

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.И.
МЕЧНИКОВА МИНЗДРАВА РОССИИ

На правах рукописи

ФОМИНЦЕВА
МАРИЯ ВАЛЕРЬЕВНА

РАННЯЯ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ
ДИАГНОСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

14.01.11 – нервные болезни
14.03.03 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

Санкт-Петербург
2016

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БЭА – биоэлектрическая активность
- ВИ – взвешенное изображение
- ВП – вызванные потенциалы
- ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз
- ЗВП – зрительные вызванные потенциалы
- КДРС – клинически достоверный рассеянный склероз
- КИС – клинически изолированный синдром
- КСТ – количественное сенсорное тестирование
- ЛОЭ – локально обусловленная эпилепсия
- ММП-7 (9) – Матричные металлопротеазы-7 (9)
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОБМ – основной белок миелина
- ОКИ – олигоклональный иммуноглобулин G
- ОРВИ – острое респираторное вирусное заболевание
- ПД – потенциал действия
- ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
- ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- РБТЛ – реакция бласттрансформации
- РПРС – ремитирующее-прогрессирующий рассеянный склероз
- РПРС – ремитирующее-рецидивирующий рассеянный склероз
- РС – рассеянный склероз
- СВП – слуховые вызванные потенциалы
- СЛЦ- κ – свободные легкие цепи каппа
- СЛЦ- λ – свободные легкие цепи лямбда
- ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы
- ФНО – фактор некроза опухолей
- ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
ЧМТ – черепно-мозговая травма
ЧН – черепные нервы
ЭНМГ – электронейромиография
ЭЭГ – электроэнцефалография
ЭЭМ – экспериментальный энцефаломиелит
CD 95 – cluster of differentiation 95
CMV – цитомегаловирус
EBV – вирус Эпштейна-Барр
EDSS - расширенная шкала инвалидизации
FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery
HHV6 (7, 8) – вирус герпеса 6 (7,8) типа
HSV I/II – вирус герпеса I/II типа
ICAM – Intercellular adhesion molecule
IFNg – Интерферон гамма
IgE – Иммуноглобулин Е
IL1 (2, 4, 5, 10) – Интерлейкин 1 (2, 4, 5, 10)
NK – нормальные киллеры
PECAM - Platelet/endothelial cell adhesion molecule
Th1 (2) – Т-хелперы 1 (2) типа
VCAM – Vascular cell adhesion molecule
VZV – вирус опоясывающего герпеса

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1 Современные представления о патогенезе рассеянного склероза.....	13
1.2 Клинико-неврологические особенности и типы течения рассеянного склероза.....	17
1.3 Электрофизиологические методы в диагностике рассеянного склероза.....	21
1.3.1 Исследование вызванных потенциалов и количественное сенсорное тестирование.....	22
1.3.2 Электроэнцефалография.....	28
1.4 Магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография в диагностике рассеянного склероза.....	31
1.5 Лабораторные методы в диагностике рассеянного склероза.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Общая характеристика обследованных групп пациентов.....	38
2.2 Методы исследования	
2.2.1 Клинико-неврологическое обследование больных рассеянным склерозом.....	40
2.2.2 Электрофизиологические методы	
2.2.2.1 Вызванные потенциалы.....	42
2.2.2.2 Количественное сенсорное тестирование.....	42
2.2.2.3 Электроэнцефалография.....	43
2.2.3 Нейровизуализационные методы в диагностике рассеянного склероза	
2.2.3.1 Магнитно-резонансная томография.....	44
2.2.3.2 Позитронно-эмиссионная томография.....	44
2.2.4 Лабораторные методы.....	45
2.2.5 Методы обработки результатов.....	46

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ.....	47
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ	
4.1 Результаты нейрофизиологических методов исследования у больных рассеянным склерозом.....	63
4.2 Результаты нейровизуализационных методов.....	86
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	98
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	116
ВЫВОДЫ.....	119
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	121
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	122
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	146

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рассеянный склероз (РС) является одним из самых распространенных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), приводящим к инвалидизации молодых трудоспособных лиц. В последние годы наблюдается неуклонный рост числа заболевших РС, особенно среди молодых женщин, что частично обусловлено улучшением диагностики. В настоящее время, по разным оценкам, заболеваемость РС в России составляет 30-100 человек на 100000 населения с преобладанием в Северо-Западном регионе, достигая 600 случаев на 100000 населения. В мире насчитывается около 3 млн. больных РС (Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2011; Бисага Г.Н. и др., 2015; World Health Organisation, 2008).

Заболевание часто характеризуется прогрессирующим течением и до настоящего времени остается неизлечимым, в результате чего лечение, реабилитация и социальная помощь становятся дорогостоящими, и проблема РС приобретает высокую социально-экономическую значимость. Вместе с тем, клиническое и патоморфологическое многообразие РС затрудняет своевременную постановку диагноза.

В основе диагностики РС в настоящее время лежит комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов, не имеющих абсолютной специфичности и чувствительности. Ведущая роль при установлении диагноза отводится клиническим проявлениям заболевания, которые дополняются данными магнитно-резонансной томографии (МРТ), результатами исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на наличие олигоклонального иммуноглобулина G (ОКИ) и свободных легких каппа- и лямбда- цепей (СЛЦ-к, СЛЦ-λ), данными записи вызванных зрительных, соматосенсорных, слуховых стволовых потенциалов. Перечисленные методики призваны выявить типичную для РС диссеминацию патологического процесса во времени и пространстве, положенную в основу диагностических критериев Мак Дональда 2001, 2005, 2010 г.г. (Polman C. et al., 2011). При этом, остается проблемой предсказание

дальнейшей диссеминации в случае клинически изолированного синдрома (КИС) или радиологически изолированного синдрома (РИС). В связи с этим разрабатываются клинические, лабораторные и МРТ-критерии, позволяющие достоверно прогнозировать трансформацию КИС в клинически достоверный РС (КДРС) (Назаров В.Д. и др., 2015; Villar L.M. et al., 2012; Zivadinov R. et al., 2013). Также обсуждаются новые, потенциально перспективные методы диагностики, прогнозирования и мониторирования заболевания, такие как определение в крови антител к калиевым каналам внутреннего выпрямления (Kir4.1), появляющихся задолго до начала первого симптома РС или выявление в выдыхаемом воздухе летучих органических соединений – гексаналя и 5-метил-ундекана, – определяющих наличие болезни (Ionescu R., Broza Y., Shaltiel H., 2011; Srivastava R. et al., 2012; Biberacher V. et al., 2014).

Таким образом, проблема диагностики РС требует комплексного подхода и дальнейшего изучения.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время для постановки диагноза рассеянного склероза общепринято выявление у пациента признаков диссеминации демиелинизирующего процесса во времени и пространстве (Polman C. et al., 2011). В связи с необходимостью ранней диагностики РС в случае первого эпизода демиелинизации наиболее изучена прогностическая значимость клинических особенностей дебюта РС, клинико-нейрофизиологических, клинико-магнитно-резонансных и клинико-лабораторных сопоставлений (Захаров А.В. и др., 2011, 2012; Назаров В.Д. и др., 2015; Villar L.M. et al., 2012; Lublin F.D., Reingold S.C. 2013; Zivadinov R. et al., 2013; Leocani L, Comi G. 2014). Вместе с тем, у больных РС описано изменение порогов температурной чувствительности и установлено, что при помощи количественного сенсорного тестирования (КСТ) возможно выявление субклинического повреждения ЦНС (Leocani L. et al., 2003; Flensner G. et al., 2011; Iannitti T., Kerr B.J., Taylor B.K., 2014). Также известно, что при развитии РС риск возникновения эпилептических припадков повышается в 3-4 раза, являясь самым высоким у самых молодых пациентов (Allen A.N., Seminog

O.O., Goldacre M.J. 2013). При этом, отношение к эпиприпадкам как к первому и единственному симптому РС не является общепризнанным. Наличие изменений на ЭЭГ у больных РС встречается до 85 %, однако их характер, связь с клиническими проявлениями, тяжестью и фазой заболевания требуют уточнения, поскольку литературные данные предоставляют неоднозначные результаты (Головкин В.И., 2014; Catenoix H. Et al., 2011; Shaygannejad V., Ashtari F., Zare M., 2013). Очевидно, требуется комплексный подход к ранней диагностике РС и повышение ее эффективности с использованием электрофизиологических методов.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна исследования

Представлены данные инструментальной оценки функции соматосенсорной системы с применением соматосенсорных ВП и количественного сенсорного тестирования, что особенно актуально на ранних стадиях заболевания, поскольку существенно дополняет данные клинического обследования, нейровизуализации

(МРТ, ПЭТ), и в сочетании с результатами зрительных ВП, ЭЭГ, вирусологического и иммунологического лабораторного обследования позволяет оптимизировать своевременную диагностику рассеянного склероза.

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

Установлена связь повышения порогов температурной и вибрационной чувствительности с прогрессированием рассеянного склероза.

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Методология и методы исследования

Методология выполненного исследования основана на практических и теоретических принципах отечественной и зарубежной неврологии с использованием современных критериев диагностики РС. У всех 197 пациентов выполнено клинико-неврологическое обследование, у 172 больных выполнено магнитно-резонансное исследование головного мозга, исследование вызванных потенциалов и количественное сенсорное тестирование, у 151 больного выполнялась ЭЭГ, у 28 обследованных выполнена ПЭТ головного мозга с F18-флюородезоксиглюкозой, у 59 больных выполнен клинический анализ цереброспинальной жидкости, а также исследование ликвора, крови и слюны на олигоклональный иммуноглобулин и маркеры нейроинфекций, у 45 больных проведено определение свободных легких каппа-и лямбда-цепей в образцах ликвора, а также определение олигоклональных полос IgG в парных образцах ликвора и сыворотки крови, у 48 больных проводилось исследование

субпопуляций лимфоцитов, антител в крови к ОБМ IgM, IgG, оценивалась сенсибилизация лимфоцитов в крови к ОБМ в РБТЛ при постановке реакции с двумя дозами антигена, исследовались параметры цитокинового звена иммунитета с индуцированной продукцией интерферона- α , оценкой спонтанной продукции интерферона- γ и ФНО- α , спонтанного и индуцированного содержания ИЛ-10.

Объект исследования – больные рассеянным склерозом.

Предмет исследования – клинические, инструментальные и лабораторные данные.

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

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клинические проявления рассеянного склероза коррелируют с различными типами течения заболевания, актуализируя чувствительные и зрительные расстройства, а также наличие эпилептических припадков, что обуславливает необходимость применения в алгоритме обследования вызванных потенциалов, количественного сенсорного тестирования и электроэнцефалографии.
2. Исследование зрительных и соматосенсорных вызванных потенциалов позволяет выявлять клинически не проявляющуюся диссеминацию демиелинизирующего процесса, а увеличение латентности при исследовании слуховых стволовых вызванных потенциалов позволяет прогнозировать прогрессирование рассеянного склероза; повышение порогов холодовой и вибрационной чувствительности при их количественном тестировании позволяет ожидать раннего прогрессирования рассеянного склероза; локальные изменения биопотенциалов головного мозга и появление эпилептиформной активности на ЭЭГ свидетельствуют о дополнительных

очагах патологического процесса при рассеянном склерозе, формирующих в последующем фокусы демиелинизации.

3. Положительная ПЦР с антигенами вирусов семейства герпеса в сочетании со сниженной индуцированной продукцией ИНФ- α позволяет диагностировать у больных вирус-ассоциированную инициацию рассеянного склероза. Выявление СЛЦ-к в цереброспинальной жидкости в подавляющем большинстве случаев рассеянного склероза и корреляция этого показателя интрапекального синтеза антител с высокой частотой положительной ПЦР с антигенами EBV и HHV 6 указывает на возможность индукции аутоиммунного процесса вирусными антигенами.
4. Комплексное применение исследования вызванных потенциалов различной модальности, электроэнцефалографии, количественного сенсорного тестирования, магнитно-резонансной, позитронно-эмиссионной томографии и современных лабораторных анализов крови и ликвора в обследовании больных рассеянным склерозом способствует улучшению качества ранней диагностики некоторых патогенетических особенностей данного заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

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

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

Внедрение результатов работы в практику

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

Личное участие автора в получении результатов

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

Объем и структура диссертации

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о патогенезе рассеянного склероза

Рассеянный склероз – это клинически и патоморфологически полиморфное хроническое аутоиммунное заболевание нервной системы, протекающее преимущественно с поражением белого вещества головного и спинного мозга, сопровождающееся образованием очагов воспаления, демиелинизации и дегенерации. Общепринятым на текущий момент является представление, согласно которому ведущим в патогенезе РС является аутоиммунный процесс, где существенная роль отведена Т-клеточному фактору (Столяров И.Д. и др. 2011). Триггерное влияние на развитие РС могут оказывать многие факторы: неблагоприятные условия внешней среды, различные инфекционные агенты и индивидуальная иммуногенетическая предрасположенность (Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2011; Столяров И.Д. и др., 2016).

По данным В.И. Головкина (2014), существует несколько факторов патогенеза, разворачивающих ту или иную клиническую картину заболевания: инфекционно-аллергический, эндокринозависимый, вирус诱导ированный, гиперлипидемический, иммунодефицитный и атопический.

В качестве инфекционных факторов при возникновении РС, по мнению ряда авторов, лидирующее значение могут иметь различные персистирующие инфекции, такие как вирус Эпштейна-Барр, вирусы простого герпеса, герпеса 6 типа, цитомегаловирус, хламидиоз и др. в различных сочетаниях (Скрипченко Н.В. и др., 2012; Лобзин Ю.В. и др., 2013; Ascherio A., Munger K.L., 2007; Farrell R.A. et al., 2009; Levin L.I. et al., 2010).

Процессам персистирования может способствовать ослабленный генетический контроль иммунного ответа. Механизмы дисбаланса кооперативного взаимодействия иммуноцитов при персистентных вирусных инфекциях сопряжены с поляризацией иммунного ответа в направлении Т-хелперов 1 типа (Наследникова И.О., 2005; Lovett-Racke A.E., Yang Y., Racke M.K. 2010; Lassmann H., van Horssen J., 2011).

Согласно современным представлениям, начальным этапом иммунопатогенеза РС является двойная экспрессия Т-лимфоцитов к эндо- и экзоантigenам, что возможно благодаря молекулярной мимикрии некоторых пептидов и приводит к образованию трехмолекулярного комплекса «антigen – Т-клеточный receptor для этого антигена – HLA-рецептор». Во взаимодействии Т-лимфоцитов с молекулами ко-стимуляции участвуют реакции про- и противовоспалительного характера: Th1+Il1, 2, IFNg, ФНО-а и Th2+IL-10, 4, 5.

На втором этапе, после взаимодействия с молекулами адгезии (ICAM, VCAM, РЕСАМ) эндотелиоциты позволяют Т-лимфоцитам пénétrировать в мозг, а активированные астроциты, секретируя матричные металлопротеазы (ММП-7 и ММП-9), способствуют протеолизу белков сосудистой стенки, повреждению миelinобразующих олигодендроцитов и самого миэлина. Эти астроциты первыми из глиоцитов изменяются, превращаясь в тучные астроциты с макрофагальной функцией и в волокнистые астроциты, которые образуют очаговый волокнистоклеточный глиоз.

На третьем этапе иммунопатогенеза РС Th1 секретируют провоспалительные цитокины (IFNg, ФНО-а), которые активируют макрофаги. Вследствие фагоцитоза таких антигенных детерминант как миelinолигодендроцитарный гликопротеин (МОГ), основной белок миэлина (ОБМ) и протеолипидный протеин происходит демиелинизация рыхлого (мозжечок, перивентрикулярная область, тонкие мозговые оболочки) и плотного (ствол, спинной мозг, толстые мозговые оболочки) миэлина. ФНО-а имеет также и проапоптотический эффект. Первым в процессе демиелинизации под действием кислых протеаз воспаления из миэлина извлекается ОБМ. В зависимости от длительности иммунопатологического процесса могут преобладать инфекционные и/или токсические паттерны демиелинизации, выводя на первый план при последующей хронизации процесса аутоиммунные механизмы (Головкин В.И., 2014; Lassmann H., Brück W., Lucchinetti C.F., 2007; Dendrou C.A., Fugger L., Friese M.A., 2015; Grigoriadis N., van Pesch V., 2015).

Автоиммунный процесс на начальном этапе характеризуется наличием антител к 4-8 фрагментам ОБМ и МОГ, но со временем антитела образуются к мимикрирующим эпитопам, кристаллину, нейрофиламентам, протеасомным белкам, ферментам, формируя феномен размазанного эпитопа (epitope spreading), выводя процесс за рамки демиелинизации (Левитан М., Бочарова М., Кургузов В.И. др., 2012; Lunemann J.D. et al., 2008).

Обнаружение в 2012 году у больных РС антител к калиевым каналам Kir4.1, экспрессируемым олигодендроцитами, и дальнейшие исследования в этом направлении по-новому проливают свет на патогенез, происхождение клинической полиморфности РС и открывают возможности для ранней диагностики (Butt A.M., Kalsi A., 2006; Srivastava R. et al., 2012; Biberacher V. et al., 2014). Основная функция Kir4.1 состоит в установлении высокой калиевой (K^+) селективности мембраны клеток глии и строго негативного мембранных потенциала покоя, что характерно для физиологии глиальных клеток. R. Srivastava сообщает об обнаружении антител к Kir4.1 у 46,9 % обследованных лиц с РС, у 0,9 % лиц с другими неврологическими заболеваниями и об отсутствии этих антител у 100 % здоровых доноров. Анти- Kir4.1 антитела также определялись в ЦСЖ у 19 из 30 пациентов с РС. Эти результаты позволяют предположить, что РС-специфичные анти-Kir4.1 сывороточные IgG распознают антиген-мишень в ЦНС и вызывают структурные повреждения клеток глии, изменяют экспрессию глиального фибриллярного кислого протеина астроцитами, возможно, через активацию комплемента в местах экспрессии Kir4.1. Kir4.1-специфические антитела могут также индуцировать антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, нарушать функционирование канала, регулируемого Kir4.1, в результате чего происходит нарушение буферизации калия и нейромедиаторов гомеостаза и, как следствие, повреждение тканей или нарушение ремиелинизации (Kucheryavykh Y.V. et al. 2007; Srivastava R. et al., 2012). Согласно данным V. Biberacher et al. (2014), Kir4.1-специфичные антитела присутствуют в плазме больных РС задолго до начала первого симптома заболевания.

Оксидантный стресс также играет существенную роль в патогенезе РС. Активные формы кислорода, которые приводят к оксидативному стрессу, и в избытке вырабатываются, главным образом, макрофагоцитами были признаны медиаторами демиелинизации и аксонального повреждения как при РС, так и при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите у животных. Активные формы кислорода приводят к повреждению основных компонентов клетки, таких как липиды, белки и нуклеиновые кислоты, что ведёт за собой гибель клетки от некроза и апоптоза. Ослабленная защитная антиоксидантная система клеток в ЦНС при РС и их уязвимость перед действием активных форм кислорода могут увеличивать повреждение (Луцкий М.А., Земсков А.М., Разинкин К.А., 2014; Tasseta I., et al., 2012; Gironi M. et al., 2014). Нарушение прооксидантно-антиоксидантного равновесия, присущее независимо от формы и стадии РС, свидетельствует о непрерывности течения патологического процесса (Кротенко Н.В., Алифирова В.М., Иванова С.А., 2008).

Окислительный стресс, в свою очередь, также ингибирует работу калиевых каналов (Wu Y., 2013).

Кроме того, при РС происходит реорганизация мембранны демиелинированного аксона с увеличением плотности натриевых каналов. Это происходит в некоторых демиелинизованных областях, приобретающих таким образом способность поддерживать проведение потенциала действия (ПД) и вызывать гипервозбудимость этих участков (Waxman S.G. 2001). На аксолемме демиелинированного волокна появляются вольтаж-чувствительные кальциевые каналы, снижающие амплитуду и длительность ПД и замедляя проведение нервного импульса. В плазме крови у таких больных снижается содержание натрия и кальция, уменьшается ее осмолярность (Головкин В.И., 2014).

Таким образом, патогенез РС представлен следующими иммуноопосредованными и вирусиндукциями процессами: макрофагальная Т-клеточная демиелинизация; аутоантительная (миelinотоксическая) гуморальная демиелинизация с активацией комплемента; дистрофия (некроз) олигодендроцитов; апоптоз олигодендроглиоцитов; нарушение экспрессии

миelinовых белков; митохондриальная энцефалопатия. Это подтверждается результатами патоморфологического исследования очагов демиелинизации в спинном и головном мозге пациентов с РС, где показаны потеря миелина, разрушение олигодендроцитов и реактивный астроглиоз с относительной сохранностью аксонов или их агрессивным разрушением. (Томпсон А.Дж., Полман К., Холфельд Р., 2001; Головкин В.И., 2014; Бисага Г.Н. и др., 2015). Существенную роль в развитии тканевого и клеточного повреждения играет оксидативный стресс. Не исключено, что РС продемонстрирует свою принадлежность к растущей коллекции заболеваний, известных как «каналопатии» - заболевания, вызванные дисфункцией ионных каналов. Хотя ранний дебют каналопатий вызван, прежде всего, генетическими мутациями, приобретенные в более позднем возрасте часто имеют аутоиммунное происхождение (Клеопа К.А., 2011).

1.2 Клинико-неврологические особенности и типы течения рассеянного склероза

Являясь мультифакториальным и гетерогенным, РС оказывается и клинически многообразным заболеванием. Представление о клиническом фенотипе РС формируется на основании объективных данных и данных анамнеза. Поскольку течение болезни является динамическим процессом, подтип РС со временем может изменяться.

Наиболее часто РС дебютирует с таких неврологических симптомов как чувствительные (около 40 % случаев), двигательные (21 %), стволовые (16 %), мозжечковые (15 %), тазовые. Чувствительные расстройства, наиболее характерные для дебюта, в последующем в клинической картине заболевания встречаются до 80-90 % (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2003).

Первые, типичные для РС, клинические симптомы, имеющие характеристики воспалительной демиелинизации, но не удовлетворяющие критериям диссеминации во времени, в настоящее время обозначаются термином «клинически изолированный синдром» (КИС) (Miller D. et al., 2005).

В современной классификации КИС выделяются следующие его типы: 1) клинически монофокальный; по меньшей мере 1 асимптомный МРТ-очаг;

2) клинически мультифокальный; по меньшей мере 1 асимптомный МРТ-очаг; 3) клинически монофокальный; МРТ может быть без патологии; нет асимптомных МРТ-очагов; 4) клинически мультифокальный; МРТ может быть без патологии; нет асимптомных МРТ-очагов; 5) нет клинических проявлений, предполагающих демиелинизирующее заболевание, но есть наводящие МРТ-данные (Miller D.H. et al., 2008).

По типу течения РС выделяют доброкачественную (5-10 %), злокачественную (до 5 %), ремиттирующе-рецидивирующую (PPPC, 50-70 %), вторично прогрессирующую (ВПРС) как продолжение ремиттирующего течения, прогредиентно-ремиттирующую (РПРС, менее 10 %), первично прогрессирующую (ППРС, 5-10 %) формы (Головкин В.И., 2014; Lassmann H., van Horssen J., Mahad D., 2012; Lublin F.D. et al., 2014).

В то время как некоторые исследователи относят ППРС к невоспалительной или мало воспалительной патологической форме РС (Lassmann H., van Horssen J., Mahad D. et al., 2012), многочисленные клинические, визуализационные и генетические данные свидетельствуют о том, что ППРС является частью спектра прогрессивных фенотипов РС и что любые различия относительны, а не абсолютны, поскольку скорость прогрессирования при ППРС и ВПРС существенно не отличаются (Confavreux C., Vukusic S., 2006; Lassmann H., Brück W., Lucchinetti C.F., 2007; Okuda D.T. et al., 2011).

