к аквапорину-4.

Все вышеизложенное требует проведение клинико-эпидемиологического анализа СОМАР в конкретном регионе для планирования медико-социальной помощи данной немногочисленной, но тяжело инвалидизированной категории пациентов.

3.1.6 Анализ эпидемиологических показателей острого рассеянного энцефаломиелита

При анализе эпидемиологических показателей ОРЭМ критериями включения являлся возраст старше 18 лет и отсутствие выявленного этиологического фактора, т.е. пациенты с неинфекционным ОРЭМ. Несмотря на то, что диагностика ОРЭМ основана на анамнестических данных, предшествование инфекции, если инфекционного агента выявить не удается ОРЭМ можно считать индуцированным и относить к группе идиопатических демиелинизирующих заболеваний. В отличии от КИС, для которого индуцирующий фактор не выявлен, ОРЭМ имеет отличительные клинические и радиологические характеристики (Dale R.C., 2000, Marchioni E., 2002, Poser C.M., 2004, Wingerchuk D.M., 2006) а собственные наблюдения говорят о возможной связи с паранеопатическим синдромом и требует определение различных антинейрональных антител.

При создании регистра ИВДЗ в него было включено 17 пациентов, распространённость ОРЭМ составила 1,5 на 100 000. Впервые выявленных случаев в 2017г. – 5, а в 2018г. – 2, соответственно заболеваемость в 2017г. составила 0,4 на 100 000, а в 2018г. – 0,2 на 100 000. Эпидемиология демографических исследований ОРЭМ показывают, что заболеваемость в среднем в мире составляет 0,3-0,6 на 100 000 в год (Torisu H., 2010, Xiong C.H., 2014), что коррелирует с полученными данными. При этом обращает на себя внимание уменьшение количества пациентов с ОРЭМ практически в 2 раза в 2018г., что связано с введением в практику диагностических критериев МакДональда 2017г.

Длительное наблюдение за пациентами с ОРЭМ показали, что из 39 пациентов с ОРЭМ, состоящих на учете в ГЦ РС в период 2013-2018гг. у 20 пациентов (51,3%) в дальнейшем был диагностирован РС, а у 2 (5,1%) пациентов паранеопластический энцефалит. С одной стороны, полученные данные говорят об оптимизации диагностики РС и необходимости определения олигоклональных иммуноглобулинов в ликворе, характерных для РС, если клиническая картина не полностью удовлетворяет критериям ОРЭМ, а также у этих пациентов целесообразно определение антинейрональных антител (Darnell R.B., 2011).

3.1.7 Анализ эпидемиологических показателей индуцированных форм демиелинизации

Постлучевые и левамизол индуцированные формы демиелинизации встречаются крайне редко, при анализе популяции г. Ростова-на-Дону за 2013-2018гг. выявлено по 1 пациенту с каждой из форм, распространность индуцированных форм демиелинизации составила 0,2 на 100 000. Не смотря на редкость этих форм демиелинизации их патогенез схож с патогенезом других демиелинизирующих заболеваний, а радиация и левамизол являются только индуцирующим фактором, как вероятно инфекционный агент при ОРЭМ, и в дальнейшем не принимает участие в демиелинизирующем процессе (Бардычев М.С., 2002, Limoli C.L., 2006). Все выше

сказанное позволяет рекомендовать включение подобных пациентов в регистры и динамическое наблюдение за ними.

Таким образом, в результате анализа основных эпидемиологических характеристик ИВДЗ в г. Ростове-на-Дону установлено:

1. На 2019 г. в популяции г. Ростова-на-Дону зарегистрировано 806 пациентов с ИВДЗ ЦНС. В процессе исследования был создан регистр ИВДЗ, в который включены 806 пациентов, из них подавляющее большинство 88,1% составил РС (710 человек) и 96 пациентов с другими ИВДЗ (11,9%). В популяции г. Ростова-на-Дону в структуру ИВДЗ входили: КИС - 52, РИС- 19, расстройства из спектра оптикомиелита - 6, в том числе ОМ – 3, ОРЭМ- 17, 2 пациента с индуцированной формой демиелинизации. Распространённость ИВДЗ в популяции г. Ростова-на-Дону на контрольный день 01.01.2019 г. составила 71,04 на 100 тыс. населения.

2. Анализ динамики распространённости РС в популяции г. Ростова-на-Дону отражает ее достоверное увеличение более чем в 2 раза относительно выявленной на 15.12.2006 г - 26,3:100 000 (ОР=2,38, ДИ 1,51-3,76, $p<0,05$) (Гончарова З.А., 2013). На сегодняшний день, с учетом поправок, г. Ростов-на-Дону все еще можно отнести к зоне как умеренного риска РС (Бойко А.Н., 2011, GoodinD.S., 2014).

3. Ежегодно в среднем впервые выявляется $21,8\pm1,1$ пациентов с достоверным, по критериям MacDonalda 2017г., РС. В период исследования с 01.01.2016 г. по 01.01.2019 г. в г. Ростове-на-Дону было выявлено 77 человек, страдающих РС, не включённых ранее в регистр;

4. Заболеваемость РС в 2018 г. составила 2,48 на 100 000 населения (28 человек), что в динамике отражает достоверный рост в сравнении с 2006 г. (0,3: 100 000) (ОР=8,27, ДИ 0,19-368,19, $p<0,05$). Заболеваемость в г. Ростове-на-Дону, вероятно, объясняется схожестью климатогеографических особенностей региона.

5. Интервал дебют-диагноз составил $3,8\pm0,5$ года ($p<0,05$) и в сравнении с показателем 2013г. – $4,2\pm0,3$ года отмечается его уменьшение (Гончарова З.А., 2013); вероятной причиной уменьшения интервала дебют-диагноз за период с 2013г. по 2018г. является оптимизация дифференциальной диагностики на основании внедрения в практику критериев MacDonalda 2017г.

6. Динамика показателей заболеваемости демонстрирует ежегодный прирост этой патологии. Усредненный за 6 лет показатель заболеваемости (2013-2018гг.) составил 1,95 на 100 000 населения и коррелирует со средним по России - 2 на 100 тыс.

7. Смертность у пациентов с РС в 2018 году составила 0,4 на 100 000 (5 человек), из них у трех пациентов причиной смерти явились заболевания никак не связанные с РС, при этом смертность от заболеваний являющихся косвенным следствием течения РС у глубоко инвалидизированных пациентов составила 0,18 (2 пациента) на 100 000, что достоверно ниже показателя Облстатуправления, в 2000г. (смертность составляла - 0,5:100 000, (0Р=0,88, ДИ 0,015-50,58, p<0,05)).

8. На момент исследования средний возраст пациента с РС составил $41,2 \pm 1,5$ года, $p < 0,05$ (минимальный - 14 лет, максимальный - 71 год) с максимальной распространенностью в группе 40-49 лет.

9. Средний возраст дебюта РС составил $29,6 \pm 0,8$ года (минимальный – 10 лет, максимальный – 59 лет). В 32,9% случаев первые симптомы РС отмечались в возрасте до 30 лет;

10. Соотношение распространенности РС в группах м:ж в абсолютных значениях 1:2 (66,5 % женщин), что значимо не отличается от соотношения, выявленного в 2013 году 1:2 (65,4 % женщин) (Гончарова З.А., 2013);

На основании проведенного исследования достоверного подтверждено изменение всех анализируемых эпидемиологических показателей за период 2013-2018гг. (распространенности, заболеваемости, смертности) РС. Выявленный значительный рост распространенности заболевания, при незначительном увеличении морбидности в первую очередь говорит об эффективности диагностических алгоритмов, оптимизацией организации специализированной медицинской помощи (созданием «ГЦ РС» 2006 г.; регистра 2006 г.) и существующей терапии.

Целесообразно ведение регистра не только пациентов с достоверным диагнозом РС, но и с другими формами ИВДЗ, что способствует улучшению ранней диагностики ИВДЗ. Создание регистра пациентов с ИВДЗ позволит оценить инверсию

некоторых форм (КИС, РИС, ОРЭМ) в достоверный РС, что дает возможность более достоверно судить о динамике морбидности и главенствующей роли тактики ведения пациентов или миграционных потоков.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

4.1 Клинические особенности рассеянного склероза в г. Ростове-на-Дону

С целью оптимизации диагностики ИВДЗ были проанализированы особенности клинической картины и течения РС в популяции г. Ростова-на-Дону. В результате исследования типов течения РС выявлен РРРС выявлен у 87,4% (619 человека). Впервые проведен анализ ППРС по новым диагностическим критериям 2017г. (Pittock S.J., 2008, Ziemsen, T., 2012) с учетом нового определения, что ППРС включает неуклонное прогрессирование с возможными периодами стабилизаций состояния и выявил у 3,4% пациентов (24 человека). ВПРС выявлен в 9,2% (65 пациентов). ВПРС с обострениями отмечался у 32,3%.

Соотношение м:ж в группах с разными типами течения РС значимо не отличаются друг от друга, с максимальным при ВАРС - 1:2,4 и минимальной разницей при ППРС - 1:1,2. Распределение соотношения м:ж в группах с разными типами течения РС представлена на рисунке 16.

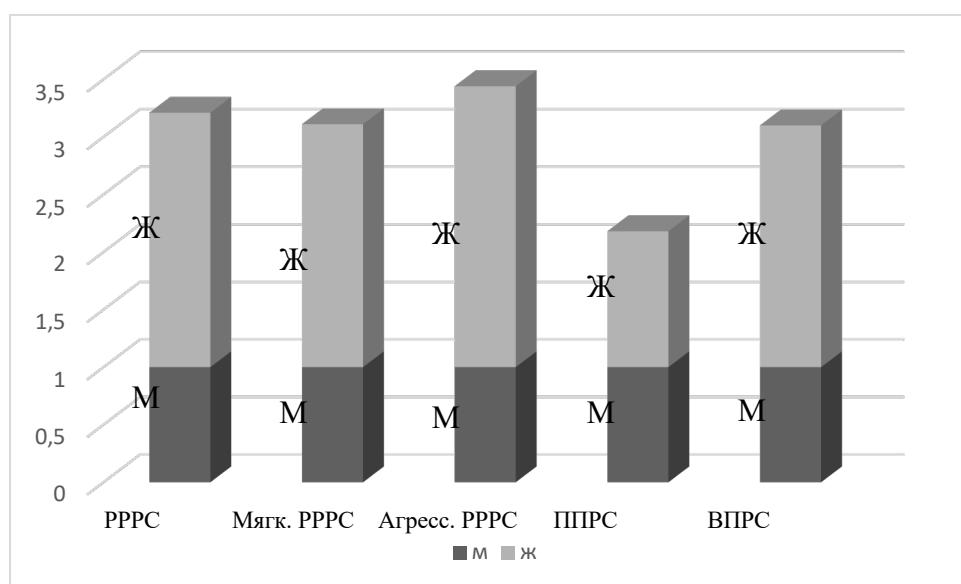


Рисунок 16 – Распределение соотношения м:ж в группах с разными типами течения рассеянного склероза

При сравнении с соотношение м:ж в абсолютных значениях в среднем при РС 1:2 (66,5 % женщин), что значимо не отличается от соотношения, выявленного в 2013 году 1:2 (65,4 % женщин) (Гончарова З.А., 2013).

Средний возраст пациента с PPPC составил $41,1 \pm 0,9$, $p < 0,05$ лет, с ППРС – $41,3 \pm 3,5$, $p < 0,05$ года, с ВПРС – $40,7 \pm 2,8$, $p < 0,05$ года. Средний возраст дебюта у пациентов с PPPC с ВПРС достоверно не отличались и составляли $29,6 \pm 0,8$, $p < 0,05$ - PPPC и $30,7 \pm 2,2$, $p < 0,05$ - ВПРС, достоверно значимое отличие в возрасте дебюта у пациентов с ППРС – $38,4 \pm 4,1$, $p < 0,05$ года, что говорит о более вероятном развитии ППРС у пациентов с более поздним дебютом и коррелирует с данными, полученными в другом исследовании - $38,5 \pm 10,4$ года (Попова Е.В., 2019г.). Продолжительность первой ремиссии у пациентов с PPPC составила $3,8 \pm 0,6$, $p < 0,05$ лет, с ППРС – $3,4 \pm 2,2$ года, с ВПРС – $4,6 \pm 2,4$ года.

ВАРС (наличие 2 или более обострений в течение 1 года и выявление 1 или более контрастируемого очага или значительное нарастание общего объема Т2-очагов по данным МРТ головного и/или спинного мозга в сравнении с недавно проведенным МРТ) РС на контрольный день 01.01.19 г. наблюдается у 30 пациентов, что составляет 4,2% от общего числа больных. Средний возраст в этой группе пациентов составляет $38,1 \pm 3,5$, $p < 0,05$ года, средний возраст дебюта - $25,9 \pm 4,3$, $p < 0,05$ года, что значительно меньше среднего возраста дебюта пациента с низко активным PPPC, продолжительность первой ремиссии составляла $3,0 \pm 1,5$, $p < 0,05$ года.

Когорта пациентов с мягким (определение) течением РС, у которых длительность заболевания составляет более 10 лет (максимальная длительность заболевания 39 лет), а оценка по шкале EDSS не достигла 3 баллов за этот период, составила 56 человек (7,9% от общего числа пациентов с РС). Средний возрасту них составляет $42,0 \pm 2,1$, $p < 0,05$ года, средний возраст дебюта - $25,4 \pm 1,6$, $p < 0,05$ года, что также меньше среднего возраста дебюта у пациентов с PPPC, при этом достоверно значимых различий со средним возрастом дебюта у пациентов с ВАРС не получено, продолжительность первой ремиссии составляла $6,6 \pm 1,8$, $p < 0,05$ года, что практически в два раза превышает длительность первой ремиссии у всех пациентов с PPPC и более чем в 2 раза превышает длительность первой ремиссии у пациентов

с ВАРС и ППРС. Графическое представление о возрасте дебюта и длительности первой ремиссии у пациентов с различными типами течения РС отражены на рисунке 17.

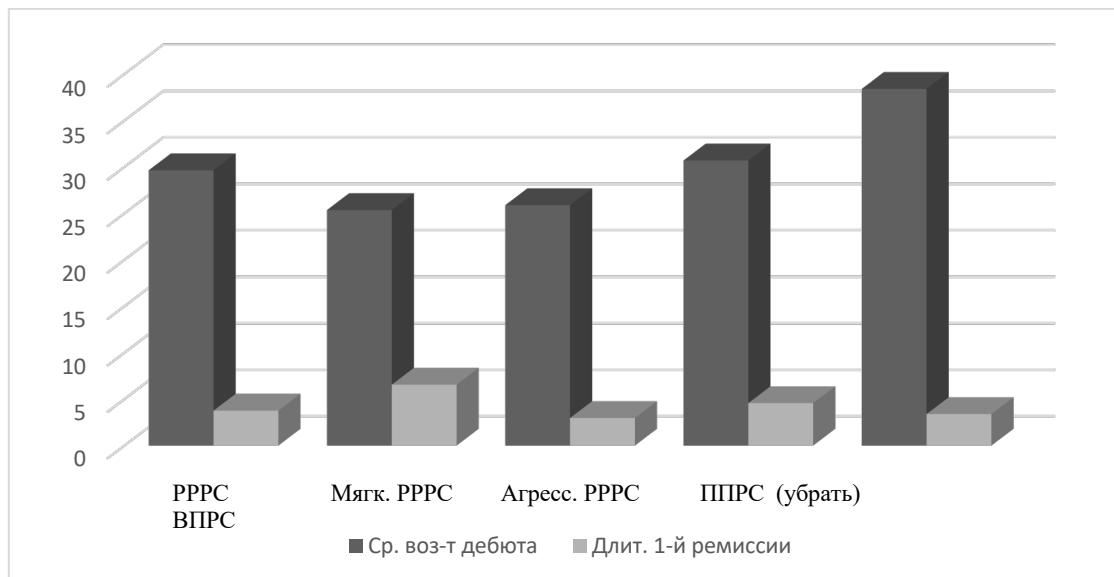


Рисунок 17 – Возрасте дебюта и длительность первой ремиссии у пациентов с различными типами течения рассеянного склероза

Клиническая картина PPPC в дебюте заболевания складывалась из полисимптомных неврологических отклонений в 33,6% случаев, на втором месте по частоте находились зрительные нарушения 22,8%, самым редким вариантом дебюта являлись тазовые нарушения, менее 1%. При этом дебют со зрительных нарушений при ВАРС составлял 15,3%, а при ППРС зрительных нарушений в дебюте заболевания не наблюдалось. Пациенты, достигшие ВПРС в 52,3% имели полисимптомный дебют, с ППРС в 95,8% случаев дебютировал с полисимптомной клинической картины. Полученные данные соответствуют результатам других исследователей (Попова Е.В., 2019г.). Полная клиническая характеристика 3 типов течения РС представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Особенности РС в клинических группах г. Ростове-на-Дону, 2013-2018гг.

Характеристики	PPPC	ВПРС	ППРС
Соотношение М:Ж	1:2,2	1:2,1	1:1,2
Средний возраст дебюта, лет	29,6±0,8*	30,7±2,2*	38,4 ±4,1*
Длительность первой ремиссии, лет	3,8±0,6*	4,6±2,4	3,4 ±2,2 ¹
Длительность заболевания, лет	8,5±0,1*	17,6±2,3*	7,2 ±1,7
Тяжесть заболевания, по шкале EDSS, баллы.	3,3±0,3*	6,9±1,9*	3,5 ±1,7
Средняя скорость прогрессирования, по шкале EDSS, баллы в год.	0,1±0,05*	0,5±0,1*	1,9 ±0,9
Симптомы дебюта:			
- Оптический неврит	22,8%	13,9%	0%
- Стволовые	7,1%	3,1%	0%
- Чувствительные	18,8%	7,7%	0%
- Пирамидные	6,6%	16,9%	0%
- Мозжечковые	7,1%	4,6%	0%
- Тазовые	0,6%	1,5%	4,1%
- Полисимптомный дебют	33,6%	52,3%	95,8%
- Другие	2,9%	0%	0%

Примечание: * $p<0,05$, ¹ рассчитано для пациентов, у которых наблюдается ППРС с обострениями

В когорте пациентов, с ВАРС, полисимптомный дебют наблюдался у 46,2%, с мягким течением РС в дебюте преобладали зрительные нарушения (40,4%), вторыми по частоте являлись стволовые нарушения (19,2%). Описательная таблица, представляющая характеристики мягкого и ВАРС в сравнении с объединенными данными PPPC представлена ниже в таблице 13.

Таблица 13 – Особенности мягкого РС и ВАРС г. Ростове-на-Дону, 2013-2018гг.

Характеристики	PPPC	Мягкий PPPC	Агресс. PPPC
1	2	3	4
Соотношение М:Ж	1:2,2	1:2,1	1:2,4
Средний возраст дебюта, лет	29,6±0,8*	25,4±1,6*	25,9±4,3*

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4
Длительность первой ремиссии, лет	$3,8 \pm 0,6^*$	$6,6 \pm 1,8^*$	$3,0 \pm 1,5^*$
Длительность заболевания, лет	$8,5 \pm 0,1^*$	$17,3 \pm 2,0^*$	$11,4 \pm 1,8^*$
Тяжесть заболевания, по шкале EDSS, баллы.	$3,3 \pm 0,3^*$	$1,6 \pm 0,4^*$	$4,7 \pm 1,9^*$
Средняя скорость прогрессирования, по шкале EDSS, баллы в год.	$0,1 \pm 0,05^*$	$0,1 \pm 0,03^*$	$0,6 \pm 0,3^*$
Симптомы дебюта:			
- Оптический неврит	22,8%	40,4%	15,4%
- Стволовые	7,1%	8,5%	11,5%
- Чувствительные	18,8%	14,9%	11,5%
- Пирамидные	6,6%	4,3%	7,7%
- Мозжечковые	7,1%	10,6%	0%
- Тазовые	0,6%	2,1%	0%
- Полисимптомный дебют	33,6%	17,0%	46,2%
- Другие	2,9%	2,1%	0%

Основное внимание уделялось сравнению групп с доброкачественным и ВАРС, на рисунке 18 отражены особенности дебюта этих двух групп.

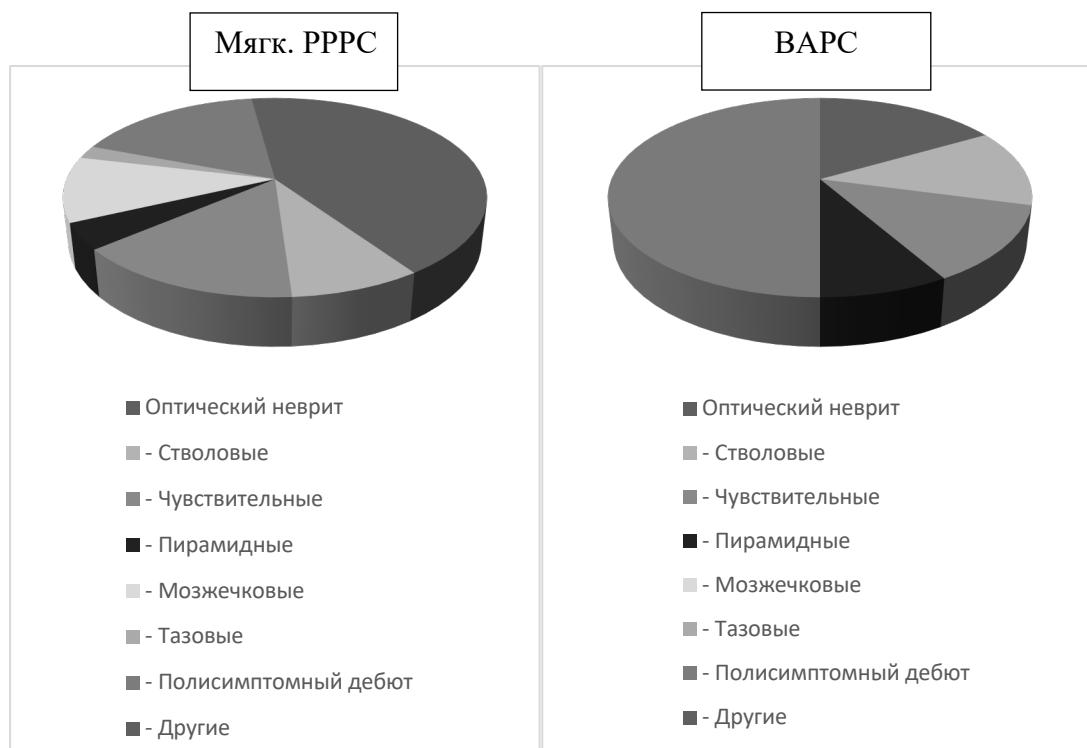


Рисунок 18 – Симптомы дебюта у пациентов с мягким и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом

На основании полученных данных можно предположить наиболее благоприятное сочетание клинической картины, характерной для мягкого течение РПРС – дебют с РБН, при максимально длительной первой ремиссии (6,6 года и более), без достоверной значимости возраста дебюта. Полисимптомный дебют в сочетании с короткой первой ремиссией можно считать неблагоприятным прогностическим признаком в течении РС, и возможностью предположить развитие ППРС или ВАРС. Корреляционный анализ обнаружил достоверную связь скорости прогрессирования РС с длительностью первой ремиссии (коэффициент корреляции - 0,25, $p<0,05$), что говорит о более высокой скорости роста EDSS у пациентов с меньшей продолжительностью первой ремиссии, что соответствует данным других исследователей (Бахтиярова К.З., 2007, Гончарова З.А., 2013).

На учете в ГЦ РС находится пациент с псевдотуморозным РС, учитывая редкость патологии и большие сложности дифференциальной диагностики целесообразно представить пациента в виде клинического примера.

Клинический пример 1 (псевдотуморозный РС)

Пациент Н-ин А.А., 35 лет, история болезни № 122507, впервые обратился к неврологу после однократного кратковременного эпизода потери сознания, повторившегося спустя 3 недели, сопровождающегося тоническим напряжением в правых конечностях, упущением кала. Была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (рисунок 19), где обнаружено очаговое поражение левой лобно-теменной области, для уточнения характера образования было рекомендовано и выполнено МРТ с контрастным усилением, выявлено объемное образование конвекситальной поверхности левой лобно-теменной области, вероятно глиального генеза, пациент был направлен на консультацию к нейрохирургу.

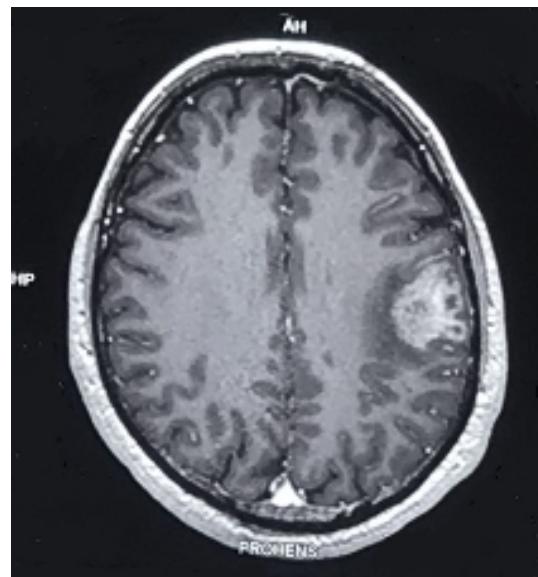


Рисунок 19 – МРТ головного мозга, выполненная впервые, пациент Н-ин А.А. (И/б № 122507, 2016)

Пациент был госпитализирован в отделение нейроонкологии, с диагнозом: Опухоль левой теменной доли головного мозга, эпизиндром. При осмотре очаговой неврологической симптоматики выявлено не было. Была проведена стереотаксическая биопсия и крафт-удаление опухоли левой теменной доли головного мозга.

По результатам патогистологического заключения образование являлось фибрилярно-протоплазматической астроцитомой, вокруг сосудов были обнаружены немногочисленные лимфоцитарные инфильтраты (Рисунок 20,21,22).

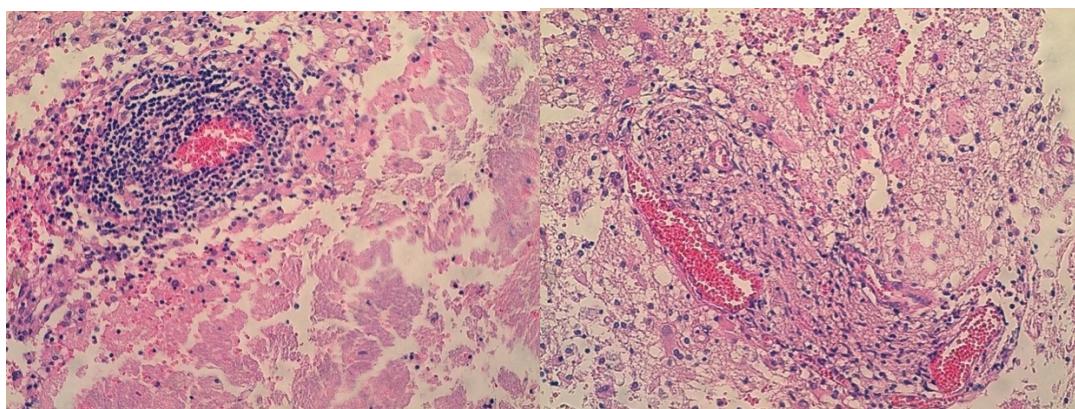


Рисунок 20 – Гистологическая картина первой биопсии, пациент Н-ин А.А. (И/б №122507-2016)

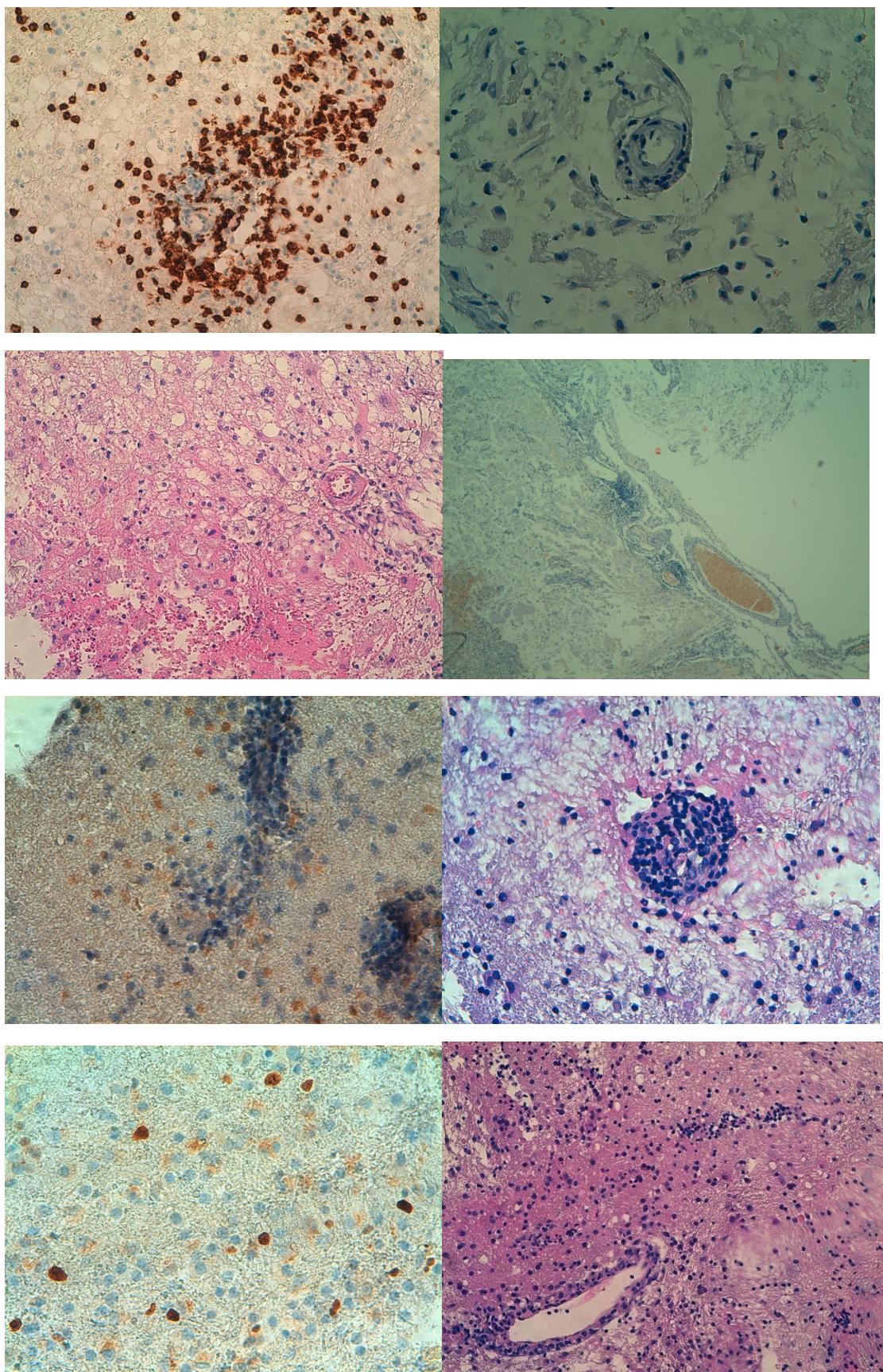


Рисунок 21 – Гистологическая картина первой биопсии, пациент Н-ин А.А. (И/б №122507-2016)

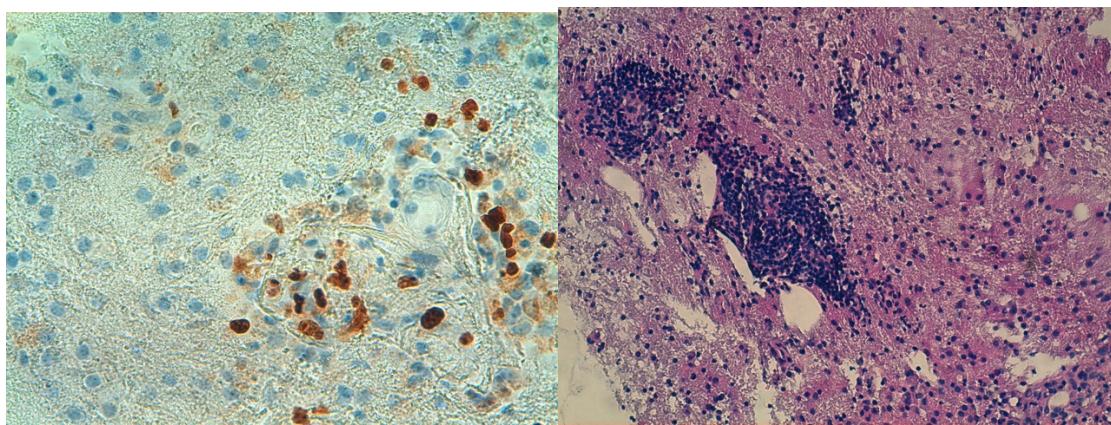


Рисунок 22 – Гистологическая картина первой биопсии, пациент Н-ин А.А. (И/б №122507-2016)

Было проведено контрольное исследование МРТ головного мозга с контрастным усилением, выявлено увеличение размеров образования относительно МРТ, проведенного на месяц ранее, обнаружен контрастируемый очага в твердой мозговой оболочке, на уровне фрезевого отверстия (Рисунок 23).