По данным В.И. Головкина (2014), клинические проявления РС патогенетически детерминированы. Так, дебют РС в период онтогенетических кризисов объясняется эндокринозависимыми процессами и провляется первично-прогредиентным течением. При инфекционно-аллергическом процессе, лежащем в основе РС, заболевание протекает в виде ремиттирующего «полиэтиологичного» энцефаломиелита, начинающегося после воспалительных или инфекционных заболеваний и сопровождающегося соответствующей соматической патологией. Переход PPPC во вторичное прогрессирование является следствием включения иммунодефицитного фактора патогенеза, который встречается в 10 % случаев. У таких больных возможна клиническая ассоциация с волчанкой, ихтиозом,

псориазом, миастенией. Вирус诱导ированный патогенетический вариант РС (10-15 %), часто связанный со сниженной продукцией альфа-интерферона, встречается, как правило, у молодых больных и протекает как быстро прогрессирующий лейкоэнцефаломиелит. По мнению Грибачевой И.А. (2002) случаи рассеянного склероза, где провоцирующим фактором выступал тот или иной инфекционный агент, могут протекать наиболее тяжело.

Большое внимание в настоящее время уделяется разным вариантам клинического симптомокомплекса РС и их прогностическому значению. По данным литературы, ранний (до 40 лет), особенноmonoочаговый, дебют, начало заболевания с оптического неврита или чувствительных расстройств, длительная ремиссия после начала заболевания и мягкое течение в первые 5 лет заболевания и принадлежность к женскому полу имеют прогностически благоприятное значение. И, напротив, поздний, многоочаговый дебют в виде мозжечковой, стволовой, асимметричной пирамидной симптоматики или тазовых нарушений, два или более обострения в первый год болезни и активное течение в течение первых пяти лет, мужской пол, как правило, прогностически неблагоприятны (Vukusic S., Confavreux C. 2007; Kis B. et al., 2008; Hutchinson M. 2009; Lublin F.D., Reingold S.C. 2013).

Поскольку при РС происходит разрушение как белого, так и серого вещества головного мозга, у больных РС могут отмечаться также эпилептические припадки. По данным популяционного исследования «случай-контроль», проведенного в Великобритании на основании данных, полученных в период с 1963 по 1998 г.г. о 3 913 больных РС и 18 790 больных эпилепсией из базы данных оксфордского исследования «случай-контроль», а также 85 772 больных РС и 520 203 больных эпилепсией из других баз данных, существующих в Великобритании, было установлено, что относительные риски возникновения эпиприпадков выше в группе пациентов с предшествующим развитием РС, по сравнению с группой, в которой эпилептический припадок развивался прежде дебюта РС. При развитии РС риск повышался в 3-4 раза, являясь самым высоким у самых молодых пациентов (Allen A.N., Seminog O.O., Goldacre M.J. 2013).

По данным менее крупных исследований, судорожные припадки в клинической картине РС встречаются у 0,89 % - 17 % больных, а исследования детских когорт РС описывают возникновение судорог у 4,5%-33% (Nyquist P.A., Cascino G.D., Rodriguez M., 2001; Gusev E. et al., 2002; Ozakbas S. et al., 2003; Shiraishi K. et al., 2005; Ganguly G. et al., 2006). При этом, частота эпилептических припадков в общей популяции колеблется в пределах 0,5 – 3,0 % (Allen A., Seminog O., Goldacre M., 2013). Описывается, что эпиприпадки могут быть как ранним, презентирующим симптомом РС, так и появляться после развития более типичных для данного демиелинизирующего заболевания проявлений (Catenoid H. et al., 2011; Etemadifar M., Abtahi S.H., Tabrizi N. 2012; Shaygannejad V. et al., 2013). Большинство авторов склоняется к тому, что припадки более характерны для больных с началом РС в возрасте до 16 лет и являются свидетельством активности болезни, то есть новых повреждений головного мозга, а, если пациент получает один из мощных иммунодепрессантов, возникает необходимость исключения инфекционного заболевания, например, герпетического энцефалита. В случае лечения натализумабом эпиприпадок может быть первым проявлением прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (Sokic D.V. et al., 2001; Poser C.M., Brinar V.V., 2003; Striano P. et al., 2003; Brendan J. Kelley, Rodriguez M., 2009; Calabrese M. et al., 2012; Cheng M.Y. et al., 2012; Nakano H., Tanaka M., Kinoshita M. 2013; Zare M. et al., 2013).

Что касается характерного для эпилептических припадков фонового типа течения РС, то Etemadifar M., Abtahi S.H., Tabrizi N. (2012) отмечают, что появление эпиприпадков наблюдалось только при ремитирующе-рецидивирующем типе течения, и не было отмечено при ВПРС. Наличие припадков в их исследовании также не коррелировало с тяжестью РС при раннем дебюте. Striano P. et al. (2003) и Calabrese M. et al. (2012) утверждают, что эпилептические припадки развиваются чаще при поздних стадиях заболевания.

Сложные парциальные припадки в исследовании Shaygannejad V. et al. (2013) отмечались у 13,8 %, и простые парциальные – у 5,9 %. Не было установлено, являются ли генерализованные приступы первичными или

вторичными. Эпилептического статуса не было ни у одного из пациентов. В исследовании Sokic D.V. et al. (2001) и Striano P. et al. (2003) напротив, преобладали парциальные приступы со вторичной генерализацией, а Nyquist P.A., Cascino G.D., Rodriguez M. (2001) отмечают, что 35,3 % пациентов пережили только 1 судорожный эпизод и фокальный моторный статус, а так называемая *epilepsia partialis continua* была отмечена в 5,9 % и выступала в сочетании с когнитивным дефицитом.

Таким образом, эпилептические припадки в клинической картине РС занимают существенное место, встречаясь до 27,4 % у взрослых и до 33 % у детей, наиболее часто - в дебюте заболевания, коррелируя с типом течения, клиническими проявлениями и активностью заболевания, а в некоторых случаях являясь единственным симптомом дебюта РС или его обострения. При этом, отношение к эпиприпадкам как к первому и единственному симптуу РС не является общепризнанным.

1.3 Электрофизиологические методы в диагностике рассеянного склероза

Как сказано выше, диагностика РС осуществляется с помощью совокупности клинических критериев и параклинических тестов. Наличие клинически не проявляющихся обострений, необходимость повторного динамического наблюдения с применением специальных контрастирующих методик МРТ, а также отсутствие изменений на МРТ головного мозга у примерно 5% больных затрудняют процесс диагностики РС. Гипердиагностика РС при наличии у пациента симптомов, обусловленных не РС, наблюдается у 5-12 % больных. Гиподиагностика, связанная с первоначальным отсутствием критериев достоверного РС, наблюдается в 5%-58% случаев, причем особенно часто – при наличии неспецифических сенсорных симптомов (Lycklama a Nijeholt G.L. et al., 1997; Gasperini C. 2001; Levin N., Mor M., Ben-Hur T. 2003; Khorvash F. et al., 2013).

Электрофизиологические методы диагностики, такие как мультимодальные вызванные потенциалы (ВП) головного мозга, количественное сенсорное тестирование и электроэнцефалография (ЭЭГ) призваны дополнить клинические

данные с целью выявления очагового повреждения ЦНС на ранних этапах развития заболевания.

1.3.1 Исследование вызванных потенциалов и количественное сенсорное тестирование

Электрические реакции мозга, связанные с внешними стимулами, впервые обнаружили и описали в 1875 г. В.Я. Данилевский и R. Caton, а интерес клиницистов к изучению этих реакций у больных РС появился только после введения Холидеем в 1972 году объективной методики анализа состояния систем афферентации, а именно, записи ВП (Caton R., 1875; Halliday A.M. et al., 1972). Объектом исследования ВП является афферентное возбуждение, возникающее при раздражении рецепторов или нервов, проходящее по волокнам различного калибра, переключающееся и дивергирующее на синаптических системах спинного мозга, специфических и неспецифических ядрах ствола и подкорковых ганглиев, проецирующееся широко на конвекситальную и медиобазальную кору. В конфигурации ВП отражается вклад каждого из этих уровней. Сущность метода состоит в выделении пассивных электрических реакций на афферентные стимулы (зрительные, слуховые, соматосенсорные – ЗВП, СВП и ССВП соответственно). Многократное суммирование записей ЭЭГ позволяет регистрировать кривую, характеризующую прохождение нервного импульса по данным структурам. Вызванные потенциалы помогают выявить нарушение проведения импульса по соответствующей проводящей системе. Данная методика широко применяется в клинической практике, в том числе в диагностике РС (Atilla H., Tekeli O., Ornek K., 2006; Yazdchi Marandi M. et al., 2006; Trip S.A. et al., 2006; Hyun S.J. et al., 2009; Thurtell M.J. et al., 2009; Polman C. et al., 2011; Frohman A.R. et al., 2012; Sato D. et al., 2012; Margaritella N. Et al., 2012; Gundogan F.C. et al., 2013; Marcus J.F., Waubant E.L., 2013; Grecescu M., 2014; Hardmeier M. et al., 2014; Lublin F.D. et al., 2014; Mallik S. et al., 2014; Passmore S.R., Murphy B., Lee T.D., 2014; Schinzel J. et al., 2014; Balcer L.J. et al., 2015; Weisfeld-Adams D.J. et al., 2015).

Исследуя ВП, принято анализировать латентность пиков кривой ВП, их амплитуду и величину межпиковых интервалов. Патологическими изменениями

ВП у больных РС, как правило, является выпадение одного или нескольких компонентов или удлинение абсолютной и межпикововой латентности, что соответствует блоку проведения по данному нейрону или замедлению проведения соответственно. Также, возможно снижение амплитуд пиков.

При КИС, по данным Rot U., Mesec A. (2006) изменения ЗВП, независимо от наличия клинических признаков оптического неврита, отмечаются у 30 % больных. А при КДРС – у > 50% больных, не имеющих анамнестических или клинических свидетельств поражения зрительного нерва (Bradley W.G. et al., 2008). По данным Yazdchi Marandi M. et al. (2006), у больных с вероятным РС изменения ЗВП обнаруживают в 50%, СВП ствола – в 20%, и ССВП – в 70%. При достоверном РС изменения ЗВП отмечаются в 80%, СПВ ствола – в 50%, ССВП – в 70%.

Зрительные вызванные потенциалы регистрируются с помощью шахматного паттерна. Регистрируемый с затылочной области биоэлектрический ответ через 100 мс после подачи стимула обозначается как позитивный пик Р100. Негативные пики обозначаются буквой Н.

Для записи ССВП применяется электрическая стимуляция срединного или малоберцового нервов. Целесообразность исследования ССВП обусловлена большой протяженностью соматосенсорных путей в ЦНС, что повышает диагностическую значимость данного исследования для обнаружения очагов демиелинизации на всем протяжении от периферии до коры. Выпадение наиболее ранних компонентов ССВП соответствует нарушению проведения по группе наиболее миелинизированных волокон, в первую очередь страдающих при РС. Leocani L et al. (2006) была отмечена корреляция изменений ССПВ с клиническими проявлениями вовлеченности в патологический процесс соответствующих проводящих путей. Анализ нарушений чувствительности и роли ССВП и моторных вызванных потенциалов в прогнозировании развития и течения РС у пациентов с КИС в виде оптического неврита в исследовании Simó M. et al. (2008) показал, что патологическое значение ВП у пациентов с первым эпизодом оптического неврита может быть расценено как прогностический

фактор для раннего клинического перехода к РС и является более чувствительным, чем МРТ.

Слуховые ВП (СВП) также коррелируют с клиническими данными и данными инструментальных методик. Регистрируются СВП со скальпа в ответ на аудио щелчки в наушниках. Характерными для РС изменениями являются увеличение латентностей между I и V волной, снижение амплитуды или исчезновение последней волны, уменьшение соотношения между V и I волнами. В исследовании Burina A. et al. (2008) анализ взаимосвязи между нарушением равновесия, частотой патологических изменений СВП, изменениями на МРТ головного мозга и оценка корреляции данных явлений с выраженностью неврологических нарушений по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale = EDSS) показал, что измененные СВП характерны для 95 % обследованных пациентов: как с головокружением (96,5 %), так и без головокружения (93,5 %). Чаще всего, отклонения в показателях СВП заключались в удлинении межпиковового интервала III-V (78,5 %) и в изменениях характеристик V и IV пиков. При этом, изменения ствола головного мозга при МРТ были характерны для обеих групп пациентов: как с нормальными, так и с измененными показателями СВП.

Значительно больше информации можно получить при исследовании ВП одновременно нескольких модальностей, поскольку наличие изменений сразу по трем видам ВП (ЗВП, СВП, ССВП) у пациентов с КИС помогает выявить высокий риск нарастания балла по шкале инвалидизации EDSS, независимо от картины МРТ, данных гематологического и ликворологического исследований (Pelayo R. et al., 2006). Оценка прогностического значения мультимодальных ВП, проведенная Mesaros S. et al. (2003), Leocani L. et al. (2006), Jung P. et al. (2008) также выявила корреляцию нарушений ВП с изменениями балла EDSS, что на ранних стадиях РС помогает прогнозировать нарастание инвалидизации. Показано, что степень выраженности изменений всех ВП, когда значения ВП выше, чем значение медианы, связана с более высоким риском прогрессирования до степени нетрудоспособности (72,5 %), чем у пациентов с исходно более

низкими значениями (36,3 %). Тенденция к лучшему прогнозированию течения заболевания с помощью ВП была выявлена у пациентов с отсутствием олигоклональных полос IgG в ликворе.

Поскольку неспецифичность чувствительных расстройств в дебюте РС может приводить к гиподиагностике заболевания (Khorvash F. et al., 2013), их нейрофизиологическое подтверждение и количественная оценка представляются актуальными. Первые попытки количественной оценки чувствительности были предприняты Antia N.H. et al. в 1975 году у больных лепрой при комплексном изучении состояния чувствительных ветвей лучевого нерва, иннервирующих указательный палец. В последующие годы ученые использовали метод для оценки состояния чувствительности при различных невропатиях: компрессионно-ишемические, посттравматические, токсические, дисметаболические (Weintrob N. et al., 2007; Krishnan A.V. et al., 2008; Eisenberg E. et al., 2010; Pavlaković G., Petzke F. 2010; Genebriera J. et al., 2012; Grosen K. et al., 2013; Hubscher M. et al., 2013; Tucker M., 2013; Valencia C. et al., 2013; Werner M.U. et al., 2013; Cruz-Almeida Y., Fillingim R.B., 2014; Misery L., 2014; Themistocleous A.C. et al., 2014; Velayudhan A. et al., 2014; Washington State Department of Labor and Industries, 2014; Ziegler D. et al., 2014).

С помощью КСТ возможна неинвазивная неспецифическая оценка функции периферических нервов, а также афферентных систем центральной нервной системы. Лёгкое прикосновение и исследование вибрации оценивают функцию толстых хорошо миелинизированных А-альфа (А α) и А-бета (А β) чувствительных волокон, тогда как безболезненные холодовые стимулы проводятся по А-дельта (А δ) тонким немиелинизированным волокнам, а тепловые стимулы и болевые стимулы проводятся С-волокнами (Hansson P., Backonja M., Bouhassira D., 2007; Cruccu G. et al., 2010). Ноцицептивная модальность, оценка болевых порогов для тепла и холода выполняются для документирования температурной гипералгезии и гипестезии. Афферентные пути спинного мозга при КСТ оцениваются полностью, что имеет относительную ценность в локализации поражения (Maarbjerg S. et al., 2014; Katz N.P., Paillard F.C., Edwards R.R., 2015).

Установлено, что КСТ точно коррелирует с данными электронейромиографии (ЭНМГ), а также с симптомами при диабетической невропатии, являясь при этом более чувствительным методом (Weintrob N. et al., 2007; Jimenez-Cohl P., 2012; Tucker M.E., 2013; Ziegler D. et al., 2014). Для КСТ определены нормативные значения и показана корректная воспроизводимость теста. Некоторые исследования имеют опубликованные референсные значения для вибрационных порогов, порогов холодовой чувствительности и порогов тепловой чувствительности. В нормативных данных учтены возраст, пол пациента и точка стимуляции (Rolke R. et al., 2006, 2006a; Magerl W. et al., 2010; Mücke M. et al., 2014).

Количественная оценка вибрационной и температурной чувствительности у больных РС впервые была произведена на указательном пальце и большом пальце стопы Merchut M.P. et al. в 1993 году. У 75 % обследованных были выявлены измененные пороги температурной и вибрационной чувствительности, что более отчетливо проявлялось на большом пальце стопы (48 % - вибрационная чувствительность и 17 % - температурная). При оценке ССВП у 10 из этих пациентов, у 8 (80 %) были получены измененные характеристики со срединного нерва и у 9 (90 %) – с большеберцового. Результаты КСТ коррелировали с клиническими данными и ССВП, однако достоверность полученных результатов требовала уточнения.

В 1996 году C. Hansen et al., воспользовавшись методикой порогов и границ Marstock (Fruhstorfer J.L.U., Schmidt W.C., 1976), исследовали парадоксальное чувство тепла при охлаждении кожи у 16 пациентов с вероятным или достоверным РС, у 6 пациентов с возможным, но неподтвержденным РС и у 34 здоровых испытуемых. У 63 % пациентов при охлаждении кожи возникало парадоксальное чувство тепла, что подтверждало модель интегрированности механизмов термочувствительности в большей степени в проводники таламо-кортикального, нежели спинального уровня.

Комплексное исследование с применением КСТ для оценки температурной и вибрационной чувствительности в сопоставлении с данными ССВП у 19 больных

РС было проведено Leocani L. et al. (2003). В ходе количественного термотестирования по методике Heijenbrock et al. (Meh D., Denislic M., 2000) У 27 % больных, не имеющих изменений вибрационной чувствительности по КСТ, клинические данные коррелировали с изменениями при ВП. У 35 % обследованных клиническое исследование температурной чувствительности при сопоставлении с данными КСТ продемонстрировало ложно отрицательные результаты. Статистически достоверной оказалась корреляция между уровнем патологических данных при исследовании ВП и при клиническом исследовании вибрационной, также как между данными ВП и количественной оценкой вибрационной чувствительности.

У больных РС с центральной нейропатической болью при помощи КСТ выявлялись снижение порога болевой чувствительности, холодовая аллодиния и патологическая времененная суммация. Было установлено, что боль при РС является центральной у более чем половины (59%) пациентов и коррелирует с наличием механической или термической гипералгезии (Svendsen K.B. et al., 2005).

В других исследованиях также было описано изменение порогов температурной чувствительности у больных РС, в частности температурная гиперестезия, подтвержденная на модели экспериментального энцефаломиелита (ЭЭМ) у крыс и мышей (Heijenbrok M.W. et al. 1992; Morin C. et al., 2002; Aicher S.A. et al., 2004; Osterberg A., Boivie J., Thuomas K.A., 2005; Flensner G. et al., 2011; Iannitti T., Kerr B.J., Taylor B.K., 2014).

Кроме того, данные КСТ позволили доказать влияние соматосенсорного поражения в виде сочетания проприоцептивных и пирамидных нарушений на снижение скорости ходьбы (Thoumie P., Mevellec E., 2002).

Исследователи Brown L.N. и Metz L.M. (2005) установили повышение тактильных временных порогов у пациентов, находящихся в обострении РС, что предоставляет возможности мониторирования течения РС. Позже (2006) Brown L.N. et al. установили, что измерение временных чувствительных порогов при РС является перспективным и точным, так как имеет отличную тест-ретест

надежность ($p=0,93$). Разница между значениями порогов, превышающая 19 мс, была определена как наиболее удачная для демонстрации реальных изменений.

В 2007 году Gruenwald I. et al. впервые использовали методику КСТ с целью диагностики сексуальной дисфункции у женщин, больных РС, имеющей место у 45-74 % пациентов. Это было первое исследование, в котором КСТ оценивало патологическое функционирование нейронов женских гениталий. Полученные данные свидетельствовали о важности вибрационной чувствительности клитора в диагностике сексуальной дисфункции у больных РС, а также подтверждали значимость работы мозжечка в сексуальной функции.

Таким образом, исследование ВП и КСТ, в дополнение к клиническим данным, позволяет выявить наличие субклинического очагового повреждения ЦНС, что необходимо для своевременной диагностики РС, а также улучшает мониторирование и прогнозирование течения РС.

1.3.2 Электроэнцефалография

Большинство отечественных исследований свидетельствуют о том, что ЭЭГ при РС демонстрирует диффузные, неспецифические изменения биоэлектрической активности (БЭА) коры головного мозга (Русинов В.С. 1987; Жирмунская Е. А., Лосев В. С. 1980, 1984). У больных РС описываются неустойчивый основной ритм, снижение альфа-ритма, преобладание низковольтажной ЭЭГ и корреляция изменений с активностью РС, в основном, у больных со стволовыми очагами демиелинизации (Короткиева Н.Г., Омельченко В.П., 2009). По данным Гусева Е.И. (1995) патологические изменения БЭА коры головного мозга отмечаются у большинства больных (81 %).

При этом, Двойников Н.Д. (1968) указывает на зависимость выраженности изменений от длительности, степени тяжести, фазы течения РС и локализации основного патологического очага, также указывая на наиболее выраженные изменения БЭА коры у пациентов с очаговыми изменениями ствола головного мозга и мозжечка.

Данные Гусева Е.И. (1995) свидетельствуют об отсутствии четкой зависимости между степенью нарушения БЭА коры головного мозга и тяжестью

клинической картины РС. Однако, обнаруживалась связь изменений БЭА с прогредиентным течением РС. Также, при обострении РС наблюдались умеренные диффузные изменения ЭЭГ в виде десинхронизации фоновой активности, а пароксизмальная активность чаще всего встречалась при мозжечковых формах заболевания наряду с гиперсинхронизацией альфа-ритма, выраженными билатерально-синхронными тетта- и дельта-волнами высокой амплитуды.

Нормальная картина ЭЭГ была получена Faggi L. и др. у 29,8% больных РС, а у 18,2% данные ЭЭГ показали пограничные изменения и у 52 % пациентов была обнаружена патология. Отмечалась корреляция с обострением заболевания, фиксировались клинически не проявлявшиеся комплексы спайк-волна (Faggi L., Rosi V., Piccolo G. 1978).

По данным Хондкариана А.О., Завалишина И. А., Невской О. М. (1987) у пациентов с РС при тяжелом течении заболевания наблюдались незначительные и умеренные изменения на ЭЭГ, сочетаясь с преобладающими, иногда грубыми, двигательными нарушениями. У менее тяжелых больных, у которых реже отмечались двигательные нарушения и часто наблюдалась мышечная гипотония, регистрировались выраженные нарушения БЭА коры головного мозга (тета- и дельта-волны высокой амплитуды, острые волны и пики), повышение реакций на световое раздражение. Кроме того, была выявлена прямая зависимость между степенью инвалидизации пациента и индексом бета-активности, что было расценено как результат поражения корковых структур в результате заболевания.

При сравнении данных МРТ и ЭЭГ в исследовании Brau H., Baum K., Scorer W. (1986) было установлено, что при грубых структурных повреждениях изменения на ЭЭГ отмечаются только у 32,5 % больных и пограничные изменения – у 27,5 %. Корреляция между топикой поражения по данным МРТ и ЭЭГ отсутствовала. Достоверно чаще патологическая ЭЭГ регистрировалась при поверхностном расположении очагов.

Жулев Н.М. и др. (1999) отмечают, что источники "быстрой" и "медленной" БЭА коры головного мозга располагались однообразно, были симметричны,

рассеяны на топограмме, чаще имели базальное происхождение и не образовывали компактных очагов, что совпадало с типичной морфологической картиной поражения головного мозга при РС.

Головкин В.И. (2014) описывает медленноволновую активность у больных с вирусиндуцированным РС, протекающим как быстро прогрессирующий лейкоэнцефалит или, в хроническом варианте, по типу менинго(арахно)энцефалита или панэнцефалита с дементным синдромом, тревожно-мнительными состояниями.

Современные зарубежные исследования, посвященные больным с РС и эпиприпадками, предоставляют не менее разнообразные данные. По данным Shaygannejad V., Ashtari F., Zare M. (2013) на ЭЭГ, выполненных в межприступный период, у 84,6 % больных РС присутствовал аномальный паттерн ЭЭГ: в равной степени были представлены фокальные эпилептические разряды или фокальное замедление, генерализованные разряды и общее замедление активности. А по данным Nyquist P.A., Cascino G.D., Rodriguez M. (2001) диффузное или локальное неспецифическое замедление отмечено у 44,2 %, одно- или двухсторонние фрonto-темпоральные спайки – у 20,9 %, генерализованная атипичная пик-волна или многоочаговая независимая эпилептиформная активность – у 14,0 %. У 25,6 % регистрировалась нормальная ЭЭГ.

Исследование Calabrese M. et al. (2012) у 71,9 % обследованных обнаруживало фокальные изменения: медленноволновую активность (21,2%), фокальные спайки (46,9%), фокальные медленные волны (40,7%). У 28,1 % ЭЭГ не имела патологических изменений.

В исследовании Catenoix H. et al. (2011) ЭЭГ, выполненная в период между эпиприпадками была нормальной у 37 %, и у 63% - патологические изменения: медленноволновая активность (25%), фокальные пики (34%), фокальное замедление (60%) и эпилептиформная активность (2 пациента).

В небольших исследованиях Sokic D.V. et al. (2001) - у 11 из 20, Nakano H. et al. (2013) - у 5 из 8, и Cheng M.Y. et al. (2012) - у 1 из 8 пациентов с эпиприпадками и РС были выявлены патологические изменения при ЭЭГ.

По мнению подавляющего большинства исследователей, изменения на ЭЭГ, либо эпиприпадки, встречались у больных с корковыми или субкортикальными структурными изменениями значительно чаще (Sokic D.V. et al., 2001; Calabrese M. et al., 2012; Etemadifar M. et al., 2012; Nakano H. et al., 2013; Shaygannejad V. et al., 2013; Zare M. et al., 2013).

Таким образом, наличие изменений на ЭЭГ у больных РС встречается до 85 %, но их характер, связь с клиническими проявлениями, тяжестью и фазой заболевания требуют уточнения, поскольку литературные данные в некоторых случаях предоставляют неоднозначные результаты.

1.4 Магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография в диагностике рассеянного склероза

Отсутствие в начале заболевания или при ГПРС признаков диссеминации во времени или пространстве затрудняет своевременную постановку диагноза. МРТ позволяет проводить динамический контроль изменений головного и спинного мозга и является одним из важнейших методов диагностики этого заболевания. На МРТ бляшки РС выглядят гиперинтенсивными на Т2-взвешенном изображении (ВИ) и изображениях, взвешенных по протонной плотности и темными и гипоинтенсивными – на Т1-ВИ. Хронические очаги РС обычно приводят к локальной лейкомалии и могут проявляться как гипоинтенсивные, обозначая утрату ткани. Свежие, остро возникшие очаги визуализируются на Т1-взвешенной МРТ с использованием гадолиния (Barkhof F. et al., 1997; Tintore M. et al., 2000; Bonhomme G.R. et al., 2009; Neema M. et al., 2009; Vanekova M. et al., 2009; Wattjes M.P. et al., 2009; White A. T. et al., 2009). FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery), режим с подавлением сигнала жидкости, является более информативным в отношении кортикальных бляшек или бляшек, расположенных вблизи желудочков. Также режим FLAIR помогает выявить особенности внутренней структуры бляшки, например, ее кольцевидную форму на ранних стадиях воспаления (Fazekas F. et al., 1999).

Метод МРТ для диагностики РС довольно чувствителен. Отмечено, что появление новых очагов при динамическом исследовании происходит в 5-10 раз чаще клинических обострений (Fieschi C. et al., 1995; Barkhof F. et al., 1997).

Очаговые изменения белого вещества при РС могут наблюдаться в любом участке ЦНС, в том числе супра- и инфратенториально, однако, более типичной локализацией является перивентрикулярное белое вещество, субкортикальная область, ствол мозга и мозжечок, мозолистое тело на границе с прозрачной перегородкой. Для РС характерны расположенные по ходу глубоких мозговых вен овощные очаги, ориентированные перпендикулярно желудочкам. В редких случаях могут появляться крупные, «псевдотуморозные» очаги. Спинальные очаги диагностируются у 90% больных, характеризуются четкой очерченностью, веретенообразной формой, располагаются эксцентрично, в пределах одного позвоночного сегмента. При отсутствии на МРТ бляшек в головном мозге (около 5 %) у большинства больных РС при МРТ выявляются спинальные очаги, в том числе при отсутствии спинальных симптомов (Томпсон А.Дж., Полман К., Холфельд Р, 2001). Кроме того, для РС характерна атрофия мозолистого тела и склероз гиппокампа (Головкин В.И., 2014).

В качестве раннего признака РС, а также критерия достоверного перехода КИС в КДРС в настоящее время упоминаются атрофические процессы в таламусе (Zivadinov R. et al., 2013).

В среднем, при КИС очаги демиелинизации выявляются в 50-70 % (Dalton C.M. et al., 2002). По другим данным, только у 6% первоначальные МРТ не выявляют отклонений от нормы, у 85 % больных с развившимся через 3 года клинически достоверным РС демонстрируют характерные признаки РС на МРТ, и при клинически достоверном РС типичные изменения на Т2-ВИ отмечаются у более чем 95 % больных (Thompson A.J., Polman C., Hohlfeld R., 1997).

Поскольку чувствительность МРТ выше, чем специфичность обнаруживаемых изменений, были разработаны диагностические МРТ-критерии, призванные облегчить своевременную постановку диагноза. Так, применив для 70 случаев КИС (в среднем через 28,3 месяца после события) критерии Paty,

требующие наличия 3 или 4 очагов (1 из них перивентрикулярный), Tintore M. et al. (2000) отметили 86 % чувствительность и 54 % специфичность метода, по сравнению с критериями Fazekas и Barkhof (Fazekas F. et al., 1988; Paty D.W. et al., 1988; Barkhof F. et al., 1997).

Критерии Fazekas (1988) продемонстрировали аналогичную чувствительность и специфичность. Согласно этим критериям, необходимо наличие 3 очагов, удовлетворяющим 2 из 3 характеристик: инфратенториальная локализация, перивентрикулярная локализация, размер более 6 мм. Критерии Barkhof F. (1997) требуют наличия 1 инфратенториального очага, 1 юкстакортикального очага, 3 перивентрикулярных очагов, и 1 очага, накапливающего гадолиний, либо наличия более 9 очагов на Т2-ВИ. Эти критерии продемонстрировали 73 % чувствительность и 73 % специфичность. Таким образом, большая жесткость критериев делает их более специфичными, но менее чувствительными.

На сегодняшний день официальными являются критерии, нередко позволяющие подтвердить диссеминацию во времени и пространстве и диагностировать заболевание после первой атаки (критерии МакДональда, 2010). Согласно этим критериям, диагноз РС может быть установлен на основании данных МРТ даже при отсутствии клинических симптомов РС, что получило название «радиологически изолированный синдром» (Polman C. et al., 2011).

Описаны корреляции картины МРТ и клинических вариантов РС. Типичный РПРС или ВПРС обычно характеризуются наличием гомогенных, многочисленных очагов небольшого или среднего размера. При ППРС очаги мелкие, немногочисленны и редко накапливают контраст. При прогрессирующих типах течения, особенно при ППРС, отмечается диффузное повышение сигнала от спинного мозга (Томпсон А.Дж., Полман К., Холфельд Р., 2001; Тотолян Н.А. и др., 2009; Трофимова Т.Н. и др., 2010; Neema M., Arora A., Healy B.C., 2009).

Преобладание кортикальных и субкортикальных очагов демиелинизации характерно для больных с РС и эпилептическими припадками (Sokic D.V. et al., 2001; Calabrese M. et al., 2012; Etemadifar M. et al., 2012; Nakano H. et al., 2013;

Shaygannejad V., et al., 2013; Zare M. et al., 2013). Также у этих пациентов описывается фокальная кортикалная атрофия (Sokic D.V. et al., 2001), сочетание фронтальной локализации бляшек с атрофией мозолистого тела и фронтальной коры, а также с высоким баллом EDSS (Moreau T. et al., 1998), выявляются псевдотуморозные очаги демиелинизации (Nakano H. et al., 2013). По данным В.И. Головкина (2014) диффузная демиелинизация с мелкими очагами в кортикальных и субкортикальных отделах характерна для вирусиндуцированного РС.

В настоящее время у больных РС также проводится позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). ПЭТ-сканер регистрирует пары гамма-лучей, излучаемых сверхкоротковивущими позитронно-эмиссионными радиоизотопами. Изотопы, применяемые в неврологии, включают инъекционный $^{15}\text{O} - \text{O}_2$ и аналог глюкозы - 2-дезокси-2-(18F)фтор-D-глюкоза (ФДГ). Выбор изотопа зависит от исследуемых области и неврологической функции. Благодаря ФДГ-ПЭТ при РС возможно изучение процессов нейровоспаления, аксональной дегенерации, нейрональной регенерации, количественной оценки демиелинизации. (Столяров И.Д. и др., 2016; Tai Y.F., Piccine P., 2004; Kumar S., Rajshekher G., Prabhakar S., 2005; Mishina M., 2008). Данный метод позволил выявить характерные для РС обширные участки мозговой дисфункции, охватывающие белое и серое вещество коры головного мозга (Kumar S., Rajshekher G., Prabhakar S., 2005). Показано, что гипометаболизм глюкозы во фронтальной коре коррелирует с длительностью РС, степенью поражения пирамидной и мозжечковой систем, а также с интеллектуальными нарушениями. Результаты ПЭТ предполагают связь РС-ассоциированной усталости с дисфункцией лобной коры и базальных ганглиев вследствие демиелинизации фронтального белого вещества (Бисага Г.Н., 2004). ПЭТ с кобальтом-55 может быть подходящим инструментом для оценки прогрессирования заболевания при рецидивирующем РС. При помощи специфических радиоактивных лигандов доступно также изучение роли каннабиноидной нейротрансмиттерной системы у больных РС. (Kiferle L., Politis M., Muraro P.A., Piccini P., 2011; Stankoff B., Freeman L., Aigrot M. et al., 2011).

В случае эпиприпадков в межприступный период эпилептогенные очаги показывают гипометаболизм ФДГ, что помогает локализовать эпилептогенный очаг в дополнение к ЭЭГ более эффективно, чем МРТ, что особенно важно при фармакорезистентной эпилепсии ФДГ-ПЭТ на сегодняшний день, по сравнению с МРТ, остается самым чувствительным, неинвазивным инструментом визуализации при височных эпилептических припадках (Kang K.W., Lee D.S., Cho J.H., et al., 2001; Casse R et al., 2002).

Таким образом, метод МРТ в постановке диагноза РС является одним из основных, наряду с данными клинической картины, обладая 50-94 % чувствительностью и относительной специфичностью. Данные ПЭТ позволяют дополнять информацию об изменениях вещества головного мозга, его метаболизма и функционирования как при РС, так и при эпилептических припадках, что особенно актуально у пациентов с сочетанием этих состояний.

1.5 Лабораторные методы в диагностике рассеянного склероза

Одним из важнейших лабораторных тестов в диагностике РС, согласно критериям МакДональда 2010 г. является определение олигоклонального иммуноглобулина IgG в СМЖ у пациентов, не имеющих клинических данных за диссеминацию демиелинизирующего процесса в пространстве. Положительный результат данного метода определяется в 72-91 % КИС и в 75-95 % при РС, что свидетельствует о хронизации иммунологического процесса в ЦНС (Freedman M.S., Thompson E.J., Deisenhammer F. et al., 2005; Polman C. et al., 2011). Кроме того, высоко чувствительным для диагностики РС является исследование СЛЦ- κ в СМЖ, хотя интракально при РС синтезируются иммуноглобулины как с СЛЦ- κ , так и СЛЦ- λ . Отмечено, что повышение значений СЛЦ- κ в ликворе наиболее характерно для больных с достоверным РС (93,7 %), особенно в фазе обострения (Бисага Г.Н., 2003). По мнению Назарова В.Д., Лапина С.В., Сурковой Е.А. и др. (2015) для оценки скорости перехода КИС в РС прогностическое значение имеет повышенное содержание в ликворе СЛЦ- λ , тогда как Villar L.M., Espino M., Costa-Frossard L. et al. (2012) наделяют подобным значением концентрацию в ликворе СЛЦ- κ .

Поскольку при саркоидозе, церебро-васкулярных болезнях, синдроме Гийена-Барре, воспалительных и инфекционных заболеваниях также может встречаться ОКИ, и при некоторых из них отмечается также сходная с РС картина МРТ, необходимо проводить соответствующие дифференциально-диагностические тесты, касающиеся возможных этиологических и патогенетических факторов, в том числе исследование крови методом иммунофлюоресценции на наличие антител и крови и ликвора на ДНК/РНК нейроинфекционных агентов, таких как вирусы герпеса, токсоплазма, микоплазма, уреаплазма, хламидии, клещевые инфекции, боррелиоз, краснуха. Кроме того, установлено, что развитие РС в 73,3 % происходит при наличии смешанной инфекции EBV и HHV 6, что повышает значимость указанных лабораторных тестов (Томпсон А.Дж., Полман К., Холфельд Р., 2001; Скрипченко Н. В., Иванова Г. П., Трофимова Т. Н., Команцев В. Н., 2012; Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Команцев В.Н., 2013).

Практически значимые методы лабораторной диагностики РС включают в себя также исследование субпопуляций лимфоцитов с обращением внимание на хелперно-супрессорный коэффициент (T4/T8), содержание фактора апоптоза (CD 95), наличие или отсутствие В-лимфоцитоза, дефицит натуральных киллеров (NK), предрасполагающий к частому развитию вирусных инфекций; антител в крови к основному белку миелина IgM, IgG; сенсибилизации лимфоцитов в крови к ОБМ в реакции бласттрансформации (РБТЛ) при постановке реакции с двумя дозами антигена; параметров цитокинового звена иммунитета с оценкой спонтанной продукции интерферона-гамма и/или фактора некроза опухолей альфа (ФНО-альфа), спонтанного и индуцированного содержания интерлейкина-10, модулирующего активность болезни благодаря антагонистическому эффекту в отношении патогенных Th1-цитокинов; индуцированной продукции интерферона альфа; сывороточного содержания нейротрофического фактора мозга - brain-derived neurotrophic factor BDNF, пониженного в крови при обострениях РС. Так, для контроля активности заболевания целесообразно оценивать содержание CD95, которое повышается у больных с признаками активности очагов на

контрастной МРТ. Повышение уровней ФНО-альфа и ИНФ-гамма в сыворотке наблюдается перед обострением РС, а также при наличии накапливающих контраст очагов на МРТ (Томпсон А.Дж., Полман К., Холфельд Р., 2001; Бисага Г.Н., 2004; Головкин В.И., 2014).

Таким образом, диагностика РС в настоящее время осуществляется на основании совокупности клинических данных и анамнеза заболевания, картины МРТ, лабораторных тестов и результатов нейрофизиологических исследований. При этом, проблема гиподиагностики заболевания на его ранних стадиях окончательно не решена, что препятствует своевременному назначению терапии и диктует необходимость дальнейших научных поисков.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных групп пациентов

На базе ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» за период с 2005 по 2015 год обследованы 197 больных, среди них 50 мужчин и 147 женщин, с различной степенью тяжести и активностью патологического процесса в возрасте от 18 до 66 лет (средний возраст $35,4 \pm 11,6$ лет) с достоверным (180 больных) или вероятным РС (17 больных). Впоследствии у всех 17 больных с вероятным РС диагноз был подтвержден как достоверный. Специальная выборка пациентов не проводилась. Распределение больных по возрасту и полу представлено в таблице 1.

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

Пол	Возраст (лет)					Всего (n (%))
	< 21	21-30	31-40	41-45	> 45	
Мужской	3	16	6	5	20	50 (100 %)
Женский	13	61	30	18	25	147 (100 %)
Итого:	16	77	36	23	45	197 (100 %)

Такие характеристики как возраст на момент обследования, возраст на момент дебюта РС, продолжительность заболевания, степень инвалидизации и скорость прогрессирования были оценены отдельно в группе мужчин и в группе женщин. Средний возраст женщин на момент обследования был меньше ($34,83 \pm 10,96$), по сравнению со средним возрастом обследованных мужчин ($37,16 \pm 13,47$), как и средний возраст на момент начала заболевания РС ($28,08 \pm 9,61$ у женщин и $32,14 \pm 11,81$ у мужчин). Минимальный возраст дебюта РС составил 15 лет, максимальный — 51 год (в среднем — $28,64 \pm 10,32$ года). Средняя продолжительность заболевания на момент обследования составила $6,32 \pm 7,58$ года. Среднее значение балла по шкале EDSS у женщин и мужчин было практически равным ($2,82 \pm 1,3$ и $2,8 \pm 1,26$ соответственно). Скорость прогрессирования заболевания у женщин составила $4,25 \pm 8,88$, и у мужчин — $2,97 \pm 5,76$. (Таблица 2).

Таблица 2. – Общая характеристика обследованных больных рассеянным склерозом

Признак	Пол		Всего
	Женщины	Мужчины	
Возраст (лет)	34,83±10,96 (16-59)	37,16±13,47 (16-66)	35,41±11,64 (16-66)
Возраст дебюта РС (лет)	28,08±9,61 (15-50)	32,14±11,81 (15-51)	28,64±10,32 (15-51)
Продолжительность заболевания (лет)	6,72±8,08 (0,04-40)	5,10±5,74 (0,08-19)	6,32±7,58 (0,08-40)
EDSS (балл)	2,82±1,3 (1-7)	2,8±1,26 (1,5-6)	2,81±1,29 (1-7)
Скорость прогрессирования	4,25±8,88 (0,06-62,5)	2,97±5,76 (0,12-25)	3,93±8,21 (0,06-62,5)

Все больные были разделены на четыре группы в зависимости от типа течения РС: пациенты с РПРС, РПРС, ВПРС, ППРС. Соотношение женщин и мужчин составило 2,9 : 1 (147 женщин и 50 мужчин). (Таблица 3)

Таблица 3. – Распределение больных по типам течения рассеянного склероза (n; %)

Тип течения	Женщины	Мужчины	Всего	Соотношение женщины/мужчины
РПРС	112 (76,19 %)	25 (72 %)	137 (69,54 %)	4,48
РПРС	12 (8,16 %)	7 (20 %)	19 (9,64%)	1,7
ВПРС	20 (13,61 %)	7 (4 %)	27 (13,71%)	2,9
ППРС	3 (2,04 %)	11 (4 %)	14 (7,11 %)	0,27
Всего	147	50	197	2,9

Все обследованные были разделены на три группы, в зависимости от степени инвалидизации: легкая, средняя и тяжелая. Большинство пациентов (82,74 %) имели легкую степень инвалидизации — от 1 до 3,5 баллов по шкале EDSS. Умеренная степень (4 - 6,5 баллов) была определена у 32 (16,24%) пациентов и выраженная (более 7 баллов) — у 2 (1,02%) больных. (Таблица 4)

Таблица 4. – Распределение больных по степени инвалидизации (n; %)

Степень инвалидизации	Количество пациентов
Легкая (EDSS = 1-3,5 баллов)	163 (82,74%)
Средняя (EDSS = 4-6,5 баллов)	32 (16,24 %)
Тяжелая (EDSS = 7-9,5 баллов)	2 (1,02 %)
Всего	197

Продолжительность заболевания на момент обследования у 50 больных (25,38 %) составляла менее 1 года, от 1 до 5 лет – у 108 (54,82%) больных и от 5 до 10 лет – 39 (19,79 %) обследованных. (Таблица 5)

Таблица 5. – Распределение больных по длительности заболевания на момент обследования (n; %)

Продолжительность заболевания	Количество больных (n (%))
<1 года	50 (25,38 %)
от 1 до 5 лет	72 (36,55 %)
от 5 до 10 лет	39 (19,8 %)
от 10 до 20 лет	25 (12,69%)
>20 лет	11 (5,58%)
Всего	197 (100 %)

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», от каждого больного получено информированное согласие.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинико-неврологическое обследование больных рассеянным склерозом

Клинико-неврологическое обследование всех 197 больных включало изучение жалоб, анамнеза жизни и анамнеза заболевания. Для определения характера и особенностей течения патологического процесса у всех больных было выполнено клиническое неврологическое обследование. Исследование неврологического статуса, выполненное у всех больных, осуществлялось по общепринятой в классической неврологии методике (Однак М.М., 1997). К патологии относили четкие, хотя и слабо выраженные органические знаки. Учитывалось наличие очаговости, когда отдельные неврологические симптомы

складывались в определенный синдром и способствовали установлению топики патологического очага в головном или спинном мозге.

Для выделения основных стадий РС нами использовались определения, сформулированные Poser С.М. и соавт. (1983). Под обострением РС подразумевался эпизод неврологической дисфункции, связанный с появлением нового или усугублением имеющегося симптома в течение не менее 24 ч. Два отдельных обострения должны были быть разделены периодом в 30 дней от начала первого до начала второго (Poser С.М. et al., 1983). Ремиссия была диагностирована в случае полного или частичного восстановления функции, либо частичного или полного регресса симптома, имевших место не менее 24 часов.

Достоверный или вероятный РС был установлен в соответствии с критериями С. Poser (1983) и МакДональд (2001, 2005, 2010) (Polman С. et al., 2011). Для выделения типа течения заболевания использованы критерии Lublin F.D., Reingold S.C. (1996), что позволило распределить пациентов между группами с ремитирующим, вторично прогрессирующим (ВПРС), первично прогрессирующим (ППРС) и прогрессирующее-ремитирующим течением РС.

При оценке неврологического статуса использовались шкалы Куртцке (Kurtzke J.F., 1983): шкалы функциональных систем (FS), позволяющие оценить в баллах выраженность объективных неврологических симптомов по 7 системам и сумму баллов неврологического дефицита, и расширенная шкала инвалидизации Expanded Disability Status Scale (EDSS). В соответствии с показателями шкалы определялась тяжесть заболевания.

Под прогрессированием РС имелось ввиду сохраняющееся в течение 6 месяцев увеличение общего балла EDSS по сравнению с исходным баллом на 1 балл и более, если он исходно был менее либо достигал 5,5 балла, или на 0,5 балла для больных с EDSS, равном или более 6 баллов. Быстроту нарастания неврологического дефицита оценивали по "скорости прогрессирования", которая рассчитывалась по соотношению EDSS в баллах на момент осмотра к длительности заболевания в годах (Verjans E. et al., 1983; Малкова Н.А., 2006).

2.2.2 Электрофизиологические методы

2.2.2.1 Вызванные потенциалы

Запись вызванных потенциалов была выполнена у 172 больных и осуществлялась при помощи аппарата Viking Select фирмы Nicolet, USA. Проводилась регистрация и выделение зрительных, слуховых стволовых, соматосенсорных вызванных потенциалов по стандартной методике.

2.2.2.2 Количественное сенсорное тестирование

У 172 больных было выполнено количественное сенсорное тестирование на аппарате TSA II фирмы Medoc, Israel с компьютерной регистрацией и обработкой данных. Определялись пороги температурной и вибрационной чувствительности. Исследование температурной чувствительности проводилось на симметричных сегментах C2, C7 и L4 и вибрационной чувствительности – на сегменте C7 и L4.