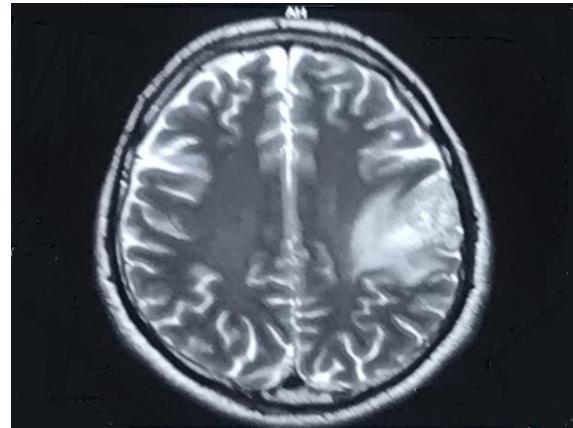


Рисунок 23 – МРТ головного мозга с контрастированием в динамике через месяц после биопсии и крафт удаления опухоли, пациент Н-ин А.А. (И/б №122507-2016)

На фоне противосудорожной: терапии Вальпроевая кислота 500 мг., 2 раза в сутки, леветирацетама гидрхорид по 500 мг., 2 раза в сутки, и противоотечной терапии: дексаметазон 4 мг., в/м 1 раз в день, наблюдались простые парциальные приступы в правой руке, нарушение речи и ориентации в пространстве, была проведена коррекция терапии, с увеличением Вальпроевой кислоты до 750 мг., 2 раза

в сутки, и постепенной полной отменой Леветирацита. Противоотечная терапия Дексаметазоном была заменена на Ацетазоламид, по 1 табл. через день.

Произведен пересмотр гистологического препарата спустя месяц НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко: обращает на себя внимание наличие большого количества гомогенных эозинофильных телец и крупных гомогенных эозинофильно окрашенных фрагментов (местами по типу розенталевских волокон), имеющих тенденцию к периваскулярному расположению, густые муфтообразные периваскулярные лимфоидные инфильтраты, отсутствие фигур митотического деления и пролиферации эндотелия сосудов, микроскопические пылевидные скопления Са, все вышеперечисленное помимо опухолевого процесса не позволяет исключить амилоидную дистрофию с выраженным реактивными изменениями.

При проведении МРТ спустя еще месяц обнаружена отрицательная динамика в виде увеличения образования в левой лобно-теменной области с накоплением контрастного вещества, выраженным масс-эффектом и признаками дислокации срединных структур (Рисунок 24).

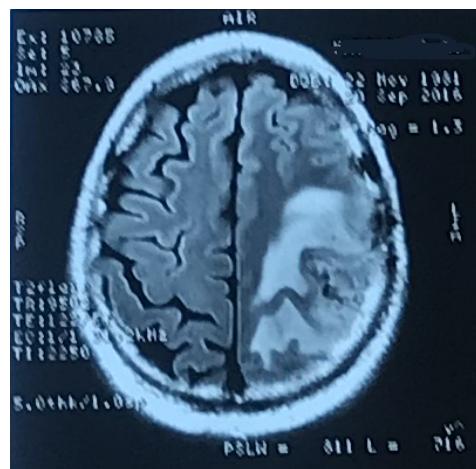


Рисунок 24 – МРТ головного мозга с контрастированием в динамике, пациент Н-ин А.А (И/б №122507-2016)

По данным СКТ перфузии головного мозга от 20 сентября 2016г. было высказано предположение о неопухолевом характере процесса.

С 06 октября 2016 по 19 октября 2016г. пациент находился на стационарном лечении в центральной клинической больнице управления делами Президента РФ,

г. Москва для проведения повторной биопсии. Пороведена открытая (расширенная) биопсия объемного образования левой лобно-теменной области под контролем нейронавигации (07 октября 2016): участок ткани головного мозга с периваскулярным, перицеллюлярным отеком, с очагами некроза, очаговыми кровоизлияниями. Участками вновь образованных сосудов с густой периваскулярной инфильтрацией зрелыми лимфоидными клетками. Окраска на амилоид методом конго-рот отрицательная. Рекомендовано исключение васкулита/ангиита мелких сосудов с формированием фиброза и воспалительных изменений стенок сосудов (рисунок 25, 26, 27).

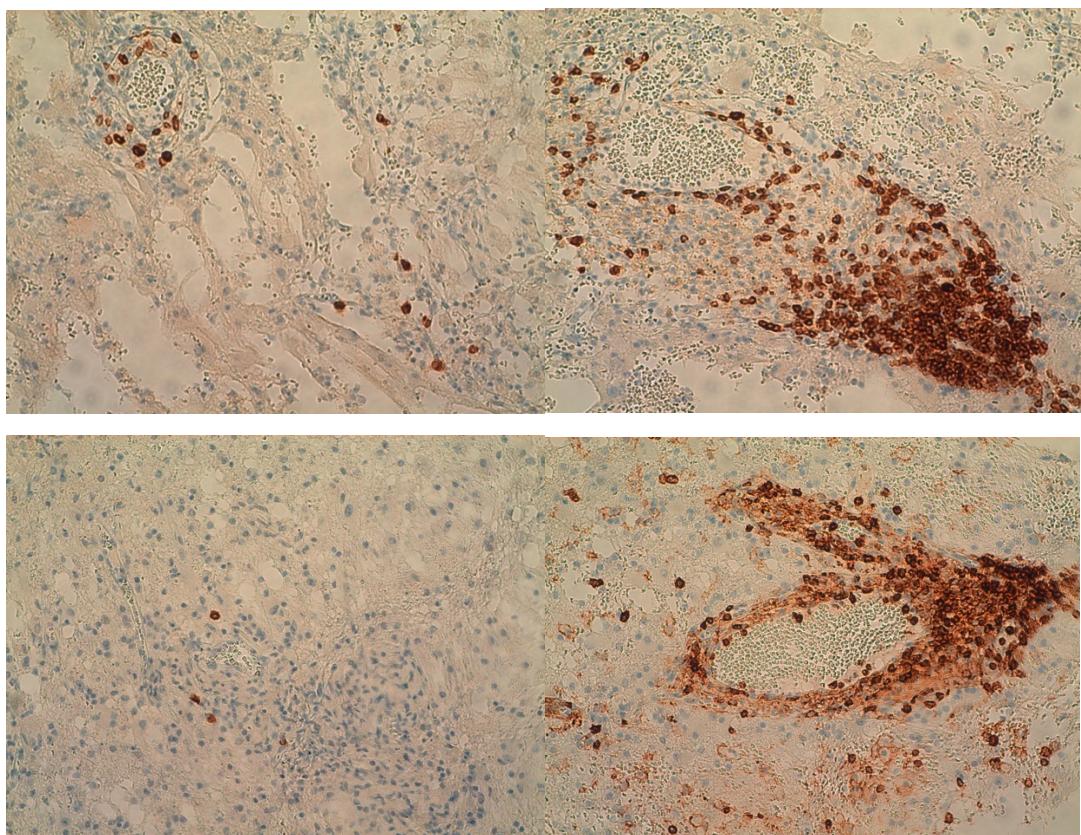


Рисунок 25 – Гистологическая картина повторной биопсии, пациент Н-ин А.А. (И/б №122507-2016)

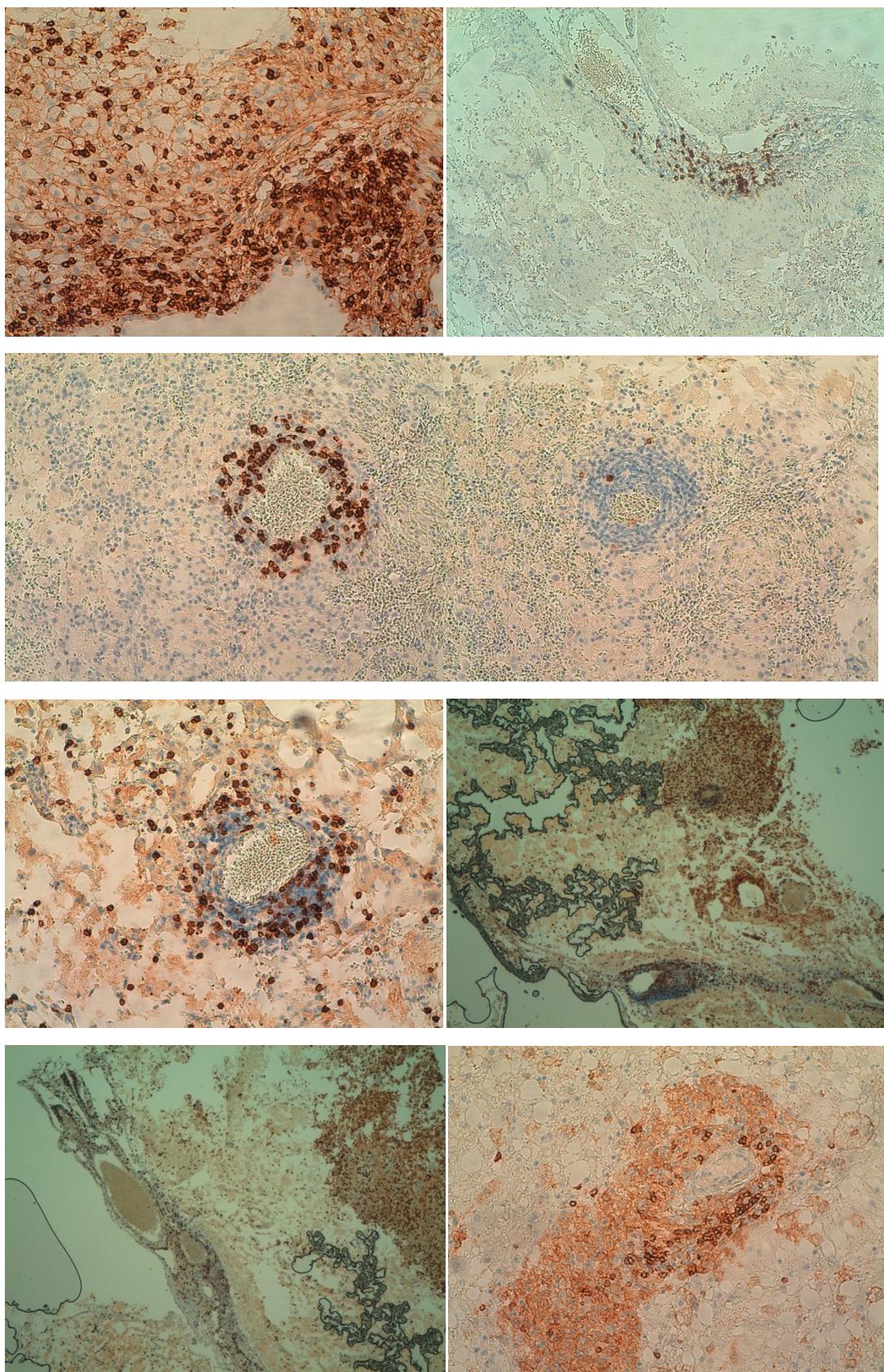


Рисунок 26 – Гистологическая картина повторной биопсии, пациент Н-ин А.А. (И/б №122507-2016)

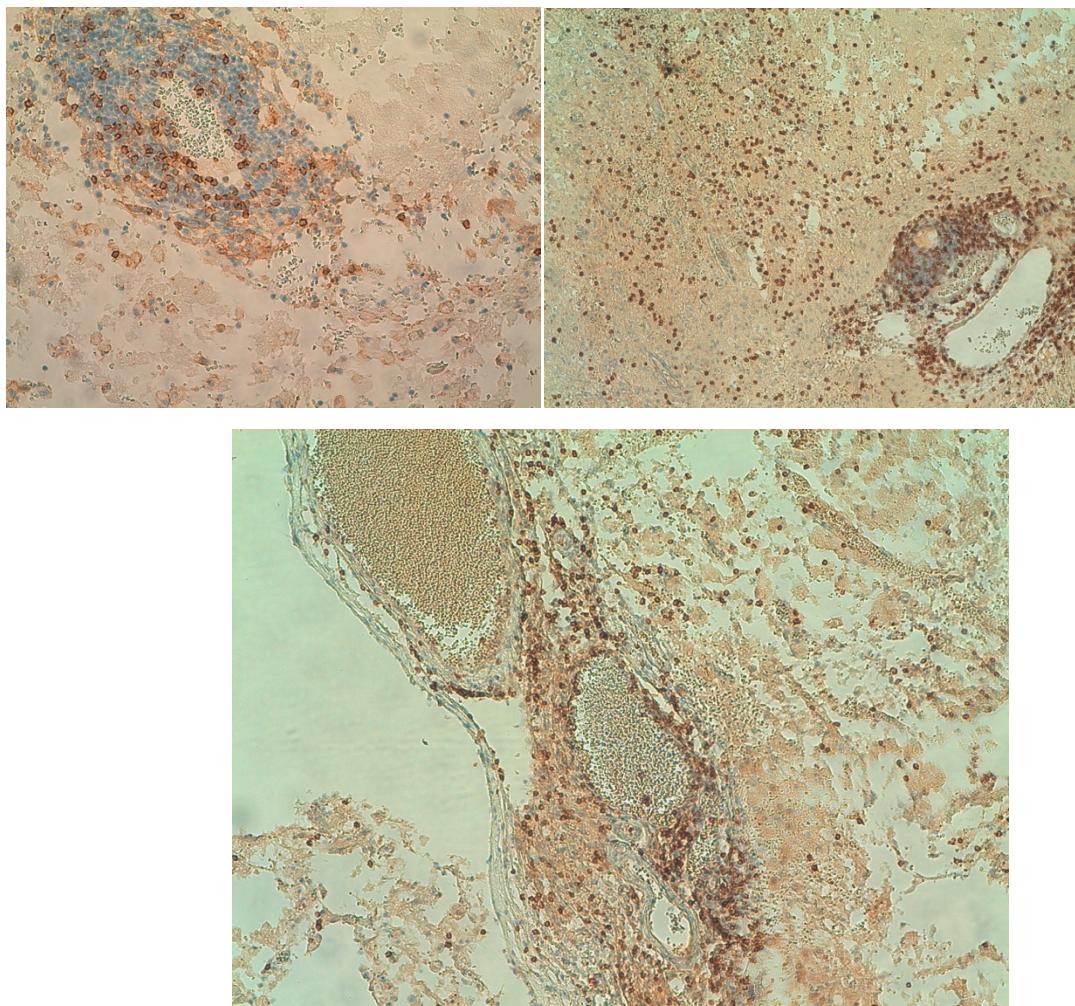


Рисунок 27 – Гистологическая картина повторной биопсии, пациент Н-ин А.А. (И/б №122507-2016)

На мультиспиральной компьютерной томографии, проведенной через три месяца от дебюта заболевания: признаки отека левой гемисфера головного мозга. Компрессионно-дислокационный синдром. На мультиспиральной компьютерной томографии в сравнении с предыдущим отмечалось уменьшение признаков отека левой гемисфера головного мозга и компрессионно-дислокационного синдрома.

Проведен очередной пересмотр патогистологических микропрепараторов в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (18 октября 16): в препаратах раздробленные фрагменты мозговой ткани с фокусами некроза, реактивного глиоза, пенистых макрофагов, отдельные ядра олигодендроцитов имеют стекловидное просветление в центре. Обращает внимание периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация. В первую очередь следует исключить васкулит/ангиит. Морфологическая картина

позволяет предположить развитие прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Получена консультация ревматолога, даны рекомендации для дальнейшего дообследования.

Пересмотрена МРТ головного мозга – МРТ данные соответствуют изменениям в левой теменно-височной области, окруженное зоной перифокального отека, вероятнее всего воспалительного характера.

Спустя четыре месяца от дебюта заболевания, с 02 ноября 2016 по 17 ноября 2016г. находился на стационарном лечении в III неврологическом отделении ФГБНУ НЦН, с диагнозом: Демиелинизирующее заболевание, псевдотуморозная форма. В ОАК - лимфоцитоз 70%, ПЯН 24%, тромбоцитов 89,0x109/л, без изменений в коагулограмме. В общем анализе ликвора без патологических отклонений, белок 0,281 г/л. Получал терапию глюкокортикоидами (Солу-Медрол 5г.), метаболическую, противосудорожную и протовоотечную, рекомендовано проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Выполнено МРТ головного мозга в динамике, по результатам которой отмечалась динамика в виде уменьшения перифокальных изменений, объемного воздействия на окружающие структуры мозга и изменения характера накопления контрастного вещества в зоне патологического очага (рисунок 28).

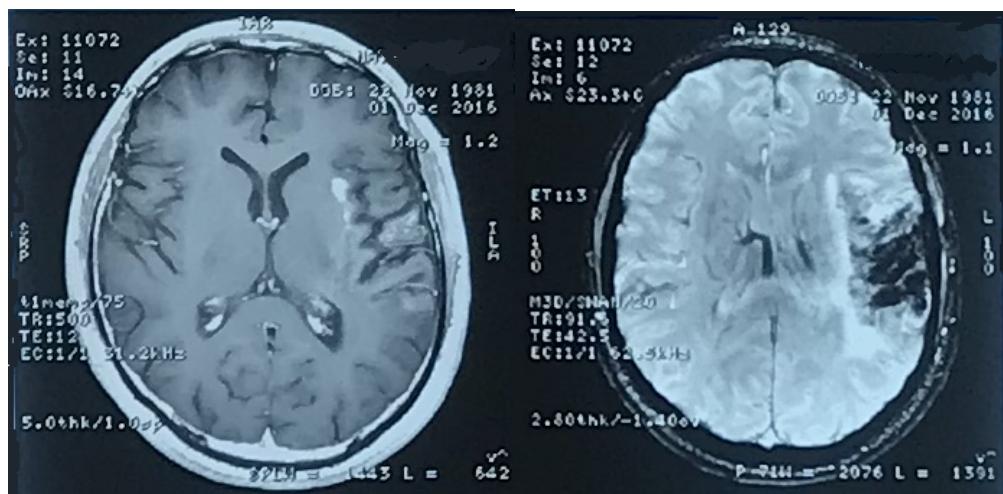


Рисунок 28. – МРТ головного мозга с контрастированием в динамике через 3 месяца, пациент Н-ин А.А. (И/б №122507-2016)

При определении олигоклональных антител в ликворе и сыворотке крови был получен отрицательный результат. На МРТ шейного отдела позвоночника патологических изменений не выявлено. При проведении ПЭТ признаков опухолевого генеза изменений левых лобной и теменной долей не получено. На МРТ головного мозга в динамике обнаружена положительная динамика относительно предыдущей МРТ. При выполнении ЭЭГ эпизодической активности обнаружено не было.

Пациент повторно был госпитализирован в III неврологическое отделение ФГБНУ НЦН с диагнозом: Острое очаговое демиелинизирующее заболевание головного мозга, псевдотуморозная форма. Соп: Гемоперитонеум. В ОАК - миелоциты 1%. Было проведено 2 сеанса плазмафереза с общим объёмом замененной плазмы 4200 мл., а также проведен курс метилпреднизолона (2г.), с дальнейшим переводом на поддерживающие дозы глюкокортикоидной терапии (Преднизолон 5мг.) по схеме, начиная с 14 табл. в день, через день, с постепенным снижением по 1 табл. в 2 дня. При выполнении МРТ с контрастным усилением в динамике через 19 месяцев от дебюта заболевания, отмечался выраженный регресс перифокального отека и полный регресс контрастирования данного очага (рисунок 29).



Рисунок 29 – МРТ головного мозга с контрастированием в динамике, пациент Н-ин А.А. (И/б №122507-2018)

4.2. Клинические особенности других нозологических форм идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний в г. Ростове-на-Дону

Анализ структуры ИВДЗ показал, что РС составляет 88,08% от общего числа ИВДЗ, КИС- 6,5%, РИС- 2,4%, СОМАР – 0,5%, ОРЭМ – 2,1%, индуцированные демиелинизации – 0,3%. Проспективное наблюдение пациентов с ИВДЗ так же позволило диагностировать МОГ-ассоциированные энцефаломиелит у 1 пациентки. Хронического энцефаломиелита, болезнь Шильдера, Шольца, концентрического склероза Балло за период наблюдения не выявлено.

Соотношение мужчин и женщин при КИС значимо не отличается от РС, в когорте пациентов с РИС и ОРЭМ, выявлено значительное преобладание женщин, с диагнозом оптикомиелит Девика наблюдались только женщины, интерес представляет сравнение с группой пациентов с оптикомиелит ассоциированными расстройствами, где отмечено двукратное преобладание женщин (рисунок 30).

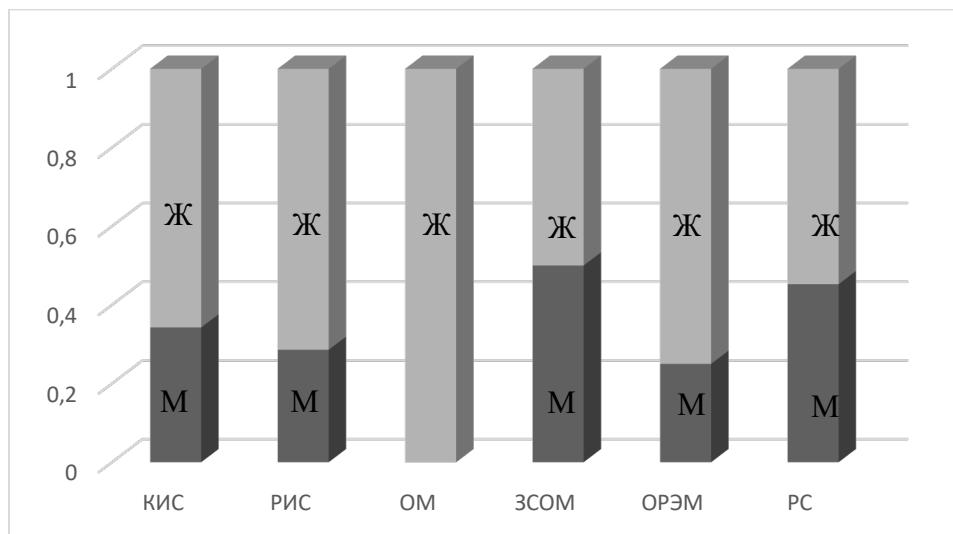


Рисунок 30 – Распределение соотношения м:ж в группах с разными нозологическими формами идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний

Средний возраст дебюта КИС- $33,1 \pm 2,1$ года, РИС- 34,1 года, что значимо не отличается между собой, но достоверно выше среднего возраста дебюта при РРСС. Возраст дебюта ОРЭМ составляет 42,9 года, по причине того, что на учете в центре

рассеянного склероза состоят только взрослые пациенты с ОРЭМ, при этом само заболевание более характерно для детей (Tenembaum S., 2002, Pohl D., 2007, Banwell B., 2009, Absoud M., 2013) и подростков и может свидетельствовать о недостатках диагностики или дорожной карты пациентов с ОРЭМ до 18 летнего возраста (Рисунок 31).

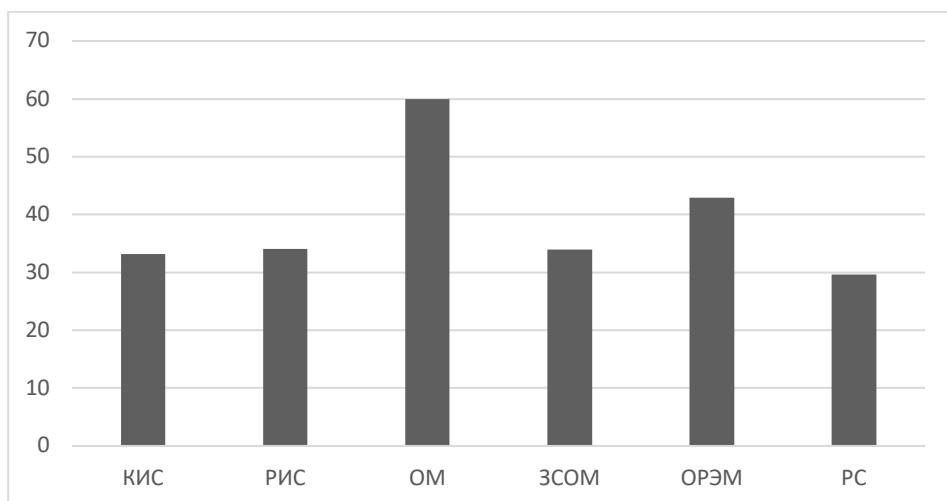


Рисунок 31 – Средний возраст дебюта в группах с разными нозологическими формами идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний

Особенности течения различных нозологических единиц ИВДЗ, г. Ростове-на-Дону, 2013-2018гг. представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Особенности идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний, г. Ростове-на-Дону, 2013-2018гг.

Характеристики	КИС	РИС	ОМ	СОМАР	ОРЭМ
1	2	3	4	5	6
Соотношение М:Ж	1:2,9	1:3,5	0:1	2:1	1:4
Средний возраст дебюта, лет	33,1±2,6*	34,1	60,0	34,0	42,9
Симптомы дебюта:	35,4%	0%	33,3%	66,7%	11,1%
- Оптический неврит	8,3%	0%	0%	0%	11,1%
- Стволовые	16,7%	0%	0%	0%	0%
- Чувствительные	2,1%	0%	0%	0%	0%

- Пирамидные	8,3%	0%	0%	0%	0%
- Мозжечковые	0%	0%	0%	0%	0%
- Тазовые	29,2%	0%	66,7%	33,3%	77,8%
- Полосимптомный дебют	0%	0%	0%	0%	0%
- Другие		100% (головная боль)			

4.2.1 Клинические особенности клинически изолированного синдрома

При сравнении клинических особенностей пациентов с КИС значимой разницы с больными РС не выявлено, соотношение мужчин и женщин с КИС - 1:2,9 и максимально близко к РРРС - 1:2,2, что дополнительно говорит о том, что КИС является первой атакой РРРС.

Средний возраст дебюта КИС - $33,1 \pm 2,1$ года, что на 3 года больше, чем при РРРС, а при подробной беседе с пациентами с КИС выяснялось, что ранее у них отмечались кратковременные зрительные или чувствительные нарушения, на которые пациенты не обращали внимания, и вероятно дебют демиелинизирующего заболевания у них наступал раньше.

Клиническая картина КИС схожа с дебютом РС, при КИС оптический неврит наблюдался в 35,4% случаев, при РРРС в 22,8%, при мягком течении РС дебют с ретробульбарного неврита отмечался в большем проценте случаев (40,4%), что еще ближе к КИС и увеличивает вероятность у этих пациентов более мягкого течения РС после конверсии. Второй по частоте была полисимптоматика при КИС - 29,2%, при РРРС полисимптомный дебют наблюдался в 33,6%, при этом при мягком течении РС полисимптомный дебют наблюдался всего в 17,0%, а при ВАРС в 46,2%. Таким образом полисимптомный дебют требует более углубленного обследования и пристального наблюдения за такими пациентами с КИС, т.к. у таких пациентов риск ВАРС в дальнейшем выше.

Чувствительные нарушения при КИС наблюдались в 16,7% и были на третьем месте по частоте, как и при РРРС, но немного меньше в процентном отношении - 18,8%, при этом при мягком РС процент чувствительных нарушений еще

меньше, всего 14,9%, а значит по этому показателю пациенты с КИС имеют больше шансов на мягкое течение РС. Стволовые, пирамидные и мозжечковые симптомы наблюдались в 8,3%, 2,1%, 8,3% соответственно, при этом у пациентов с РПРС они наблюдались в 7,1%, 6,6%, 7,1%, можно отметить, что процент пирамидных нарушений у пациентов с КИС меньше, чем в среднем у пациентов с РПРС и меньше, чем у пациентов с мягким течением РС - 4,3%.

На основании всего выше сказанного можно сделать выводы, что КИС по клинической картине максимально близок к РПРС, с небольшими оговорками. Пациенты с КИС более старшего возраста чем средний возраст дебюта у пациентов с РС, что вероятно связано с пробелами в сборе анамнеза. Так же важно отметить, что пациенты с оптическим невритом и чувствительными нарушениями имеют меньше шансов на ВАРС в будущем.

4.2.2 Клинические особенности радиологический изолированного синдрома

Анализ клинических особенностей небольшой выборки пациентов с РИС выявил значительное преобладание женщин, соотношение м:ж=1:3,5, при КИС оно составляет 1:2,9, а при РПРС - 1:2,2. Средний возраст дебюта РИС составляет 34,1 года и достоверно не отличается от пациентов с КИС- $33,1 \pm 2,6$. При осмотре у 100% пациентов с РИС не наблюдалось очаговой неврологической симптоматики, к врачу все пациенты обратились с жалобами на головную боль и с целью исключению органических поражений ЦНС пациентам выполнялось МРТ головного мозга, где в качестве случайных находок находили очаговые изменений, удовлетворяющие критериям демиелинизирующих. Учитывая, что диагноз РИС выставляется пациентам без достоверной очаговой неврологической симптоматики, которым МРТ головного мозга проводилось скринингово средний возраст дебюта понятие условное и не отражает реальной картины возраста появления первых демиелинизирующих очагов.

4.2.3 Клинические особенности спектроп оптикомиелита ассоциированных расстройств

Анализ клинических особенностей оптикомиелита затруднен редкостью патологии. В популяции г. Ростова-на-Дону пациентами с оптикомиелитом оказались только женщины, при этом в группе пациентом с СОМАР, у которых антитела к аквапорину-4 оказались отрицательными было 2 мужчин и 1 женщина. Средний возраст дебюта у пациенток с оптикомиелитом – 60,0 лет, у пациентов СОМАР он оказался в 2 раза меньше - 33,1 года, что, учитывая малую выборку, нельзя интерпретировать.

У пациенток с ОМ в 66,7% (2 пациентки) отмечался полисимтомный дебют, т.е. продольный миелит и в 33,3% (1 пациентка) дебют был с одностороннего ретробульбарного неврита, с последующим поражением и второго глаза.

Для иллюстрации редкой нозологической формы ниже привожу клинический пример.

Клинический пример 2 (оптикомиелит).

Пациентка С-ва В.П., 1952 года рождения, история болезни № 143871, больна с 2003г. (51 год), когда впервые отметила боль и снижение зрения на правый глаз вплоть до слепоты. Находилась на амбулаторном лечении у окулиста с диагнозом «Ишемическая нейрооптикопатия» с полным восстановлением зрения в течение 1,5 месяца.

В 2003г. обратилась к неврологу РостГМУ, высказано предположение о ретробульбарном невrite. Амбулаторно выполнена МРТ головного мозга, выявлены аномалии развития – кисты прозрачной перегородки, дилатации субарахноидальных пространств резидуального характера, патологических изменений правого зрительного нерва (отека) вследствие ретробульбарного неврита? (Рисунок 32).

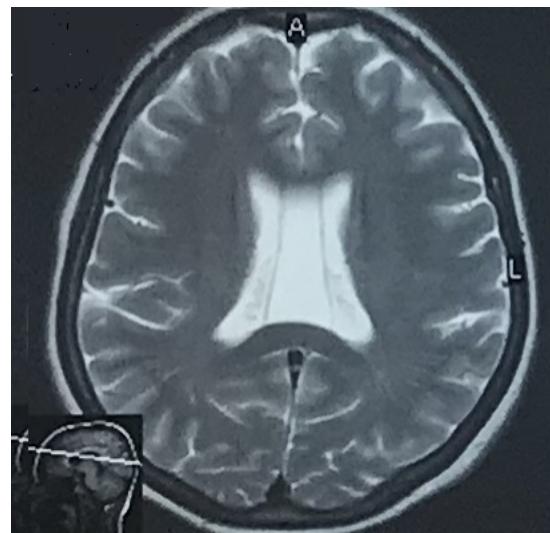


Рисунок 32 – МРТ головного мозга, пациентка С-ва В.П. (И/б № 143871-2003)

В середине 2008 года повторно стала отмечать боль и ухудшение зрения на правый глаз с неполным восстановлением. В феврале 2009г. резко ухудшилось зрение (вплоть до слепоты) на левый глаз, правым глазом видела движение пальцев около лица. Кроме того, беспокоила головная боль в височной области, онемение в левой ноге, общая слабость. Пациентка госпитализирована в отделение нейрохирургии РостГМУ с диагнозом: демиелинизирующее заболевание, рецидивирующий ретробульбарный неврит. Повторно выполнена МРТ головного мозга, выявлена картина умеренного расширения боковых желудочков, кисты прозрачной перегородки, диаметр левого зрительного нерва на 0.7 мм больше, чем правого (рисунок 33).

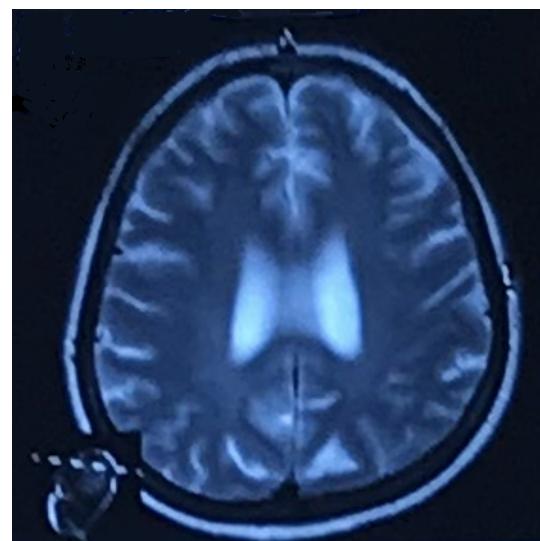


Рисунок 33 – МРТ головного мозга, пациентка С-ва В.П., (И/б № 143871-2009)

Выполнены зрительные вызванные потенциалы, полученные результаты свидетельствовали о значительном нарушении функции проводимости зрительных путей, вероятнее, на уровне зрительных нервов, справа, возможно, демиелинизирующего характера. Была проведена пульс-терапия (солу-медрол, 4г) с восстановлением зрения до счета пальцев. 1

В марте 2011г. обследована в клинике Института мозга человека РАН в г. Санкт-Петербург, поставлен диагноз: Билатеральный рецидивирующий неврит зрительных нервов, ассоциированный с антителами к аквапорину. Анализ ликвора на олигоклональные полосы IgG не обнаружил типичного для РС типа синтеза. Анализ крови на антитела к аквапорину-4 выявил соотношение 1:80 (норма <1:40). Выполнена МРТ шейного отдела позвоночника, выявлены признаки остеохондроза С3-С4, С4-С5, С5-С6, задней протрузии диска на 2,8мм с левосторонней латерализацией без признаков миелоишемии. Унковертебральный артроз на уровне С5-С6. Остеохондроз С6-С7, задняя диффузная протрузия диска на 1,7мм с левосторонней латерализацией.

Выполняла МРТ головного и шейного отдела спинного мозга ежегодно, без динамики. Самостоятельно, амбулаторно проходила курсы плазмафереза в связи с ухудшениями в виде судорог в конечностях.

В 2015 году отмечала 3 обострения, последнее в октябре, когда появились неприятные болезненные ощущения в туловище, слабость в ногах, онемение левой стопы, затем присоединилось онемение двух ног по восходящему типу. Выполнена МРТ грудного отдела позвоночника в динамике, выявлены зоны измененного МР-сигнала спинного мозга на уровне Th3-Th9 позвонков (дифференцировать миелопатические изменения и интрамедуллярные изменения неопластического характера). МР-картина дистрофических изменений грудного отдела позвоночника

(остеохондроз), дорзальной протрузии Th11/12 диска; деформирующего спондилоза на уровне Th6-Th7, Th10-Th11 сегментов; спондилоартроза на уровне Th4-Th9 сегментов (рисунок 34).



Рисунок 34 – МРТ грудного отдела позвоночника, пациентка С-ва В.П. (И/б № 143871-2015)

С октября 2015г. присоединилось затруднение при мочеиспускании.

В октябре 2015 г. находилась на стационарном лечении в неврологическом отделении РостГМУ, поставлен диагноз Оптикомиелит, проведено лечение: плазмаферез, пульс-терапия (Солу-Медрол) с выраженным положительным эффектом. С 2015г. получает лечение в клиническом исследовании, обострений не отмечает.

4.2.4 Клинические особенности ОРЭМ

Анализ клинических особенности ОРЭМ у пациентов старше 18 лет выявил значит максимальное преобладание женщин среди всех нозологических форм ИВДЗ, соотношение м:ж составило 1:4. Средний возраст дебюта ОРЭМ, без учета детей, составил 42,9 года и уступает только пациентам с ОМ.

В клинической картине преобладала полисимптоматика (77,8%), в 11,1% отмечался РБН, так же в 11,1% появлялись стволовые нарушения, которые являются

частым диагностическим признаком ОРЭМ, особенно с нарушением сознания (Marchioni E., 2002, Poser C.M., 2004).

Учитывая средний возраст дебюта и риск развития ОРЭМ подобного расстройства в структуре паранеопластического синдрома у пациентов старшего возраста требуется углубленный соматический скрининг с учетом возможно паранеопластического синдром и определение антинейрональных антител.

4.2.5 Клинические особенности редких форм ИВДЗ (МОГ ассоциированного энцефаломиелита, индуцированных форм демиелинизации)

МОГ ассоциированный энцефаломиелит и индуцированные (постлучевые и левамизол-индуцированные) формы демиелинизации являются крайне редкой и труднодиагностируемой нозологической единицей. В популяции г. Ростова-на-Дону за 2013-2018гг. выявлено по 1 пациенту с каждой из форм, МОГ ассоциированный энцефаломиелит подтвержден при проспективном наблюдении пациентов с ИВДЗ.

Учитывая редкость этих форм ИВДЗ и значительные диагностические сложности, с которыми мы столкнулись, с целью иллюстрации ниже приведен клинический случай.

Клинический пример 3 (МОГ-ассоциированный энцефаломиелит).

Пациентка М-на В.И, история болезни № 220137, 2002 года рождения, считает себя больной с сентября 2020г. (18 лет), когда впервые появилась боль в области левого глаза и прогрессировавшее снижение зрения. Выраженное ухудшение состояния пациента отмечает с 19 октября 2020г. в виде нарастания слабости и онемения в нижних конечностях вплоть до невозможности самостоятельного передвижения. С 20 октября 2020г. присоединилось затруднение и недержания при мочеиспускании. С 13 по 24 октября 2020г. отмечалось повышение температуры до 37,2°C и единичные герпетические высыпания на лице, по поводу чего получала протививирусную терапию в течение 5 дней.

Обратилась к неврологу высказано предположение об остром прогрессирующем миелите. Амбулаторно выполнена МРТ грудного отдела позвоночника 23 октября 2020г.: МРТ признаки миелита на уровне Th5-Th12, с поражением более 2/3 поперечника спинного мозга.

С 24 октября по 27 ноября 2020г. пациентка находилась на стационарном лечении в неврологическом центре Ростовского государственного медицинского университета, в неврологическом статусе при поступлении: сознание ясное, адекватна, в пространстве, времени и собственной личности ориентирована; когнитивных нарушений не выявлено; обоняние не нарушено, глазные щели и зрачки равные, прямая и содружественная реакция зрачков на свет сохранена, глазодвижение в полном объеме, поля зрения контрольным способом не изменены, скотом не выявлено, чувствительность в зоне иннервации V нерва не изменена; пареза мимической мускулатуры нет, слух не изменен, глотание и фонация не нарушены, глоточный рефлекс нормальный, язык по средней линии, атрофий нет; активные и пассивные движения в верхних конечностях в полном объеме, в нижних отсутствуют; мышечная сила в руках сохранена 5,0 баллов, в ногах в проксимальных и дистальных отделах конечностей до 0 баллов, тонус в верхних конечностях значимо не изменен, в ногах снижен; сухожильные рефлексы с рук живые D=S, с ног коленные высокие D=S, с расширением рефлексогенных зон, ахилловы отсутствуют; брюшные рефлексы сохранены. Патологические стопные знаки отсутствуют с двух сторон; нарушения поверхностной чувствительности по проводниковому типу с уровня Th8, нарушение глубокой чувствительности в фалангах нижних конечностей; в позе Ромберга не стоит из-за слабости в ногах, ПНП выполняет правильно, ПКП не выполнялась из-за слабости в ногах, нистагма нет; тазовые функции нарушены по центральному типу; менингеальных знаков на момент осмотра не выявлено.

За преиод стационарного лечения двухкратно было выполнено определение антител к аквапорину-4 (28 октября и 09 ноября 2020г.): антитела обнаружены небыли <1:10, выполнена люмбальная пункция (26 октября 2020г.), где было выявлен незначительное увеличение белка (0,56 г/л) и небольшой цитоз (26 клеток, из

них 31% нейтрофилы), ПЦР диагностика ликвора на вирусы герпес группы выявила 130 копий в 1 миллилитре вируса Эштейн-Барр. Выполнено исследование на олигоклональный иммуноглобулин G в ликворе (28 октября 2020г.) и выявлен 1 тип синтеза. Проведенное иммунологическое исследование от 09 ноября 2020г. отразило гиперактивацию натуральных киллеров и умеренную активацию В лимфоцитов.

Поставлен предварительный диагноз вирус Эштейн-Барр энцефалит, иммунологом высказано предположение от демиелинизирующем заболевании (3 ноября 2020г.). Выполнена МРТ всех отделов позвоночника и спинного мозга (30 октября 2020г.) выявлены признаки диффузных изменений спинного мозга, вероятно воспалительного генеза, с увеличением зоны отека на 2,5 сегмента.

МРТ головного мозга от 05 ноября 2020г. выявила признаки неврита левого зрительного нерва, вероятно демиелинизирующего характера (Рисунок 35).

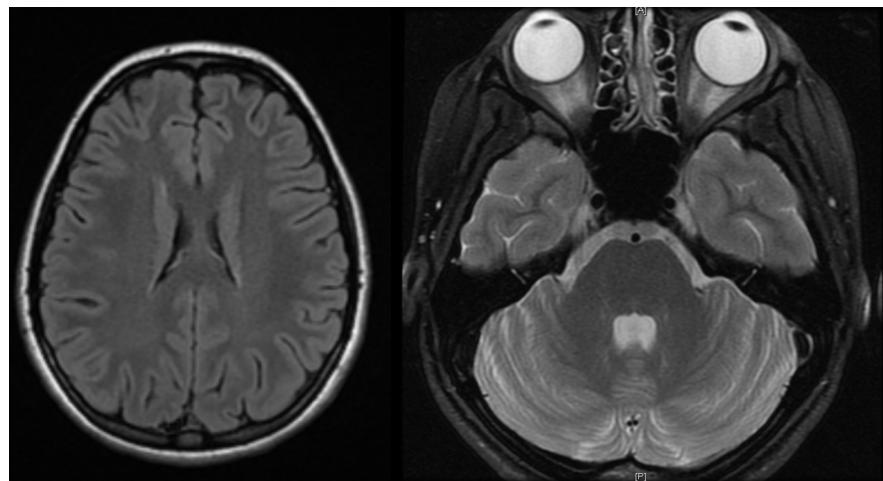


Рисунок 35 – МРТ головного мозга, пациентка М-на В.И. (И/б № 220137-2020)

На фоне проведения антигерпетической, ноотропной, антиоксидантной, метаболической, дезинтоксикационной, пульс-терапии (суммарная доза метилпреднизолона 8,5 грамм), плазмафереза отмечалась положительная динамика в виде уменьшения зрительных нарушений и появления минимальных движений в ногах. Пациентка была выписана с диагнозом: оптикомиелит, серонегативная форма.

Консультирована профессором, д.м.н. Бойко А.Н. рекомендовано исключение системных васкулитов, курс нейрореабилитации и решение вопроса об анти-В-клеточной терапии.

Повторно консультирована в неврологическом центре Ростовского государственного медицинского университета, предложено дообследование с целью исключения МОГ-ассоциированного энцефаломиелита.

Определение антител к МОГ от 14 января 2021г. выявило их превышение 45 пг/мл, при нормальных значениях 0-15 пг/мл.

С 11 по 25 февраля 2021г. пациентка находилась на стационарном лечении в неврологическом отделении ФГБУ “ФЦМН” ФМБА России, г. Москва, получена повторная консультация руководителя отдела нейроиммунологии, профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Бойко А.Н.: поставлен диагноз: МОГ-ассоциированный энцефаломиелит, данных рекомендации по дальнейшей иммуносупрессивной терапии.

4.3 Роль ликворологического обследования в диагностическом алгоритме идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний

Учитывая сложности дифференциальной диагностики ИВДЗ, особенно при нетипичном дебюте важно определение маркеров РС, в первую очередь определение олигоклонального IgG в ликворе, которые по данным литературы входят в диагностические критерии РС (Thompson A.J., 2018), однако, метод является инвазивным, по данным литературы у 10-18% могут возникать постпункционные осложнения (Strupp M., 2009г., Левченко О.К., 2011г.). Ограниченностю метода, особенно в регионах, также обусловлена тем, что он не входит в базовую программу ОМС, дорогостоящ, выполняется только единичными лабораториями. За период с 2013-2019гг. в неврологическом центре клиники РостГМУ проведено 212 ликворологических исследования в сложных и нетипичных случаях ИДВЗ, а также пациентам с КИС для подтверждения КДРС и назначения терапии в кратчайшие сроки.

Из всей выборки 1 тип синтеза, советующий норме или острому воспалительному заболеванию (например менингиту) выявлен у 100 (47,2%) пациента. Высокоспецифичный для РС 2 тип синтеза выявлен у 104 пациентов (49,1%). Так же при РС, а иногда при системных аутоиммунных заболеваниях (СКВ, Гийен-Барре, поствакцинальных энцефалитах, саркоидозе) отмечается 3 тип синтеза, таких пациентов зарегистрировано 4 (1,9%). У 1 пациента (0,5%) отмечен 4 тип синтеза, характерный для генерализованных процессов с вовлечением ГЭБ (боррелиоз, постинфекционные энцефалиты, нейросифилис, ВИЧ, грибковый менингоэнцефалит). Моноклональные гаммапатии, для которых характерен 5 тип синтеза обнаружен у 3 пациентов (1,4%), (Рисунок 36).

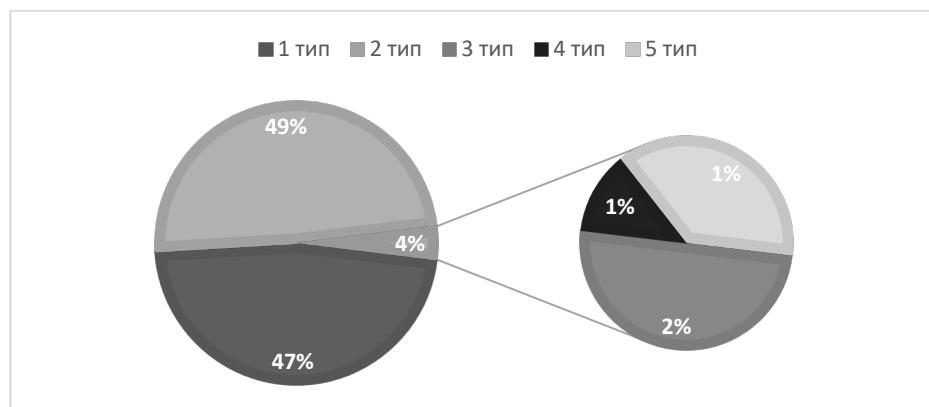


Рисунок 36 – Соотношение типов синтеза IgG в ликворе в анализируемой популяции

В группе пациентов с 1 типом синтеза IgG в ликворе, не характерным для РС, исследование ликвора для определения олигоклонального IgG рекомендовалось пациентам со следующими первичными диагнозами: КИС, СОМАР (из них у 3 пациентов выявлены антитела к аквапорину- 4 и подтвержден ОМ), РС, ОРЭМ, новообразование ЦНС, энцефалит, острое нарушение мозгового кровообращения и хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (Рисунок 37).

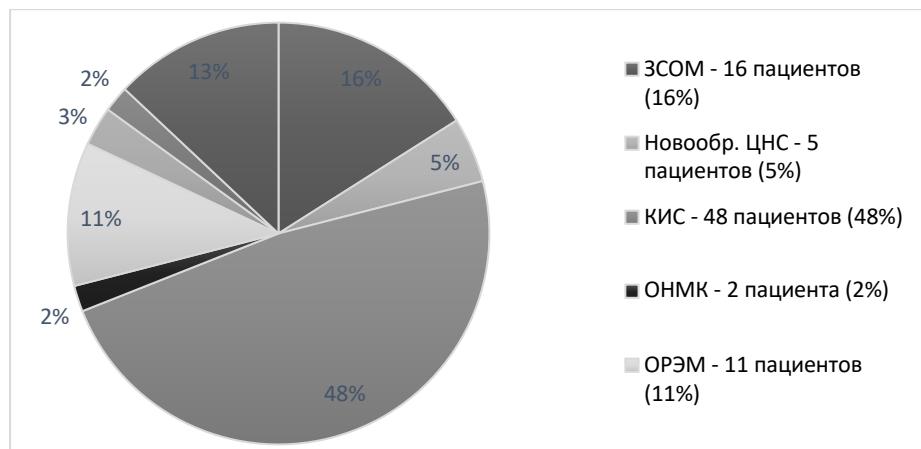


Рисунок 37 – Нозологические формы пациентов с 1 типом синтеза IgG в ликворе

При дальнейшем динамическом наблюдении только у 11 пациентов из 100 (11%) был диагностирован РС (в том числе 2 пациента с псевдотуморозной формой).

Специфичность метода на исследуемой популяции (доля пациентов с отрицательным тестом, среди всех людей, не имеющих КДРС) составила 92,3%, что возможно ниже реального значения, т.к. отобранная группа пациентов не является случайной выборкой и вероятно недостаточно достоверна.

Характерный для РС 2 тип синтеза выявлен у пациентов со следующими группами предварительных диагнозов: КИС, РС, ОРЭМ, ОМ, энцефалит, дисциркуляторная энцефалопатия, острое нарушение мозгового кровообращения, новообразование ЦНС и экзогенная полинейропатия (Рисунок 38).

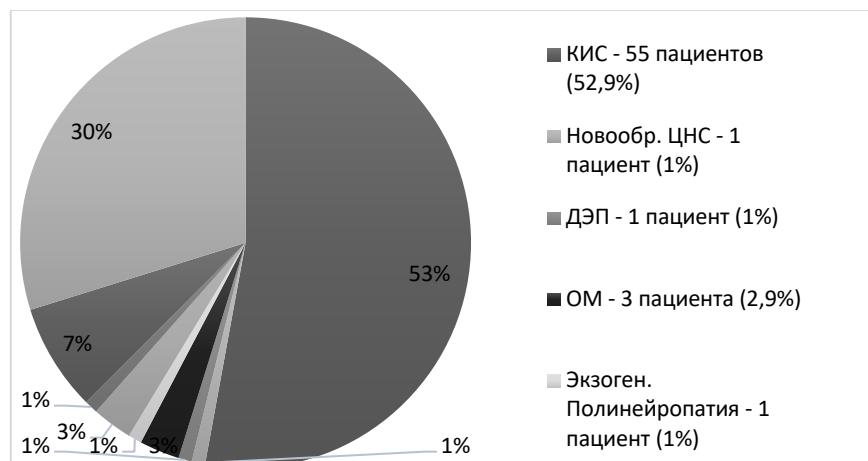


Рисунок 38 – Нозологические формы пациентов со 2 типом синтеза IgG в ликворе

Более 50% пациентов с положительным анализом ликвора имели предварительный диагноз КИС, что на основании критериев МакДональда 2017г. позволило на ранних этапах диагностировать РС и назначить иммуномодулирующую терапию. При этом лишь 29,8% пациентов в группе со 2 типом синтеза олигоклонального иммуноглобулина имели предварительный диагноз РС, т.к. пациентам с КДРС ликворологическое обследование не требовалось, а исследование проводилось только если имела место неоднозначная клиническая или радиологическая картина. Нужно отметить, что антитела, в том числе 2 тип олигоклонального синтеза, могут быть направлены против ряда инфекционных агентов, в том числе вируса Эпштейна—Барр, вируса простого герпеса, вируса ветряной оспы, *Chlamidia pneumoniae*, так же подобные антитела выявляются при эндемичной форме вилейского энцефалита (Данилова А.П., 2006, Бойко А.Н. 2008, Farrell R, 2009, Füst G., 2011, Owens G, 2011).

При ретроспективном анализе группы пациентов с клинически достоверным РС, которая составила 62 пациента, положительный анализ ликвора (2 тип синтеза) был выявлен в 80,6%, т.е. чувствительность метода по результатам исследуемой выборки была 80,6%, что несколько ниже описанного лабораторией (чувствительность в дебюте заболевания, по данным лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Центра по Молекулярной Медицине СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова и ООО “Евродон”, достигает 85-95%) и вероятно обусловлено тем, что анализ ликвора проводился не всем пациентам с КДРС, а только тем, у кого диагноз на раннем этапе вызывал сомнения. Неспецифичные для РС - 1 тип синтеза обнаружен в 17,7% (11 пациентов), так же у одной пациентки, которой на момент исследования был 71 год, отмечался 5 тип синтеза (1,6%).

Достаточный процент пациентов (10,6%) с клиническими признаками других заболеваний из группы ИВДЗ при дообследовании получали 2 тип синтеза IgG, характерный для РС, что отражает необходимость совместного рассмотрения всех заболеваний из группы ИВДЗ, ведение общего регистра и создание обобщенного алгоритма диагностики.

Причиной выполнения ликворологического исследования у пациентов являлось затруднение диагностики на ранних этапах, к которым относились возраст дебюта, особенности течения заболевания и нетипичные МРТ характеристики. Группа КДРС включала 5 пациентов с дебютом до 18 лет и 7 в возраст старше 50 лет. Средний возраст пациента с КДРС, нуждающегося в проведении анализа ликвора на олигоклональный IgG составил $40,9 \pm 3,1$ года, что достоверно выше возраста пациента с РС в среднем ($32,9 \pm 0,8$ года, $p < 0,05$).

В клинике дебюта РС у пациентов, которым проводился анализ ликвора отмечалось преобладание полисимптоматики. В 21,7% (13 случаев) заболевание дебютировало клиникой поперечного миелита либо двухстороннего ретробульбарного неврита, и первоначально такие пациенты курировались с рабочим диагнозом ОМ, при дообследовании антител к аквапорину-4 выявлено не было, пациенты наблюдались с диагнозом СОМАР и дальнейшее динамическое наблюдение, в том числе МРТ, позволило заподозрить, а затем и подтвердить диагноз.

Учитывая заявляемую лабораторией достоверность результатов на ранних этапах РС интерес вызывает чувствительность метода в зависимости от длительности заболевания. При попытке выявления зависимости чувствительности метода от длительности заболевания РС достоверной корреляционной связи выявлено не было, как при исследовании КДРС (коэффициент корреляции - 0,06, $p < 0,05$), так и в общей группе пациентов, которым проводилось исследование ликвора (коэффициент корреляции - 0,05, $p < 0,05$), (рисунок 39).