При определении температурного порога оценивали функцию слабо миелинизированных и немиелинизированных нервных волокон. Использовался метод порогов Marstock, когда тепловой стимулятор, изначальная температура которого 32,0 °C накладывался на кожу, и температура стимулятора повышалась до тех пор, пока субъект не почувствует тепло и не подаст сигнал нажатием кнопки. Значение температурного датчика в этот момент определялось как пороговое. После подачи пациентом сигнала происходил возврат температуры термодатчика от тепла к холоду. Затем субъект подавал сигнал также при восприятии холода. Второй сигнал возвращал вновь прямые температурные изменения от холода к теплу, приводя к другому циклу. Максимальная температура нагревания датчика составляла + 50 °C, минимальная – 0 °C.

Исследование порогов вибрационной чувствительности осуществлялось по методу Fagius и др. (Fagius J., Wahren L.K., 1981) при помощи увеличения интенсивности вибрации датчика от нуля до уровня, когда вибрация начнёт ощущаться субъектом. Максимальное значение вибрации датчика составляло 50 Дб.

Оценка полученных результатов была проведена с использованием нормативов для пороговых значений температурной и вибрационной

чувствительности с учетом пола и возраст пациента, сопровождающих программу.

2.2.2.3 Электроэнцефалография

Регистрация биопотенциалов головного мозга осуществлялась на системе Alliance производства Nicolet Biomedical (США) или Энцефалан (Россия) у 151 пациента основной группы. В наших исследованиях применялся монополярный метод отведения со скоростью записи 30 мм/с. Для выявления генерализованной и/или очаговой эпилептической активности нами использовались функциональные нагрузочные пробы – проба с гипервентиляцией длительностью 3 – 5 минут, исследование реакции биопотенциала головного мозга на световое воздействие с помощью фотостимулятора. У части больных проводилась проба с депривацией сна.

Анализ электроэнцефалограммы осуществлялся визуально на основе принятой в России единой классификации характера биоэлектрической активности головного мозга в норме и при патологии (Жирмунская Е.А., 1991; Зенков Л.Р., 2004). Нами учитывались ЭЭГ-показатели, специфичные для эпилепсии и при этом отражающие очаговые или диффузные патологические изменения БЭА коры головного мозга в межприступный период. На основании анализа клинической феноменологии припадков и данных ЭЭГ у обследованных больных было установлено 3 типа клинико-электроэнцефалографических паттернов в соответствии с классификацией, предложенной Д.Е. Дыскиным (2003). При первом типе имело место сочетание диагностически позитивных клинических и ЭЭГ-данных, которые были представлены характерным парциальным компонентом в структуре припадка и типичными ЭЭГ-проявлениями очаговой эпилептической активности соответствующей локализации. У больных со вторым типом клинико-электроэнцефалографического паттерна определялся парциальный компонент в структуре припадка, но отсутствовали достоверные ЭЭГ-проявления очаговой эпилептической активности соответствующей локализации. Третий тип клинико-электроэнцефалографического паттерна характеризовался отсутствием

клинических проявлений парциального компонента в структуре припадков при наличии очаговой эпилептической активности по данным ЭЭГ.

2.2.3 Нейровизуализационные методы

2.2.3.1 Магнитно-резонансная томография

МРТ головного мозга была выполнена у 172 пациентов и проводилась на аппарате General Electric Signa Infinity с напряжённостью магнитного поля 1,5 Т по стандартной методике в режимах Т1- и Т2-ВИ с выполнением срезов в 3 стандартных плоскостях, толщиной срезов 5 мм и частотой шага 5 мм. В качестве препарата контрастного усиления использовался Омнискан. При исследовании использовали стандартную поверхностную катушку для головы. Ориентация срезов в режиме прицельного исследования амигдало-гиппокампальной области осуществлялась перпендикулярно и параллельно продольной оси гиппокампа по специальной методике, разработанной на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии ГОУ ДПО СПб МАПО (Холин А.В., 2000). У 25 пациентов проводился анализ ранее проведенной МРТ.

2.2.3.2 Позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ выполняли в ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» и в Институте мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН на томографах Ecat Exact 47 и Ecat Exact HR+ (фирма Сименс) у 28 больных. F18-флюородезоксиглюкозу (F18ФДГ) вводили в дозе 150-210 МБк (100 МБк на метр поверхности тела). Сканирование головного мозга начинали через 30-35 минут после введения радиофармпрепарата (РФП) и продолжали в течение 20 минут в статическом режиме. Обработка данных включала стандартную реконструкцию и получение послойных срезов толщиной 0,5 см в трех проекциях (коронарной, аксиальной, сагиттальной). Данные представляли в виде количественного показателя метаболической активности ткани – стандартизированного уровня захвата РФП «Standard Uptake Value (SUV)». Обработка полученных ПЭТ-данных включала вычисление отношений радиоактивности, накопленной в области интереса по отношению к контралатеральной зоне и к среднему значению данного показателя во всей коре

головного мозга, за исключением височных долей. Достоверным считалось снижение метаболизма глюкозы более чем на 7 % по сравнению с контралатеральной областью. Результаты указанных отношений выражали в процентах.

2.2.4 Лабораторные методы

У 59 больных РС было выполнено исследование ЦСЖ с оценкой общего цитоза и клеточного состава ликвора, а также таких биохимических показателей как общий белок, глюкоза, сахар, хлориды.

У 45 больных было выполнено определение свободных легких каппа- и лямбда-цепей в образцах ликвора (клиническая лаборатория ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»), а также определение олигоклональных полос IgG в парных образцах ликвора и сыворотки крови (лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова).

У 59 пациентов проводилось исследование ПЦР в ликворе, крови и слюне с антигенами герпетических инфекций (HSV I/II, VZV, CMV, EBV, HHV6, HHV7, HHV8). Проводилось исследование ПЦР в крови и ликворе с антигенами *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Toxoplasma Gondii*, *Borrelia burgdorferi*, возбудителей клещевого энцефалита. Также проводилось исследование крови на наличие антител IgG к HSV I/II; CMV, EBV, *Borrelia burgdorferi*, вирусу клещевого энцефалита, *Toxoplasma Gondii*. Обследование выполнялось в нескольких лабораториях молекулярной диагностики (НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Городской вирусологический центр, ГИБ №30 им. С.П. Боткина, лаборатория БиоТехСервис).

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

2.2.5 Методы обработки результатов

Полученные в процессе выполнения работы клинические результаты обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. BXXR310F964808FA-V).

Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера.

Сравнение количественных параметров в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, Вальда, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA (Боровиков В. П., 2001; Реброва О.В., 2002; Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., 2005).

Для визуализации структуры исходных данных и полученных результатов их анализа мы использовали графические возможности системы Statistica for Windows и модуль построения диаграмм системы Microsoft Office. Для представления частотных характеристик признаков были построены столбиковые и круговые диаграммы. Количественные показатели в различных исследуемых подгруппах для полноты описания и удобства восприятия и сравнения мы представили в форме «Box & Whisker Plot», когда на одном поле при различных группировках на основе качественных критериев отражены среднее значение, ошибка среднего и стандартное отклонение для указанного параметра.

Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $P<0,05$ (Боровиков В. П., 2001; Реброва О.В., 2002; Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., 2005). Устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных различий мы формулировали тогда, когда мы имели одинаковые по сути результаты по всему комплексу применяющихся критериев.

Совокупность данных обследования больных была систематизирована в виде компьютерной базы данных, включавшей 197 записей и 168 признаков. Данная база данных была основным документом, предназначенным для обработки на персональном компьютере.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Среди всех 197 обследованных нами больных дебют РС был диагностирован у 28 пациентов (14,21 %), из них 24 (16,33 %) женщины и 4 (8 %) мужчины. У остальных пациентов характеристики дебюта были оценены в результате сбора анамнеза при устной беседе и из медицинских документов. Нами был проанализирован возраст пациентов на момент дебюта рассеянного склероза при разных типах течения. (Таблица 6)

Таблица 6. – Возраст пациентов на момент дебюта рассеянного склероза при разных типах течения (n=197)

Возраст (лет)	Тип течения (n)			Всего (n)
	ППРС	РПРС	ППРС	
Менее 16	2	-	-	2
16-20	26	4	-	30
21-30	65	5	1	71
31-40	62	6	4	72
41-45	8	3	6	17
Старше 45	1	1	3	5
Итого	164	19	14	197
Средний возраст (лет)	27,42±10,01	37,55±8,13	44,6±9,21*	28,64±10,3

* (p<0,05).

Как видно из таблицы 6, при ППРС заболевание дебютировало достоверно позже (44,6±3,21 лет), чем при ППРС (27,42±10,01) и РПРС (37,55±8,13) (p<0,05).

Факторы, с которыми пациенты связывали дебют РС, были выявлены у 58 пациентов (29,44 %). Наиболее часто встречающимся провоцирующим фактором оказался инфекционный фактор (острое инфекционное заболевание) – 46 случаев (23,35 %). Психоэмоциональный стресс как провоцирующий фактор был выделен 7 пациентами (3,55 %) и роды – 5 (2,54 %). С перенесенной черепно-мозговой травмой развитие заболевания связывали 6 (3,04 %) пациентов (Таблица 7). ВПРС не был включен нами в описание, поскольку в последующем являлся продолжением ППРС у 27 из указанных 164 пациентов.

Таблица 7. – Провоцирующие дебют рассеянного склероза факторы ((n=197); n; %)

Фактор	Тип течения			Всего
	ПППС	РПРС	ППРС	
Острое инфекционное заболевание	39 (23,78 %)	5 (26,32 %)	2 (14,29 %)	46 (23,35 %)
Психоэмоциональный стресс	3 (1,83 %)	2 (10,53 %)	2 (14,29 %)	7 (3,55 %)
Роды	4 (2,44%)	1 (5,26 %)	-	5 (2,54 %)
ЧМТ	5 (3,05 %)	-	1 (7,14 %)	6 (3,05 %)
Не выявлено	113 (68,9 %)	11 (57,89 %)	9 (64,28 %)	133 (67,51 %)
Всего	164	19	14	197

Среднее количество клинически проявившихся обострений у всех обследованных за период заболевания, согласно медицинским документам, составило $4,25 \pm 4,7$ (от 1 до 30).

Факторы, провоцирующие обострение заболевания, по данным анамнеза, отмечали 51,77 % больных. Сюда входили острые инфекционные заболевания, в том числе ОРВИ, ангина, простой или опоясывающий герпес (50 больных); избыточная инсоляция (22 пациента); стресс (12 больных); интоксикации, в том числе пищевые отравления и прием алкоголя (10 пациентов); травма, в том числе операции и аборты (9 больных); переохлаждение (6 человек); роды (3 женщины). Сочетание одновременно нескольких факторов было выявлено у 10 пациентов. (Таблица 8)

Таблица 8. – Провоцирующие обострение рассеянного склероза факторы (n=197; (n))

Фактор	Тип течения (n)			Всего (n)
	ПППС	РПРС	ППРС	
1.	2.	3.	4.	
Острое инфекционное заболевание	42	8		50
Стресс	8	4		12
Травма	8	1		9
Инсоляция	16	6		22
Роды	3	-		3

Продолжение таблицы 8

1.	2.	3.	4.
Переохлаждение	3	3	6
Интоксикация	9	1	10
Не выявлено	48	6	54
Итого	137	19	156

Нами были проанализированы особенности дебюта РС в зависимости от возраста больных и типа течения заболевания (Таблица 9). Характер дебюта РС в 26,4 % был клинически многоочаговым (52 больных). В дебюте РС, независимо отmono- или многоочаговости, наиболее часто у пациентов отмечались чувствительные расстройства (39,59 %), ретробульбарный неврит (24,87 %) и двигательные расстройства (21,32 %). Затем, в порядке убывания – поражение черепных нервов (15,73 %), различные координаторные расстройства (14,21 %), боль в спине и/или головная боль (3,05 %), нарушение тазовых функций (2,03 %), общемозговые симптомы (1,52 %), когнитивные нарушения (1,52 %) и эпилептические припадки (1,02 %). Подобное распределение частоты симптомов согласуется с современным представлением о структуре КИС (Miller D.H., Weinshenker B.G., Filippi M. et al., 2008). Наиболее характерны двигательные расстройства в дебюте заболевания были для ППРС. У больных с этим типом течения в дебюте заболевания отсутствовал ретробульбарный неврит, более характерный для ремитирующих типов РС.

Таблица 9. – Распределение симптомов дебюта рассеянного склероза в зависимости от возраста больных и типа течения рассеянного склероза (n=197)

Симптом	Тип течения (%)			Всего (n; %)	Возраст дебюта (%)					
	РПРС	РПРС	ППРС		< 16	16-20	21-30	31-40	40-45	> 45
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.
Ретробульбарный неврит	27,44	21,05	-	49 (24,87%)	-	20	32,39	27,78	-	-
Двигательные нарушения	15,85	26,32	78,57	42 (21,32%)	50	13,33	23,94	4,17	76,47	100
Чувствительные нарушения	34,76	78,98	42,86	78 (39,59%)	100	66,67	35,21	40,28	23,53	20
Координаторные нарушения	15,85	10,53	14,28	28 (14,21%)	-	13,33	18,31	5,56	17,65	80

Продолжение таблицы 9

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.
Патология ЧН	15,85	26,32	-	31 (15,73%)	50	26,67	23,94	5,56	5,88	-
Тазовые нарушения	2,44	-	-	4 (2,03%)	-	-	5,63	-	-	-
Боль в спине, головная боль	1,83	-	7,14	6 (3,05%)	-	3,33	4,23	4,17	5,88	40
Эпилептические припадки	0,61	5,26	-	2 (1,02%)	-	1,41	1,41	-	-	-
Общемозговые симптомы	1,22	5,26	-	3 (1,52%)	-	3,33	-	-	5,88	20
Когнитивные нарушения	0,61	5,26	7,14	3 (1,52%)	-	-	-	-	17,65	-

Из таблицы 9 следует, что распределение симптомов дебюта по возрастным группам демонстрирует преобладание чувствительных расстройств в группе 16-20 лет, ретробульбарного неврита – в группе 21-30 лет, двигательные расстройства чаще встречались в возрасте < 16 лет и старше 40 лет. Координаторные расстройства чаще встречались в возрасте старше 45 лет.

На момент обследования неврологический статус больных РС был представлен чувствительными расстройствами в 59,9 %, двигательными – в 31,98 % (63 больных), зрительными нарушениями – в 64,97 % (128 пациентов), координаторными – в 19,8 % (39 больных), патологией черепных нервов – в 17,77 % (35 больных), тазовыми нарушениями – у 16 больных (8,12 %), эпилептическими припадками – у 17 больных (8,63 %), прочими симптомами (болевой синдром, когнитивные нарушения, нарушения эмоционально-волевой сферы и др.) – у 20,3 % (40 больных). Структура клинической картины обследованных больных представлена на рисунке 1.

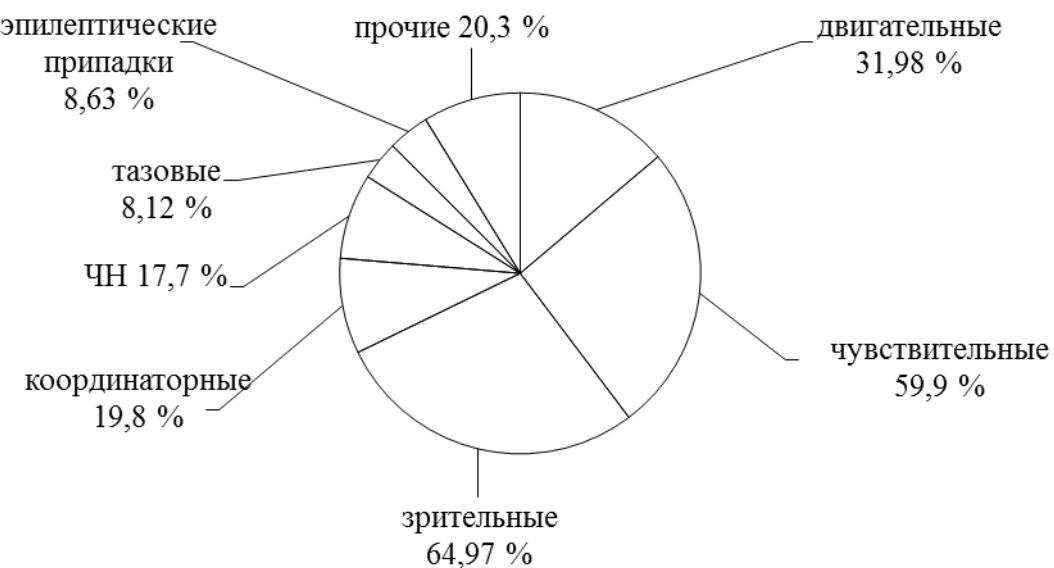


Рисунок 1. Клинические синдромы у больных рассеянным склерозом

Из рисунка 1 следует, что с течением болезни доля чувствительных расстройств возросла и к моменту обследования клинически была представлена у 118 пациентов (59,9%). При этом, глубокая чувствительность была нарушена у 96 больных (48,73 %), поверхностная – у 80 (40,61 %). У пациентов отмечалось сочетание разных видов чувствительных нарушений.

Наиболее часто больные жаловались на ощущения «онемения», «ватности», «ползания мурашек», неприятные или болезненные ощущения в отдельных частях тела, снижение остроты зрения, снижение силы в одной или нескольких конечностях, нарушение равновесия, головокружение, повышенную утомляемость, нарушение мочеиспускания и дефекации, нарушение памяти, рассеянность внимания, пониженный фон настроения, ощущение прохождения электрического тока по телу.

При анализе структуры чувствительных нарушений на момент обследования больных были выявлены нарушения тактильной, болевой, температурной чувствительности. У пациентов отмечалось сочетания нарушений одновременно нескольких видов чувствительности и типов этих нарушений на разных участках тела. Преобладало нарушение болевой чувствительности (40,61

%), реже было выражено нарушение термочувствительности (32,49 %). (Таблица 10)

Таблица 10. – Нарушение поверхностной чувствительности у больных рассеянным склерозом (n=197)

Тактильная чувствительность	сохранена	60,41 %
	гипестезия	39,59 %
Всего		100 %
Болевая чувствительность	сохранена	59,39 %
	гипестезия	35,53 %
	гиперестезия	5,08 %
	дизестезия	6,6 %
Температурная чувствительность	сохранена	67,51 %
	гипестезия	28,93 %
	гиперестезия	3,56 %
	дизестезия	4,57 %

Нарушение глубокой чувствительности было представлено нарушением суставно-мышечного чувства (89 пациентов - 45,18 %) и вибрационной (96 пациентов - 48,73 %). (Таблица 11)

Таблица 11. – Нарушение глубокой чувствительности у больных рассеянным склерозом (n=197)

Суставно-мышечная чувствительность	сохранена	54,82 %
	гипестезия	45,18 %
Всего		100 %
вибрационная чувствительность	сохранена	51,27 %
	гипестезия	46,19 %
	анестезия	2,54 %

Средний балл чувствительных нарушений по шкале FS составлял $1,87 \pm 0,18$. Достоверно более легкими чувствительные расстройства были у больных с РРРС ($1,28 \pm 0,16$), по сравнению с ППРС ($1,98 \pm 0,32$. $p < 0,01$) и ВПРС ($2,19 \pm 0,22$, $p < 0,001$).

Зрительные нарушения у больных были представлены снижением остроты зрения, изменением полей зрения, наличием скотом и общим побледнением диска зрительного нерва, либо побледнением его височной половины (128 пациентов, 64,97 %). (Таблица 12)

Таблица 12. – Зрительные нарушения у больных рассеянным склерозом (n=197)

Симптомы	Тип течения				Всего
	ППРС	ВПРС	РПРС	ППРС	
Ретробульбарный неврит	37	12	7	-	57
Снижение остроты зрения	33	21	18	8	78
Изменение полей зрения	32	13	8	6	59
Бледность диска зрительного нерва	36	21	13	11	81

Согласно данным таблицы 12, ретробульбарный неврит перенесли 57 пациентов (28,93 %), из них у 11 отмечались последующие обострения. Снижение остроты зрения было отмечено у 78 больных (39,9 %), в том числе при ретробульбарном неврите – у 53. У 59 пациентов (29,95 %) отмечалось изменение полей зрения в виде наличия скотом, сужения полей зрения. У 81 пациентов было отмечено побледнение дисков зрительных нервов или их височных половин (41,12 %). Отек диска зрительного нерва был отмечен у 3 больных (1,52 %). Средний балл зрительных нарушений по шкале FS у этих больных составил $1,37 \pm 0,22$.

Несмотря на то, что эпилептические припадки в структуре дебюта РС были представлены только у 2 пациентов, в целом в когорте обследованных больных этот феномен был отмечен у 17 пациентов (8,63 %): 2 мужчины и 15 женщин (Таблица 13).

Таблица 13. – Характеристика группы больных с рассеянным склерозом и эпилептическими припадками (n=17)

Признак	Женщины	Мужчины	Всего
1.	2.	3.	4.
Пол (n)	15	2	17
Возраст (лет)	27,87	25	27,53
Возраст дебюта РС (лет)	23,33	20,5	22,93
Возраст дебюта эпилептических припадков (лет)	18,93	17	18,57
Появление припадков до дебюта РС (n)	8 (47 %)	-	8 (47 %)
Появление припадков после дебюта РС (n)	6 (35 %)	1 (6 %)	7 (41 %)
Презентирующий характер припадков (n)	1 (6 %)	1 (6 %)	2 (12 %)
Промежуток между дебютом РС и первым эпилептическим припадком (лет)	7,33	1,5	6,85

Продолжение таблицы 13

1.	2.	3.	4.
Повторяемость припадков (n)	13	2	16
Эпилептический синдром (n)	2	-	2
Эпилепсия (n)	13	2	15
Связь с обострением (n)	5	1	6
EDSS (балл)	2,3	2,0	2,21
Скорость прогрессирования	4,44	0,71	4,17

Согласно данным таблицы 13, средний возраст больных составил 27,53 лет: у женщин – 27,87, у мужчин – 25 лет. Дебют припадков у обследованных больных РС варьировал в возрасте от 10 лет до 41 года (средний возраст 18,57). Возраст дебюта РС у данной группы пациентов составил в среднем 22,93 лет (от 15 до 37 лет).

Максимальный промежуток времени от появления первого эпилептического припадка до развития РС длился 19 лет, минимальный – 1 год (в среднем 7,5 лет). Средний промежуток времени, разделявший первый эпилептический припадок и дебют РС, составил 6,85 лет (7,33 года у женщин и 1,5 года у мужчин).

Эпилептические припадки появились впервые до начала РС у 8 пациентов (8 женщин), после начала РС – у 7 пациентов (6 женщин и 1 мужчина) и как презентирующий симптом – у 2 пациентов. У одной из таких пациенток (женщина, 21 год) отмечался единственный сложный парциальный вторично-генерализованный тонико-клонический припадок, не повторявшийся в дальнейшем. У данной больной был диагностирован ремитирующее-прогредиентный тип течения РС. У остальных 16 пациентов типом течения являлся PPPC.

У 1 из 17 пациентов эпиприпадок мог являться презентирующим симптомом РС, поскольку во время стационарного обследования по данному поводу возник эпизод «двоения» перед глазами, регрессировавшего самостоятельно через 3 дня, что могло быть расценено как проявление дебюта РС. Однако, при КТ головного мозга в тот период очаговых изменений выявлено

не было, исследование ликвора не проводилось, поэтому данный эпиприпадок был отнесен нами к произошедшим до развития симптомов РС.

У 16 пациентов припадки повторялись в течение жизни, из них – 2 мужчины и 14 женщин. У 6 пациентов отмечалась связь припадков с клиническим обострением РС (5 женщин и 1 мужчина). У 15 пациентов отмечалось развитие эпилепсии болезни с ее прогрессированием (среди них 13 женщин и 2 мужчины).