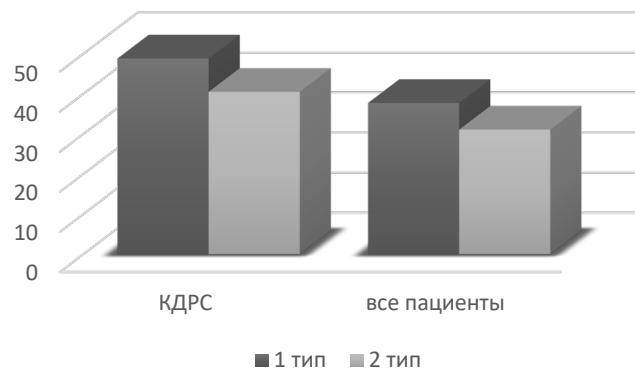


Рисунок 39 – Средняя длительность заболевания у пациентов с 1 и 2 типами синтеза IgG в ликворе

На основании полученных результатов ликворологического исследования и определения олигоклонального иммуноглобулина G в диагностике РС равномерно эффективно на различных этапах заболевания, как в дебюте, так и спустя несколько лет после появления первых симптомов. Таким образом определение олигоклонального IgG в ликворе может быть рекомендовано как диагностический маркер РС у пациентов с неоднозначной клинической картиной заболевания не зависимо от его длительности.

Сопоставление особенностей клинических и радиологических характеристик с результатами ликворологического обследования выявило, что у пациентов с сочетанием характерных для РС симптомов дебюта и МРТ очагов положительный результат исследования ликвора на олигоклональный IgG выявлялся в 83,3% (85 пациентов), что близко к показателям лабораторий (85-95%). При этом у пациентов с отрицательным анализом ликвора типичная картина РС наблюдалась всего у 16 пациентов (15,7%). Так же обнаружена слабая корреляционная связь (коэффициент корреляции - 0,17, $p<0,05$) сочетания типичной клинической и радиологической картины со 2 типом синтеза IgG в ликворе.

Больший интерес вызывает анализ связи симптомов дебюта и МРТ очагов с положительным ликворологическим обследованием и преобладанием роли одного из факторов. Анализ корреляционной связи симптомов дебюта и 2 типа синтеза IgG не выявил достоверных различий (коэффициент корреляции - 0,08, $p<0,05$), что говорит о равновероятном получении как отрицательного, так и положительного результата ликворологического обследования у пациентов с типичными и с нетипичными симптомами дебюта. При анализе связи МРТ очагов и синтеза олигоклонального иммуноглобулина была выявлена слабая достоверная связь (коэффициент корреляции - 0,25, $p<0,05$), что говорит о более вероятном получении типичного для РС типа синтеза олигоклонального иммуноглобулина при наличии типичных очагов на МРТ и большей роли МРТ в диагностике РС, при нетипичной клинике, чем наличие типичных симптомов при несоответствии МРТ критериям РС.

Полученные данные ликворологического обследования выявили достоверное совпадение верифицированного диагноза РС и наличия специфического олигоклонального синтеза (чувствительность- 80,6%, специфичность - 92,3%), что позволяет рекомендовать его как основной метод диагностики при неблагоприятных прогностических факторах конверсии КИС и атипичных формах ИВДЗ.

Пациенты, которым первоначально было диагностировано заболевание входящее в группу ИВДЗ с симптомами не характерными для РС при дообследовании получали 2 тип синтеза IgG в 10,6%, что отражает необходимость совместного рассмотрения всех заболеваний из группы ИВДЗ, ведение общего регистра и создание обобщённого алгоритма диагностики.

Сравнительный анализ преобладания типичной картины симптомов дебюта и МРТ критериев РС показал достоверную корреляцию связь типичной картиной МРТ со 2 типом синтеза олигоклонального IgG в ликворе (коэффициент корреляции 0,25, $p<0,05$) в независимости от симптомов дебюта заболевания, что позволяет рекомендовать выполнение ликворологического исследования у пациентов из группы ИВДЗ с нетипичными для РС клиническими проявлениями при наличии схожей с РС МРТ картины для ранней верификации диагноза.

Анализ влияния временного промежутка между дебютом заболевания и проведением анализа на типичный для РС синтез IgG не выявил достоверной связи (коэффициент корреляции – 0,05, $p<0,05$), что позволяет рекомендовать ликворологическое обследование в сложных диагностических случаях ИВДЗ для верификации РС независимо от длительности заболевания.

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СКОРОСТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

5.1 Скорость прогрессирования рассеянного склероза в г. Ростове-на-Дону

Анализ тяжести течения заболевания при различных формах РС выявил максимальную тяжесть по шкале EDSS- $6,9 \pm 1,9$, $p < 0,05$ баллов при ВПРС, что отражает особенности течения заболевания. Минимальный средний балл инвалидизации по шкале EDSS $-1,6 \pm 0,4$, $p < 0,05$ выявлен при мягком течении РС, при средней скорости прогрессирования $0,1 \pm 0,01$, $p < 0,05$ балла в год. При этом максимальная скорость прогрессирования отмечена в группе с ППРС - $1,9 \pm 0,9$ балла по шкале EDSS в год (Рисунок 40).

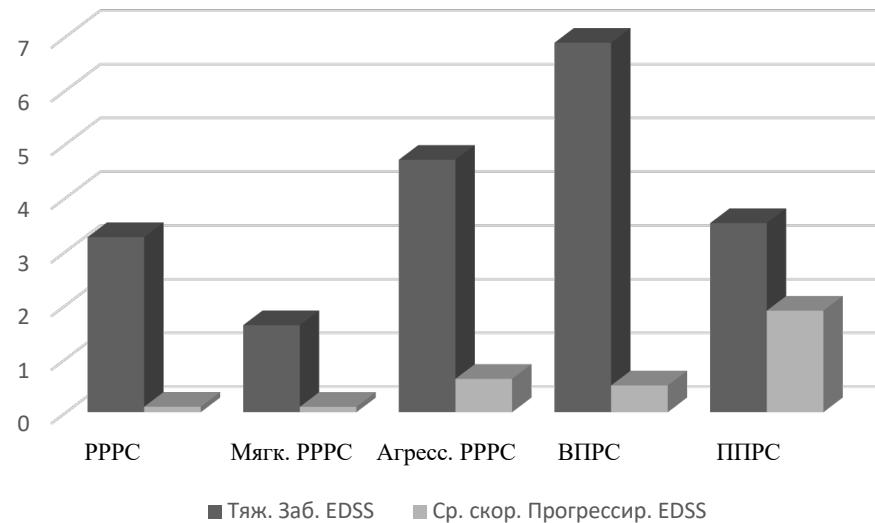


Рисунок 40 – Средняя тяжесть течения заболевания и скорость прогрессирования по шкале EDSS у пациентов с различными вариантами течения рассеянного склероза

Таким образом ВАРС характеризовался минимальной длительностью первой ремиссии $3,0 \pm 1,5$, $p < 0,05$ года, со средним значением инвалидизации по шкале EDSS - $4,7 \pm 1,9$, что уступало только ВПРС, при этом средняя скорость прогрессирования составляла $0,6 \pm 0,3$, $p < 0,05$ балла в год и уступала ППРС, но не учитывало стационарное течение РС, без признаков агрессивности, и инверсию заболевания в

последние годы, при этом скорость прогрессирования за последний год будет выше усредненной за все время заболевания и составляет $1,8 \pm 0,3$ балла в год.

5.2 Анализ факторов, потенциально влияющих на прогноз рассеянного склероза

В проведенном ранее исследовании прогностического влияния факторов риска на развитие РС в популяции Ростовской области была выявлена значимая роль: места рождения (рождение в регионе с наличием промышленных предприятий в районе проживания, до 5 км), рассеянный склероз у матери, пневмония перенесенная в возрасте до 7 лет, хронический тонзиллит в анамнезе, травма головы и позвоночника в возрасте старше 15 лет, пищевая аллергия в возрасте от 7 до 15 лет, преобладание в диете животного масла (Гончарова З.А., 2013).

В дальнейшем проводились исследования влияния коморбидной патологии на течение РС и было выявлено, что сопутствующие инфекционные и аутоиммунные заболевания непосредственно меняют активность иммунной системы и опосредованно ухудшают течение РС (Гончарова З.А., 2018). Учитывая ограниченность выборки пациентов и факторов риска тяжести течения РС дальнейшее исследования данного вопроса является научно обоснованным (Таблица 15).

Таблица 15 – Влияние факторов риска на тяжесть течения рассеянного склероза

Показатель	Мягкий РС (n=110)		ВАРС (n=39)		χ^2	p
	Число пациентов	Доля (процент)	Число пациентов	Доля (процент)		
1	2	3	4	5	6	7
Аллерг. и аутоиммун. заболевания	16	14,5%	11	28,2%	3,62	p>0,05
Восп. заболевания	9	8,2%	9	23,1%	7,11	p<0,05
Детские инфекции в анамнезе	4	3,6%	13	33,3%	25,12	p<0,05

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4	5	6	7
Травмы	1	0,1%	1	2,5%	0,6	$p>0,05$
ЗЧМТ	3	2,7%	2	5,1%	0,51	$p>0,05$
Оперативные вмешательства	16	14,5%	9	23,1%	22,24	$p<0,05$
АпPENDЭКТОМИЯ	5	4,5%	1	2,5%	0,29	$p>0,05$
Роды	20	18,2%	12	30,8%	2,7	$p>0,05$
АбORTы	12	10,9%	9	23,1%	3,5	$p>0,05$
Курение	1	0,1%	1	2,5%	0,6	$p>0,05$
АлкоГоль	0	0%	1	2,5%	2,84	$p>0,05$
Анемия	3	2,7%	2	5,1%	0,51	$p>0,05$

Сравнительный анализ пациентов с ВАРС с группой пациентов с мягким при помохи коэффициента корреляции χ^2 -Пирсона выявил статистическую значимость влияния хронической персистирующей инфекционной патологии ($\chi^2=7,11$, $p<0,05$) и детских инфекций в анамнезе ($\chi^2=22,24$, $p<0,05$) на тяжесть течения РС.

В описанных группах скорость прогрессирования увеличивалась в сравнении с выявленным в среднем в популяции пациентов с РС ($0,1\pm0,05$ балла в год) и пациентов с мягким течением РС ($0,1\pm0,03$ балла в год). Скорость прогрессирования у пациентов с воспалительными заболеваниями в анамнезе составила $0,65\pm0,03$ балла в год, что коррелирует с показателем ВАРС (скорость прогрессирования $0,6\pm0,3$ балла в год).

Сравнение скорости прогрессирования РС у пациентов с детскими инфекциями в анамнезе ($0,75\pm0,02$ балла в год) выявило ее статистически значимое превышение над средней скорость прогрессирования в группе пациентов с ВАРС ($0,6\pm0,3$ балла в год). Средняя скорость прогрессирования РС у пациентов с различными анамнестическими данными представлены на рисунке 41).

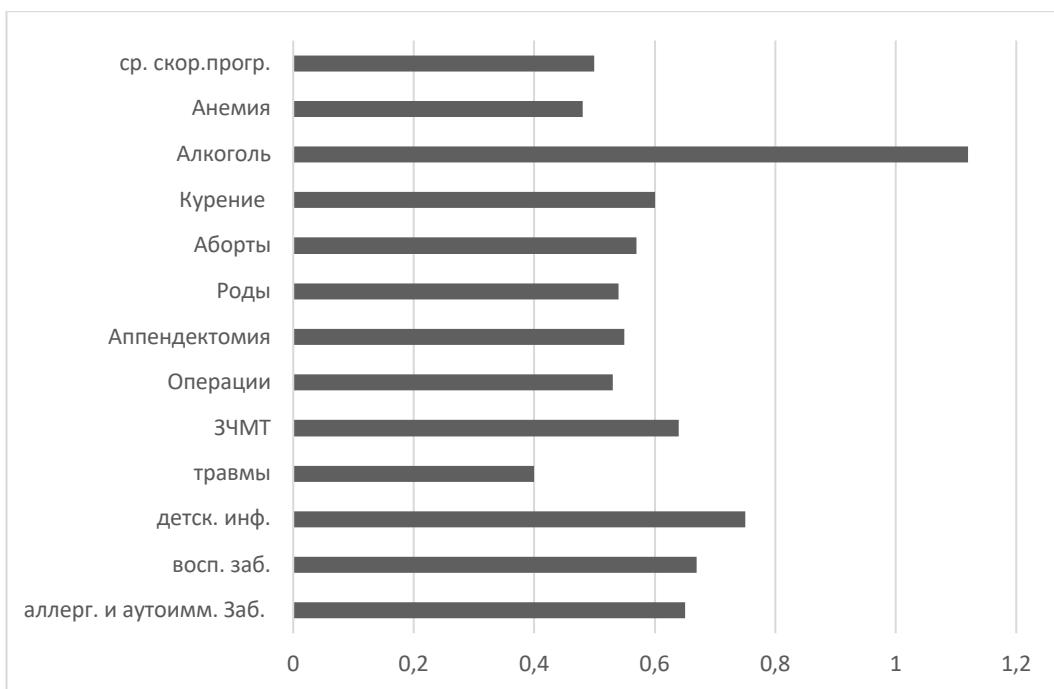


Рисунок 41 – Средняя скорость прогрессирования по шкале EDSS у пациентов с различными анамнестическими особенностями

Как видно из графического представления максимальная скорость прогрессирования представлена в группе пациентов, отмечающих частое употребление алкоголя (1,12 балла в год), что вероятнее всего связано с малой выборкой (4 пациента).

Другие факторы риска статистически не значимо повышают среднюю скорость прогрессирования относительно средней, выявленной в общей группе пациентов с отягощенным анамнезом ($0,5 \pm 0,01$ балла в год).

С целью анализа роли экзогенных факторов и клинических особенностей дебюта заболевания в развитии ВАРС, был впервые использован проект машинного обучения BigML, с помощью которого был проведен многовариантный анализ группы пациентов с достоверно подтвержденным ВАРС. На основании данного анализа было построено несколько значимых моделей сочетания факторов, приводящих к ВАРС (рисунок 42).

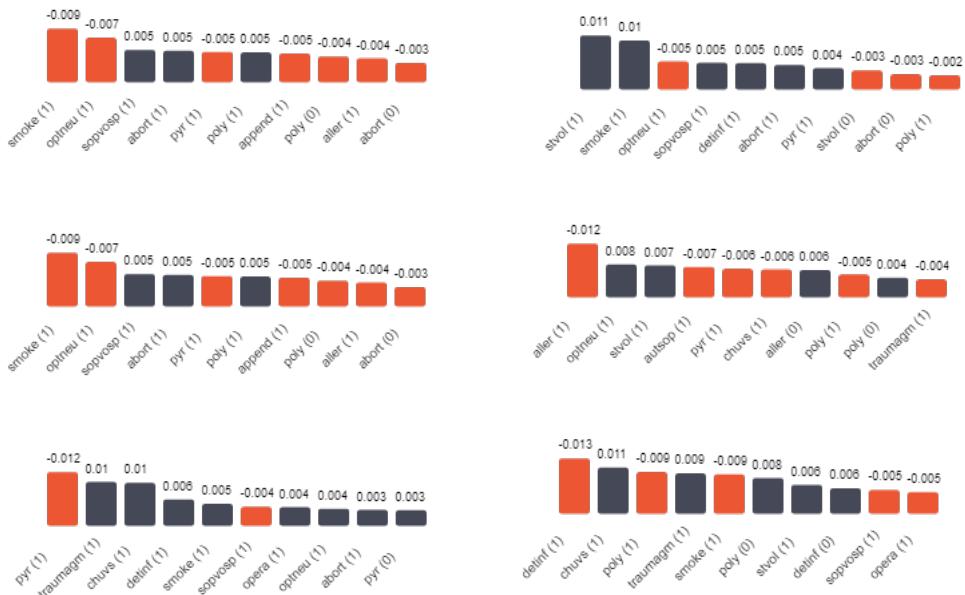


Рисунок 42 – Модели влияния факторов риска на скорость прогрессирования РС (проект машинного обучения BigML)

При анализе полученных моделей максимальная корреляционная связь обнаруживалась с перенесенными детскими инфекциями, сопутствующей аллергией, дебютом со стволовых и пирамидных симптомов. Максимальная корреляционная связь и предположение о первостепенной роли высказано об аппендэктомии, с коэффициентом корреляции 0,014 (Рисунок 43).

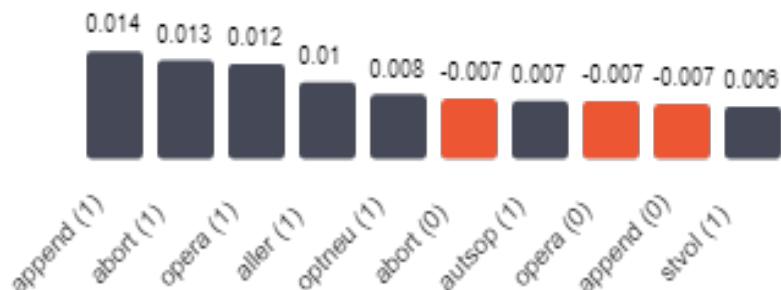


Рисунок 43 – Роль влияния экзогенных факторов и клинических особенностей дебюта заболевания в развитии ВАРС (проект машинного обучения BigML)

Многие годы пытались связать как развитие, так и скорость инвалидизации при РС с различными инфекционными агентами (Borst M., 1938, Маргулис М.С., 1947, Зинченко А.П., 1965, 1973, Cook S.D., 1980, 1996, Gronning M., 1993, Kurtzke J.F., 1993, Granieri E., 2001, Гусев Е.И., 2004, Haahr S., 2006). Связь мононуклеоза и риска развития РС и на сегодняшний день считается достоверной некоторыми исследователями (Rasmussen H.B., 2000). Некоторые авторы говорили о влиянии детских инфекций на развитие РС, не нашедшие подтверждения во последующих исследованиях (Зинченко А.П., 1963, Gronning M., 1993, Lauer K., 1994, Riise T., 1997, Завалишин И. А., 2000, Гусев Е.И., 2004, Haahr S., 2006, Pugliatti M., 2006, Смагина И.В., 2013). Предположение о возможной иммуномодуляции вследствие проведения профилактических вакцинаций и связи с РС так же не нашли подтверждения (Kira J., 2003). В последние годы установлено, что вирусные инфекции обладают иммуномодулирующим действием и могут влиять на скорость прогрессирования РС (Paty D.W., 1997, Гончарова З.А., 2015).

Такие факторы как курение и алкоголь, долгое время считавшиеся неблагоприятным прогностическим фактором, на сегодняшний день не имеют доказанной достоверной связи со скоростью прогрессирования РС (Hedström A.K., 2013, 2014, Samdes R., 2013, Shirani A., 2010).

Для легких форм течения рецедивирующе-ремиттирующего РС доказана связь низкого уровня витамина D и возможности развития обострения и его тяжести (Ascherio A., 2014).

Проведенное недавно исследование отражало достоверную связь травм головы и скорости прогрессирования РС (Смагина И.В., 2011).

Анализ возможной связи анамнестических экзогенных факторов на скорость прогрессирования РС в популяции г. Ростова-на-Дону выявил слабую достоверную связь на выборке 300-400 человек ($p<0,05$) для сопутствующих воспалительных заболеваний (коэффициент корреляции 0,13), что не противоречит существующим исследованиям. Для аллергических и аутоиммунных заболеваний так же существовала связь (коэффициент корреляции 0,15), и коррелирует с факторами риска развития РС (Гончарова З.А., 2013). Максимальная корреляционная связь обнаружена

с детскими инфекциями в анамнезе (коэффициент корреляции 0,2). Все выше сказанное хорошо иллюстрируется графиками Каплана-Майера, на которых показана скорость достижения EDSS 6 баллов у пациентов с наличием в анамнезе фактора риска и без него (рисунок 44, 45, 46). При наличии в анамнезе детских инфекций скорость нарастания EDSS выше на всех этапах заболевания, что важно учитывать при подборе терапии.

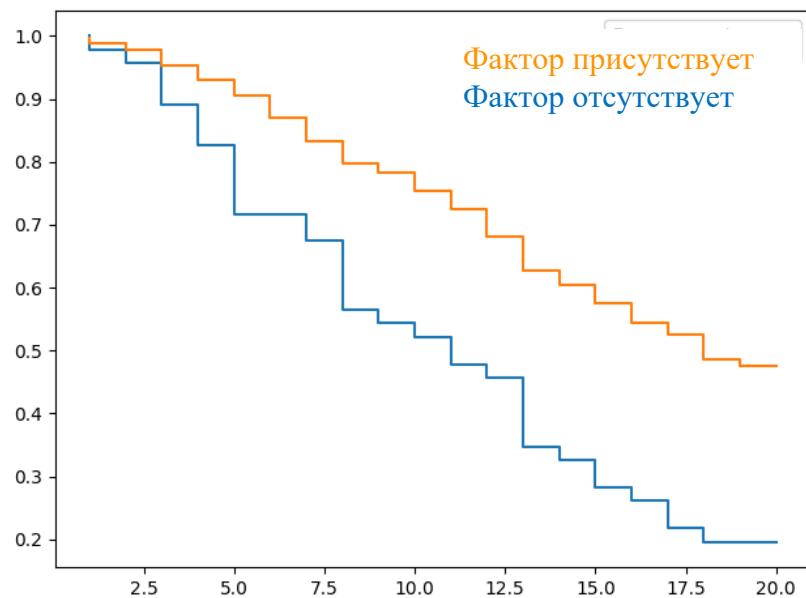


Рисунок 44 – Время достижения EDSS 6 баллов у пациентов с наличием детских инфекций в анамнезе и без них

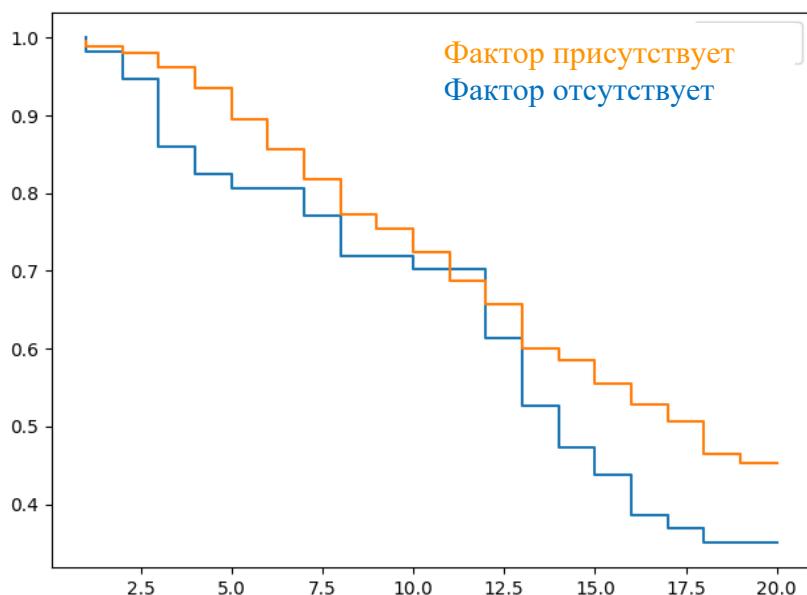


Рисунок 45 – Время достижения EDSS 6 баллов у пациентов с наличием аллергических и аутоиммунных заболеваний в анамнезе и без них

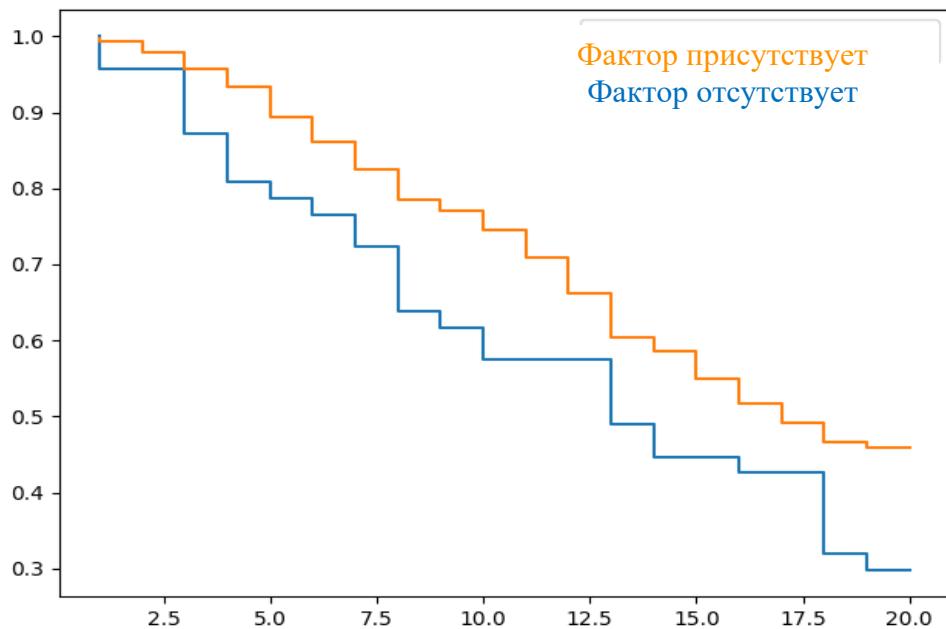


Рисунок 46 – Время достижения EDSS 6 баллов у пациентов с наличием сопутствующих воспалительных заболеваний в анамнезе и без них

С оперативными вмешательствами, травмами, в том числе головного мозга достоверной связи не выявлено, что не соответствует данным, полученным в популяции Алтайского края (Смагина И.В., 2011). Достоверной связи с вредными привычками и другими сопутствующими заболеваниями так же обнаружено не было (коэффициент корреляции менее 0,11, $p < 0,05$) (Рисунок 47).



Рисунок 47 – Коэффициенты корреляции факторов риска и скорости прогрессирования рассеянного склероза

Анализ влияния беременностей и родов в женской популяции (227 человек) с РС на скорость прогрессирования не выявил достоверной связи (коэффициент корреляции менее 0,14, $p < 0,05$). При построении кривых Каплан-Майера у пациенток с наличием беременности в анамнезе видно, что скорость нарастания EDSS и достижения 6 баллов и них несколько ниже и позволяет относить факт беременности к проективному фактору (Рисунок 48).

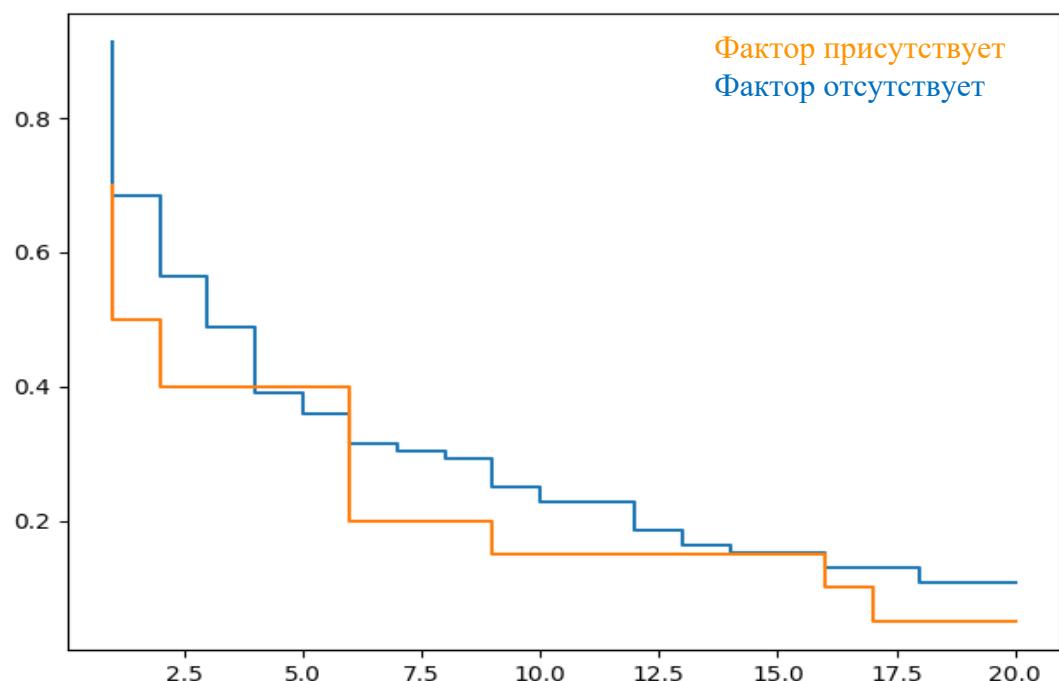


Рисунок 48 – Время достижения EDSS 6 баллов у пациенток с наличием беременности в анамнезе и без нее

Дополнительно влияние хирургических вмешательств, в том числе аппендиэктомии на скорость прогрессирования видны при построении прогностических кривых Каплана-Майера, на которых прогнозируемое время достижения EDSS 6 баллов меньше у пациентов, имеющих данный фактор риска в анамнезе (рисунок 49, 50).

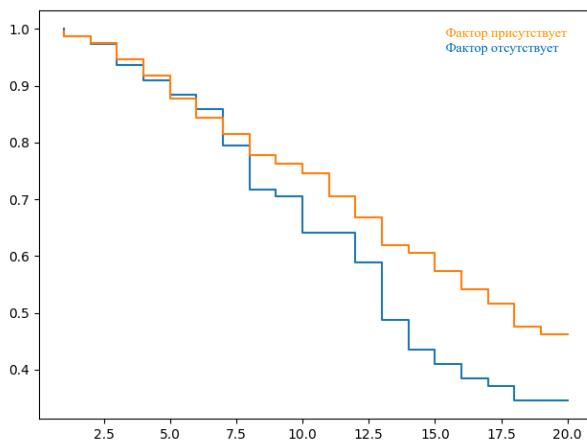


Рисунок 49. – Время достижения EDSS 6 баллов у пациентов с наличием оперативных вмешательств в анамнезе и без них.

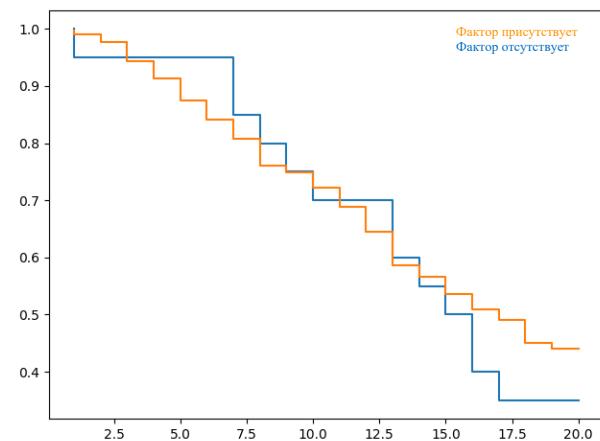


Рисунок 50. – Время достижения EDSS 6 баллов у пациентов с наличием аппендэктомии в анамнезе и без нее.

При этом на рисунке 50 видно, что роль аппендэктомии нарастает с увеличением балла EDSS, что вероятно связано с большей ролью иммунопротекции лимфоидной ткани аппендицса при вторичной атрофии, которая, как известно, со временем выходит на первый план.

С целью определения возможности прогнозирования длительности первой ремиссии так же проанализирована ее связь с экзогенными анамнестическими факторами, слабая достоверная связь обнаружена только с хирургическим вмешательствами в анамнезе, в том числе с аппендэктомией, (коэффициент корреляции 0,18, $p<0,05$). Учитывая достоверную связь длительности первой ремиссии со скоростью прогрессирования РС возможно предположить опосредованное влияние хирургических вмешательств и на скорость прогрессирования (Рисунок 51).



Рисунок 51 – Коэффициенты корреляции факторов риска и длительности первой ремиссии рассеянного склероза

Анализ влияния деторождения и прерывания беременности в женской популяции на длительность первой ремиссии так же была выявлена слабая достоверная корреляция с беременностями (коэффициент корреляции 0,15, $p<0,05$) и абортаами (коэффициент корреляции 0,24, $p<0,05$).

Дальнейший анализ малой выборки пациентов с ВАРС при помощи коэффициента Спирмана показал наличие достоверной связи аппендиэктомии с ВАРС, коэффициент корреляции 0,43, $p<0,05$. Единичные литературные данные, содержащие анализ связи аппендиэктомии и РС не выявили достоверного влияния на развитие заболевания, при этом исследований влияния на скорость прогрессирования РС в доступной литературе нами не найдено (Roshanisefat H., 2011). Учитывая до конца не исследованную роль пейеровых бляшек аппендикса в иммунных процессах, в том числе при аутоиммунных заболеваниях и полученную опосредованную связь скорости прогрессирования РС через длительность первой ремиссии с хирургическими вмешательствами полученные результаты требуют дальнейшего изучения.

Дополнительный интерес представляет анализ влияния сочетания факторов риска на скорость прогрессирования РС (Рисунок 52).

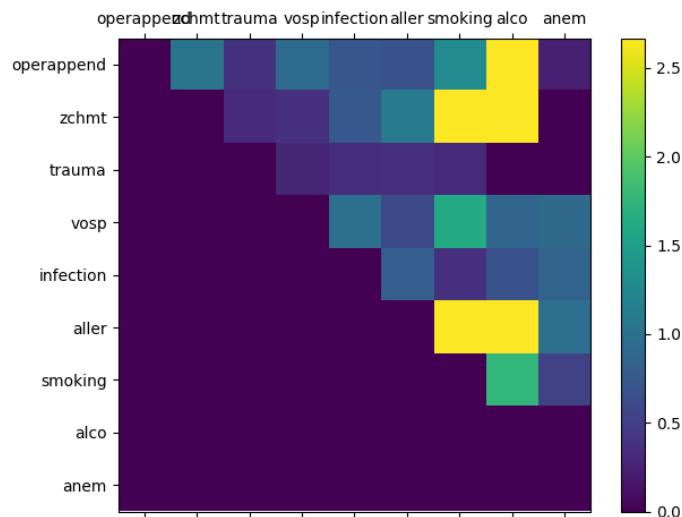


Рисунок 52 – Коэффициенты корреляции особенностей диеты и скорости прогрессирования расеянного склероза

Из представленной выше диаграммы видно, что максимальная скорость прогрессирования отмечается у пациентов с наличием в анамнезе аппендэктомий, ЗЧМТ и аллергии в сочетании с курением и частым употреблением алкоголя, при этом изолированное употребление алкоголя и курения не показывали достоверной корреляционной связи, вероятно из-за малой выборки.

При анализе особенностей питания как факторов риска ухудшающих течение РС выявлена обратная корреляционная связь предпочтительного преобладания в диете молочных продуктов как в возрасте до 15 лет, так и до дебюта заболевания (коэффициент корреляции $-0,35$, $p<0,05$). При этом после дебюта заболевания значимой корреляционной связи с особенностями диеты выявлено не было (рисунок 53).

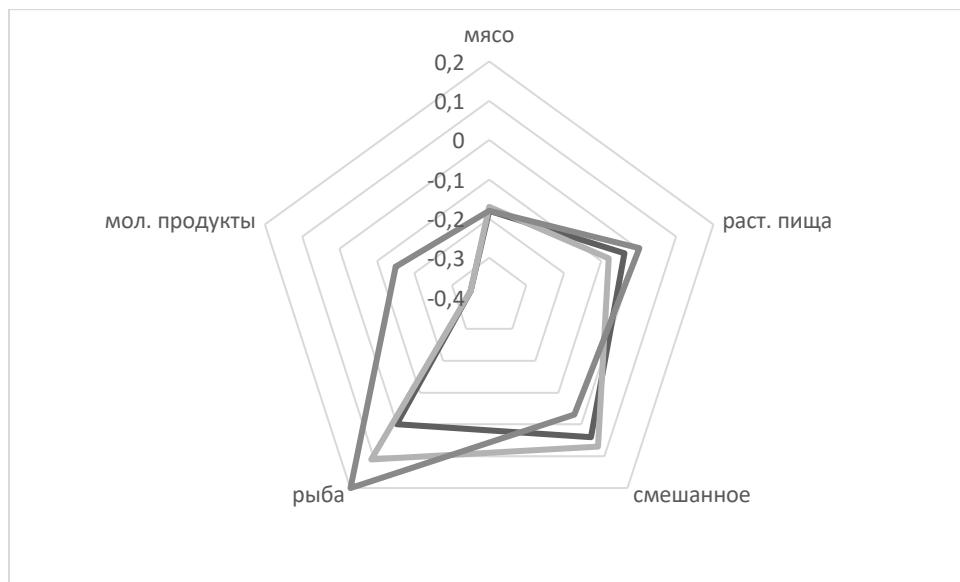


Рисунок 53 – Коэффициенты корреляции особенностей диеты и скорости прогрессирования рассеянного склероза

Выявлена роль особенностей питания говорит о возможном проспективном влиянии молочных продуктов, но не может служить рекомендацией пациентам по причине отсутствия достоверной связи их употребления после дебюта РС на тяжесть его течения.

При анализе особенностей приготовления пищи, т.е. предпочтительного использования растительного или животного жира никаких статистически значимых показателей выявлено не было (Рисунок 54).

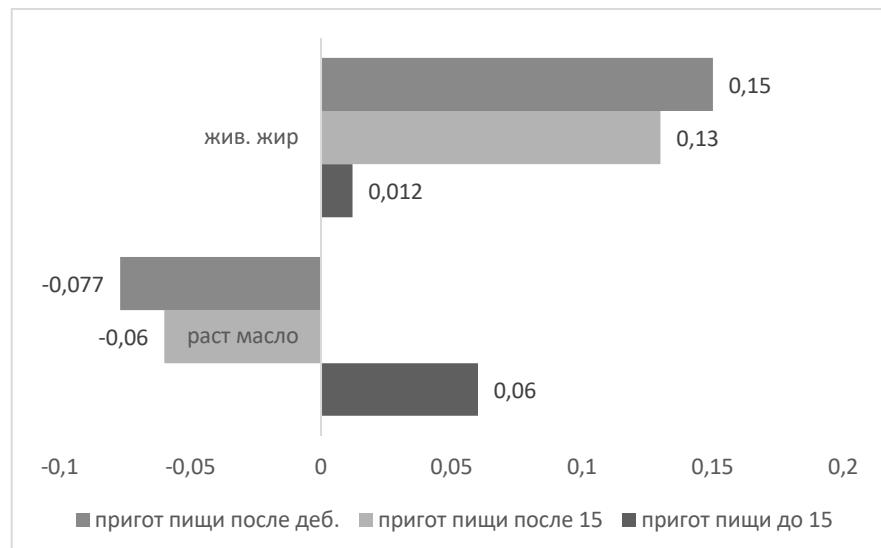


Рисунок 54 – Коэффициенты корреляции особенностей приготовления пищи и скорости прогрессирования рассеянного склероза

Анализ особенностей питания, с предпочтением к некоторым видам продуктов, дал прогнозируемые результаты, в проведенных ранее исследованиях частое употребление копчёных продуктов и яиц служило неблагоприятным прогностическим фактором риска развития РС (Гончарова З.А., 2013), в актуальном же исследовании частое употребление копчёных продуктов как в возрасте до 15 лет (коэффициент корреляции 0,23, $p<0,05$), так и после дебюта заболевания имело прямую корреляционную связь с высокой скоростью нарастания инвалидизации (коэффициент корреляции 0,27, $p<0,05$), а частое употребление яиц имело значение лишь до дебюта заболевания (коэффициент корреляции 0,23 – до 15 лет и 0,19 после 15 до дебюта заболевания).

Статистически значимых особенностей наличия в диете кофе и шоколада не было выявлено (Рисунок 55).

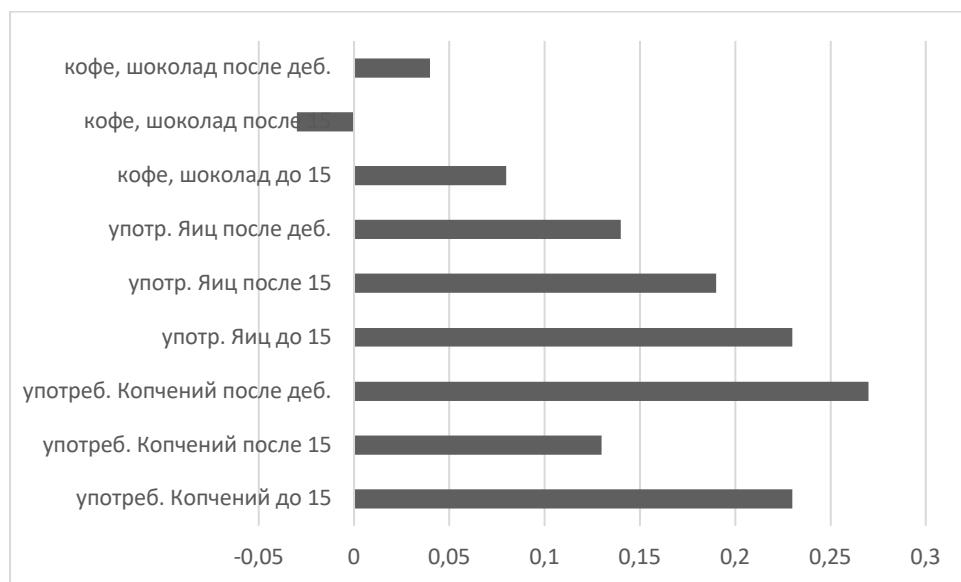


Рисунок 55 – Коэффициенты корреляции особенностей питания и скорости прогрессирования рассеянного склероза

Таким образом из всего выше сказанного можно сделать вывод что молочная диета до дебюта заболевания может служить благоприятным прогностическим фактором и позволяет предположить у этих пациентов более мягкое течение заболевания. Если пациенты предпочитают в диете копченые продукты, как до появления первых симптомов РС, так и в дальнейшем, а также до дебюта заболевания

часто употребляли яйца — это можно считать неблагоприятными прогностическим факторами в развитии ВАРС.

5.3 Прогностическая роль наследственного фактора риска в популяции больных

В анализируемой популяции выявлено 78 семейных случаев, в том числе 1 пациент с КИС, 1 с РИС в 44 семьях (2 и более больных РС в семье). Отмечается увеличение числа семейных случаев РС в популяции г. Ростова-на-Дону по сравнению с результатами наших предыдущих исследований (Гончарова З.А., 2011, Гончарова З.А., 2013). Общий риск повторяемости в популяции г. Ростова-на-Дону (% родственников с РС внутри исследуемой группы) составил 3,66 %. Семейный риск повторяемости (% семей пробандов, в которых имеется второй случай РС в семье) составил 5,0%. В соотношении м:ж в семейных случаях РС отмечается значительное преобладание женщин, и составляет 1:3,5 (соотношение м:ж в группе со спорадическим РС 1:2,2). В большинстве анализируемых семейных случаев РС (68,2%) “родоначальником” болезни была женщина (бабушка, мать, тетка). Причина выявленных особенностей возможно объясняется передачей мутаций, возникающих в митохондриальной ДНК, передающейся от женщины всем потомкам не претерпевая изменений. При анализе возраста дебюта в первом и последующих поколениях установлено, что во втором поколении возраст дебюта в среднем выше (на $13,1 \pm 4,8$ года). Вероятной причиной выше сказанного может являться антиципации (накопление патологических генов в последующих поколениях), что характерно для полигенных заболеваний. Средняя длительность первой ремиссии – 2,6 года, что ближе всего к группе с ВАРС ($3,0 \pm 1,5$) и косвенно может свидетельствовать об этом. В группе семейного РС отмечена большая средняя скорость прогрессирования - $0,8 \pm 0,3$ балла в год и превышает даже ВАРС (в среднем в группе с РПРС - $0,1 \pm 0,05$ балла в год, а с ВАРС - $0,6 \pm 0,3$, $p < 0,05$), при этом только у 26,9% пациентов отмечался мягкий вариант течения РПРС со скоростью прогрессирования менее 0,3 балла в год (в группе спорадического РС – у 36,3%).

Анализ клинических особенностей первых симптомов выявил преобладание полисимптомного дебюта, который отмечался в 20,6% случаев. В 15 семьях (34,0%) заболевание зарегистрировано у представителей одного поколения, из них 4 пары близнецов (все пациентки – женщины) – в 3-х из них у каждой сестры верифицирован РС, в 4-й – одна сестра наблюдается с диагнозом “РС”, у второй – РИС. В двух парах родоначальником заболевания являлась женщина (мать близнецов страдала РС), что еще так же может говорить о митохондриальной роли в передаче РС. В двух других семьях также наблюдаются 2 родные сестры, младшая с РС, старшая с КИС, при этом у пациентки с РС заболевание дебютировало в более раннем возрасте, как и в другой семье, где родные брат и сестра наблюдаются с диагнозом РС, при этом у брата заболевание дебютировало так же раньше и протекает более агрессивно. Из всего выше сказанного можно сделать вывод, что отягощенный семейный анамнез можно считать неблагоприятным прогностическим фактором течения РС. Клинико-демографические особенности течения семейных случаев РС в сравнении с общей группой больных РС представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Клинико-демографические особенности течения семейных случаев РС в сравнении с общей группой больных РС

Характеристика	Семейный РС (n=78)	Сporадический РС (n=710)
1	2	3
Пол:		
женщины	65 (78,8%)	472 (66,5 %)
мужчины	14 (17,73%)	238 (33,5%)
Возраст дебюта РС (лет)	27,7±3,7	29,6±0,8*
Средний балл по EDSS	4,1±2,8	3,3±0,3*
Течение:		
РР	48 чел. (62,0%)	412 чел. (58%)
ВП	30 чел. (38,0%)	245 чел. (34,5%)
ПП	0	53 чел. (7,5%)

Продолжение таблицы 16

1	2	3
Симптомы дебюта:		
- оптический неврит	11 (17,5%)	163 (23 %)
- стволовые	5 (7,9%)	78 (11 %)
- чувствительные	8 (12,7%)	85 (12 %)
- пирамидные	7 (11,1%)	107 (15 %)
- мозжечковые	1 (1,6%)	50 (7 %)
- тазовые нарушения	0	21 (3 %)
-полисимптомный дебют	13 (20,6%)	185 (26 %)
- другие	2 (3,2%)	21 (3 %)
-неизвестно	31	0
СП (балла в год)	0,8±0,3	0,1±0,05*

Примечание: * $p<0,05$

Родство I степени было зарегистрировано в 39 семьях, II степени – в 5 семьях. В одной семье РС наблюдался в 3-х поколениях, в 31 семьях – в 2-х поколениях, в 12 семьях – в 1 поколении. При генеалогическом анализе видны возможность всех трех типов наследования (аутосомно-доминантный, рецессивный и сцепленный с полом), что так же говорит в пользу полигенности заболевания. Анализ генеалогического дерева РС представлен в таблице 17.

Таблица 17 – Анализ генеалогического дерева больных рассеянным склерозом

Члены семьи с РС	N=78
Мать-дочь-дочь	2
Мать-дочь	7
Мать-дочь-внучка	1
Мать-сын	4
Отец-сын	1
Отец-дочь	6
Тетка-племянник	2
Тетка-2племянницы	1
Дядя-племянница	1
2 сестры	7
Брат-сестра	5

Для иллюстрации вышеизложенного приводим клиническое наблюдение семейной формы РС. Пациентка П-ко Е.Р., история болезни № 152799, 21 год, наблюдается в ГЦ РС в течение года, отец пациентки болен РС. Больна с сентября 2017 (19 лет), когда отмечался эпизод онемения левой руки, который регрессировал самостоятельно в течение 2-х дней. Второе обострение в апреле 2018г., выражавшееся в снижении зрения на левый глаз, с постепенным ухудшением до амовроза в течение 3 дней. Обратилась к неврологу по месту жительства, амбулаторно была выполнена МРТ головного мозга с контрастированием, были выявлены признаки демиелинизирующего заболевания с признаками обострения (1 супратенториальный очаг накапливал контраст в виде кольца) (Рисунок 56).

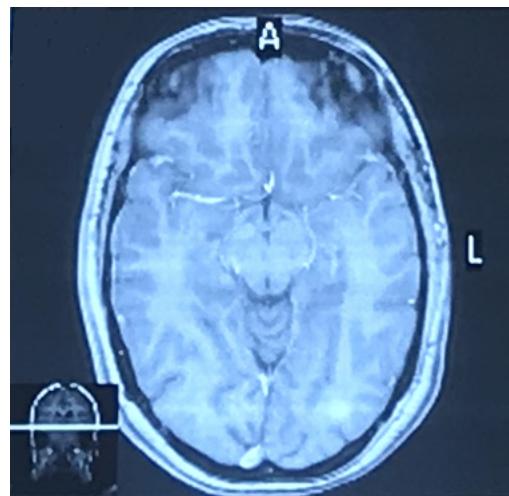


Рисунок 56 – МРТ головного мозга, 2 обострение., пациентка П-ко Е.Р. (И/б № 152799-2018)

Пациентка была госпитализирована в НЦ клиники РостГМУ, где поставлен диагноз “Демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, КИС”, проведен курс пульс-терапии (солу-медрол 4 г.) с положительным эффектом. В феврале 2019г. отмечалось выраженное обострение, сопровождавшееся онемением и слабостью в левых конечностях, степень инвалидизации по шкале EDSS составила 3 балла, прирост по шкале EDSS за 12 месяцев составил 1,5 балла. МРТ головного мозга с контрастированием в динамике через год так же отражали активность

демиелинизирующего процесса (1 супратенториальный очаг, накапливающий контраст, 3 очага с наличием перифокальной инфильтрации) (Рисунок 57).

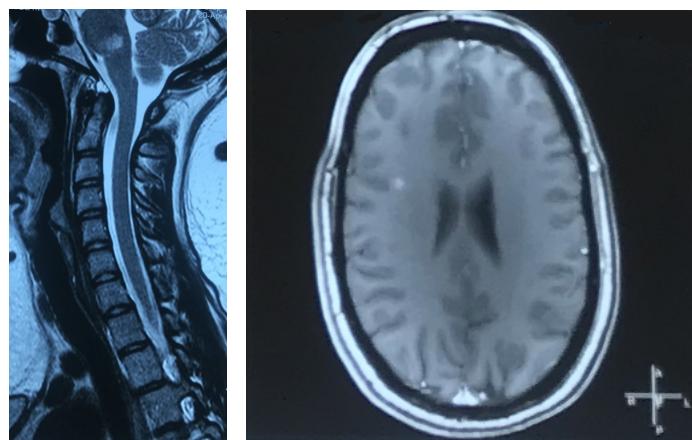


Рисунок 57 – МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника с захватом ствола мозга, пациентка П-ко Е.Р. (И/б № 152799-2019)

С целью купирования обострения проведен курс пульс-терапии (солу-медрол 4 г.), плазмаферез (2 процедуры) с неполным положительным эффектом, пациентке рекомендована эскалация терапии ПИТРС.

Отец пациентки, пациент П-ко Е.А., история болезни № 071124, 44 года, болен в течение 13 лет (с 31 года). Дебюта заболевания в 2006 году с РБН, при выполнении МРТ головного мозга, выявлены признаки рассеянного склероза, без признаков, указывающих на обострение, поставлен диагноз РС (Рисунок 58).

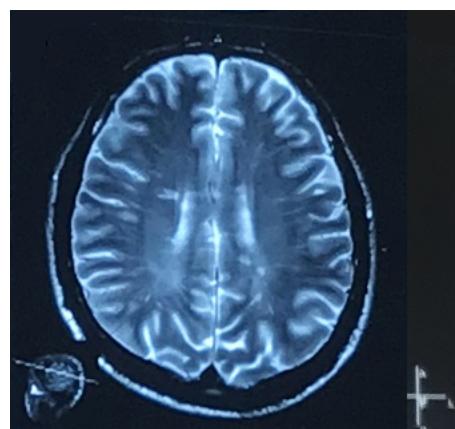


Рисунок 58 – МРТ головного мозга отца пациентки в дебюте заболевания, пациент П-ко Р.Л., история болезни (И/б № 071124-2013)

Течение рецедивирующе-ремиттирующее, обострения 1-2 раза в год. С 2007 получает ПИТРС, с 2008 года обострений на фоне прием препарата не наблюдалось, оценка по шкале EDSS в 2019 году составила 0,5 баллов. При выполнении МРТ головного мозга в динамике за прошедший период выявлено появление не сколько новых очагов (Рисунок 59).

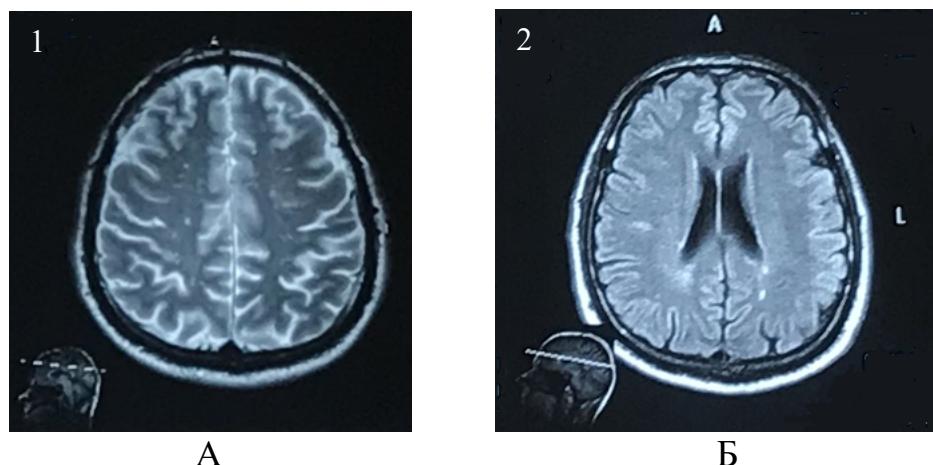


Рисунок 59 – МРТ головного мозга отца пациентки в динамике, пациент П-ко Р.Л. (И/б № 071124-2013, А – 25.07.2012; Б – 19.02.2018)

На основании всего вышеизложенного можно сделать выводы:

1. Отмечается увеличение числа семейных случаев РС в популяции Ростовской области. Общий риск повторяемости в популяции г. Ростова-на-Дону - 3,7 %, семейный риск повторяемости - 5,0%.
2. В семейных формах РС выявлено преобладание женщин, значительно превосходящее спорадический РС.
3. На основании преобладания семейных форм РС, где “родоначальником” являлась женщина, возможно предположить роль митохондрий в патогенезе заболевания.
4. Генеалогический анализ свидетельствует в пользу неменделирующего типа, т.е. возможности всех трех типов наследования.

5. Фенотипические особенности семейного РС: дебют заболевания в последующих поколениях развивается в более раннем возрасте и увеличивает риск неблагоприятного течения, что позволяет считать семейный анамнез фактором риска ВАРС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные исследования, проведенные по всему миру, иллюстрируют неуклонный рост распространенности и заболеваемости РС - основной нозологической формы ИВДЗ в России и по всему миру (Гусев Е.И., 2002, Столяров И.Д., 2008, Гусев Е.И., 2011, Daltrozzo T., 2018). Проведённый в исследовании динамический анализ основных клинико-эпидемиологических показателей ИВДЗ в г. Ростове-на-Дону выявил достоверный рост как распространенности, так и заболеваемости с выявленным ежегодным приростом заболеваемости, что позволяет предположить дальнейший рост числа пациентов. С учетом высокой социальной значимости заболеваний из группы идиопатических воспалительных демиелинизирующих по причине ранней инвалидизации пациентов трудоспособного возраста, а также высокой стоимости специфической терапии РС и возможности ее негативного влияния на течение других ИВДЗ требуется создать классификацию ИВДЗ и вести учет пациентов со всеми нозологическими формами, а не только с РС.

В процессе проведения актуального исследования выявлена распространённость ИВДЗ составила 71,0 на 100 тыс., составлен регистр пациентов с ИВДЗ. Распространенность РС - 62,6 на 100 тыс. населения (в том числе псевтотуморозная форма РС – 1,8 на 1 млн. нас.), стандартизованный показатель распространенности РС – 62,5:100 000, и превышает показатели всех регионов Юга России в 2 и более раза и приближается по этому показателю к северным регионам России. По мнению некоторых авторов, зона умеренного риска описывается границами 20-59:100 000 (Бойко А.Н., 2011) и в соответствии с этими город Ростов-на-Дону можно относить к зоне высокого риска, но учитывая принятые в 2013г. поправки г. Ростов-на-Дону по-прежнему относится к зоне умеренного риска РС со значением распространенности 25-70:100 000 (Goodin D.S., 2014).

Распространенность КИС – 4,6 на 100 тыс. населения, РИС – 1,7 на 100 тыс. населения, расстройства из спектра оптикомиелита – 5,4 на 1 млн. нас., в том числе ОМ – 0,3 на 1 млн. нас., ОРЭМ – 1,5 на 100 тыс. населения, с индуцированными

формами демиелинизации – 1,8 на 1 млн. нас. (с постлучевой – 0,9 на 1 млн. нас. и с левамизол индуцированной – 0,9 на 1 млн. нас.).

Выявлено значительное преобладание женщин в когорте пациентов с диагнозом РС, в абсолютных значениях 1:2 (66,5 % женщин), что значимо не отличается от соотношения, выявленного в 2013 году 1:2 (65,4 % женщин) (Гончарова З.А., 2013).

В период проведения исследования диагностировано 77 новых случаев РС, большинство из которых наблюдались ранее с диагнозом КИС, ОРЭМ или другое демиелинирующее заболевание. Максимальная морбидность РС выявлена в 2018 г. составила 2,5:100 000, что не превышает средних значений по ЮФО (2,5: 100 000), в Волгоградской области это значение значительно выше - 9,8: 100 000 (Докучаева Н.Н., 2006).

Смертность у пациентов с РС составила 0,4 на 100 000 (5 человек), из них только у двух пациентов основная причина смерти косвенно может быть результатом течения РС, приводящего к глубокой инвалидизации пациентов (0,2 на 100 000.), у остальных причиной смерти явились другие причины, никак не связанны с РС.

Несмотря на множественные аналитические эпидемиологические исследования на сегодняшний день высказано множество предположений о роли экзогенных факторов в развитии РС, но ни одно из них не нашло однозначного подтверждения в метаанализах. За последние годы было выявлено основное иммунопатологическое звено развития заболевания, высказаны предположения о роли генетических предрасполагающих факторов. Цель проводимого исследования являлось оценить влияние анамнестических факторов не только на тяжесть течения и скорость прогрессирования заболевания, что позволило оптимизировать тактику ведения и подбор терапии РС на ранних этапах.

В результате было выявлено что возраст дебюта заболевания значимо не скаживается на скорости прогрессирования заболевания, при этом дебют в возрасте $38,4 \pm 4,1$, $p < 0,05$ и старше повышают риск ППРС. Достоверная корреляция выявлена с скоростью прогрессирования и длительностью первой ремиссии, при ВАРС

составила всего $3,0 \pm 1,5$, $p < 0,05$ а у пациентов с мягким течением РС она была вдвое больше $6,6 \pm 1,8$, $p < 0,05$. Не мало важными оказались первые симптомы заболевания, при мягким течении РС в 40,4% наблюдалась зрительные нарушения, при этом в полисимтомный дебют в 46,2% наблюдался у пациентов с ВАРС.

Проведенный корреляционный анализ выявил связь неблагоприятного течения РС с сопутствующими воспалительными заболеваниями (коэффициент корреляции 0,13), сопутствующими аллергическими и аутоиммунных заболеваний (коэффициент корреляции 0,15), с детскими инфекциями в анамнезе (коэффициент корреляции 0,2). В женской популяции достоверной связи со скоростью прогрессирования не выявлено, но была выявлена слабая достоверная корреляция с беременностями (коэффициент корреляции 0,15, $p < 0,05$) и abortами (коэффициент корреляции 0,24, $p < 0,05$) с длительностью первой ремиссии, что косвенно может влиять на скорость прогрессирования. На длительность первой ремиссии так же оказывает влияние наличие в анамнезе хирургических вмешательствам, в том числе аппендэктомий, (коэффициент корреляции 0,18, $p < 0,05$). Дальнейший непараметрический анализ показал наличие достоверной связи аппендэктомии с ВАРС, коэффициент корреляции 0,43, $p < 0,05$.