По шкале EDSS данные пациенты были оценены в интервале от 1,5 до 3,0 баллов (среднее значение 2,21). Скорость прогрессирования составила в среднем 4,17, что превышало среднее значение во всей группе обследованных (3,93).

Никто из пациентов на момент обследования не получал ПИТРС.

Таким образом, пациенты с РС и эпилептическими припадками были представлены двумя группами: пациенты с эпилептическим синдромом (2 женщины) и локально обусловленной эпилепсией (ЛОЭ) (15 человек, из них 2 мужчины). Выявленная у обследованных нами больных с РС и ЛОЭ зависимость между клинической феноменологией эпилептических припадков и локализацией эпилептического очага представлена в таблице 14.

Таблица 14. - Частота встречаемости и характер эпилептических припадков у больных с рассеянным склерозом и локально обусловленной эпилепсией в зависимости от локализации эпилептического очага (n=15)

№ п/п	Тип эпилептических припадков	Локализация эпилептического очага									
		лобная		височная			затылочная			теменная	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1.	Простые парциальные: – моторные – сенсорные – вегетативно- висцеральные – с нарушением психических функций	1	25	–	–	–	–	–	–	–	–
		–	–	1	20	1	33,3	1	100	1	50
		–	–	2	40	2	66,6	–	–	2	100
		1	25	2	40	1	33,3	–	–	1	50

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2.	Сложные парциальные: А) Психомоторные автоматизмы: — ороалиментарные — мимические — жестов — речевые (фонаторные) — стереотипные гипермоторные («педалирования») Б) Амбулаторные автоматизмы			1 — — 1 1 1	20 — — 20 — —	— — — — — —	— — — — — —	— — — — — —	— — — — — —	— — — — — —	— — — — — —
3.	Вторично-генерализованные тонико-клонические	2	50	3	60	1	33,3	1	100	2	100
Итого больных (n):		4	27	6	40	3	20	1	7	2	13

Согласно данным таблицы 14, у пациентов с РС и ЛОЭ отмечались простые и сложные парциальные эпилептические припадки без вторичной генерализации, со вторичной генерализацией, а также вторично-генерализованные тонико-клонические припадки. При этом следует обратить внимание, что у 11 (73,33 %) обследованных пациентов с ЛОЭ клиническая картина заболевания была представлена двумя и тремя типами приступов, как правило, трансформирующими в процессе развития эпилептического процесса, и только у 4 (26,67 %) человек она состояла из одного типа вышеуказанных пароксизмов. Полиморфные припадки были представлены сочетанием простых и сложных парциальных приступов с вторичной генерализацией и наличием парциального компонента в их структуре.

Таким образом, у 6 пациентов (40 %) с ЛОЭ имели место припадки бессудорожного характера (простые и сложные парциальные, аблсансы), а в 60 % наблюдений (9 пациентов) отмечались сочетания судорожных и бессудорожных пароксизмов.

Кроме того, необходимо отметить, что у больных с многоочаговой эпилепсией, определявшейся в 60 % наших наблюдений, чаще других форм наблюдались полиморфные припадки, которые были представлены сочетанием простых и сложных парциальных приступов с вторичной генерализацией, причем клиническая картина парциального компонента, имевшего место в большинстве случаев, преимущественно соответствовала височной медиобазальной локализации эпилептического очага (височные псевдоабсансы, вегетативно-висцеральные, автоматизмы).

Таким образом, подводя итог в изучении типов эпилептических припадков, наблюдавшихся у больных с локально обусловленными формами эпилепсии и РС, необходимо отметить, что наличие практически у каждого пациента нескольких разновидностей приступов является характерной клинической особенностью данного заболевания у больных РС.

Клинический пример 1. Пациент К., 20 лет (история болезни № 1021/1), поступил в неврологическое отделение клиники им. Э.Э. Эйхвальда 03.03.2014 г. с жалобами на неловкость и нарушение мелкой моторики в руках, снижение памяти, а также на эпилептические приступы, начинающиеся с непонимания смысла обращенной речи, протекающие с утратой сознания, с тоническими судорогами в руках и ногах, длительностью около 5 минут, без физиологических отправлений и прикусов языка, с последующей слабостью, «разбитостью», головной болью. Средняя частота приступов 1 раз в 40 дней. Кроме того, 4-5 раз в месяц у пациента отмечалось ощущение, что «может быть плохо», состояние непонимания обращенной речи, однако, утраты сознания не происходило.

Анамнез заболевания: Больным себя считает с 24 апреля 2010 года, когда впервые во время сна развился судорожный приступ, 6 мая приступ повторился в виде тонических судорог в руках и ногах, как и в первый раз. Обследовался по месту жительства, был назначен бензобарбитал 300 мг/сутки, принимал до октября 2010 г., приступов не было, но в связи с несвоевременным приемом антиэпилептических препаратов приступы возобновились и протекали с частотой 2 раза в месяц, без связи со временем суток. Была назначена вальпроевая кислота

1000 мг/сутки. С момента возникновения заболевания стал замечать снижение памяти.

С весны 2011 года отметил учащение приступов до 4 в месяц, с аналогичными проявлениями. Вальпроевая кислота была заменена на топирамат, однако развились кожные аллергические реакции, в связи с чем в июле 2011 года препарат был отменен и заменен на бензобарбитал 300 мг/сутки.

С декабря 2011 года по осень 2012 года отмечалось 4-5 аналогичных эпилептических припадков.

В октябре 2012 года впервые отметил появление эпизодов непонимания смысла обращенной речи, когда понимал только значение отдельных слов.

Весной 2013 года развилось 2 приступа, и с октября 2013 года приступы сопровождались «аурой» непонимания смысла обращенной речи и повторялись ежемесячно. Суточная дозировка бензобарбитала была увеличена до 600 мг.

В дальнейшем, в связи с урежением приступов до 1 в 40 дней и уменьшением продолжительности приступа, дозировка бензобарбитала была снижена до 300 мг/сутки, однако, пациент отмечал изолированное возникновение «ауры» до 4-5 раз в месяц.

МРТ головного мозга от 2010 г.: единичный очаг в правой лобной доле размером 0,3 см. (Рисунок 2)



Рисунок 2. – МРТ головного мозга пациента К. (история болезни № 1021/1) в 2010 г.

МРТ головного мозга от 2011 г.: зона глиоза по периферии боковых желудочков, а также в области переднего рога левого бокового желудочка 0,4x0,6x0,5 см. В белом веществе лобных долей отмечаются единичные очаговые изменения размерами 0,2-0,3 см. (Рисунок 3)

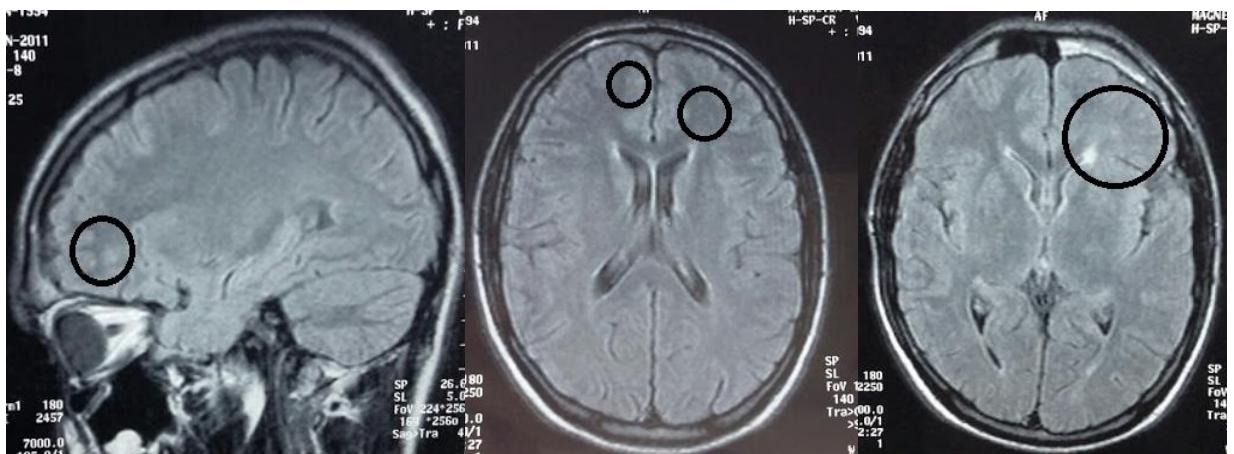


Рисунок 3. – МРТ головного мозга пациента К. (история болезни № 1021/1) в 2011 г.

МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника от 2014 г.: МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника с внутривенным контрастированием Омнисканом (21.04.14): в субкортикальных отделах левой теменной доли, в субэпендимальных отделах правой теменной доли, в перивентрикулярных отделах левой лобной доли, в базальных отделах левой височной доли, в структуре мозолистого тела, в правой половине продолговатого мозга выявляются очаги гиперинтенсивного МР-сигнала на Т2 ВИ и FLAIR ИП, с нечеткими контурами, без перифокального отека, размерами от 3-5 мм до 9x5 мм, часто очагов ориентирована перпендикулярно к стенкам боковых желудочков. Субарахноидальные пространства незначительно расширены над конвекситальной поверхностью больших полушарий.

В левой половине спинного мозга на уровне диска С4-5 определяется очаг слабогиперинтенсивного МР-сигнала на Т2 ВИ, STIR ИП, с нечеткими контурами, без перифокального отека, размерами 7x3 мм, слабо накапливающий контрастный препарат (Рисунок 4).



Рисунок 4. – МРТ головного и спинного мозга пациента К. (история болезни № 1021/1) в 2014 г.

Анамнез жизни: рожден от 1-х затяжных родов. Переносил пневмонию, ОРВИ, ветряную оспу. ЧМТ в 4 года. Страдает бронхиальной астмой.

В неврологическом статусе при поступлении в стационар: в сознании, ориентирован во времени и пространстве, контакту доступен. Со стороны ЧН отмечается девиация языка влево. Мышечный тонус физиологичен. Мышечная сила во всех группах 5 баллов. Сухожильные рефлексы на руках оживлены слева, на ногах симметричные. Брюшные рефлексы снижены справа. Патологические рефлексы не вызываются. Пальце-носовую и колено-пяточную пробы выполняет с легкой атаксией. В позе Ромберга не устойчив. Менингеальных знаков нет. Поверхностная чувствительность не нарушена. Снижение вибрационной чувствительности от области левого коленного сустава.

При обследовании был исключен системный васкулит, антифосфолипидный синдром, клещевые инфекции, боррелиоз, хламидийная, микоплазменная, уреаплазменная инфекции.

Отмечалось повышение IgE до 255 КЕ/л (норма 20-100), титра IgG к вирусу герпеса I/II типа до 1:800 (норма <1:100), IgG к вирусу Эпштейна-Барр до 253 у.е./мл (норма <17), цитомегаловирусу до 1,0 Е/мл (норма <0,4). В крови была выявлена положительная ПЦР к вирусу герпеса 7 типа, в ликворе – положительная ПЦР с антигенами вируса Эпштейна-Барр.

В ликворе обнаружено > 10 полос олигоклонального IgG, в крови определяется поликлональный IgG (2 тип синтеза).

Осмотр офтальмолога: острота зрения 0,8/0,9. Поля зрения не изменены. На красный, зелёный цвета поля зрения не изменены. Глазное дно: диски зрительных нервов бледно-розовые, границы чёткие, сосуды без особенностей. Заключение: миопия слабой степени обоих глаз.

Видео-ЭЭГ-мониторинг: локальные нарушения активности по типу пароксизмоподобных и пароксизмальных, в том числе единично по типу редуцированных эпилептиформных нарушений в правом полушарии с акцентом на задне-височные, затылочные и теменные области.

Диагноз: Рассеянный склероз, ремитирующее-рецидивирующее течение, обострение. EDSS = 1,5 балла. Локально обусловленная симптоматическая эпилепсия с частыми простыми парциальными и вторично-генерализованными судорожными тоническими эпилептическими припадками.

Хроническая герпетическая инфекция, ассоциированная с EBV, вирусом герпеса 7 типа, обострение.

Резюме: У пациента в возрасте 16 лет РС дебютировал с локально обусловленной симптоматической эпилепсии, что установлено ретроспективно по наличию 1 очага в правой лобной доле в период дебюта эпилепсии с дальнейшей диссеминацией демиелинизирующего процесса в пространстве с типичными для РС характеристиками очагового поражения головного и спинного мозга. Наличие многоочагового поражения по данным МРТ и ЭЭГ с вовлечением парагиппокампальной извилины и субкортикальных отделов левой теменной доли подтверждают симптоматический характер и локальную обусловленность эпилепсии.

Прогрессирование РС в отсутствие адекватного лечения делает прогрессирование эпилепсии и ее резистентность более вероятными.

Обращает на себя внимание инфекционно-аллергический фон больного с атопическим компонентом на фоне хронической герпетической инфекции, ассоциированной с вирусами герпеса I/II типа, EBV, CMV, HHV 7 с формированием бронхиальной астмы. Подобные ассоциации следует учитывать при обследовании больных РС и составлении плана лечения.

Таким образом, заболевание характерно для лиц молодого возраста (средний возраст дебюта $28,64 \pm 10,32$ года), преимущественно для женщин (соотношение женщин и мужчин 2,9 : 1). Для ремитирующее-прогрессирующего течения типично начало с чувствительных и двигательных расстройств. Первично-прогредиентное течение рассеянного склероза более характерно для мужчин, отличается началом в более позднем возрасте, преимущественно с двигательных нарушений. Провоцирующими факторами для РС являются инфекционные заболевания, инсоляция, стресс, интоксикации, травма, переохлаждение, роды. Уже в дебюте заболевание характеризуется клинически многоочаговым поражением (26,4 %). Дальнейшее прогрессирование сопровождается нарастанием чувствительных, зрительных, двигательных и других неврологических симптомов. Наиболее частыми в клинической картине у больных с рассеянным склерозом являются зрительные (64,97 %), чувствительные (59,9 %), двигательные (31,98 %), координаторные расстройства (19,8 %), патология черепных нервов (17,7 %), эпилептические припадки (8,63 %), тазовые нарушения (8,12 %).

В структуре чувствительных нарушений страдание видов глубокой чувствительности преобладает над поверхностной. При этом, вибрационная чувствительность нарушается чаще, чем суставно-мышечное чувство, а болевая чувствительность - чаще, чем температурная.

Эпилептические припадки, представленные в дебюте лишь у 1 % больных, в целом в картине заболевания встречаются у 8,63 %, впервые возникшая до или после дебюта РС. Группу больных с РС и эпилептическими припадками характеризует более молодой возраст дебюта РС (в среднем 22,93 года) и преобладание ремитирующее-рецидивирующего течения, но также и более высокой скорости прогрессирования (4,17 против 3,93 в общей группе). Эпилепсия в этом случае является локально обусловленной и протекает на фоне прогрессирующего многоочагового поражения головного мозга менее благоприятно.

IV. РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

4.1 Результаты нейрофизиологических методов исследования у больных рассеянным склерозом Вызванные потенциалы

У 172 пациентов было выполнено исследование зрительных, стволовых слуховых и соматосенсорных вызванных потенциалов. (Таблица 15)

Таблица 15. – Результаты исследования вызванных потенциалов различных модальностей у больных рассеянным склерозом (n=172 (M±m, ms))

Показатель	Вызванные потенциалы									
	Среднее (ms)				Минимум (ms)			Максимум (ms)		
	слева	справа	худшее	Δ	слева	справа	Δ	слева	справа	Δ
Lat I	1,55 ±0,02	1,5 ±0,04	1,55 ±0,02	0,24 ±0,03	0	0	0	1,95	2,02	2,02
Lat V	5,69 ±0,02	5,71 ±0,03	5,71 ±0,03	0,16 ±0,03	5,28	5,0	0	6,16	7,6	4,26
Межпиковый интервал I/V	4,1 5±0,03	4,21 ±0,05	4,21 ±0,05	–	3,58	0,11	–	5,94	6,15	–
Lat P100	109,31 ±1,41*	108,21 ±1,46*	109,31 ±1,41*	5,43 ±0,69*	93	0	0	179	175	98,5
Lat P37	42,66 ±0,57*	41,25 ±0,95*	42,66 ±0,57*	6,22 ±0,99	0	0	0,1	60,1	100	63,6

*p<0,01 (при сравнении с нормативными значениями) Lat I, (V, P100, P37) — латентность пика I (V, P100, P37) при исследовании вызванных потенциалов

Как следует из таблицы 15, полученные данные демонстрировали статистически значимое увеличение латентности пика P100 при исследовании ЗВП на реверсивный шахматный паттерн по сравнению с нормальными значениями в обследованной группе больных. Такие изменения характерны для демиелинизирующего процесса, приводящего к увеличению времени проведения нервного импульса по зрительному тракту в соответствующее представительство коры головного мозга. Также было отмечено увеличение латентностей между I и V пиком, типичное для замедления проведения по слуховым проводящим путям

от дистальных отделов до мезенцефального уровня и слуховой коры при процессах демиелинизации. Выпадение I пика у одной пациентки характеризовало выпадение проведения по дистальной части кохлеарного нерва. Было отмечено увеличение латентности пика P37, демонстрирующего первичную активацию соматосенсорной коры. Это также типично для демиелинизирующих заболеваний. У некоторых больных отмечались выпадения пика P 37.

Результаты сравнения полученных значений с нормальными для слуховых стволовых ВП по значению Lat V представлены в таблице 16. Среди них двустороннее увеличение латентности V пика отмечалось у 6 пациентов (3,49%) и одностороннее — у 19 (11,05%) слева и 8 (4,65%) справа (всего у 33 больных, 19,19 %). (Таблица 16)

Таблица 16. – Распределение патологических значений V пика при исследовании слуховых стволовых вызванных потенциалов у больных рассеянным склерозом (n=172 (n (%)))

Показатель	Всего пациентов	Всего измерений		Односторонние изменения		Двусторонние изменения	
		слева	справа	слева	справа		
Lat V	Норма	139 (80,1)	147 (85,47%)	158 (91,86%)	147 (85,47%)	158 (91,86%)	-
	Увеличение латентности	33 (19,9 %)	25 (14,53%)	14 (8,14%)	19 (11,05%)	8 (4,65%)	6 (3,49%)
	Всего	172 (100 %)	172 (100%)	172 (100%)	166 (96,51%)	166 (96,51%)	6 (3,49%)

Lat V — латентность пика V при исследовании вызванных потенциалов

Сравнение значений ВП с нормальными и распределение показателей по полу, представленное в таблице 17, показало, что увеличение латентности P100 в общей группе отмечалось до 87,79% (151 больных). Это превышало долю совокупных зрительных расстройств в обследованной группе (112 человек, 65,12 %) на 22,67 %. Данные изменения были несколько более характерны для женщин (85,27 %). В когорте мужчин увеличение латентности P100 выявлялось до 81,4% (35 больных). При сопоставлении данных ЗВП (удлинение P100), клинических

данных (снижение остроты зрения, наличие скотом) и данных офтальмологического обследования (ограничение полей зрения, снижение остроты зрения, ретробульбарный неврит, бледность диска зрительного нерва, побледнение височных половин) была выявлена достоверная связь между удлинением латентности Р100 и признаками поражения зрительного нерва при офтальмологическом осмотре ($p<0,05$ при сравнении с нормативными значениями).

Увеличение латентности Р37 в общей группе достигало 46,51 %, чаще встречаясь среди мужчин (до 53,48 %), чем среди женщин (до 47,28 %), однако эта разница не являлась статистически достоверной. (Таблица 17)

Таблица 17. – Распределение патологических значений зрительных и соматосенсорных вызванных потенциалов у больных рассеянным склерозом (n=172 (n (%)))

Показатель		Всего больных	Всего измерений		Женщины			Мужчины		
			слева	справа	слева	справа	всего	слева	справа	всего
Lat P100	Норма	21 (12,21 %)	42 (24,42 %)	54 (31,40 %)	26 (20,16%)	44 (34,11 %)	19 (14,73 %)	16 (37,21 %)	10 (23,26 %)	8 (18,6 %)
	Увеличение латентности	151 (87,79 %)	130 (75,58 %)	118 (68,60 %)	103 (79,84 %)	85 (65,89 %)	110 (85,27 %)	27 (62,79 %)	33 (76,74 %)	35 (81,4 %)
Всего		172 (100 %)	172 (100 %)	172 (100 %)	129 (100 %)	129 (100 %)	129 (100 %)	43 (100 %)	43 (100 %)	43 (100 %)
Lat P37	Норма	92 (53,49 %)	102 (59,30 %)	121 (70,35 %)	78 (60,47 %)	93 (72,09 %)	68 (52,72 %)	24 (55,81 %)	28 (65,12 %)	20 (46,52 %)
	Увеличение латентности	80 (46,51 %)	70 (40,70 %)	51 (29,65 %)	51 (39,53 %)	36 (27,91 %)	61 (47,28 %)	19 (44,19 %)	15 (34,88 %)	23 (53,48 %)

Lat P100 (P37) — латентность пика P100 (P37) при исследовании вызванных потенциалов

При корреляционном анализе значений вызванных потенциалов с длительностью заболевания, степенью инвалидизации по шкале EDSS и скоростью прогрессирования заболевания были выявлены следующие закономерности ($p<0,05$; $R>0,15$):

Наблюдалась прямая связь длительности заболевания со значениями пика P100, когда по мере увеличения длительности заболевания наблюдалась тенденция к увеличению значения латентности указанного пика. (Рисунок 5)

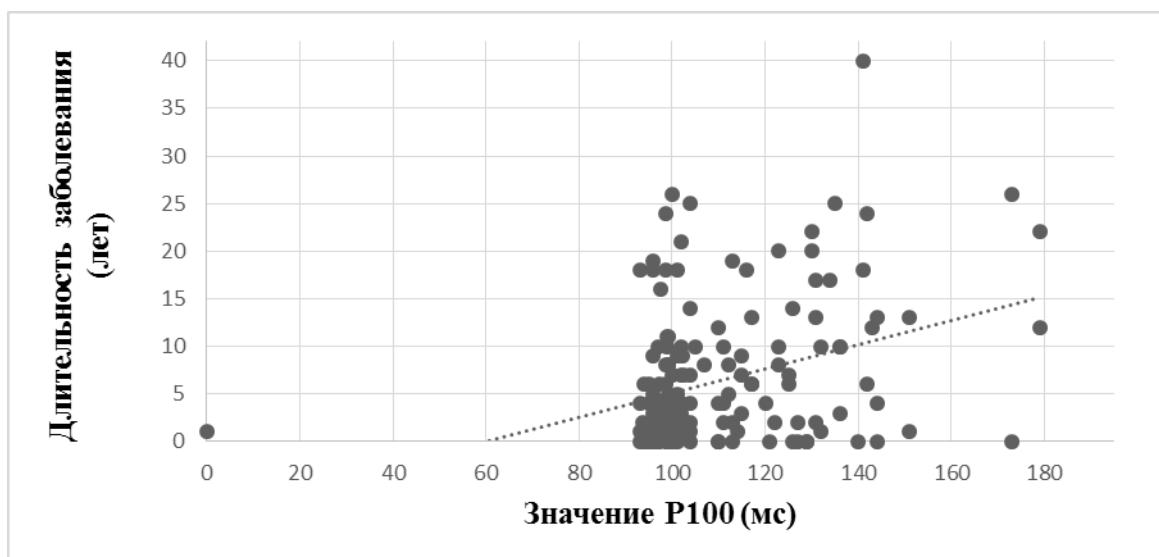


Рисунок 5. – Зависимость P100 от длительности заболевания ($p<0,05$; $R>0,15$)

Степень инвалидизации пациентов с клинически достоверным РС, оцененная по шкале EDSS, коррелировала с показателями латентности V пика. (Рисунок 6)

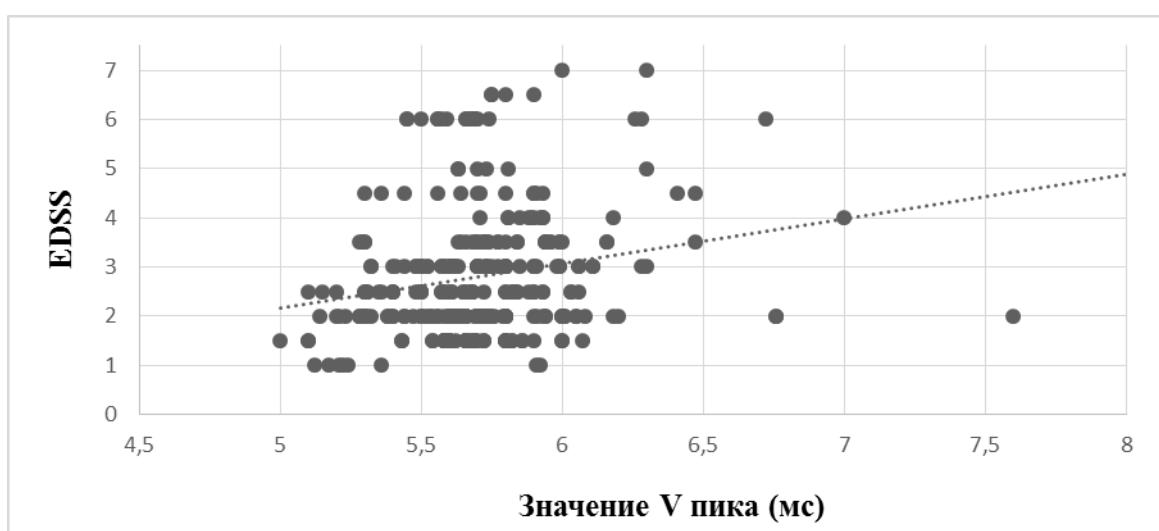


Рисунок 6. – Значение V пика в зависимости от степени инвалидизации ($p<0,05$; $R>0,15$)

Из рисунка 6 следует, что латентность V пика увеличивалась соответственно нарастанию степени инвалидизации по шкале EDSS.