Анализ связи особенностей питания выявил достоверную обратную корреляционную связь преобладания молочной диеты в период до 15 лет (коэффициент корреляции $-0,35$, $p < 0,05$) и после 15 лет до дебюта заболевания (коэффициент корреляции $-0,35$, $p < 0,05$), что говорит о протективном влиянии молочной диеты. При этом предпочтительное употребления молочных продуктов после дебюта не дал достоверной протективной связи и не может быть рекомендован пациентам как модифицируемый фактор для снижения риска ускорения прогрессирования РС.

На основании выявленных особенностей течения ИВДЗ возможно сформировать диагностический алгоритм (Рисунок 60).

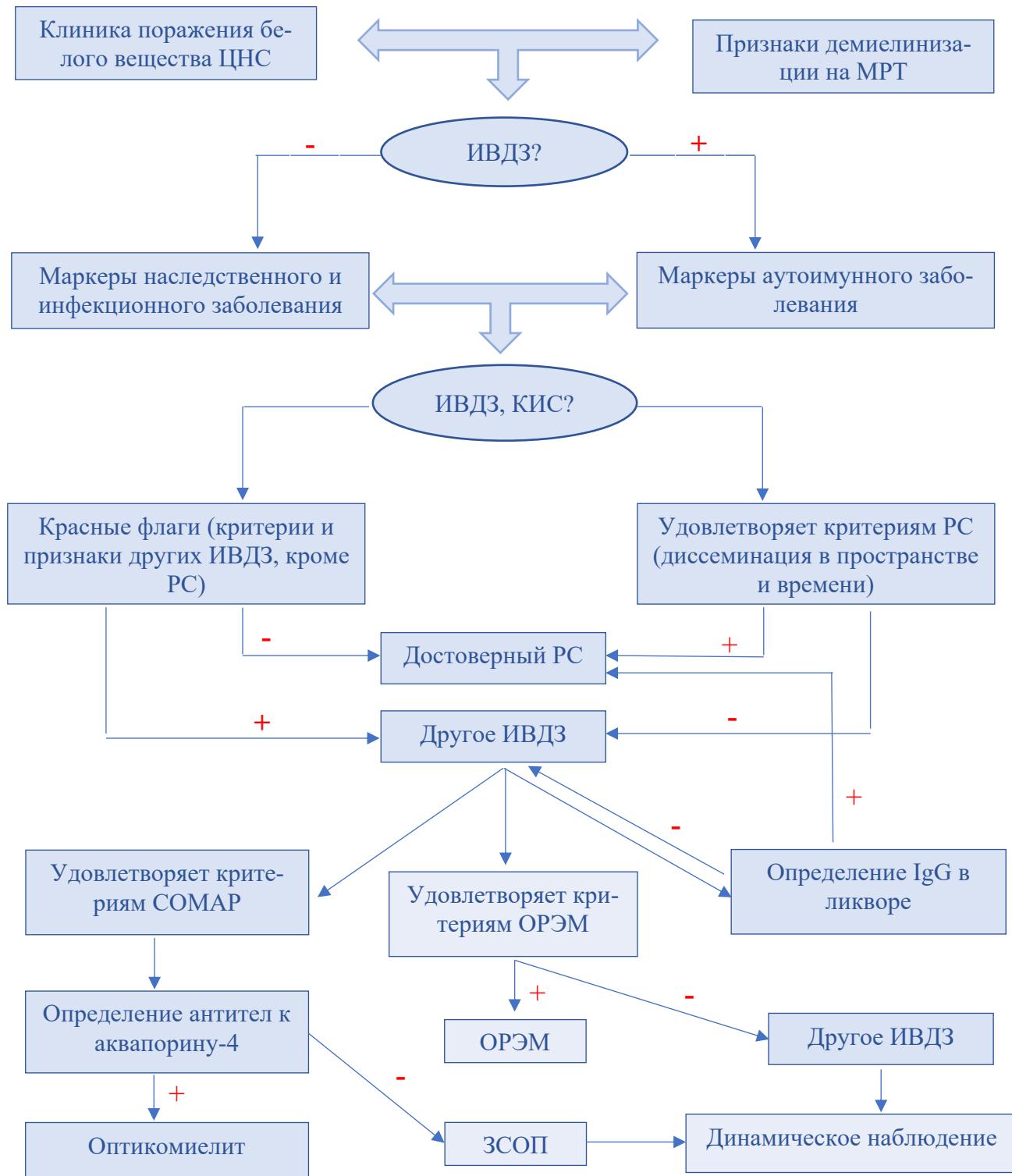


Рисунок 60 – Алгоритм диагностики идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний

Наличие же в диете частого употребления копченых продуктов как до 15 лет (коэффициент корреляции – 0,23, $p<0,05$), так и после дебюта заболевания (коэффициент корреляции – 0,27, $p<0,05$), частого употребления яиц в возрасте до 15 лет

(коэффициент корреляции – 0,23, $p<0,05$) может служить неблагоприятным прогностическим фактором для оценки скорости прогрессирования РС.

Полученные данные ликворологического обследования выявили достоверное совпадение верифицированного диагноза РС и наличия специфического олигоклонального синтеза (чувствительность- 80,6%, специфичность - 92,3%), что позволяет рекомендовать его как основной метод диагностики при неблагоприятных прогностических факторах конверсии КИС и атипичных формах ИВДЗ. Получение положительного результата ликворологического обследования у пациентов из группы ИДВЗ, за исключением РС в 10,6% от общего числа пациентов со 2 типом синтеза IgG говорит о необходимость совместного рассмотрения всех заболеваний из группы ИВДЗ, ведение общего регистра и создание общшенного алгоритма диагностики

Сравнительный анализ преобладания типичной картины симптомов дебюта и МРТ критериев РС показал достоверную корреляцию связь типичной картиной МРТ со 2 типом синтеза олигоклонального IgG в ликворе (коэффициент корреляции 0,25, $p<0,05$) в независимости от симптомов дебюта заболевания, что позволяет рекомендовать выполнение ликворологического исследования у пациентов из группы ИВДЗ с нетипичными для РС клиническими проявлениями при наличии схожей с РС МРТ картины для ранней верификации диагноза. Ликворологическое обследование пациентов из группы ИДВЗ для верификации РС одинаково достоверно на любом этапе заболевания (коэффициент корреляции – 0,05, $p<0,05$).

С учетом возможной генетической предрасположенности и возможного предиктора ВАРС проведен анализ семейных случаев и выявлено 78 семейных случаев, в том числе 1 пациент с КИС, 1 с РИС в 44 семьях (2 и более больных РС в семье). В семьях с РС отмечается преобладание женщин, м: ж - 1:4,6, средний возраст дебюта составил $27,7\pm3,7$ года, что коррелирует со средним значением для РРРС в популяции, длительность первой ремиссии – 2,6 года, что ближе всего к группе с ВАРС, как и преобладание полисимптомного дебюта в 20,6% случаев. На основании имеющихся данных о факторах, влияющих на скорость прогрессирования РС предложен алгоритм подбора препарата ПИТРС (рисунок 61).

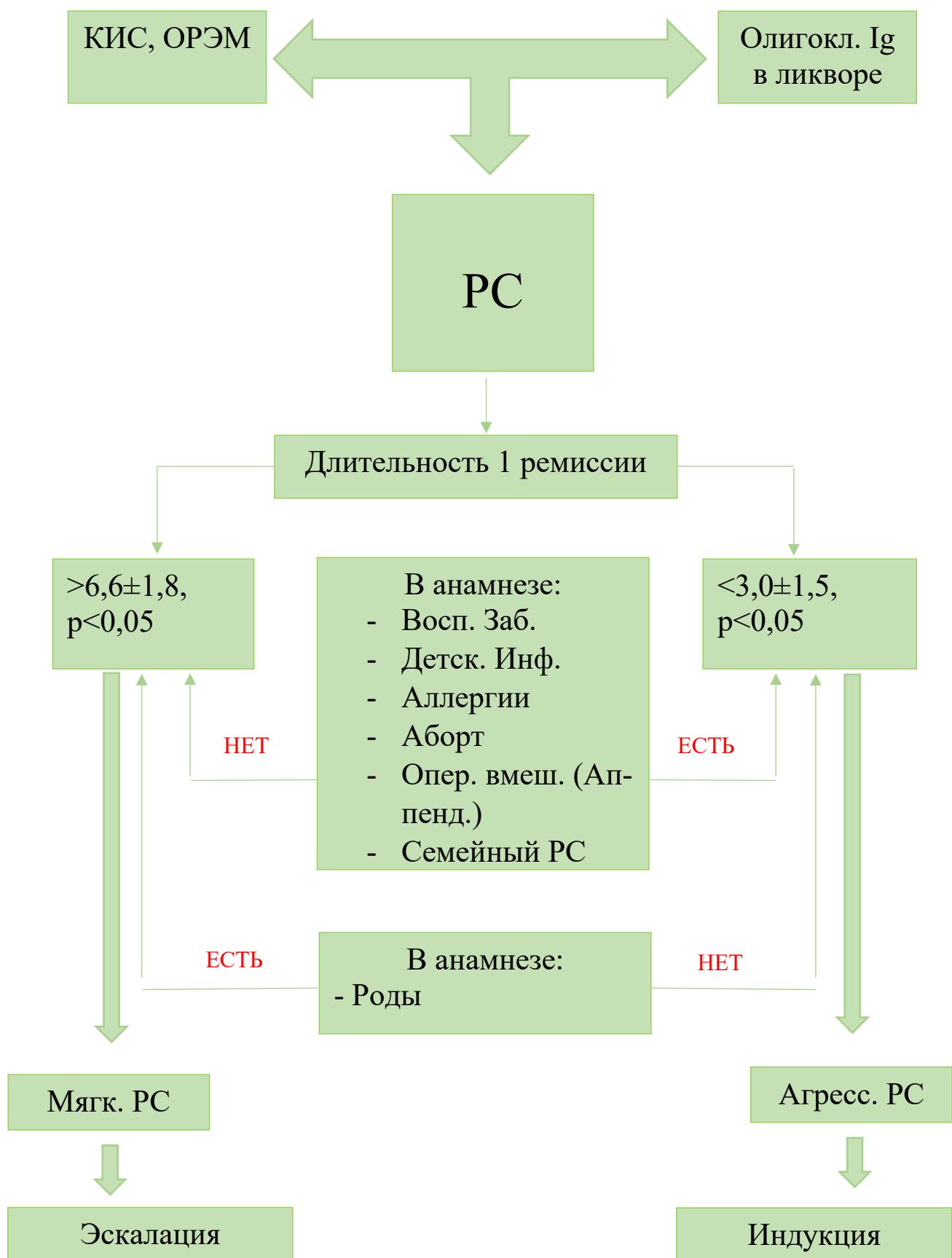


Рисунок 61 – Алгоритм подбора терапии ПИТРС

Анализ структуры ИВДЗ показал, что РС, в том числе псевдотуморозная форма и детский РС, составляет 88,1% от общего числа ИВДЗ, КИС- 6,5%, РИС- 2,4%, СОМАР – 0,5%, ОРЭМ – 2,1%, индуцированные демиелинизации – 0,3%. При проспективном наблюдении пациентов с ИВДЗ выявлен 1 пациент с МОГ-ассоциированным энцефаломиелитом. Хронического энцефаломиелита, болезнь Шильдера, Шольца, концентрического склероза Балло за период наблюдения не выявлено.

Соотношение мужчин и женщин при КИС значительно не отличается от РС, в когорте пациентов с РИС и ОРЭМ, выявлено значительное преобладание женщин, с диагнозом оптикомиелит Девика наблюдались только женщины, интерес представляет сравнение с группой пациентов с оптикомиелит ассоциированными расстройствами, где отмечено двукратное преобладание женщин.

Средний возраст дебюта КИС- $33,1 \pm 2,0$ года, РИС- 34,1 года, что значительно не отличается между собой, но достоверно выше среднего возраста дебюта при РРС. Возраст дебюта ОРЭМ составляет 42,9 года, по причине того, что на учете в центре рассеянного склероза состоят только взрослые пациенты с ОРЭМ, при этом само заболевание более характерно для детей и подростков и может свидетельствовать о недостатках диагностики или дорожной карты пациентов с ОРЭМ до 18 летнего возраста.

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

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам общей практики при обнаружении у пациента признаков идиопатического воспалительного демиелинизирующего заболевания рекомендовано направление пациента в городской центр рассеянного склероза.
2. Врачам-неврологам при определении возможности конверсии КИС в РС необходимо учитывать анамнестические особенности пациента и рекомендовать проведение ликворологического исследования с целью ранней диагностики РС.
3. Врачам-неврологам городского центра рассеянного склероза при выборе препарата специфической терапии РС на ранних этапах рекомендовано учитывать экзогенные анамнестические факторы и наследственный анамнез.
4. Врачам-неврологам даны рекомендации по ведению пациентов с целью уменьшения рисков воздействия, достоверно связанных со скоростью прогрессирования РС факторов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алаев, Б.А. Клиническая картина и особенности течения рассеянного склероза в Узбекистане / Б.А. Алаев, К.Г. Уманский, М.Х. Самибаев // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1985. – № 2. – С. 210-214.
2. Ахмадов, Т.З. Эпидемиология рассеянного склероза в Чеченской республике / Т.З. Ахмадов, А.С. Исмаилова, Г.С. Чатаева [и др.] // Материалы X Всероссийского съезда неврологов. Нижний Новгород. – 2012. – 19 с.
3. Ахметов, А.В. К вопросам этиологии и диагностики острого диссеминированного энцефаломиелита / А.В. Ахметов, Ф.Х. Ахметова, Х.Б. Бербекова // International Journal of Medicine and Psychology. – 2018. – Т. 1, №3 – С. 4-11.
4. Бакулин, И.С. Дифференциальная диагностика миелитов при демиелинизирующих заболеваниях / И.С. Бакулин, А.В. Васильев, В.В. Брюхов [и др.] // Нервные болезни. – 2015. – № 4. – С. 9–17.
5. Бардычев, М. С. Лучевые повреждения при лечении болезни Ходжкина/ М. С. Бардычев, А. К. Курпешева, В. В. Пасов [и др.] // Материалы VI Российской онкологической конференции; М., 2002.
6. Бахтиярова, К.З. Рассеянный склероз в республике Башкортостан: клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое изучение: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Бахтиярова К.З. – М., 2007. – 42с.
7. Бахтиярова, К.З. Рассеянный склероз в республике Башкортостан и Ростовской области: сравнительная эпидемиологическая характеристика /К.З. Бахтиярова, З.А. Гончарова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Вып. 2. – 2014. – № 2. – С. 5-9.
8. Белова, А. Н. Диагностические критерии оптикомиелит-ассоциированных расстройств // А.А. Белова, А.А. Бойко, Е.М. Белова // Журнал неврологии и психиатрии имени Корсакова. Вып. 2. – 2016. – С. 32-40.
9. Белогуров, А.А. Биохимические основы аутоиммунной нейродегенерации: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Белогуров А.А. – М., 2018. – 230 с.

10. Бисага, Г. Н. Перспективы применения внутривенных иммуноглобулинов при рассеянном склерозе / Г.Н. Бисага, Д.И. Скулябин, А.Е. Попов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 2. – С. 44-48.
11. Бисага, Г. Н. Возможности лечения обострений рассеянного склероза без применения кортикостероидов: роль метаболической и антиоксидантной терапии / Г.Н. Бисага, М.М. Одинак, А.Н. Бойко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 2. – С. 36-43.
12. Бисага, Г.Н. Острый рассеянный энцефаломиелит. Современные критерии диагностики и алгоритм лечения / Г.Н. Бисага // Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения сборник статей и тезисов всероссийской научно-практической конференции, посвященной 140-летию со дня рождения Михаила Ивановича Аствацатурова. Под редакцией И.В. Литвиненко. Издательство: военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. – СПБ, 2017. – 46 с.
13. Бойко, А.Н. Рассеянный склероз: молекулярные и клеточные механизмы / А.Н. Бойко, О.О. Фаворова // Молекулярная биология. – 1995 – Т. 29, № 4. – С. 727-749.
14. Бойко, А.Н. Бета-интерфероны при рассеянном склерозе: сравнительные исследования и возможности индивидуального подбора при разных типах течения заболевания / А.Н. Бойко, Е.А. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск «Рассеянный склероз». – 2002. – С. 65-71.
15. Бойко, А. Н. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза / А.Н. Бойко, Н.Ф. Смирнова, С.Н. Золотова [и др.] // Consilium Medicum. – 2008. – Т.10, №7. – С. 5-8.
16. Бойко, А.Н. Патогенетическое лечение рассеянного склероза: настоящее и будущее / А.Н. Бойко, ИД Столяров, Т.В. Сидоренко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск «Рассеянный склероз». – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 90-100.
17. Бойко, А.Н. Рассеянный склероз / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. – М.: Реал Тайм, 2011.

18. Бойко, А.Н. Клиническая эпидемиология рассеянного склероза в Москве. Описательная эпидемиология на примере популяции одного из округов города. / А.Н. Бойко, Е.И. Гусев, М.А. Лысенко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. – 2013. – Т. 113, № 10. – С. 8-14.

19. Бойко, А.Н. Выбор оптимального препарата для патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы (обзор литературы). / А.Н. Бойко, О.В. Бойко, Е.И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 77-91.

20. Борисова Н.А. Экологические ситуации и демиелинизирующие заболевания / Н.А. Борисова, В.П. Качемаев // Материалы пленума правления Российского общества неврологов. – Иркутск, 1992. – С. 37-38.

21. Брюхов, В.В. Современные методы визуализации в патогенезе рассеянного склероза / В.В. Брюхов, С.Н. Куликова, М.В. Кротенкова [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2013. – Т. 7, № 3. – С. 47-54.

22. Брюхов, В. В. Радиологический изолированный синдром – МРТ критерии и тактика ведения / В.В. Брюхов, Е.В. Попова., М.В. Кротенкова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 10. – С. 52-57

23. Вернадский, В.И. Проблемы биогеохимии и значение биогеохимии для познания биосферы / В.И. Вернадский. – М., 1935.

24. Гаврилова, Т.В. Принципы и методы исследования качества жизни населения. /Т.В. Гаврилова // Технологии качества жизни. – 2006. – Т.4 – № 2. – С. 1-11.

25. Геология СССР. Т. 50. – М., 1970.

26. Гончарова, З. А. Факторы риска развития рассеянного склероза в популяции Ростовской области / З. А. Гончарова, В. А. Балязин // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – № 2. – С. 11-15.

27. Гончарова, З. А. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза у детей Ростовской области / З.А. Гончарова, В.А. Балязин, С.М. Схевейл [и др.] // Клиническая практика в педиатрии. – 2011. – Т. 6. – № 6. – С. 47-50.

28. Гончарова, З.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза (проспективное 20-летнее исследование): автореф. дис. ... докт. мед. наук / Гончарова З.А. – Иваново, 2013. – 41с.

29. Гончарова, З. А. Влияние персистирующей герпетической инфекции на течение рассеянного склероза / З.А. Гончарова, Р.А. Беловолова, В.А. Мегерян [и др.]// Вестник новосибирского государственного университета. – 2015. – Т. 13, № 1– С. 38-43.

30. Гончарова, З.А. Анализ распространенности и факторы риска развития рассеянного склероза в Республике Ингушетия / З.А. Гончарова, Р.М. Ужахов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Вып. 2. – 2017. – С. 6-9.

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

32. Гулевская, Т.С. Патоморфология рассеянного склероза и родственных ему демиелинизирующих заболеваний Центральной нервной системы / Т.С. Гулевская, В.А. Моргунов // Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. – 2000. – С. 284-300.

33. Гурьянова, О. Е. Псевдотуморозный вариант течения рассеянного склероза и острой очаговой демиелинизации: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. Е. Гурьянова. – М., 2011. – 24с.

34. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз / Е.И. Гусев, Т.Л. Демина, А.Н. Бойко // Неврологический журнал. – 1997. – № 3. – С. 4-11.

35. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз / Е.И. Гусев, Т.Л. Демина // Consilium medicum. – 2000. – Т. 2. – № 2. – С. 76-83.

36. Гусев, Е.И. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в России / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко [и др.]// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. – 2002. – № 1. – С. 3-6.

37. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз и др. демиелинизирующие заболевания: Руководство для врачей / Е.И. Гусев и соавт. – М., 2004.

38. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз. Клиническое руководство / Гусев Е.И., Бойко А.Н., Завалишин И.А. – М., 2011. – С. 15-16.

39. Данилова, А.П. Роль олигоклональных иммуноглобулинов g в патогенезе и диагностике хронических форм вилюйского энцефаломиелита. / А.П. Данилова, Т.М. Сивцева, Ф.А. Платонов [и др.] // Природные ресурсы Арктики и Субарктики. – 2006. – С. 112-116.

40. Докучаева, Н.Н. Клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза в Волгограде / Н.Н. Докучаева, А.Н. Бойко // Журн. неврологии и психиатрии. Спец. вып. «Рассеянный склероз». – 2006. – № 3. – С. 4-10.

41. Есауленко, И.Е. Основные принципы оказания неврологической помощи больным с рассеянным склерозом в условиях многопрофильного городского стационара (30-летний опыт) / И.Е. Есауленко, А.В. Чернов, О.В. Ульянова [и др.] // Журнал «Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии». – 2016. – № 7. – С. 37-41

42. Журавлев, М. Н. Оптикомиелит, или болезнь Девика: патогенез, клиника, диагностика и опыт лечения с использованием бетаферона и митоксантрона / М. Н. Журавлев, С.А. Сиверцева, М. Ю. Молокова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрия. – 2007. – № 4. – С. 106-112.

43. Завалишин, И. А. Рассеянный склероз, избранные вопросы теории и практики / И. А. Завалишин, В. И. Головкин – М., 2000.

44. Завалишин, И.А. Результаты открытых пострегистрационных клинических испытаний препарата копаксон у больных рассеянным склерозом. / И.А. Завалишин, Гусев Е.И., Яхно Н.Н. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спец. вып. «Рассеянный склероз». – 2002. – С. 59-64.

45. Завалишин, И.А. Рассеянный склероз: современные аспекты этиологии и патогенеза / И.А. Завалишин, М.Н. Захарова // Журн. неврологии и психиатрии. Спец. вып. «Рассеянный склероз». – 2003. – № 2. – С. 10-17.

46. Закруткин, В.Е. Экологический атлас Ростовской области / В.Е. Закруткин. – Ростов н/Д, 2000.

47. Захарова, М.Н. Проблемы стандартизации диагностики и лечения демиелинизирующих заболеваний / М.Н. Захарова // Журн. неврологии и психиатрии. Спец. вып. «Рассеянный склероз». – 2015. – № 8. – С. 57-58.

48. Зинченко, А.П. Поствакцинальный антирабический рассеянный склероз и энцефаломиелит / А.П. Зинченко // Сб. «Актуальные вопросы невропатол. и психиатр». – Киев, 1963. – С. 155–157.

49. Зинченко, А.П. К вопросу о роли вируса бешенства в этиологии рассеянного склероза и энцефаломиелита / А.П. Зинченко // Журн. неврологии и психиатрии. 1965. – Т. 65, № 11. – С. 34-40.

50. Зинченко, А.П. Рассеянный склероз и энцефаломиелит (этиология, патогенез, лечение) / А.П. Зинченко. – Л.: Медицина, 1973. – 295 с.

51. Зихова, А.Р. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в Кабардино-Балкарской республике / А.Р. Зихова, Л.М. Березгова, Л.Б. Тлапшокова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2013. – Т. 113, № 10. – С. 5-7.

52. Ибрагимова, Х.У. Рассеянный склероз: распространение в среде этнической группы народов северного Кавказа / Х.У. Ибрагимова, П.П. Шевченко // Материалы IX Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум». – 2017.

53. Иванов, В.Т. Клиника и диагностика ретробульбарного неврита / В.Т. Иванов, В.А. Куташов, О.В. Ульянова // Медицина. – 2017. – Т. 4, №5. – С. 7-9.

54. Карнаух, Л.В. Инвалидизация и социальная адаптация больных рассеянным склерозом / Л.В. Карнаух // Тезисы докладов VII Всероссийского съезда неврологов. – Н. Новгород, 1995. – С. 112.

55. Ковальская, В.В. Геохимическая экология: Очерки / В.В. Ковальская. – М.: Наука, 1974. – 298с.

56. Кудрин, А.В. Микроэлементы в неврологии / А.В. Кудрин, О.А. Громова. – М., 2006. – С. 304.

57. Левченко, О.К. Факторы риска постпункционного синдрома у доноров костного мозга при спинальной, спинально-эпидуральной анестезии. / О.К. Левченко, А.Ю. Буланов, Е.М. Шулутко. // Медицинский алфавит. Неотложная медицина. – 2011. – Т. 4. – С. 42-45.

58. Магомедов, М.М. Рассеянный склероз в Дагестане / М.М. Магомедов, И.А. Халитов, Б.И. Михайлова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 9. – С. 51-52.

59. Малкова, Н.А. Эпидемиология рассеянного склероза в г. Новосибирске / Н.А. Малкова, Л.П. Шперлинг // Сибирский научный медицинский журнал. – 2005. – № 4. – С. 113-118.

60. Маргулис, М.С. Демиелинизирующие энцефаломиелиты / М.С. Маргулис, В.Д. Соловьев, А.К. Шубладзе. – М., 1947. – 160 с.

61. Маркова, Д.А. Рассеянный склероз. / Д.А. Маркова, А.Л. Леонович. – М.: Медицина – 1976. – 296 с.

62. Мартиросян, В.В. Распространение рассеянного склероза и содержание некоторых микроэлементов в почвах Ростовской области / В.В. Мартиросян, С.Н. Голубев, В.А. Анашкин // Мед. Реф. Ж. – 1974 – Т9, №4. – С. 21.

63. Мартиросян, В.В. Распространение рассеянного склероза и содержание некоторых микроэлементов в питьевой воде Ростовской области / В.В. Мартиросян, Г.С. Коновалов, В.А. Анашкин // Медицинский реферативный журнал. Нейрохирургия, невропатология. – 1976. – № 4. – С. 21.

64. Мельникова, А. В. Эпидемиология и клиническая картина рассеянного склероза в Ростовской области / А. В. Мельникова // Клиническая неврология. – 2007. – № 4. – С. 13-15.

65. Мельникова, А. В. Эпидемиология, клинические особенности и эффективность лечения рассеянного склероза в Ростовской области: дис. ... канд. мед. наук. – М. – 2007.

66. Минурова, А.Р. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза у якутов / А.Р. Минурова, Л.Т. Оконешникова, Т.Е. Попова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. – 2007. – № 4. – С. 14-23.

67. Пажигова, З.Б. Клинико-диагностические и эпидемиологические аспекты рассеянного склероза у жителей Чеченской Республики: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Пажигова З.Б. – Ставрополь, 2018. – 24с.

68. Протокол ведения больных. Рассеянный склероз. Утвержден Минздравсоцразвития 18.04.2005.

69. Попова, Е.В. Этиологические, эпидемиологические и патогенетические аспекты труднокурабельных, атипичных форм рассеянного склероза: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Попова Е.В. – Москва, 2019. – 45с.

70. Прохорский, А.М. Эпидемиология рассеянного склероза (РС) в Ставропольском крае / А.М. Прохорский, П.П. Шевченко // Материалы Пленума Правления Российской общества неврологов. — Иркутск. — 1992. — С. 202-203.

71. Райцис, В.С. Нейрофизиологические основы действия микроэлементов / Райцис В.С. – Л.: 1981. Медицина. – 152 с.

72. Силуянова, В. А. Атипичные формы рассеянного склероза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Силуянова В. А. — М., 2007. — 24 с.

73. Симанив, Т.О. Диагностическое значение антител к аквапорину-4 при заболеваниях центральной нервной системы / Т.О. Симанив, Н.В. Второва, А.А. Воробьева [и др.] // Нейрохимия. – 2014. – Т. 3. – С. 246- 253.

74. Симанив, Т.О. Оптикомиелит и аквапорин-ассоциированные синдромы / Т.О. Симанив, А.А. Воробьёва, Н.В. Смирнова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2015. – Т.115, № 2. – С. 31-37.

75. Смагина И.В. Влияние черепно-мозговой травмы на риск развития и скорость прогрессирования рассеянного склероза / И.В. Смагина, А.С. Федягин, С.А. Ельчанинова [и др.] // Невролог., журн. – 2011. – № 2. – С. 11-14.

76. Смагина И.В. Генетические факторы риска рассеянного склероза в популяции Алтайского края / И.В. Смагина, С.А. Ельчанинова, А.Г. Золовкина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2011. – Т. 111, № 5. – С. 42-45.

77. Смагина, И. В. Прогнозирование развития и течения рассеянного склероза на основе клинико-эпидемиологических, генетических и нейробиохимических

характеристик: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Смагина И.В. – Москва, 2013. – 46с.

78. Смирнова, Н. Ф. Анализ влияния некоторых внешних факторов на риск развития рассеянного склероза в популяции Республики Северная Осетия – Алания / Н. Ф. Смирнова, М. А. Ходова, С. А. Сиверцева [и др.] //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. – 2014. – Т. 114, № 10. – С. 12-17.

79. Столяров, И.Д. Рассеянный склероз, диагностика, лечение, специалисты / И.Д. Столяров, А.Н. Бойко // СПб: Эльби-СПб. – 2008. – С. 120-150.

80. Столяров, И.Д. Современные методы диагностики и лечения рассеянного склероза / И.Д. Столяров // Вестник Ростздравнадзора. – 2010. – С. 64-67.

81. Стрельникова, О.В. Анализ эпидемиологической ситуации по рассеянному склерозу в Краснодарском крае. / О.В. Стрельникова, М.А. Барабанова, Г.Г. Музлаев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Вып. 2. – 2014. – С. 20-24.

82. Сусликов, В.Л. Атомовиты / В.Л. Сусликов // Геохимическая экология болезней. – М., 2000. – Т. 2. – С. 15-132.

83. Сычева, Т.В. Первая атака демиелинизирующего процесса (клинически изолированный синдром) в популяции Ростовской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Сычева Т.В. – Москва, 2014. – 22с.

84. Толпеева, О.А. Диагностическое значение антител к белкам миелина при демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы / О.А. Толпеева, М.Н. Захарова // Нейрохимия – 2017. – Т. 34, № 2. – С. 107-117.

85. Тотолян, Н. А. Диагностика и дифференциальная диагностика идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Тотолян Н. А. – Санкт-Петербург, 2004. – 56 с.

86. Фаворова, О.О. Рассеянный склероз как полигенное заболевание: современное состояние проблемы / О.О. Фаворова, О.Г. Кулакова, А.Н. Бойко// Генетика – 2010. – Т. 46, № 3. – С. 302-313.

87. Фролов, А.В. Оценка экологического неблагополучия атмосферного воздуха и селитебных территорий г. Новочеркасска / А.В. Фролов, Л.А. Резник // Безопасность жизнедеятельности. Охрана труда и окружающей среды: Сб. стат. Вып. 2. РГАСХМ. – Ростов н/Д, 1998. – С. 10-12.

88. Хохлов, А.П. Миелинопатии и демиелинизирующие заболевания / А.П. Хохлов, Ю. Н. Савченко. — М., 1990. — 208 с.

89. Шишкина, Д.И. Геохимия меди и цинка в агроландшафтах Ростовской области: автореф. дис. ... канд. географ. наук / Д.И. Шишкина, В.Е. Закруткин. – Ростов н/Д, 2000.

90. Шмидт, Т. Е. Рассеянный склероз / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно. — М.: Медицина, 2003. — 160 с.

91. Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз. Воспаление. Дегенерация. 2-е изд./ Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно – М., 2010.

92. Шмидт, Т.Е. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и другие неврологические проявления реактивации вируса JC / Т.Е. Шмидт // Nevrologi cheskiy zhurnal. – 2014. – Vol. 4, №19. – Р. 4-10.

93. Шмидт, Т.Е. Редкие демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы / Т.Е. Шмидт // Неврологический журнал. – 2016. – № 5. – С. 252-264.

94. Шток, В. Н. Справочник по формированию клинического диагноза болезней нервной системы / В. Н. Шток, О. С. Левин. — М.: МИА, 2006. — 520 с.

95. Щепарева, М.Е. Клинико-биохимические характеристики атипичных вариантов рассеянного склероза. / М.Е. Щепарева, А.А. Скальная, М.Н. Захарова, А.А. Шабалина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, №10, вып. 2. – С. 81–86.

96. Aarli, J. A. Role of cytokines in neurological disorders / J. A. Aarli // Curr. Med.Chem. – 2003. – Vol. 10, № 19. – Р. 1931-1937.

97. Absoud, M. Paediatric acquired demyelinating syndromes: incidence, clinical and magnetic resonance imaging features / M. Absoud, M. J. Lim, W. K. Chong [et al.] // Mult. Scler. – 2013. – Vol. 19. – Р. 76-86.

98. Achiron, A. Blood transcriptional signatures of multiple sclerosis: unique gene expression of disease activity / A. Achiron, M. Gurevich, N. Friedman [et al.] // Ann. Neurol. – 2004. – Vol. 55, № 3. – P. 410-417.

99. Alessandra, B. F. Recurrent Optic Neuritis as the Initial Symptom in Demyelinating Diseases / B. F. Alessandra, D.B. Bichuetti, E.M. Oliveira // J. Clin. Neurol. – 2018.

100. Alexander, M. Acute disseminated encephalomyelitis: Treatment guidelines / M. Alexander, J.M.K. Murthy // Annals. of Indian Academy of Neurology. – 2011. – Vol. 14. – P. 60-64.

101. Anthony, M. Neuros system. J Metal Toxicol. / M. Anthony. – 1995. – P. 199-235.

102. Apiwattanakul, M. Intractable vomiting as the initial presentation of neuro-myelitis optica / M. Apiwattanakul, B. F. Popescu, M. Matiello [et al.] // Ann. Neurol. – 2010. – Vol. 68. – P. 757-761.

103. Arnason, B. Long-term experience with interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis. / B. Arnason // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252. – P. 28-33.

104. Ascherio, A. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression / A. Ascherio, K.L. Munger, R. White [et al.] // JAMA Neurol. – 2014. – Vol. 71, № 3. – P. 306-314.

105. Ashraf, F.M. Childhood central nervous system acquired demyelinating disorders: incidence, clinical features, MRI characteristics and prognostic features. DSc dissertation. / F.M. Ashraf, Birmingham, 2013. – 318 c.

106. Atkinson, S. Changes in oligodendrocytes and myelin gene expression after radiation in the rodent spinal cord/ S. Atkinson, Y.Q. Li, C.S. Wong // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2003. – Vol. 57. – P. 1093-1100.

107. Babbe, H. Clonal expansions of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction / H. Babbe, A. Roers, A. Waismann [et al.] // J. Exp. Med. – 2000. – Vol. 192, № 3. – P. 393-404.

108. Banwell, B. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children / B. Banwell, J. Kennedy, D. Sadovnick [et al.] // Neurology. – 2009. – Vol. 72. – P. 232-239.

109. Barkhof, F. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite MS. / F. Barkhof, M. Filippi, D.H. Miller [et al.] // Brain. – 1997. – Vol. 120. – P. 2059-2069.

110. Barnett, M. Massive astrocyte destruction in neuromyelitis optica despite natalizumab therapy. / M. Barnett, J. Prineas, M. Buckland [et al.] // Mult. Scler. – 2012. – Vol. 18. – P. 108-112

111. Berger, T. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event / T. Berger, P. Rubner, F. Schautzer [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349, № 2. – P. 139-145.

112. Black, J.A. Ion channel organization of the myelinated fibers / J.A. Black, J.D. Kocsis, S.G. Waxman // TINS. 1990. – Vol. 13, № 2. – P. 48-54.

113. Blennow, K. Formulas for the quantitation of intrathecal IgG production. Their validity in the presence of blood-brain barrier damage and their utility in multiple sclerosis / K. Blennow, P. Fredman, A. Wallin [et al.] // J. Neurol. Sci. – 1994. – Vol. 121, № 1. – P. 90-96.

114. Boiko, A. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies / A. Boiko, M. Melnikov // Brain Sci. – 2020. – Vol. 10., № 5 – P. 305.

115. Borst, M. Pathologische Histologie / M. Borst. – Berlin, 1938.

116. Bourre, B. Long-term follow-up of acute partial transverse myelitis / B. Bourre, H. Zephir, J.C. Ongagna [et al.] // Arch. Neurol. – 2012. – Vol. 69. – P. 357-362.

117. Bruchet, B. Neuropsychiatric Symptoms of Inflammatory Demyelinating Diseases / B. Bruchet // Springer. London. – 2015. – C. 4-6.

118. Cañellas, A.R. Idiopathic inflammatory-demyelinating diseases of the central nervous system / A.R. Cañellas, A.R. Gols, J.R. Izquierdo [et al.] // Neuroradiology. – 2007. – Vol. 49, № 5. – P. 393-409.

119. Chabot, S. Microglial production of TNF- α is induced by activated T-lymphocytes: involvement of VLA-4 and inhibition by interferon- β -1b / S. Chabot, G. Williams, V.W. Yong // J. Clin. Invest. – 1997. – V. 100. – P. 604-612.

120. Chalmoukou, K. Anti-MOG antibodies are frequently associated with steroid-sensitive recurrent optic neuritis / K. Chalmoukou, H. Alexopoulos, S. Akrivou [et al.]// Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. – 2015. – Vol. 2 – P. 131.

121. Chamczuk A. J. A rapid ELISA-based serum assay for myelin basic protein in multiple sclerosis / A. J. Chamczuk, M. Ursell, P. O'Connor [et al.] // J. Immunol. Methods. – 2002. – Vol. 262, № 1-2. – P. 21- 27.

122. Chang, H.P. Multifocal demyelinating leukoencephalopathy induced by Levamisole therapy / H.P. Chang, H.C. Kuo, T.C. Yen [et al.]// Chang Gung Med. J.– 2006. – Vol. 29. – P. 90-96.

123. Cheng, Y.C. Leukoencephalopathy after levamisole for the treatment of verrucae / Y.C. Cheng, H.L. Po //Acta Neurol. Taiwan. – 2011. – Vol. 20. – P. 262-266.

124. Cheng, W. Chemokines and chemokine receptors in multiple sclerosis / W. Cheng and G. Chen // Mediators Inflamm. – 2014. – Vol. 20. – P.6592-6606.

125. Chow, B.M. Radiation-induced apoptosis in the adult central nervous system is p53-dependent / B.M. Chow, Y.Q. Li, C.S. Wong //Cell. Death. Differ. – 2000. – Vol. 7. – P. 712-720.

126. Coderre, J.A. Late effects of radiation on the central nervous system: role of vascular endothelial damage and glial stem cell survival / J.A. Coderre, G.M. Morris, P.L. Micca [et al.] // Radiat. Res. – 2006. – Vol. 166. – P. 495-503.

127. Compston, D.A.S. Genetic epidemiology of multiple sclerosis / D.A.S. Compston // J. Neurol. Neurosurg. Psych. – 1997. – Vol. 62. – P. 553-561

128. Cook, S.D. Multiple sclerosis and viruses. An overview / S.D. Cook, P.C. Douling // Neurology (Minneap). – 1980. – Vol. 30, № 7. – P. 80-91.

129. Cook, S.D. Evidence for a viral etiology of multiple sclerosis / S.D. Cook, C. Rohowsky-Kochan, S. Bansil et al. // Handbook of Multiple Sclerosis, 2-ndedn. – New York: Marcel Dekker, Inc.– 1996. – P. 97-119.

130. Crawford, M. P. High prevalence of autoreactive, neuroantigen-specific CD8+ T cells in multiple sclerosis revealed by novel flow cytometric assay / M. P. Crawford, S. X. Yan, S. B. Ortega [et al.] // Blood. – 2004. – Vol. 103, № 11. – P. 4222-4231.

131. Dale, R. C. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children / R. C. Dale, C. de Sousa, W. K. Chong [et al.] // Brain. – 2000. – Vol. 123, № 12. – P. 2407-22.

132. Daltrozzo, T.A. Systematic Assessment of Prevalence, Incidence and Regional Distribution of Multiple Sclerosis in Bavaria from 2006 to 2015/ T. Daltrozzo, A. Hapfelmeier, E. Donnachie [et al.] // Front Neurol. – 2018. – Vol. 9. – P. 871.

133. Darnell, R.B. Paraneoplastic Syndromes. / R.B. Darnell, J.B. Posner – 2011. – 496 p.

134. De Seze, J. Acute fulminant demyelinating disease: a descriptive study of 60 patients / J. De Seze, M. Debouverie, H. Zephir [et al.] // Arch Neurol. – 2007. – Vol. 64, № 10. – P. 1426.

135. Debette, S. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome / S. Debette, D. Leys // Lancet. Neurol. – 2009. – Vol. 8. – P. 668-78.

136. Egg, R. Anti-MOG and anti-MBP antibody subclasses in multiple sclerosis / R. Egg, M. Reindl, F. Deisenhammer [et al.] // Mult. Scler. – 2001. – Vol. 7, № 5. – P. 285-289.

137. Elliott, C. Functional identification of pathogenic autoantibody responses in patients with multiple sclerosis / C. Elliott, M. Lindner, A. Arthur [et al.] // Brain. – 2012. – Vol. 135, № 6. – P. 1819-1833.

138. Fabbri, M. Regulation of lymphocyte traffic by adhesion molecules / M. Fabbri, E. Bianchi, L. Fumagalli [et al.] // Inflamm. Res. – 1999. – Vol. 48, № 5. – P. 239-246.

139. Fabis, M. J. Blood-brain barrier changes and cell invasion differ between therapeutic immune clearance of neurotrophic virus and CNS autoimmunity / M. J. Fabis, T. W. Phares, R. B. Kean [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol. 105, № 40. – P. 1511-1516.

140. Farrell, R. Humoral immune response to EBV in multiple sclerosis is associated with disease activity on MRI. / R. Farrell, D. Antony, G. Wall [et al.] // Neurology. – 2009. – Vol. 73, №1. – P. 32-38.

141. Fernández, O. Demyelinating diseases of the central nervous system / O. Fernández, V.E. Fernández, M. Guerrero // Medicine. – 2015. – Vol. 11, № 77–P. 4601-4609.

142. Fontaine, B. Borderline forms of multiple sclerosis / B. Fontaine // Rev. Neurol. Paris. – 2001. – Vol. 157, № 8-9, 2. – P. 929-934.

143. Fox, C.M. The epidemiology of multiple sclerosis in Devon: a comparison of the new and old classification criteria / C.M. Fox, S. Bensa, I. Bray [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2004. - Vol. 75, № 1. – P. 56-60.

144. Franco, D.A. 5-FU multifocal inflammatory leukoencephalopathy and dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency / D.A. Franco, H.S. Greenberg // Neurology. – 2001. – Vol. 56. – P. 110-112.

145. Füst, G. The role of the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of some autoimmune disorders - similarities and differences. / G. Füst // Journal of Microbiology and Immunology. – 2011. – Vol. 1, №4. – P. 267-278.

146. Genain, C.P. MR imaging investigations in a non-human primate model of multiple sclerosis / C.P. Genain // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 1999. – Vol. 20, № 6. – P. 955-957.

147. Gilbert, J.W. Clinical and MRI characteristics of Levamisole-induced leukoencephalopathy in 16 patients / J.W. Gilbert Comment on N. Xu, W. Zhou, L. Shuy [et al.] //J. Neuroimaging. – 2011. – Vol. 21. – P. 188.

148. Gilden, D. H. Infectious causes of multiple sclerosis / D. H. Gilden // Lancet. Neurol. – 2005. – Vol. 4, № 3. – P. 195-202.

149. Goh, C. Neuroimaging in acute transverse myelitis / C. Goh, P. M. Phal, P. M. Desmond // Neuroimaging Clin. N. Am. – 2011. – Vol. 21, № 4. – P. 951-73.

150. Goodin, D.S. Handbook of Clinical Neurology. Multiple Sclerosis and Related Disorders / D.S. Goodin. – 2014. –703 p.

151. Goyer, R.A. Role of chelating agents for prevention, intervention, and treatment of exposures to toxic metals Environ / R.A. Goyer, M.G. Cherian, M.M. Jones [et al.] // Health Prospect. – 1995. – Vol. 103. – P. 1048-1052.

152. Granberg, T. Radiologically isolated syndrome – incidental magnetic resonance imaging: systematic review / T. Granberg, J. Matrola, M. Kristoffersen-Wiberg [et al.] // Mult. Scler. – 2012. – Vol. 3.

153. Granieri, E. Multiple sclerosis: infections hypothesis / E. Granieri, I. Casetta, M. R. Tola [et al.]// NeurolSci. – 2001. – Vol. 22. – P. 179-185.

154. Gronning, M. Infections in childhood and adolescence in multiple sclerosis / M. Gronning, T. Riise, G. Kvale // Neuroepidemiology. – 1993. – Vol. 12. – P. 61-69.

155. Haahr, S. Multiple sclerosis is linked to Epstein-Barr virus infections / S. Haahr, P. Ferrante // Rev. Med. Virol. – 2006. – Vol. 16. – P. 297-310.

156. Hartung, H. P. ADEM: distinct disease or part of the MS spectrum? / H.P. Hartung, R.I. Grossman // Neurology. – 2001. – Vol. 56, №10. – P. 1257-1260.

157. Hedström, A.K. Smoking and multiple sclerosis susceptibility / A.K. Hedström, J. Hillert, T. Olsson [et al.]// Eur. J. Epidemiol. – 2013. – Vol. 28, № 11. – P. 867-874.

158. Hedström, A.K. Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk / A.K. Hedström, J. Hillert, T. Olsson [et al.]//JAMA Neurol. - 2014. – Vol. 71, № 3. – P. 300-305.

159. Hirst, C. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales / C. Hirst, G. Ingram, T. Pickersgill [et al.] // J. Neurol Neurosurg. Psychiatry. – 2009. – Vol. 80. – P. 386-391.

160. Hinson, S.R. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. / S.R. Hinson, S.J. Pittock, C.F. Lucchinetti, S.F. Roemer, J.P. Fryer, T.J. Kryzer, V.A. Lennon// Neurology. – 2007. – Vol. 69, №24. – P. 2221-2231.

161. Hinson, S.R. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. / Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, [et al.] // J. Exp. Med. – 2008. – Vol. 205. – P. 2473-2481.

162. Hohlfeld, R. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8+ T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research / R. Hohlfeld, K. Dormmair, E. Meinl [et al.]// *Lancet Neurol.* – 2016. – Vol. 15. – P. 317-331.
163. Homsy, J. Nutrition and autoimmunity: a review / J. Homsy, W.J.W. Morrow, J.A. Levy // *Clin. Exp. Immunol.* – 1986. – Vol. 65. – P. 473-488.
164. Huda S. Neuromyelitis optica spectrum disorders / S. Huda, D. Whittam, M. Bhojak [et al.]// *Clin. Med.* – 2019. – Vol. 19, №2. – P. 169-176.
165. Izaki, S. A case of neuromyelitis optica spectrum disorder developing a fulminant course with multiple white-matter lesions following fingolimod treatment. / S. Izaki. // *Rin. sho Shinkeigaku.* – 2013. – Vol. 53. – P. 513-517.
166. Irvine, D.G. Geotoxicology of multiple sclerosis: the Harrisburg, Saskatchewan, cluster focus / D.G. Irvine, H.B. Schiefer [et al.] // *Sci Total Envirem.* – 1989. – Vol. 84. – P. 57-65.
167. Israel, Z.H. Multifocal demyelinative leukoencephalopathy associated with 5-fluorouracil and levamisole / Z.H. Israel, A. Lossos, V. Barak [et al.]// *Acta Oncologica.* – 2000. – Vol. 39. – P. 117-120.
168. Jarius, S. Frequency and prognostic impact of antibodies to aquaporin-4 in patients with optic neuritis / S. Jarius, J. Frederikson, P. Waters [et al.]// *J. Neurol. Sci.* – 2010. – Vol. 298. – P. 158-162.
169. Jarius, S. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients / S. Jarius, K. Ruprecht, B. Wildemann [et al.]// *J. Neuroinflammation.* – 2012. – Vol. 9. – P. 14.
170. Jarius, S. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature / S. Jarius, B. Wildemann// *Brain Pathol.* – 2013. – Vol. 23. – P. 661-683.
171. Jarius, S. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement - frequency, presentation and outcome. / S. Jarius, I. Kleiter, K. Ruprecht [et al.] // *J. Neuroinflammation.* – 2016.

172. Jacob, A. The epidemiology of neuromyelitis optica amongst adults in the Merseyside county of United Kingdom. / A. Jacob, J. Panicker, D. Lythgoe, L. Elsone, K. Mutch, M. Wilson, [et al.] // *J Neurol.* – 2013. – Vol. 260. – P. 2134–2137.

173. Kantarci, O.H. Prognostic factors in multiple sclerosis / O.H. Kantarci, B.G. Weinstenkr // *Handbook of multiple sclerosis.* New York. – 2001. – P. 449-462.

174. Katz-Levy, Y. Endogenous presentation of self myelin epitopes by CNS-resident APCs in Theiler's virus- infected mice / Y. Katz-Levy, K. L. Neville, A. M. Girvin [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 104, № 5. – P. 599-610.

175. Killestein, J. Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: Poorly Tolerated. // J. Killestein, A. Vennegoor, E. Strijbis [et al.] / *Annals of Neurology.* – 2010. – Vol. 68, № 3. – P. 392– 395.

176. Kim, S.H., Does interferon beta treatment exacerbate neuromyelitis optica spectrum disorder? / S.H. Kim, W. Kim, X.F. Li [et al.] // *Mult. Scler.* – 2012. Vol. 18. – P. 1480-1483.

177. Kim, S.-M. Characterization of the spectrum of Korean inflammatory demyelinating diseases according to the diagnostic criteria and AQP4-Ab status / S.-M. Kim, P. Waters, M. Woodhall [et al.] // *Neurology.* – 2014. – Vol. 14. – P. 93-98.

178. Kimbrough, D.J. Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations / D.J. Kimbrough, K. Fujihara, A. Jacob [et al.] // *Mult. Scler. Relat. Disord.* – 2012. – Vol. 1, №4. – P. 180-187.

179. Kimmel, D.W. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy associated with levamisole therapy / D.W. Kimmel, E.F.M. Wijdicks, M. Rodriguez// *Neurology.* – 1995. – Vol. 45. – P. 374-376.

180. Kira, J. Multiple sclerosis in to Japanese population / J. Kira. // *Lancet Neurol.* – 2003. – Vol. 2. – P. 117-127.

181. Kitley, J. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype / J. Kitley, M. Woodhall, P. Waters [et al.] // *Neurology.* – 2012. – Vol. 79. – P. 1273-1277.

182. Kitley, J. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study / J. Kitley, P. Waters, M. Woodhall, [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2014. – Vol. 71. – P. 1-8.

183. Kitley, J. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study / J. Kitley, P. Waters, M. Woodhall [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2014. – Vol. 71. – P. 276-283.

184. Kleiter, I. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. / I. Kleiter, K. Hellwig, A. Berthele [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2012. – Vol. 69. – P. 239-245.

185. Kobell, G. Cost of multiple sclerosis in Europe / G. Kobell, M. Pugliatti // *Eur. J. Neurol.* – 2005. – Vol. 12. – Suppl. 1. – P. 63-67.

186. Koelman, D. L. Acute disseminated encephalomyelitis in 228 patients: A retrospective, multicenter US study / D. L. Koelman, S. Chahin, S. S. Mar [et al.] // *Neurology.* – 2016. – Vol. 86, №22. – P. 2085-2093.

187. Kothur, K. CSF cytokines/chemokines as biomarkers in neuroinflammatory CNS disorders: A systematic review / K. Kothur, L. Wienholt, F. Brilot [et al.] // *Cytokine.* – 2015.

188. Krupp, L. B. International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders / L. B. Krupp, B. Banwell, S. Tenembaum // *Neurology.* – 2007. – Vol. 68 (16 Suppl 2). – P. 7-12.

189. Kuhle, J. Antimyelin antibodies in clinically isolated syndromes correlate with inflammation in MRI and CSF / J. Kuhle, R. L. Lindberg, A. Regeniter [et al.] // *J. Neurol.* – 2007. – Vol. 254, № 2. – P. 160-168.

190. Kurtzke, J.F. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis / J.F. Kurtzke. Pts I and II // *Acta Neurol. Scand.* – 1975. – Vol. 51. – P. 110-157.

191. Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) / J.F. Kurtzke // *Neurology.* – 1983. – Vol. 33. – P. 1444-1452.

192. Kurtzke, J.F. Multiple sclerosis in Faroe Islands III. An alternative assessment of the three epidemics / J.F. Kurtzke, K. Hyllesred // Acta Neurol Scand. – 1987. – 76. – P.317-339.

193. Kurtzke, J.F. Multiple sclerosis in Faroe Islands IV. The lack of a relationship between canine distemper and the epidemics of MS / J.F. Kurtzke, K. Hyllesred //Acta Neurol Scand. – 1988. – 78. – P.484-500.

194. Kurtzke, J.F. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. / J.F. Kurtzke // Clin Microbiol Reviews. – 1993. – 6. – P.382-427.

195. Kutashov, V. A. Cognitive impairment in multiple sclerosis / V.A. Kutashov, A. Ulyanova, T.Y. Khabarova, A.V. Budnevsky // Saratov scientific medical journal. – 2016. – Vol. 12, № 2. – P. 267 – 270.

196. Lang, H.L. A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis / H. L. Lang, H. Jacobsen, S. Ikemizu [et al.] // Nat Immunol. – 2002. – Vol. 3, № 10. – P. 940-943.

197. Lauer, K. Descriptive and analytical epidemiological data on multiple sclerosis from a long-term study in Southern Hess, Germany / K. Lauer, W. Firnhaben, K. Lauer [et al.]. Multiple sclerosis in Europe: an epidemiological update. Darmstadt: Leuchtturm-Verlag / LTV Press. – 1994. – P. 147-158.

198. Lebrun, C. Association Between Clinical Conversion to Multiple Sclerosis in Radiologically Isolated Syndrome and Magnetic Resonance Imaging, Cerebrospinal Fluid, and Visual Evoked Potential / C. Lebrun // Arch.Neurol. – 2009. – Vol. 66, № 7. – P. 841.

199. Lennon, V. A. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis / V. A. Lennon, D. M. Wingerchuk, T. J.Kryzer[et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 2106-2112.

200. Leray, E. Suicide in multiple sclerosis: insights from the SURVIMUS study, a large multicentre study on long-term mortality of French patients / E. Leray, S. Vukusic, C. Confavreux [et al.] // Multiple Sclerosis Journal. – 2013; № 19. – P. 775.

201. Limoli, C. L. Using superoxide dismutase/catalase mimetics to manipulate the redox environment of neural precursor cells / C. L. Limoli, E. Giedzinski, J. Baure [et al.] // Radiat. Prot. Dosimetry. – 2006. – Vol. 122. – P. 228-236.

202. Link, H. The cytokine storm in multiple sclerosis / H. Link // Mult. Scler. – 1998. – Vol. 4, № 1. – P. 12-15.

203. Linnington, C. A novel myelin-associated glycoprotein defined by a mouse monoclonal antibody / C. Linnington, M. Webb and P. L. Woodhams // J. Neuroimmunol. – 1984. – Vol. 6, № 6. – P. 387-396.

204. Litzenburger, T. B lymphocytes producing demyelinating autoantibodies: development and function in genetargeted transgenic mice / T. Litzenburger, R. Fassler, J. Bauer [et al.] // J. Exp. Med. – 1998. – Vol. 188, № 1. – P. 169-180.

205. Liu, H.M. Leukoencephalopathy induced by levamisole alone for the treatment of recurrent aphthous ulcers / H.M. Liu, W.J. Hsieh, C.C. Yang [et al.] // Neurology. – 2006. – Vol. 67. – P. 1065-1067.

206. Liu, J. TNF is a potent anti-inflammatory cytokine in autoimmune-mediated demyelination / J. Liu, M. W. Marino, G. Wong [et al.] // Nat. Med. – 1998. – Vol. 4, № 1. – P. 78-83.

207. Long, L. Levamisole-induced leukoencephalopathy mimicking Baló disease / L. Long, Y. Song, L. Xu [et al.] // Neurology. – 2015. – Vol. 84. – P. 328.

208. Lossius, A. Season and latitude of infectious mononucleosis and the risk of multiple sclerosis: the EnvIMS study / A. Lossius, T. Riise, M. Pugliatti, [et al.] // Multiple Sclerosis Journal. – 2013; № 19. – P. 102-103.

209. Love, S. Demyelinating diseases. / S. Love // J. Clin. Pathol. – 2006. – Vol. 59. – № 11. – P. 1151-1159.

210. Lu, Z. Comparative brain stem lesions on MRI of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis / Z. Lu, B. Zhang, W. Qiu [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6. – P. 227-266.

211. Lublin, F.D. New multiple sclerosis phenotypic classification / F.D. Lublin // Eur. Neurol. – 2014. – Vol. 72, № S1. – P. 1-5.

212. Lycklama, G. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. / G. Lycklama, A. Thompson, M. Filippi, D. Miller, C. Polman, F. Fazekas [et al.] // Lancet Neurol. – 2003. – Vol. 2. – P. 555–562.

213. Mader, S. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders// S. Mader, V. Gredler, K. Schanda [et al.]/ J. Neuroinflammation. – 2011. – Vol. 8. – P. 184.

214. Maeda, A. Matrix metalloproteinases in the normal human central nervous system, microglial nodules, and multiple sclerosis lesions / A. Maeda, R. A. Sobel // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 1996. – Vol. 55, № 3. – P. 300-309.

215. Maglizzi R. I. Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis / R. I. Maglizzi, O. W. Howell, C. Reeves [et al.]// Ann. Neurol. – 2010. – Vol. 68, № 4. – P. 477-493.

216. Mahad, D. Mitochondrial defects in acute multiple sclerosis lesions. / D. Mahad, I. Ziabreva, H. Lassmann// Turnbull D. Brain. – 2008. – Vol. 131, №7. – P. 1722-1735.

217. Marcel, C. Diffusion-weighted imaging in non-compressive myelopathies: a 33-patient prospective study / C. S. Marcel, J. Kremer, J. Jeantroux [et al.] // J. Neurol. — 2010. — Vol. 257, № 9.

218. Marchioni, E. Effectiveness of intravenous immunoglobulin treatment in adult patients with steroid-resistant monophasic or recurrent acute disseminated encephalomyelitis / E. Marchioni, K. Marinou-Aktipi, C. Uggetti [et al.] // J. Neurol. – 2002. – Vol. 249, № 1. – P. 100-104.

219. Martin, R. Immunological aspects of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis / R. Martin, H. F. McFarland // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 1995. – Vol. 32, № 2. – P. 121-182.