Степень инвалидизации больных РС также коррелировала с показателями латентности пика Р37, что можно расценивать как прогностический критерий. (Рисунок 7)

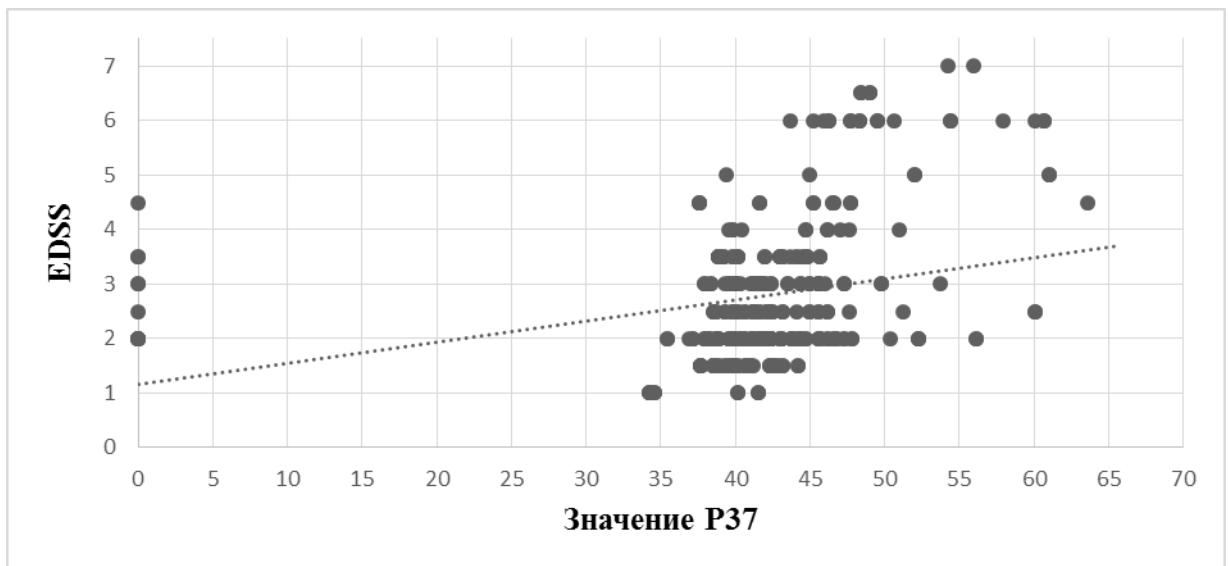


Рисунок 7. – Значение Р37 в зависимости от степени инвалидизации ($p<0,05$; $R>0,15$)

Согласно рисунку 7, по мере нарастания степени инвалидизации увеличивается значение латентность 37 пика при исследовании ССВП.

Количественное сенсорное тестирование

Результаты исследования температурной чувствительности

методом порогов

У 172 больных РС были исследованы пороги холодовой чувствительности в сегментах C_2 , C_7 и L_4 (Таблица 19). Наиболее низкий порог холодовой чувствительности был выявлен в сегменте C_2 , поскольку среднее, минимальное и максимальное значение температуры датчика в данной области было выше, чем в остальных сегментах. В сегменте C_7 была отмечена более выраженная латерализация порогов холодовой чувствительности, поскольку дельта среднего значения в данном сегменте оказалась больше ($2,31\pm2,25$ $^{\circ}\text{C}$), чем в сегментах C_2 ($0,41\pm0,44$ $^{\circ}\text{C}$) и L_4 ($1,68\pm1,9$ $^{\circ}\text{C}$).

При оценке тепловой чувствительности в тех же сегментах было выявлено повышение порогов тепловой чувствительности от сегмента C_2 к сегменту L_4 , что выглядело как постепенное возрастание среднего значения температуры датчика. Значение дельты среднего значения порогов тепловой чувствительности также увеличивалось от сегмента C_2 к сегменту L_4 . (Таблица 20)

Таблица 20. – Значения порогов температурной чувствительности у больных рассеянным склерозом ($n=172$ ($M\pm m$, $^{\circ}\text{C}$))

Показатель	Среднее			Минимальное		Максимальное	
	Слева	Справа	Дельта	Слева	Справа	Слева	Справа
Холодовая C_2	$30,85\pm0,77$	$30,84\pm0,66$	$0,41\pm0,44$	28,2	29,3	31,7	31,8
Холодовая C_7	$25,75\pm3,06$	$26,31\pm3,07$	$2,31\pm2,25$	15,3	8,7	31,4	31,4
Холодовая L_4	$25,86\pm3,28$	$26,65\pm3,05$	$1,68\pm1,9$	17,3	13,5	31,4	30,9
Тепловая C_2	$33,37\pm1,13$	$33,51\pm0,89$	$0,48\pm0,77$	29,9	29,7	40,2	37,2
Тепловая C_7	$35,27\pm2,24$	$35,62\pm2,46$	$1,09\pm1,06$	32,7	32,8	43,1	42,9
Тепловая L_4	$40,51\pm2,77$	$40,21\pm3,1$	$1,28\pm1,71$	35,6	35,1	50	50

C_2 (7) — 2 (7) шейный сегмент;

L_4 — 4 поясничный сегмент

При исследовании холодовой чувствительности в ряде случаев было выявлено снижение порогов данного вида чувствительности, что было расценено как холодовая гиперестезия. В сегменте C_2 холодовая гиперестезия встречалась чаще (18,02 % слева), и преобладала у женщин (до 20,93 % слева) ($p<0,05$) по сравнению с частотой у мужчин (9,3 %) и менее характерной была для сегмента C_7 (2,33 % справа), встречаясь с равной частотой у обоих полов. В сегменте L_4 холодовая гиперестезия не выявлялась.

Холодовая гипестезия также определялась у некоторых пациентов и оказалась наиболее типична для сегмента C_7 (93,02 % справа) у обоих полов, и наименее типична для сегмента C_2 (14,5 % слева).

Кроме того, были выявлены нарушения тепловой чувствительности в виде повышения или понижения порогов. Так, тепловая гипестезия также чаще всего отмечалась в сегменте C_7 (51, 74 % справа) (до 48,84 % у мужчин и до 52,71 % у женщин), реже встречаясь в сегментах L_4 (38,76% - 41,86%) и C_2 (от 4,65% до

11,63%). Термальная гиперестезия значительно чаще выявлялась в сегменте C_2 (у 84,88 % справа), преобладая у мужчин (86,05). В дерматоме C_7 данные изменения были отмечены у 20,93 % справа и в дерматоме $L4$ – у 31,39 % слева (Приложение).

Сопоставление значений порогов холодовой и тепловой чувствительности у больных с разными типами течения РС (ремитирующее-рецидивирующий, вторично-прогредиентный, ремитирующее-прогредиентный) показало значимое различие на левой половине тела в сегменте C_2 между группами больных с РПРС и РПРС ($p<0,005$). (Рисунок 8)

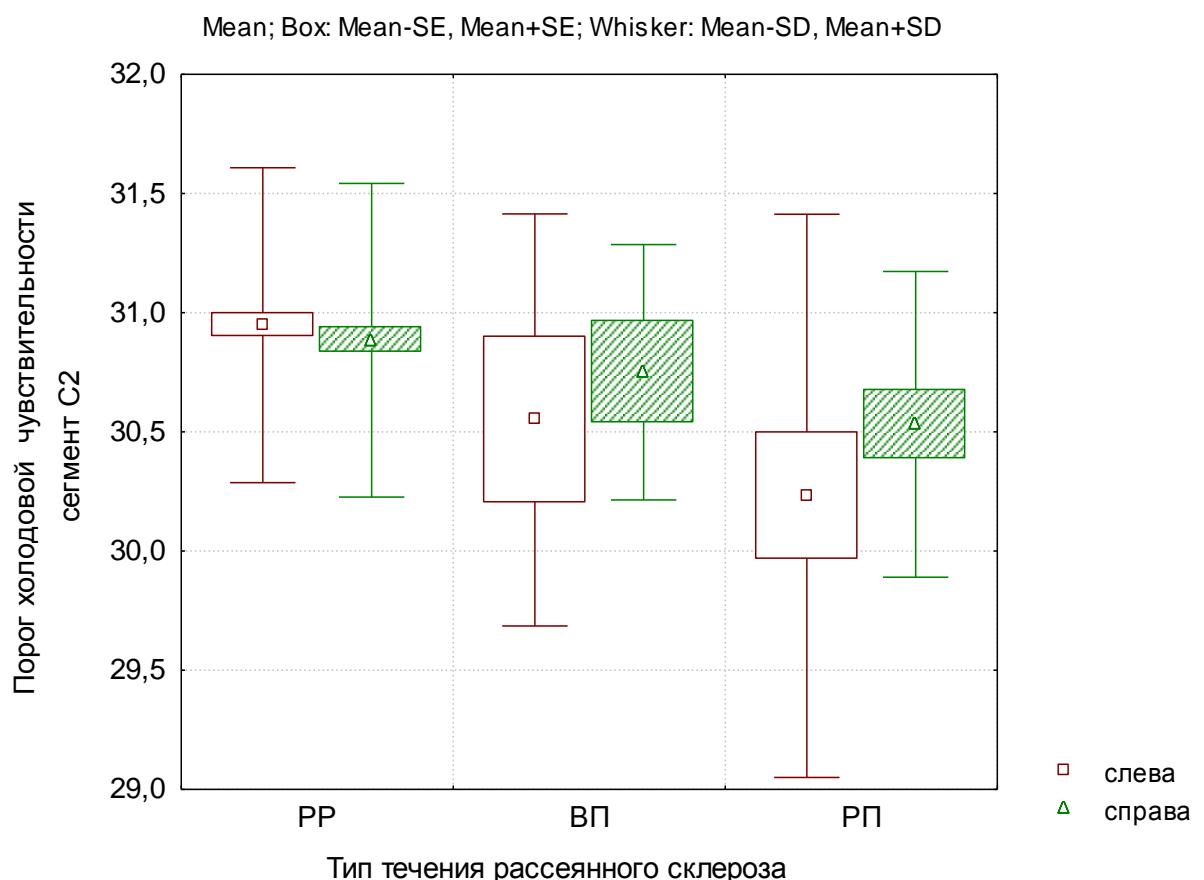


Рисунок 8. – Данные обследования порогов холодовой чувствительности в сегменте C_2 у больных с разными типами течения РС

Согласно рисунку 8, разброс значений порогов холодовой чувствительности в сегменте C_2 при прогредиентных типах РС был больше, отмечалась тенденция к повышению порога (холодовая гипестезия).

При корреляционном анализе значений порогов температурной чувствительности с такими показателями как длительность заболевания, степень инвалидизации по шкале EDSS и скорость прогрессирования заболевания выявлялись следующие особенности:

Пороги холодовой чувствительности в сегменте C_2 коррелировали со значением балла по шкале EDSS ($p<0,05$). (Рисунок 9)

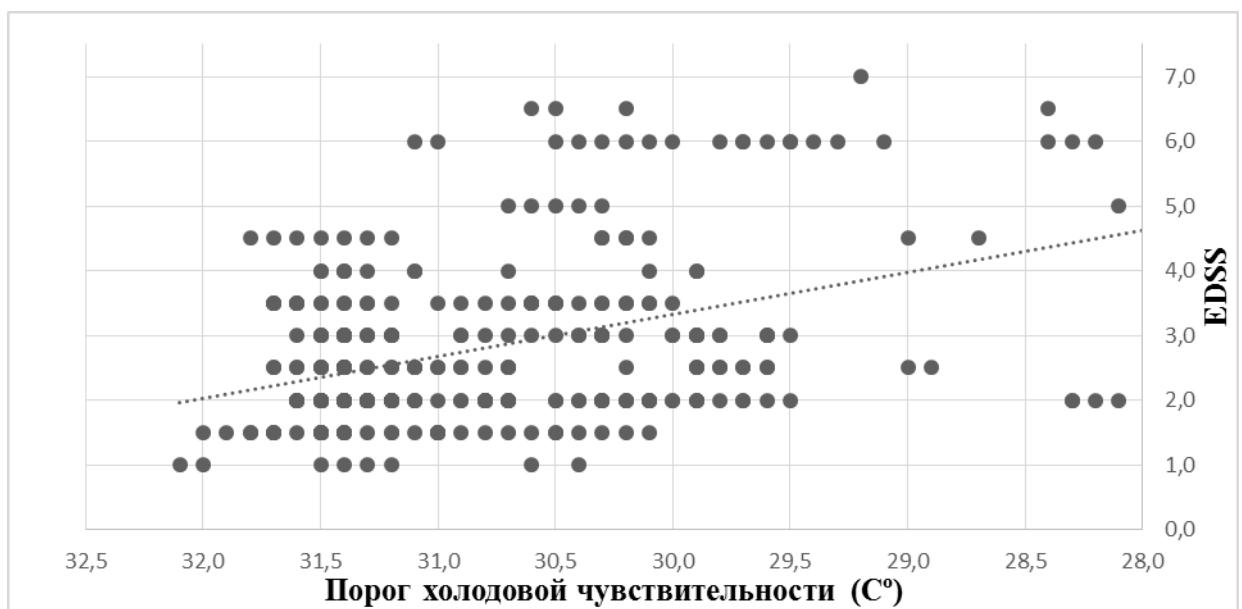


Рисунок 9. – Зависимость порогов холодовой чувствительности в сегменте C_2 от степени инвалидизации ($p<0,05$)

Как видно из рисунка 9, пороги холодовой чувствительности в сегменте C_2 возрастили со значением балла EDSS.

Кроме того, наблюдалась достоверная связь порогов холодовой чувствительности в сегменте L_4 с длительностью заболевания ($p<0,05$). (Рисунок 10)

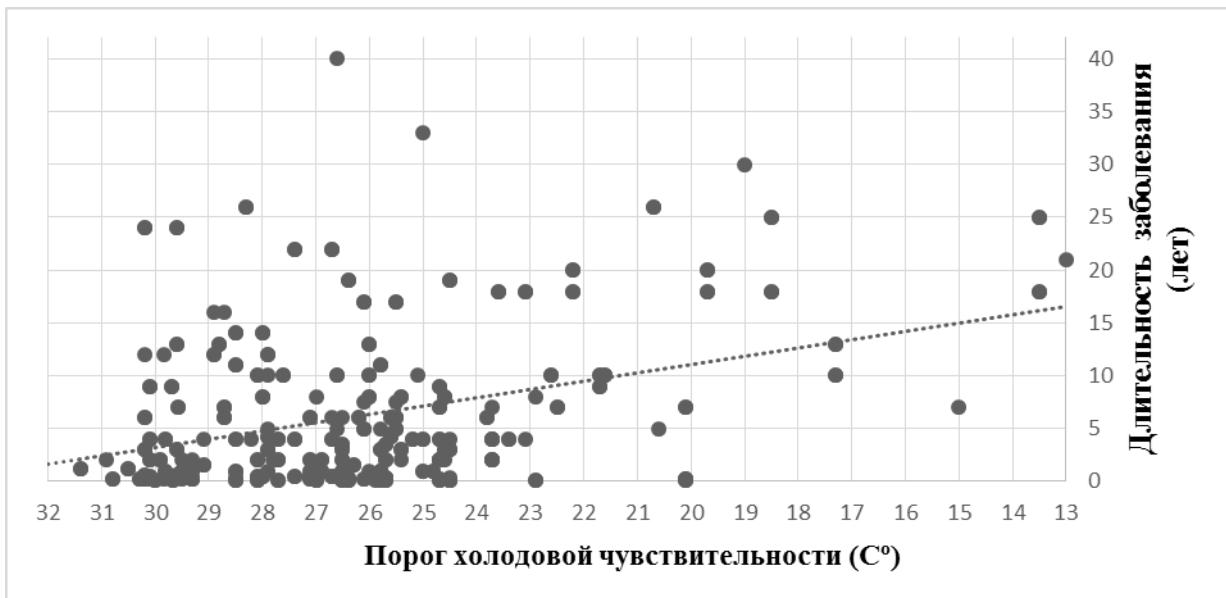


Рисунок 10. – Зависимость порогов холодовой чувствительности на большом пальце стопы от длительности заболевания ($p<0,05$).

Из рисунка 10 следует, что пороги холодовой чувствительности возрастили соответственно увеличению продолжительности заболевания.

Кроме того, пороговое значение тепловой чувствительности в сегменте L₄ прямо коррелировало со значением балла по шкале EDSS ($p<0,05$). (Рисунок 11)

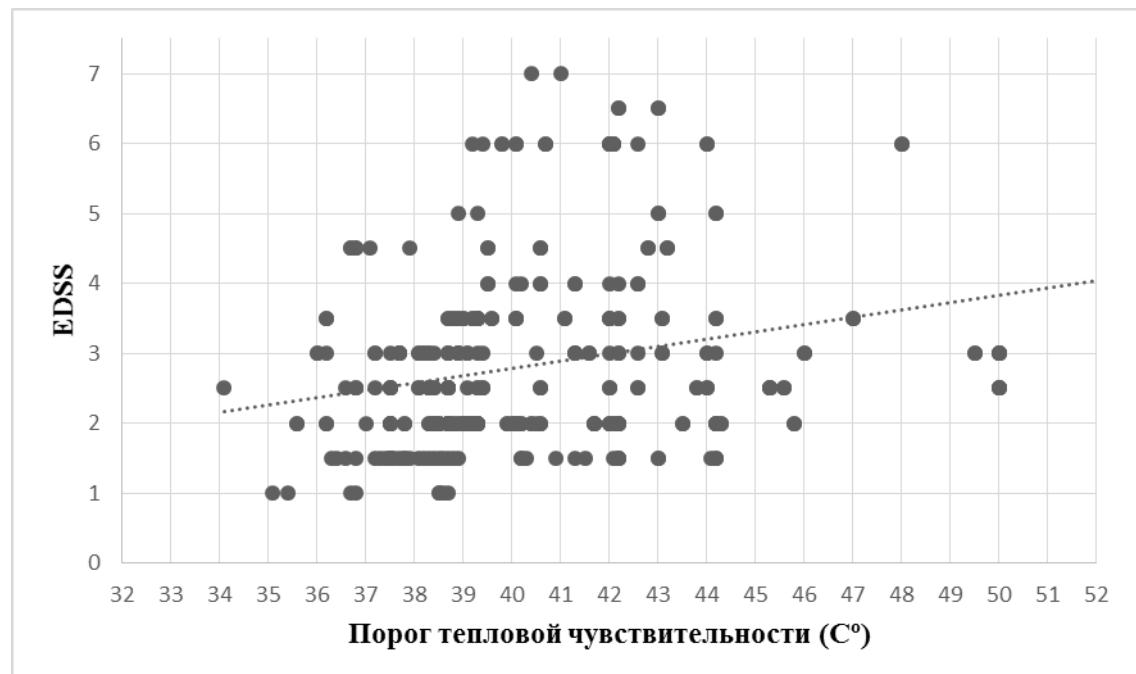


Рисунок 11. – Зависимость порогов тепловой чувствительности на большом пальце стопы от степени инвалидизации ($p<0,05$).

Результаты исследования вибрационной чувствительности
методом порогов

При исследовании вибрационной чувствительности у больных РС пороговые значения амплитуды вибрации датчика (среднее, дельта среднего, минимум и максимум) оказались меньше в сегменте С7 и больше в сегменте L4. Значения максимума, зарегистрированные в сегменте L4 совпадают с обеих сторон и равны 49,3 Дб (максимальное значение стимула, используемое в методике) (Таблица 21).