220. Matiello, M. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. / M. Matiello, V. A. Lennon, A. Jacob [et al.] // Neurology. – 2008. – Vol. 70. – P. 2197-2200.

221. Matsuda, R. Clinical profile of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody seropositive cases of optic neuritis / R. Matsuda, T. Kezuka, A. Umazume [et al.]// Neuroophthalmology. – 2015. – Vol. 39. – P. 213–219.

222. Maurer, M. Comprehensive comparative and semiquantitative proteome of a very low number of native and matched epstein-barr-virus-transformed B lymphocytes infiltrating human melanoma / M. Maurer, A.C. Müller, K. Parapatics [et al.] // J. Proteome Res. – 2014. – Vol. 13, № 6. – P. 2830-2845.

223. Mayer, M. C. Distinction and temporal stability of conformational epitopes on myelin oligodendrocyte glycoprotein recognized by patients with different inflammatory central nervous system diseases / M. C. Mayer, C. Breithaupt, M. Reindl [et al.]// J. Immunol. – 2013. – Vol. 191. P. 3594-3604.

224. Meinl, E. Untapped targets in multiple sclerosis / E. Meinl // J. Neurol. Sci. – 2011. – Vol. 311, № 1. – P. 12-15.

225. Miller, D.H. Magnetic Resonance in Multiple Sclerosis / D.H. Miller, J. Kesselring, W.I. McDonald [et al.] // Cambridge University Press. – 1997. – P. 200.

226. Miller, D. H. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach / D.H. Miller, B.G. Weinshenker, M. Filippi, [et al.] // Mult. Scler. – 2008. – Vol. 14. – P. 1157-1174.

227. Min, J.H. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. / J.H. Min, B.J. Kim, K.H. Lee. //Mult. Scler. – 2012. – Vol. 18. – P. 113-115.

228. Miskin, D.P. Diagnostic delay in progressive multifocal leukoencephalopathy / D.P. Miskin, L.H. Ngo, I.J. Koralnik// Ann. Clin. Transl. Neurol.– 2016. – Vol. 3. – P. 386-391.

229. Misu, T. New insights into the pathogenesis of neuromyelitis optica / T. Misu, T. Takahashi, S. Nishiyama [et al.]// Brain Nerve. – 2010. – Vol. 62, №9. – P. 921-931.

230. Mohan, N. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides / N. Mohan, E. T. Edwards, T. R. Cupps [et al.] // Arthritis Rheum. – 2001. – Vol. 44, № 12. – P. 2862-2869.

231. Mohr, D.S. Psychological stress and the subsequent appearance of new brain MRI lesions MS / D.S. Mohr, D.E. Goodkin, P. Bacchetti [et al.] // Neurology. – 2000. – Vol. 55. – P. 55-61.

232. Moore, P. Demographic and clinical factors associated with changes in employment in multiple sclerosis / P. Moore, K. E. Harding, H. Clarkson [et al.] // Mult. Scler. – 2013. – Vol. 19, № 12. – P. 1647-1654.

233. Mul, V. E. Lhermitte sign and myelopathy after irradiation of the cervical spinal cord in radiotherapy treatment of head and neck cancer / V. E. Mul, J.M. De Jong, L.H. Murrer [et al.] // Strahlenther. Onkol. – 2012. – Vol. 188. – P. 71-76.

234. Nishikawa, Y. A case of CRION with high titer of MOG antibody / Y. Nishikawa, H. Oku, K. Tonari [et al.] // Neuro Ophthalmol. Japan. – 2016. – Vol. 33. – P. 27-31.

235. Oksenberg, J. R. Selection for T-cell receptor V beta-D beta-J beta gene rearrangements with specificity for a myelin basic protein peptide in brain lesions of multiple sclerosis / J.R. Oksenberg, M.A. Panzara, A.B. Begovich [et al.] // Nature. – 1993. – Vol. 362, № 6415. – P. 68-70.

236. Okuda, D. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome / D. Okuda, E. Mowry, B. Cree [et al.] // Neurology. – 2011. – Vol. 76, № 8. – P. 686-692.

237. Oshiro, A. Anti-MOG + neuromyelitis optica spectrum disorders treated with plasmapheresis / A. Oshiro, S. Nakamura, K. Tamashiro [et al.] // No To Hattatsu. – 2016. – Vol. 48. – P. 199-203.

238. Ota, K. T-cell recognition of an immunodominant myelin basic protein epitope in multiple sclerosis / K. Ota, M. Matsui, E. L. Milford [et al.] // Nature. – 1990. – Vol. 346, № 6280. – P. 183-187.

239. Owens, G. Viruses and multiple sclerosis. / G. Owens, D. Gilden, M. Burgoon [et al.] // The Neuroscientist. – 2011. – Vol. 17, № 6. – P. 659-676.

240. Ozakbas, S. Fewer oligoclonal bands occur in familial multiple sclerosis / S. Ozakbas, B. Piricinar, E. Idiman, [et al.] // Multiple Sclerosis Journal. – 2013; № 19. – P. 103.

241. Pache, F. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients / F. Pache, H. Zimmermann, J. Mikolajczak [et al.] // J. Neuroinflammation. – 2016. – Vol. 13. – P. 279.

242. Palace, J. Interferon beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. / J. Palace, M.I. Leite, A. Nairne, [et al.] // Arch. Neurol. – 2010. – Vol. 67. – P. 1016-1017.

243. Parks, N.E. NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice / N.E. Parks // Journal of the Neurological Sciences. – 2017. – Vol. 383. – P. 31-34.

244. Paty, D.W. Multiple sclerosis/ D.W. Paty, G.C. Ebers. – Philadelphia, 1997. – 572 p.

245. Pedrini, M.J. Helicobacter pylori infection as a protective factor against multiple sclerosis risk in Western Australian females / M.J. Pedrini, A. Seewann, K.A. Bennett, [et al.] // Multiple Sclerosis Journal. – 2013; № 19. – P. 157.

246. Pettinelli, C. B. Adoptive transfer of experimental allergic encephalomyelitis in SJL/J mice after in vitro activation of lymph node cells by myelin basic protein: requirement for Lyt 1+ 2- T lymphocytes / C. B. Pettinelli, D. E. McFarlin // J. Immunol. – 1981. – Vol. 127, № 4. – P. 1420-1423.

247. Petzold, A. Neuromyelitis optica-IgG (aquaporin-4) autoantibodies in immune mediated optic neuritis / A. Petzold, S. Pittock, V. Lennon [et al.]// J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. – 2010. – Vol. 81. – P. 109-111.

248. Philippens, M. E. Radiation effects in the rat spinal cord: evaluation with apparent diffusion coefficient versus T2 at serial MR imaging / M. E. Philippens, G. Gambarota, A. J. van der Kogel [et al.] // Radiology. – 2009. – Vol. 250. – P. 387-397.

249. Piccolo, L. Multiple sclerosis in Japan appears to be a milder disease compared to the UK / L. Piccolo, G. Kumar, I. Nakashima, [et al.] // J. Neurol. – 2015. – Vol. 262. – №4. – P. 831-836.

250. Pittock, S.J. Benign multiple sclerosis: a distinct clinical intity with therapeutic implications / S.J. Pittock, M. Rodriguez // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2008. – Vol. 318: – P. 1-17.

251. Pittock, S.J. Seroprevalence of aquaporin-4-IgG in a northern California population representative cohort of multiple sclerosis / S. J. Pittock, V. A. Lennon, N. Bakshi [et al.]// JAMA Neurol. – 2014. – Vol. 71. – P. 1433-1436.

252. Pohl, D. Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nationwide survey / D. Pohl, I. Hennemuth, R. von Kries [et al.]// Eur. J. Pediatr. – 2007. Vol. 166. – P. 405–412.

253. Poliquin-Lasnier, L. Altered adiponectin secretion in children may contribute to early disease mechanisms in multiple sclerosis / L. Poliquin-Lasnier, H. Hanwell, C. Belabani [et al.]// Multiple Sclerosis Journal. – 2013; № 19. – P. 753.

254. Polman, C.H. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / C.H. Polman, S.C. Reingold, B. Banwell [et al.] //Ann. Neurol. – 2011. – Vol. 69. – P. 292-302.

255. Popescu, B. F. G. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications / B. F. G. Popescu, V. A. Lennon, J. E. Parisi [et al.] // Neurology. – 2011. – Vol. 76. – P. 1229-1237.

256. Poser, C.M. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review / C.M. Poser, V.V. Brinar //Ctin. Neurol. Neurosurg. – 2004. –Vol. 106. – P. 147-158.

257. Poser, C. M. Disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis: two different diseases - a critical review / C.M. Poser, V.V. Brinar // Acta Neurol Scand. – 2007. – Vol. 116. – № 4. – P. 201-206.

258. Pugliatti, M. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe / M. Pugliatti, G. Rosati, H. Carton [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2006. – Vol. 13. - P. 700 -722.

259. Quintana, F.J. Antigen microarrays identify CNS-produced autoantibodies in RRMS / F.J. Quintana, M.F. Farez, G. Izquierdo [et al.] // Neurology. – 2012. – Vol. 78. – № 8. – P. 532-539.

260. Ramanathan, S. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in bilateral and recurrent optic neuritis / S. Ramanathan, S.W. Reddel, A. Henderson [et al.]// Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. – 2014. – Vol. 1. – P. 40.

261. Ramanathan, S. Anti-MOG antibody: the history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination / S. Ramanathan, R. C. Dale, F. Brilot // Autoimmun Rev. – 2016. – Vol. 15. – P. 307-24.

262. Rasmussen, H.B. Endogenous retroviruses and multiple sclerosis / H.B. Rasmussen // J. Neurology. – 2000. – Vol. 6 (Suppl. 2). – P.80-84.

263. Regina, M. P. Central Nervous System Idiopathic Inflammatory Demyelinating Disorders in South Americans: A Descriptive, Multicenter, Cross-Sectional Study / M. P. Regina, C. F. V. Claudia, C. Adriana // J. pone. – 2015. – Vol. 10. – № 7.

264. Reindl, M. Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases: a comparative study / M. Reindl, C. Linington, U. Brehm [et al.] // Brain. – 1999. – Vol. 122, № 11. – P. 2047-2056.

265. Reindl, M. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: How clinically useful are they? / M. Reindl, S. Jarius, K. Rostasy [et al.] // Curr. Opin. Neurol. – 2017. – Vol. 30. – P. 295-301.

266. Riise, T. The epidemiologic study of exogenous factors in the etiology of multiple sclerosis / T. Riise, C. Wolfson // Neurology. – 1997. – Vol. 49 (Suppl. 2). – P. 1-84.

267. Roshanisefat, H. Appendectomy and multiple sclerosis risk / H. Roshanisefat, S. Bahmanyar, J. Hillert [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2011. – Vol. 18, №4. – P. 667-669.

268. Saadoun, S. Role of membrane complement regulators in neuromyelitis optica / S. Saadoun, M.C. Papadopoulos // Mult. Scler. – 2015. – Vol. 21, №13. – P. 1644-1654.

269. Samões, R., Smoking and age of onset in multiple sclerosis patients /R. Samões, D. Lopes, I. Moreira, [et al.] // Multiple Sclerosis Journal. – 2013; № 19. – P. 105-106.

270. Sariaslani, P. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy induced by accidental consumption of levamisole: A case report / P. Sariaslani, A. Ghanbari, P. Ghanbari// Iran J. Neurol. – 2012. – Vol. 11. – P. 65-69.

271. Sato, D. K. Aquaporin-4 antibody-positive cases beyond current diagnostic criteria for NMO spectrum disorders/ D. K. Sato, I. Nakashima, T. Takahashi [et al.] // Neurology. – 2013. – Vol. 80. – P. 2210-2216.

272. Sato, D.K. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders / D. K. Sato, D. Callegaro, M.A. Lana-Peixoto [et al.] // Neurology. – 2014. – Vol. 82. – P. 474-81.

273. Savarese, D.M. Cerebral demyelination syndrome in a patient treated with 5-fluorouracil and levamisole: The use of thallium SPECT imaging to assist in noninvasive diagnosis. A case report. / D.M. Savarese, J. Gordon, T.W. Smith [et al.]// Cancer. – 1996. – Vol. 77. – P. 387-394.

274. Sayao, A. L. Longitudinal follow-up «benign» multiple sclerosis at 20 years / A. L. Sayao, V. Devonshire, H. Tremlett // Neurology. — 2007. — Vol. 68. — P. 496-500.

275. Sepulveda, M. Clinical spectrum associated with MOG autoimmunity in adults: significance of sharing rodent MOG epitopes / M. Sepulveda, T. Armangue, E. Martinez-Hernandez [et al.] // J. Neurol. – 2016. – Vol. 263. – P. 1349-1360.

276. Shams, P. Optic neuritis: a review / P. Shams, G. Plant // International MS journal. MS Forum. – 2009. – P. 82.

277. Shimizu, J. IFN β -1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. / J. Shimizu, Y. Hatanaka, M. Hasegawa [et al.] //Neurology. – 2010. – Vol. 75. – P. 1423-1427.

278. Shirani, A. The effect of smoking on the symptoms and progression of multiple sclerosis: a review /A. Shirani, H. Tremlett //J. Inflamm. Res. – 2010. – Vol. 3. – P. 115-126.

279. Spadaro, M. Histopathology and clinical course of MOG-antibody-associated encephalomyelitis / M. Spadaro, L. A. Gerdes, M. C. Mayer [et al.]// Ann.Clin.Transl.Neurol. – 2015. – Vol. 2. – P. 295-301.

280. Spadaro, M. Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis / M. Spadaro, L. A. Gerdés, M. Krumbholz [et al.]// Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. – 2016. – Vol. 3. – P. 257.

281. Strupp, M. Post-lumbar puncture syndrome and spontaneous low CSF pressure syndrome. / M. Strupp, Katsarava Z. // Nervenarzt. – 2009. – Vol. 80, №12. – P. 1509-1519.

282. Sun, X. Quantified CSF antibody reactivity against myelin in multiple sclerosis / X. Sun, M. Bakhti, D. Fitzner [et al.] // Ann. Clin. Transl. Neurol. – 2015. – Vol. 2. – № 12. – P. 1116-1123.

283. Takeshita, Y. Effects of neuromyelitis optica–IgG at the blood–brain barrier in vitro. / Y. Takeshita, B. Obermeier, A.C. Coteur, S.F. Spampinato, F. Shimizu, E. Yamamoto, Y. Sano, T.J. Kryzer, V.A. Lennon, T. Kanda, R.M. Ransohoff // Am. J. of Neurology. – 2017. – Vol. 4, №1. – P. 1-12.

284. Tenembaum, S. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients / S. Tenembaum, N. Chamois, N. Fejerman// Neurology. – 2002. – Vol. 59. – P. 1224-1231.

285. Theibich, A. Demyelinizing neurological disease after treatment with tumor necrosis factor alpha-inhibiting agents in a rheumatological outpatient clinic: description of six cases / A. Theibich, L. Dreyer, M. Magyari [et al.] // Clin. Rheumatol. – 2014. – Vol. 33, №5. – P. 719-723.

286. Thompson, A.J. How many kinds of multiple sclerosis are there? / A.J. Thompson, C. Polman, R. Hohlfeld [et al.] // Multiple Sclerosis. Clinical challenges and controversies. – 1997. – P. 35-422.

287. Thompson, A.J. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. / A.J. Thompson, B.L. Banwell, F. Barkhof [et al.] // Lancet Neurol. – 2018. – Vol. 17. – № 2. – P. 162-173.

288. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group // Neurology. – 1999. – Vol. 53. – № 3. – P. 457-465.

289. Torisu, H. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. / H. Torisu, R. Kira, Y. Ishizaki [et al.] // *Brain Dev.* – 2010. – Vol. 32. – P. 454-462.

290. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis// *Neurology*. – 2003. – Vol. 60, №4. – P. 730.

291. Trebst, C. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) / C. Trebst, S. Jarius, A. Berthele [et al.] // *Neurology*. – 2014. – Vol. 261, №1. – P. 1-16.

292. Tshabitscher, J. Hyperergische Erkrankungen am Auge im Rahmen von multipler Sklerose / J. Tshabitscher, E. Sluga-Gasser, H. Schinco // *Wien. Med. Wschr.* – 1962. – Vol. 112. – № 3. – P. 279-285.

293. Uchida, K. Neurological improvement associated with resolution of irradiation-induced myelopathy: serial magnetic resonance imaging and positron emission tomography findings / K. Uchida, H. Nakajima, T. Takamura [et al.] // *J. Neuroimaging*. – 2009. – Vol. 19. – P. 274-276.

294. Verkman, A.S. Aquaporins in clinical medicine. / A.S. Verkman // *Annu. Rev. Med.* – 2012. – Vol. 63. – P. 303-316.

295. Wang, C.H. Multifocal leukoencephalopathy induced by levamisole: a case report / C.H. Wang, J.S. Jeng, P.K. Yip // *Acta Neurol. Taiwan.* – 2002. – Vol. 11. – P. 205-208.

296. Warabi, Y. Interferon beta-1 b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination / Y. Warabi, Y. Matsumoto, H. Hayashi // *J. Neurol Sci.* – 2007. – Vol. 252. – P. 257-261.

297. Warren, S. Emotional stress and the development of multiple sclerosis: case-control evidence of a relationship / S. Warren, S. Greenhill, K.G. Warren // *J. Chron. Dis.* – 1982. – Vol. 35. – P. 821-831.

298. Waters, P. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays / P. Waters, S. J. Pittock, J. L. Bennett [et al.] // *Clin. Exp. Neuroimmunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 290-303.

299. Waters, P. J. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays / P. J. Waters, A. McKeon, M.I. Leite [et al.] // Neurology. – 2012. – Vol. 78. – P. 665-671.

300. Weinshenker, B. Multiple sclerosis: one disease or many? / B. Weinshenker, D. Miller, A. B. Thompson [et al.] // Frontiers in Multiple Sclerosis (2nd ed.). London: Taylor & Francis Group. – 1998. – P. 37-46.

301. Weinshenker, B. G. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis / B. G. Weinshenker, D. M. Wingerchuk, S. Vukusic[et al.] // Ann. Neurol. – 2006. – Vol. 59. – P. 566-569.

302. Wekerle, H. Molecular mimicry in multiple sclerosis / H. Wekerle, R. Hohlfeld // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349, № 2. – P. 185-186.

303. Wiese, D. The fluidity of biosocial identity and the effects of place, space, and time / D. Wiese, J. Rodriguez Escobar, Y. Hsu // j. Socscimed. – 2017. – Vol. 198. – P. 46-52.

304. Williams, D. Glatiramer Acetate and Interferon Beta 1a and 1b for Clinically Isolated Syndrome: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines / D. Williams, R. Butcher // Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – 2019.

305. Wingerchuk, D. M. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) / D. M. Wingerchuk, W. F. Hogancamp, P. C. O'Brien [et al.]// Neurology. – 1999. – Vol. 53. – P. 1107-1114.

306. Wingerchuk, D.M. Neuromyelitis optica; current concepts / D.M. Wingerchuk // Frontiers in Bioscience. – 2004. – Vol. 9. – P. 834-840.

307. Wingerchuk, D.M. Neuromyelitis Optica / D.M. Wingerchuk, B.G. Weinshenker // Current Treatment Options in Neurology. – 2005. – P. 173-182.

308. Wingerchuk, D.M. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica / D. M. Wingerchuk, V. A. Lennon, S. J. Pittock [et al.] // Neurology. – 2006. Vol. 66. – P. 1485-1489.

309. Wingerchuk, D.M. The spectrum of neuromyelitis optica/ D.M. Wingerchuk, V.A. Lennon, C.F. Lucchinetti [et al.] // Lancet Neurol. – 2007. – Vol. 6. – P. 805-815.

310. Wingerchuk, D. M. Comparative immunopathogenesis of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis / D. M. Wingerchuk, C. F. Lucchinetti // Curr. Opin. Neurol. – 2007. – Vol. 20, № 3. – P. 343-350.

311. Wingerchuk, D.M. Unusual presentations and variants of idiopathic central nervous system demyelinating disease / D.M. Wingerchuk, B.G. Weinshenker // Saunders Elsevier. – 2008. – P. 32-38.

312. Wingerchuk, D.W. Unusual presentations and variants of idiopathic central nervous system demyelinating diseases / D.W. Wingerchuk, B.G. Weinshenker, C. Raine [et al.] // Multiple sclerosis: A comprehend sivetext New York. Saunders. – 2008. – P. 24-42.

313. Wingerchuk, D.M. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders / D.M. Wingerchuk, B. Banwell, J.L. Bennett [et al.] // Neurology. – 2015. – Vol. 85. – P. 177-189.

314. Wong, C. S. Pathobiology of radiation myelopathy and strategies to mitigate injury / C. S. Wong, M. G. Fehlings, A. Sahgal // Spinal Cord. – 2015. – Vol. 53. – P. 574–580.

315. Wu, V.C. Levamisole-induced multifocal inflammatory leukoencephalopathy: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 31 patients / V.C. Wu, J.W. Huang, H.C. Lien [et al.] //Medicine (Baltimore). – 2006. – Vol. 85. – P. 203-213.

316. Xiong, C. H. Epidemiological characteristics of acute disseminated encephalomyelitis in Nanchang, China: a retrospective study / C. H. Xiong, Y. Yan, Z. Liao [et al.]// BMC Public Health. – 2014. – Vol. 14. – P. 111.

317. Xu, N. Clinical and MRI characteristics of levamisole-induced leukoencephalopathy in 16 patients / N. Xu, W. Zhou, S. Li [et al.]// J. Neuroimaging. – 2009. – Vol. 19. – P. 326-331.

318. Yan, R. Clinical features and magnetic resonance image analysis of 15 cases of demyelinating leukoencephalopathy induced by levamisole / R. Yan, Q. Wu, J. Ren [et al.] // Exp. Ther. Med. – 2013. – Vol. 6. – P. 71-74.

319. Zamvil, S. S. Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? / S. S. Zamvil, A.J. Slavin // Neurol. Neuroimmunol Neuroinflamm. – 2015. – Vol. 2. – P. 62.

320. Zhang, X. IL-10 is involved in the suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by CD25+CD4+ regulatory T cells / X. Zhang, D. N. Koldzic, L. Izikson [et al.] // Int Immunol. – 2004. – Vol. 16, № 2. – P. 249-256.

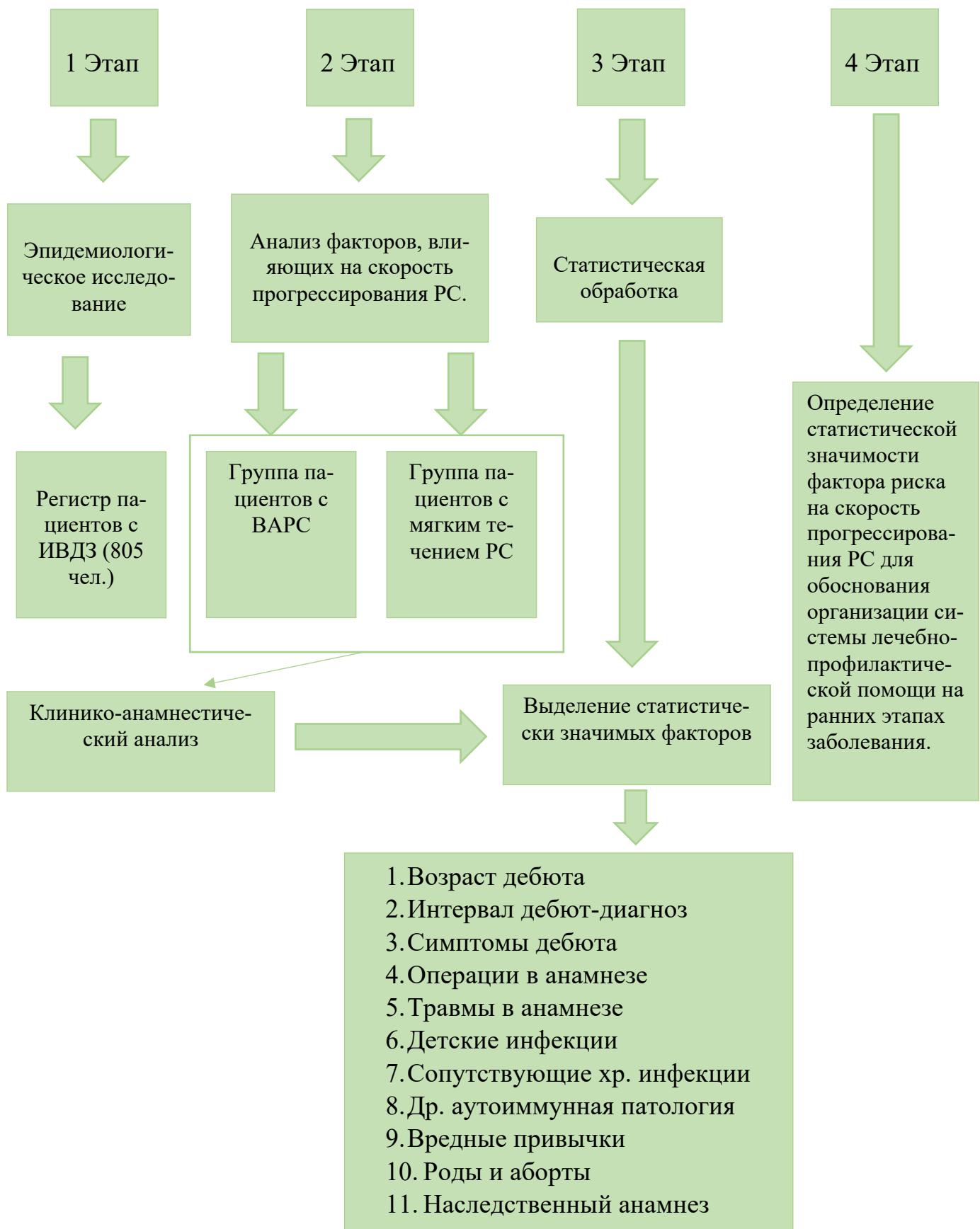
321. Ziemsen, T. Новая эра в изучении рассеянного склероза: взгляды на терапевтические подходы / T. Ziemsen, M. Tintore; пер. с англ. — М.: Издательский дом «СвитГрупп-Пресс». 2012 — 94 с.

322. Zivadinov, R. I. Normalized regional brain atrophy measurements in multiple sclerosis. / R.I. Zivadinov, L. Locatelli, B. Stival [et al.]// Neuroradiology. 2003. – Vol. 45, №11. – P. 793-798.

323. Zozulya, A. L. The role of regulatory T cells in multiple sclerosis / A. L. Zozulya, H. Wiendl // Nat. Clin. Pract. Neurol. – 2008. – Vol. 4, № 7. – P. 384-398.

Приложение 1.

Дизайн Исслед



Приложение 2.
Анкета пациента с ИВДЗ

1. ФИО _____

2. Возраст, пол _____

3. Место жительства, телефон _____

4. Место рождения и жительства до 5 лет _____

5. Национальность _____

6. Национальность и место жительства родителей _____

7. Наследственный анамнез

- один родитель болен РС (мать/отец)
- оба родителя больны РС
- родные брать или сестры больны РС
- другие родственники (указать) _____

8. Наследственная отягощенность по аутоиммунным заболеваниям (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия, неспецифический язвенный колит, диабет I типа, пищевая или любая другая форма аллергии)

- один родитель болен (мать/отец)
- оба родителя
- родные брать или сестры
- другие родственники (указать) _____

9. Вредные привычки (указать, с какого возраста) _____

10. Воздействие вредных факторов окружающей среды

- химические (работа, обучение или проживание рядом с заводами химического производства)

- радиационные
- биологические (бактерии, вирусы и их токсины)
- другие (указать) _____

11. Сопутствующие заболевания

- инфекции (корь, краснуха, вирусы герпеса, энтеровирусы, хломидии, ми-
коплазмы, токсоплазмы, др.) _____

- аллергия (указать на что) _____

- травмы, операции в анамнезе (аппендэктомия), возраст _____

- дисбиотические заболевания кишечника

- ферментная недостаточность (целиакия, лактазная недостаточность, непе-
реносимость глютена др.) _____

- другие (указать) _____

12. Анамнез заболевания

- Возраст дебюта _____

- Первые симптомы, EDSS _____

- Первичный диагноз и метод терапии _____

- Скорость регресса первых симптомов _____

- Длительность первой ремиссии _____

- Симптомы 2 обострения, EDSS _____

- Время постановки достоверного диагноза _____

- Терапия 2 обострения и скорость регресса симптомов _____

- Количество обострений в год _____

- Последнее обострение (дата, EDSS, терапия) _____

- Рост EDSS за последний год _____

- Время назначения ПИТРС препарата (какой препарат) _____

- Сколько препаратов ПИТРС получал пациент за время лечения (указать
какие, время назначения и отмены, по какой причине отменены)

13. Клинико-неврологическое обследование:

- оценка соматического статуса _____

- оценка неврологического статуса, в том числе по международным шкалам – FS и EDSS (Kurtzke J.F., 1983) _____

14. Методы интраскопии (МРТ)

- Время проведения первого МРТ, краткое описание _____

- Нарастание количества очагов в год _____

- Время проведения последнего МРТ, краткое описание _____

15. Лабораторно-инструментальные методы обследования, проводимы в соответствии со стандартом дообследования на амбулаторном и стационарном этапе:

- скрининговое обследование на инфекционные заболевания _____

- определение сопутствующей патологии _____

- Определение антител к аквапорину-4 _____

16. Анализ ликвора общий

- Белок (количество, фракции) _____

- Клетки (тип, количество) _____

17. Анализ ликвора на определение олигоклонального иммуноглобулина в ликворе (тип синтеза) _____