Таблица 21. – Показатели вибрационной чувствительности у больных рассеянным склерозом (n=172 (M+/-m, Дб)

Сегмент	Среднее			Минимальное		Максимальное	
	Слева	Справа	Дельта	Слева	Справа	Слева	Справа
C7	2,57±2,19	2,15±1,75	1,47±1,88	0,34	0,23	9,42	9,42
L4	13,5±10,17	13,05±10,61	3,39±4,11	0,47	0,43	49,3	49,3

C₇— 7 шейный сегмент;

L₄— 4 поясничный сегмент

При исследовании порогов вибрационной чувствительности в ряде случаев оказалось, что значение показателей превышает норму. Нарушение вибрационной чувствительности преобладало в сегменте С7 (39,5 %) по сравнению с сегментом L4 (25 %) как в общей группе, так и у женщин (до 42,6 % в сегменте С7 и до 21,71 % в сегменте L4). В сегменте L4 патологические изменения чаще встречались у мужчин (до 34,88 % измерений). (Таблица 22)

Таблица 22. – Распределение патологических значений вибрационной чувствительности у больных рассеянным склерозом (n=172 (n, %))

Характер и локализация нарушения	Всего		Женщины		Мужчины	
	слева	справа	слева	справа	слева	справа
1	2	3	4	5	6	7
С7	Порог в норме	104 (60,47%)	119 (69,19%)	74 (57,36%)	86 (66,67%)	30 (69,77%)
	Порог повышен	68 (39,53%)	53 (30,81%)	55 (42,64%)	43 (33,33%)	13 (30,23%)

Продолжение таблицы 22

1		2	3	4	5	6	7
Всего		172 (100%)	172 (100%)	129 (100%)	129 (100%)	43 (100%)	43 (100%)
L4	Порог в норме	129 (75%)	140 (81,40%)	101 (78,29%)	108 (83,72%)	28 (65,12%)	32 (74,42%)
	Порог повышен	43 (25%)	32 (18,60%)	28 (21,71%)	21 (16,28%)	15 (34,88%)	11 (25,58%)

C_7 — 7 шейный сегмент;

L_4 — 4 поясничный сегмент

Сопоставление порогов вибрационной чувствительности у пациентов с разными типами течения РС продемонстрировало значимые различия между тремя группами, а также между группами с РПРС и ВПРС ($p<0,005$). По сравнению с РПРС, в группах ВПРС и РПРС отмечался больший разброс значений порогов с тенденцией к повышению порога вибрационной чувствительности. (Рисунок 12)

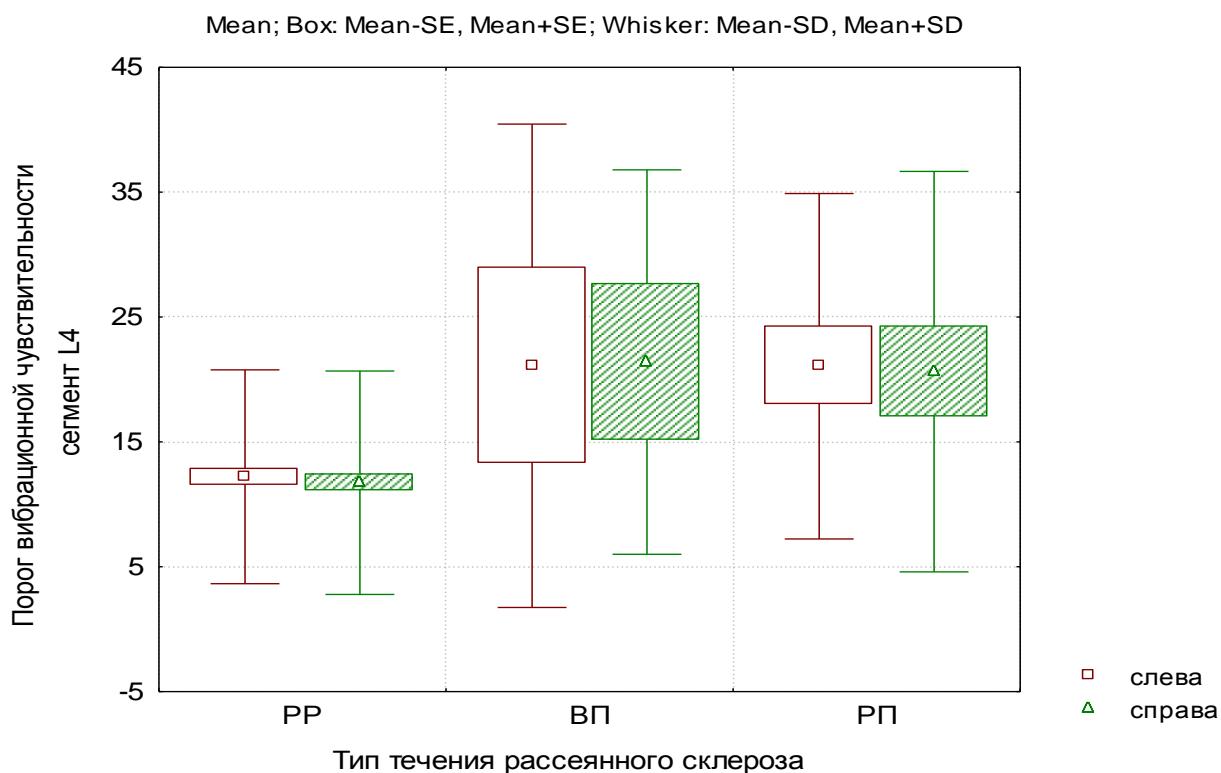


Рисунок 12. – Данные обследования порогов вибрационной чувствительности в сегменте L_4 у больных с разными типами течения РС

При корреляционном анализе порогов вибрационной чувствительности с длительностью заболевания, степенью инвалидизации по шкале EDSS и скоростью прогрессирования заболевания нами была выявлена достоверная связь между показателями вибрационной чувствительности в сегменте L4 с длительностью заболевания РС ($p=0,001$). (Рисунок 13).

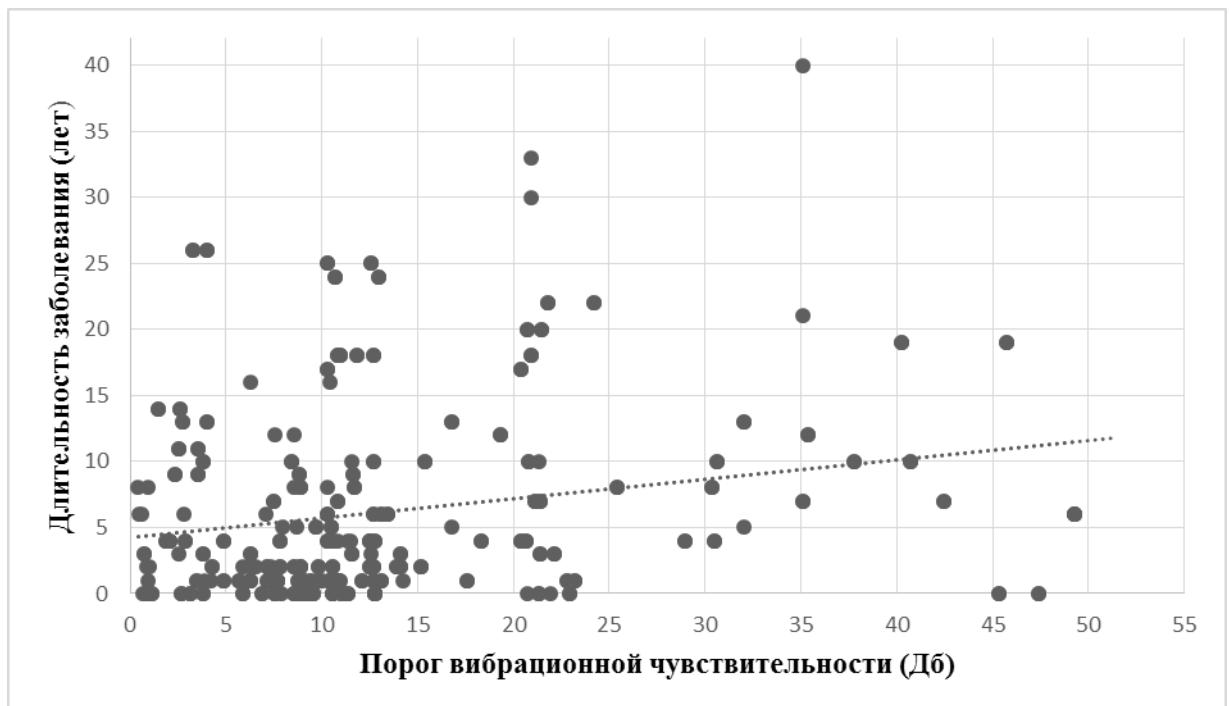


Рисунок 13. – Зависимость порогов вибрационной чувствительности на большом пальце стопы от длительности заболевания ($p=0,001$)

Также нами было выполнено сопоставление частоты выявляемых нарушений по данным ССВП, клинического обследования вибрационной и температурной чувствительности и количественной оценки температурной чувствительности и паллиэстезии. Использовались данные, полученные при исследовании на нижних конечностях. Данные ССВП были изменены у 80 больных, вибрационная чувствительность была нарушена у 69 обследованных и количественное сенсорное тестирование выявило снижение порогов вибрационной чувствительности у 43 пациентов. (Таблица 23)

Таблица 23. – Частота выявления афферентных нарушений на нижних конечностях при клиническом неврологическом исследовании, количественном сенсорном тестировании и исследовании соматосенсорных вызванных потенциалов (n=172)

Показатель	Частота нарушений (n (%))
ССВП	80 (46,51 %)
Вибрационная чувствительность (клинически)	69 (40,11 %)
Вибрационная чувствительность (КСТ)	43 (25 %)
Температурная чувствительность (клинически)	55 (31,98 %)
Температурная чувствительность (КСТ)	99 (57,56 %)

При этом, у 60 пациентов было выявлено удлинение латентности Р37 и присутствовали клинические симптомы чувствительных нарушений, у 49 пациентов не было выявлено подобных изменений, у 43 пациентов присутствовали только нарушения чувствительности и у 20 больных данные ССВП выявляли нарушение афферентации при отсутствии клинических чувствительных симптомов ($p=0,002$). (Таблица 24).

Таблица 24. – Связь между данными ССВП и нарушениями чувствительности при клиническом исследовании

Удлинение Lat P37	Чувствительные расстройства		Всего
	Нет	Есть	
Нет	49 (28,49%)	43 (25%)	102 (53,49%)
Есть	20 (11,61%)	60 (34,9%)	80 (46,51%)
Всего	69 (40,1%)	103 (59,9%)	172

$p=0,002$

Также нами была оценена связь между наличием нарушений паллиэстезии и данными вибрационной чувствительности, полученными при количественном сенсорном тестировании. Было установлено, что у 57 пациентов не было выявлено нарушений по обоим тестам, у 48 человек определялись нарушения по данным клинического обследования, не подтвержденные КСТ (клиническая гипердиагностика) и у 35 больных были выявлены нарушения вибрационной чувствительности, не обнаруженные при клиническом обследовании ($p=0,002$). (Таблица 25).

Таблица 25. – Связь между результатами исследования вибрационной чувствительности при количественном сенсорном тестировании и при клиническом исследовании

КСТ	Нарушение паллиэстезии	Нет	Есть	Всего
Нет	57 (33,14)	48 (27,91%)		105 (61,05)
Есть	32 (18,6)	35 (20,35)		67 (38,95)
Всего	89 (51,74)	83 (48,25)		172

p=0,002

Таким образом, результаты исследования зрительных, стволовых слуховых и соматосенсорных ВП у больных РС демонстрируют замедление, а в отдельных случаях отсутствие проведения нервного импульса от дистальных отделов анализатора к соответствующему представительству в коре головного мозга.

У 19,9 % больных РС отмечается увеличение латентности V пика. Значение данного параметра достоверно связано со степенью инвалидизации, выраженной в баллах EDSS, что можно использовать в качестве прогностического критерия для оценки риска прогрессирования РС.

При исследовании ЗВП удлинение латентности P100 отмечено у 87,79 % больных и достоверно связано с признаками поражения зрительного нерва при офтальмологическом осмотре (p<0,05). ЗВП на 22,67 % чаще выявляют поражение зрительного проводящего пути по сравнению с клиническим офтальмологическим исследованием. Значения P100 достоверно увеличиваются с течением заболевания.

Увеличение латентности P37 отмечено у 46,51 %, чаще встречаясь среди мужчин, однако эта разница не является статистически достоверной. Данные ССВП на нижних конечностях в 11,61 % выявляют нарушение афферентации при отсутствии клинических чувствительных симптомов. Значение латентности P37

достоверно нарастает вместе со степенью инвалидизации по шкале EDSS, что также может быть использовано в качестве прогностического критерия.

В отдельных дерматомах у больных РС регистрируется нарушение температурной чувствительности. Холодовая гиперестезия чаще отмечается в сегменте C₂ (18,02 % слева), преобладая у женщин (до 20,93 % слева) ($p<0,05$). Холодовая гипестезия, наиболее типичная для сегмента C₇ (93,02 % справа) у обоих полов и наименее типичная для сегмента C₂ (14,5 % слева), достоверно взаимосвязана в сегменте C₂ с ремитирующее-прогредиентным типом течения. Тепловая гипестезия чаще всего отмечается в сегменте C₇ (51, 74 % справа) (до 48,84 % у мужчин и до 52,71 % у женщин), реже – в сегментах L₄ (38,76% - 41,86%) и C₂ (от 4,65% до 11,63%). Тепловая гиперестезия значительно чаще выявляется в сегменте C₂ (у 84,88 % справа), преобладая у мужчин (86,05 %). В дерматоме C₇ данные изменения чаще регистрируются справа (20,93 %) и в дерматоме L4 – слева (у 31,39 %).

Пороги холодовой чувствительности в сегменте C₂ прямо коррелируют со значением балла по шкале EDSS и длительностью заболевания.

Нарушения вибрационной чувствительности, определяемые на нижних конечностях по данным теста КСТ, у больных РС определялись в 18,6 % ($p=0,002$). Нарастание порогов вибрационной чувствительности на ногах у больных РС достоверно связано с прогредиентным течением РС ($p<0,05$).

Электроэнцефалография

При выполнении электроэнцефалографических исследований у больных с РС, ЭЭГ-изменения соответствовали широкому спектру нарушений биоэлектрической активности головного мозга и выявлялись в покое и при функциональных нагрузках. В качестве основных элементов пароксизмальной активности расценивали следующие: билатерально-синхронные вспышки “пик” и/или “острые” волны α -диапазона, комплексы “острая-медленная” и/или “пик-медленная” волна, диффузные медленные волны θ -, Δ -диапазона, билатерально-синхронные вспышки гиперсинхронного α -ритма. Эпилептический очаг, верифицированный в случаях очаговых изменений, характеризовался наличием

локальных острых волн, стойкой регионарной медленноволновой θ -активностью, комплексами “острая-медленная” волна.

Для оценки значения ЭЭГ в диагностике и прогнозировании течения заболевания у больных РС пациенты были разделены на группы в зависимости от характеристик типа ЭЭГ:

Первая группа включала пациентов с относительно нормальной ЭЭГ и/или без пароксизмальной активности (Рисунок 14).

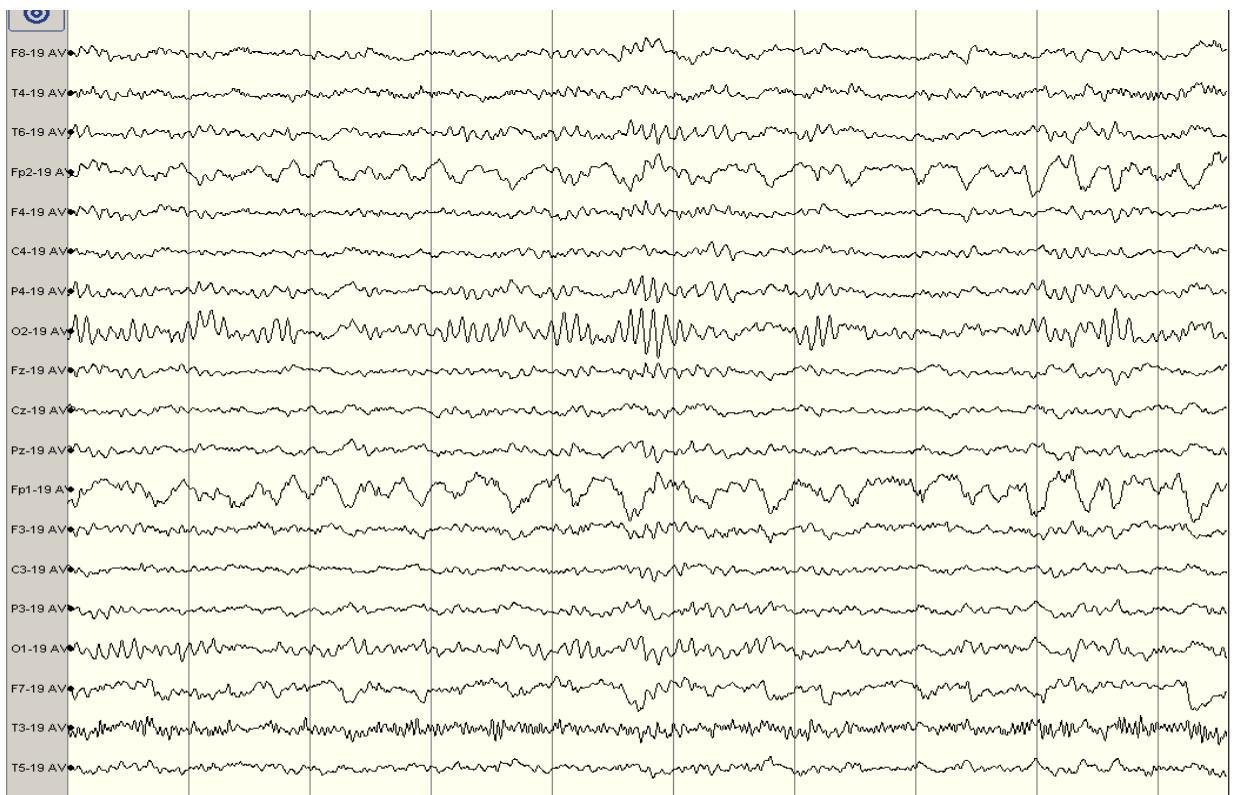


Рисунок 14. – ЭЭГ пациентки Б., 25 лет (история болезни № 3380/1). Без признаков пароксизмальных нарушений биоэлектрической активности головного мозга

Во вторую группу были включены пациенты с преобладающим типом покоя с легкими или умеренными диффузными изменениями биоэлектрической активности. Несмотря на проведение повторных ЭЭГ и выполнение исследований с функциональными нагрузками, у этих пациентов определялись только незначительные неспецифические изменения ирритативного характера (Рисунок 15).



Рисунок 15. – ЭЭГ пациента Б., 29 лет (история болезни № 3790/1). Основной ритм недостаточно регулярен, не модулирован, низкой амплитуды до 20 мкВ с преобладанием низко- и высокочастотной β -активности

В третьей группе пациентов определялись умеренно выраженные и выраженные диффузные общемозговые и локальные изменения с продукцией эпилептиформной активности в виде острых волн и комплексов «острая-медленная волна» и «пик-медленная волна». В качестве примера приводим ЭЭГ пациентки Л.: Умеренно выраженные диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга, на фоне которых определяются множественные локальные изменения в правых височных, лобно-теменных и левых височных отведениях, а также стойкий (наиболее значимый) очаг эпилептиформной активности в проекции медиобазальных отделов правой задневисочной области, с быстрой вторичной генерализацией и билатеральной синхронизацией. Нельзя исключить формирования очага эпилептиформной активности в правой передневисочной области. Кроме того, в правой теменной области регистрируются разряды эпилептиформной активности, нарастающие в период сна. Во 2 стадии сна однократно зарегистрирован паттерн эпилептического приступа, инициированный из правой передневисочной области длительностью 4

секунды. Обращает на себя внимание появление при гипервентиляции (как до сна, так и после) генерализованной эпилептиформной активности с максимальной амплитудой в левой лобно-теменно-височной области частотой около 3 Гц. (Рисунок 16).



Рисунок 16. – ЭЭГ пациентки Л., 29 лет (история болезни № 4143/1).

Было проведено сопоставление полученных данных при ЭЭГ и скорости прогрессирования РС. Пациенты были разделены на группу с быстрым прогрессированием (скорость прогрессирования $\geq 1,2$) и медленным прогрессированием (скорость прогрессирования $< 1,2$). Вариант относительно нормальной ЭЭГ и/или без пароксизмальной активности был отмечен в 12,58 %. Умеренные изменения отмечались у 23,18 % пациентов. У 64,24 % пациентов отмечались изменения с наличием локальных нарушений и эпилептиформной активностью. Были установлены достоверные корреляции между выраженными изменениями на ЭЭГ и темпом прогрессирования РС ($p=0,043$). (Таблица 26).

Таблица 26. – Тип электроэнцефалограммы при разной скорости прогрессирования рассеянного склероза (n=151; n (%))

Тип ЭЭГ	Тип прогрессирования РС		Всего
	Быстро прогрессирующий (СП $\geq 1,2$)	Медленно прогрессирующий (СП $< 1,2$)	
Вариант относительно нормальной ЭЭГ и/или без пароксизмальной активности	9 (5,96 %)	10 (6,62 %)	19 (12,58 %)
ЭЭГ с преобладающим типом покоя с легкими или умеренными диффузными изменениями биоэлектрической активности	17 (11,26 %)	18 (11,92 %)	35 (23,18 %)
ЭЭГ с наличием локальных нарушений и эпилептиформной активностью	30 (19,87 %)*	67 (44,37 %)	97 (64,24 %)
Всего	56 (37,09 %)	95 (62,91 %)	151 (100 %)

*p<0,05

С учетом клинических проявлений эпилептических припадков и результатов ЭЭГ у пациентов с РС и различными формами ЛОЭ (15 пациентов) было выделено два клинико-электроэнцефалографических паттерна (Д.Е. Дыскин, 2003). У 9 пациентов (60 %) отмечалось сочетание клинической картины и данных ЭЭГ в виде парциальных и/или вторично-генерализованных припадков, а также характерной очаговой пароксизмальной активности соответствующей локализации – первый тип паттерна. У 6 пациентов (40 %) отмечались парциальные припадки при отсутствии очаговой пароксизмальной активности на ЭЭГ (второй тип).

Клинический пример 2. Пациентка Л., 29 лет (история болезни № 4143/1), поступила в неврологическое отделение клиники им. Э.Э. Эйхвальда 31.07.2012 года с жалобами на «онемение» пальцев рук, повторные эпизоды тонического напряжения мышц левой руки и ноги.

Анамнез заболевания. Больной себя считает с 14 лет, когда после потери сознания была госпитализирована в больницу им. Раухфуса. Во время

нахождения в отделении в больнице возник эпизод нарушения зрения – «двоение» перед глазами, которое самостоятельно регрессировало через 3 дня.

КТ головного мозга (25.05.1998) Патологии не выявлено,

В 15 лет появилось «онемение» щеки, выполнена МРТ головного мозга (27.04.1999 г.), выявлены очаги демиелинизации.

При динамическом МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника от 29.01.2004 г. выявлялись признаки хронического демиелинизирующего заболевания головного мозга, наиболее вероятно рассеянный склероз. Остеохондроз межпозвонковых дисков С2-С7.

В 2010 г. при плановом обследовании были выявлены антитела IgG к вирусу герпеса, ВЭБ.

Ухудшение с 23.07.12, когда, после возвращения из жаркой Франции появилось «онемение» в пальцах рук, начало «сводить» левую руку (два эпизода: 23.07.12 г. с тоническим напряжением левой руки и ноги, затем через 1 неделю – сенсорные предвестники с последующим тоническим сокращением мышц левых конечностей, последующей общей слабостью, головной болью).

29.07.12 выполнена МРТ головного мозга + контраст – картина многоочагового демиелинизирующего процесса с наличием очагов демиелинизации субкортикальной, субэпендимальной, перивентрикулярной локализации, а также в структуре мозолистого тела окружной и продолговатой формы, гиперинтенсивных на Т2 ВИ и FLAIR ИП, с нечеткими контурами, без перифокального отека, размерами 3-6 мм. Часть очагов ориентирована перпендикулярно к стенкам боковых желудочков. Признаков активности процесса не выявлено. Определяется единичный очаг демиелинизации в спинном мозге.

При МРТ шейного отдела позвоночника + контраст выявлена МРТ-картина демиелинизирующего поражения вещества спинного мозга на уровне сегмента С1-С2 в активной стадии. МРТ-признаки умеренных дистрофических изменений шейного отдела позвоночника.

По данным ЭЭГ основной ритм регулярен, с амплитудой до 30-35 мкВ и разбросом частот 8,0-9,8 Гц, модулирован, наиболее выражен в теменно-

затылочной области, несколько больше справа. Нарушено его правильное пространственное распределение за счет амплитудной асимметрии в правополушарных отведениях (больше на 27 %). Реакция активации сохранена. В фоновой записи регистрируются частые генерализованные вспышки заостренных волн преимущественно альфа-тета диапазона, амплитудой до 160 мкВ (однократно до 240 мкВ) с максимальной выраженностью в T6 и O2 отведениях; частые синхронные группы полиморфных волн альфа, тета и дельта диапазона с акцентуацией в правых задневисочных (и реже передневисочных) отведениях, периодически имеющие в своем составе комплексы острой-медленная волна амплитудой до 490 мкВ, исходящие из медиобазальных отделов правой задневисочной (и значительно реже передневисочной) области, с быстрой вторичной генерализацией и билатеральной синхронизацией слева. Кроме того, в правой теменной области регистрируются достаточно частые синхронные группы полиморфных волн альфа, тета и дельта диапазона и комплексы острой-медленная волна с максимальной амплитудой до 400 мкВ. (Рисунок 17).

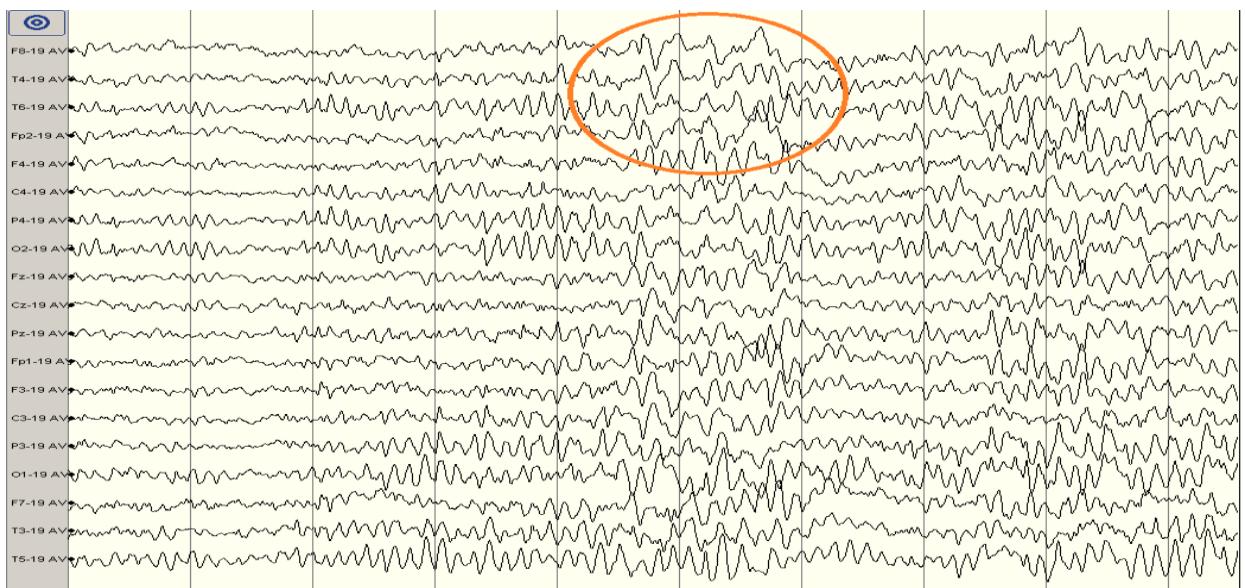


Рисунок 17. – ЭЭГ пациентки Л., 29 лет (история болезни № 4143/1).

В неврологическом статусе: Глазные щели D=S, движения в полном объеме. Зрачки OD=OS, фотопривыкание живые. Лицо без грубой асимметрии. Гиперкинез по типу тика мышц правой щеки. Язык по средней линии. Мышечный тонус обычный. Парезов нет. Рефлексы с рук и ног оживлены, S>D. Патологических

рефлексов нет. Функцию тазовых органов контролирует. ПНП, КПП выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива. Поза обычна, походка не изменена. Объективно расстройств чувствительности не выявлено.

Олигоклональные полосы IgG в сыворотке не обнаружены, в ликворе – более 10 олигоклональных полос.

ПЦР в крови с антигенами вирусов герпеса I/II, 6, 7, 8 типов, EBV, CMV, токсоплазмоза, клещевого энцефалита, клещевого боррелиоза, гранулоцитарного анаплазмоза человека, моноцитарного эрлихоза человека – отрицательно.

ПЦР в ликворе с антигенами токсоплазмоза, вируса простого герпеса I/II, 6 типа, VZV, EBV, CMV, – отрицательно.

IgM, IgG к герпес I/II, ЦМВ, Chlamydia trachomatis, токсоплазме, боррелиям, клещевому энцефалиту – отрицательно

IgG к EBV 83 y.e./мл. IgM к EBV отрицательно.

Диагноз: Рассеянный склероз, ремитирующее-рецидивирующее течение, обострение. EDSS=2,0 балла. Эпизиндром в виде сенсо-моторных парциальных приступов.

Резюме: У пациентки в возрасте 14 лет РС дебютировал с локально обусловленной симптоматической эпилепсии, что установлено ретроспективно по наличию очаговой, самостоятельно регрессировавшей неврологической симптоматики в период дебюта эпилептических припадков и по дальнейшей диссеминации демиелинизирующего процесса в пространстве с типичными для РС характеристиками очагового поражения головного и спинного мозга. Отмечаются типичные для больных РС с эпилептическими припадками очаговые изменения кортикальных и субкортикальных структур.

Обращает на себя внимание инфекционный фон больной в виде положительных антител к вирусу EBV и ассоциация обострения РС с инсоляцией.

Таким образом, выявление при ЭЭГ локальных нарушений и эпилептиформной активности у больных РС можно расценивать как неблагоприятный прогностический признак, что важно учитывать при обследовании больных РС в начале заболевания. Обнаружение ЭЭГ-нарушений у

больных рассеянным склерозом, сочетанным с эпилептическими припадками, играет важную роль в своевременной диагностике эпилепсии, в определении типа эпилептических припадков и установлении конкретной формы заболевания. Поскольку выявляемые на ЭЭГ изменения не являются специфичными ни для РС, ни для ЛОЭ, диагностическую значимость ЭЭГ-показателей у больных с РС и ЛОЭ необходимо оценивать только в комплексе с данными клинико-неврологических и нейровизуализационных методов диагностики.

4.2 Результаты нейровизуализационных методов

Результаты магнитно-резонансной томографии

МРТ с изображением суб- и супратенториальных структур головного мозга демонстрировали наличие в белом веществе полушарий перивентрикулярных, субэпендимальных и субкортикальных очагов округлой формы, с четкими границами или с зоной перифокального отека. В ряде случаев отмечались очаги сливного характера. Размер очагов составлял от 2 мм до 3 см. Наличие гиперинтенсивных очагов на Т2 ВИ отмечалось у 96,95 % всех обследованных больных. При КИС МРТ-позитивными оказались 22 из 28 больных (78,75 %), при достоверном РС все 100 % пациентов демонстрировали гиперинтенсивные Т2 ВИ очаги демиелинизации в белом веществе головного мозга. (Таблица 27)

Таблица 27. – Чувствительность магнитно-резонансной томографии у больных рассеянным склерозом (n=197 (n; %))

КИС	Достоверный РС	Всего
Наличие очагов на Т2 ВИ		
22 (78,57 %)	169 (100 %)	191 (96,95 %)
Отсутствие очагов на Т2 ВИ		
6 (21,43 %)	-	6 (3,05 %)
Всего		
28 (100 %)	169 (100 %)	197 (100 %)

Взаимосвязь активности заболевания с наличием у больных эпилептических припадков отражена в таблице 28.

Таблица 28. – Наличие «активных» очагов демиелинизации у больных рассеянным склерозом (n=197 (n))

Группа пациентов	Наличие очагов, накапливающих контраст			Отсутствие очагов, накапливающих контраст	Всего
	В головном мозге	В спинном мозге	Всего		
В общей группе	50	17	62	135	197
У больных с эпилептическими припадками	13	3	15	2	17
У больных без эпилептических припадков	37	14	47	133	180

В целом у 135 больных по данным МРТ не было обнаружено накопления контрастного вещества в очагах демиелинизации. У 62 больных отмечался по крайней мере 1 «активный» очаг, из них 15 больных с эпилептическими припадками. Только у 2 пациентов с РС и припадками не отмечалось накопления контраста в фокусах демиелинизации.

Была оценена локализация очагов в зависимости от типа течения РС. Локализация очагов в белом веществе полушарий мозга преобладала у больных ВПРС, РПРС и РПРС по сравнению с пациентами с ППРС ($p<0,05$). При ВПРС также отмечалось большее количество пациентов с наличием очагов в мозолистом теле (74,07 %). При ППРС отмечалось преобладание бляшек субтенториальной локализации (92,85 %) ($p<0,05$) и полушарной локализации (78,57 %). Субкортикальные и кортикальные очаги отмечались у пациентов с РПРС, РПРС и ВПРС. (Таблица 29).

Таблица 29. – Локализация очагов демиелинизации при различных типах течения рассеянного склероза (n=197 (n; %))

Локализация	РПРС	РПРС	ВПРС	ППРС
Перивентрикулярные	70 (51,1 %)	8 (42,11 %)	10 (37,04 %)	3 (21,43 %)
В мозолистом теле	55 (40,14 %)	10 (52,63 %)	20 (74,07 %)	-
В белом веществе полушарий мозга	94 (68,61 %)	14 (73,68 %)	21 (77,78 %)	11 (78,57 %)
Субкортикальные	30 (21,9 %)	1 (5,26 %)	5 (18,52 %)	2 (14,29 %)
Кортикальные	5 (3,65 %)	1 (5,26 %)	4 (14,81 %)	-
Субтенториальные	36 (26,28 %)	11 (57,89 %)	14 (51,85 %)	13 (92,85 %)

Демиелинизация у больных с РС и эпилептическими припадками характеризовалась распространенностью с вовлечением субкортикальных отделов больших полушарий и белого вещества у 100 % пациентов этой группы ($p<0,05$): наличие субкортикальных очагов и очагов в белом веществе было отмечено у всех 17 пациентов, субтенториальных очагов – у 15 пациентов, перивентрикулярных очагов – у 14 больных, кортикальных – у 6 пациентов.

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

Клинический пример 3. Пациентка Б., 25 лет (история болезни № 2515/1), поступила в неврологическое отделение СЗГМУ им. И.И. Мечникова 12.05.2014 года с жалобами на шаткость при ходьбе (за последний месяц падала 5 раз), «двоение» в глазах, нарушение чувствительности в правых конечностях, снижение слуха на левое ухо, позывы на мочеиспускание при опорожненном мочевом пузыре. Также жалуется на приступы потери сознания без прикуса языка и физиологических отправлений, иногда – приступы подергивания ног в ночное или дневное время, без утраты сознания.

Анамнез заболевания. Считает себя больной с 10 лет (с 1999 года), когда появились приступы потемнения в глазах при ортостатических нагрузках. В 10 и 14 лет в условиях духоты и перегревания было 2 эпизода утраты сознания, начавшихся с головокружения и тошноты. Приступообразные «закатывания глаз» отмечались с раннего детства.

В 2007 году (18 лет) без видимых причин появились приступообразные состояния головокружения, тошноты, потемнения в глазах длительностью до 15-30 минут. Был установлен диагноз: «Эпилепсия с частыми сложными парциальными приступами с миоклоническим компонентом», находилась на стационарном лечении с 02.09.08 по 30.10.08 г., был рекомендован прием валпроевой кислоты 1500 мг/сутки, клоназепама $\frac{1}{2}$ таб. 2 раза/сутки.

МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника от 2009 г.: умеренное расширение заднего рога левого бокового желудочка. Умеренные

арахноидальные изменения. МРТ-картина начальных дегенеративных изменений шейного отдела позвоночника. (Рисунок 18).

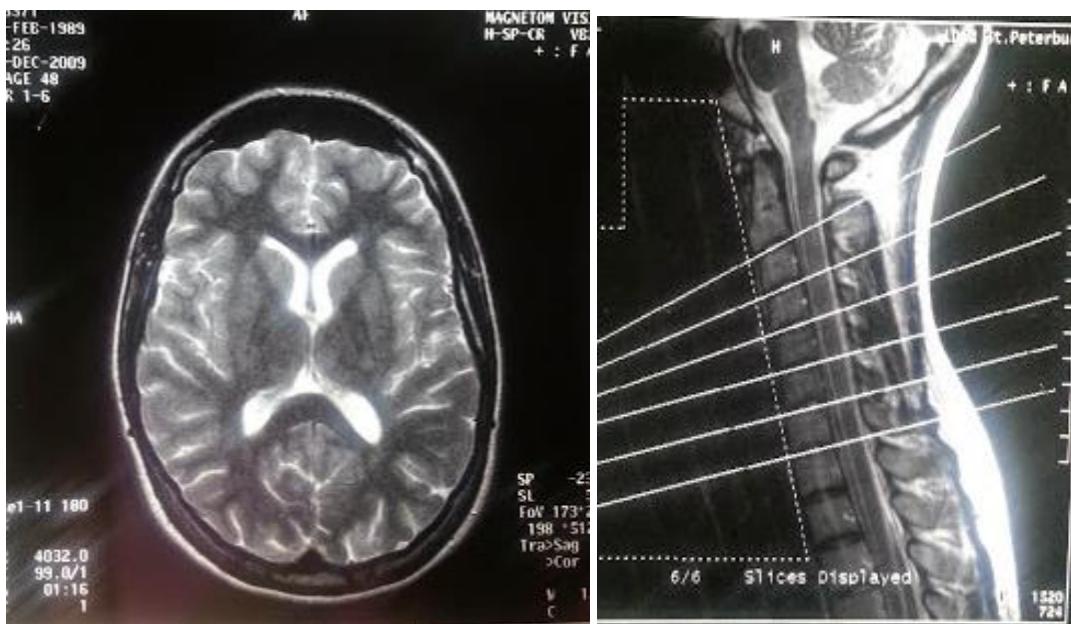


Рисунок 18. – МРТ головного и спинного мозга пациентки Б., 25 лет (история болезни № 2515/1), выполненная в декабре 2009 г.

В 2010 г – повторная госпитализация, поступила с жалобами на приступы кратковременной утраты сознания, начинающейся с подергивания в правых конечностях (могли протекать без потери сознания до 1 часа). В неврологическом статусе отмечалось левостороннее оживление сухожильных рефлексов, симптом Бабинского справа, легкая правосторонняя гемигипестезия. Получала конвулекс 1500 мг, гексамидин 2 т/сут, клоназепам $\frac{1}{4}$ т 2 раза/сутки. Затем гексамидин и клоназепам были отменены, к терапии добавлен финлепсин 600мг/сут.

Приступов потери сознания не было, сохранялись подергивания в правых конечностях.

В 2013 г. – повторная госпитализация.

МРТ головного мозга (21.02.2013 г.) В области правого зрительного бугра выявляется единичный очаг гиперинтенсивного на Т2 ВИ и FLAIR ИП МР-сигнала, размером до 3 мм, более вероятно сосудистого генеза.

Выписана на фоне приема финлепсина 600 мг в сутки, конвулекса 1000 мг в сутки. Со слов, приступов не было.

В начале апреля 2014 г. у пациентки появились новые жалобы: на шаткость, «двоение», левостороннее снижение слуха, чувствительные и тазовые нарушения, в связи с чем она была госпитализирована в НИПНИ им. В.М. Бехтерева, где находилась с 21.04.14 по 12.05.14 г.

При обследовании была выполнена МРТ головного мозга, шейного и грудного отделов с внутривенным контрастированием (27.04.14 г.): В белом веществе лобных, теменных, височных, затылочных долей с обеих сторон субэпендимарно, паравентрикулярно, субкортикально, в мозолистом теле, ножках мозга и мозжечка, Варолиевом мосту, полушариях мозжечка, продолговатом мозге выявляются множественные очаги демиелинизации, имеющие гиперинтенсивный сигнал по T2, TIRM и изогипоинтенсивный по T1 с явлениями умеренного перифокального отека, размерами до 1,2 см. Общее количество очагов по T2/ FLAIR >20 . Наиболее крупные очаги имеют выраженно гипоинтенсивный МР-сигнал на T1-ВИ вследствие кистозной дегенерации. Боковые желудочки мозга расширены, несколько асимметричны. Атрофии мозолистого тела не выявлено. III и IV-й желудочек, базальные цистерны не изменены. Атрофии мозолистого тела не выявлено. Хиазмальная область без особенностей, ткань гипофиза имеет обычный сигнал. Субарахноидальное пространство локально минимально расширено над парасагиттальными отделами лобных и теменных долей. Миндалины мозжечка расположены обычно.

В структуре спинного мозга на уровне сегментов C2-C4, каудальнее C7-Th1, Th3, Th7-Th8, Th10-L1, а также в структуре конуса и эпиконуса спинного мозга определяются множественные овальной формы очаги демиелинизации, гиперинтенсивные по T2 ВИ и YIRM и изоинтенсивные по T1 ВИ, без четких контуров с тенденцией к слиянию, с умеренно выраженной зоной перифокального отека. Длинник очагов вытянут вдоль спинного мозга. Протяженность очагов до 23 мм. Толщина спинного мозга неравномерная за счет явлений его отека.

Сразу после введения контрастного вещества определяется усиление сигнала от очагов демиелинизации по типу кольца и полукольца. При отсроченном контрастировании через 15-20 минут отмечается усиление сигнала

от ранее контрастируемых очагов, отмечается появление новых очагов накопления контрастного вещества. Общее количество церебральных очагов, накапливающих контрастное вещество, более 20. (Рисунок 19).

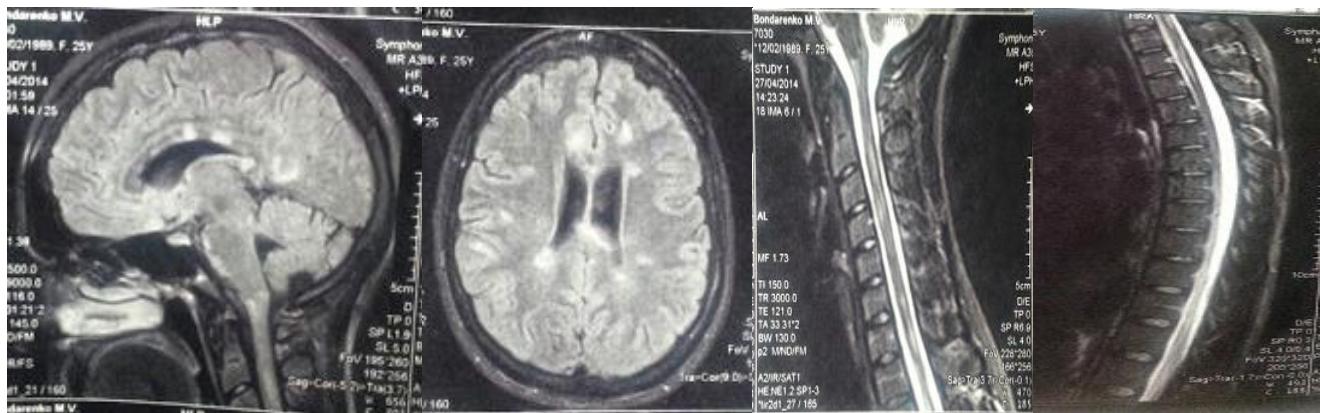


Рисунок 19. – МРТ головного и спинного мозга пациентки Б., 25 лет (история болезни № 2515/1), выполненная в апреле 2014 г.

Пациентка была проконсультирована в городском центре РС, после чего был проведен курс пульс-терапии Метилпреднизолоном по 1 г № 5.

Анамнез жизни. В детстве перенесла ветряную оспу, коклюш, частые травмы головы, удаление желчного пузыря в ноябре 2011 г. Брат страдает олигофренией, отец страдает эпилепсией.

Неврологический статус: Сознание ясное. В месте, времени, пространстве, собственной личности ориентирована. Эмоционально лабильна. Тревожна. Глазные щели D=S, снижена конвергенция, в остальном движения глазных яблок в полном объеме. Зрачки D=S, фотореакция сохранена. Язык по средней линии. Предъявляет гипестезию 1-3 ветвей правого тройничного нерва. Мышечный тонус в руках снижен, в ногах повышен по типу «складного ножа». Тетрапарез – в руках дистально 3,5 балла слева и 4 балла справа, в ногах – проксимально 3 балла, дистально 2 балла. Рефлексы высокие, на руках D>S, на ногах S>D, высокие. Патологические кистевые рефлексы Россолимо, Жуковского с 2-х сторон. Патологические стопные знаки: симптом Бабинского с 2-х сторон. Пальце-носовую пробу выполняет с атаксией и интенцией с 2-х сторон. Колено-пяточную пробу не выполняет. В позе Ромберга не стоит из-за пареза в ногах. Передвигается в инвалидном кресле или с двусторонней поддержкой. Нарушение

поверхностной чувствительности в виде гиперестезии правой половины тела, гипестезия в ногах по полиневритическому типу. Менингеальных знаков нет. Функцию тазовых органов в положении лежа не контролирует, в вертикальном положении отмечает задержку мочеиспускания по центральному типу.

При обследовании: ПЦР в ликворе и крови с антигенами вирусов герпеса I/II, 6,7,8 типов, VZV, EBV, CMV, хламидий, микоплазмы, токсоплазмы, боррелий, клещевых инфекций – отрицательны.

ПЦР в слюне с антигенами вирусов герпеса I/II, 8 типов, VZV, CMV – отрицательно; EBV, герпесу 6,7 типа – положительны.

IgG в крови к хламидиям, уреаплазме, ВИЧ – отрицательно.

IgG к *mycoplasma hominis* титр 1:10 (норма <1:5), герпес I/II 1:800 (норма <1:100), CMV 4,1 Е.мл (норма <0,4), EBV 237 у.е./мл (норма <17), токсоплазма 50 МЕ/мл (норма <20).

В ликворе определяется олигоклональный тип синтеза IgG, в крови определяется поликлональный тип синтеза IgG (2 тип синтеза).

СЛЦ-κ в ЦСЖ 0,296 мкг/мл (норма 0-0,5 мкг/мл), СЛЦ-λ в ЦСЖ 0,373 мкг/мл (норма 0-0,1 мкг/мл). Содержание СЛЦ-κ и СЛЦ-λ в сыворотке крови не превышают нормативных значений.

Офтальмолог: миопический астигматизм обоих глаз.

Диагноз: Рассеянный склероз, ремитирующее-рецидивирующее течение, обострение. EDSS = 6,5 баллов. Локально обусловленная симптоматическая эпилепсия с редкими простыми, сложными парциальными, вторично генерализованными судорожными припадками, снижением когнитивных функций и элементами конверсии. Миопический астигматизм обоих глаз.

Резюме. У пациентки с отягощенным по неврологическим заболеваниям наследственным анамнезом с 10 лет отмечались сложные парциальные эпилептические припадки, участившиеся в возрасте 18 лет, когда была назначена комбинированная антиэпилептическая терапия. Однако, эпилептические припадки продолжались, и в возрасте 21 года, при очередном ухудшении течения эпилепсии, в неврологическом статусе описывается отсутствовавшая ранее

очаговая симптоматика, а в возрасте 24 лет у пациентки впервые зарегистрирован единичный гиперинтенсивный на T2 ВИ и FLAIR ИП очаг в области правого зрительного бугра. Типичные для РС клинические симптомы проявились только в возрасте 25 лет и сопровождались распространенным демиелинизирующим поражением ЦНС по данным МРТ с наличием паттернов, характерных для РС. Обращает на себя внимание наличие выраженно гипointенсивных очагов на Т1 ВИ, наличие субкортикальных очагов демиелинизации, а также иммуносупрессивный фон с наличием антител к скрытым и оппортунистическим инфекциям (микоплазмоз, токсоплазмоз), а также положительные ПЦР в слюне и наличие высоких титров антител IgG в крови к широкому спектру вирусов герпетической группы.

Таким образом, МРТ головного и спинного мозга является важнейшим методом в диагностике РС, выявляя наличие бляшек в 78,75 % случаев КИС.

Демиелинизация у больных РС с эпилептическими припадками характеризуется распространностью с вовлечением субкортикальных отделов больших полушарий и белого вещества у 100 % пациентов этой группы.

Результаты позитронно-эмиссионной томографии

У 9 больных с КИС и у 19 больных с достоверным РС была выполнена ПЭТ с ФДГ. Данное исследование позволяло оценивать функциональную активность серого и белого вещества головного мозга. Процессы гипо- и/или гиперметаболизма глюкозы в различных церебральных структурах были зарегистрированы у 22 (78,57 %) обследованных данной группы. (Таблица 30)

Таблица 30. – Результаты позитронно-эмиссионной томографии у больных с клинически изолированным синдромом и с достоверным рассеянным склерозом

Метаболизм глюкозы	КИС	РС
Изменен	6	16
Не изменен	3	3
Всего	9	19

Гипометаболизм глюкозы наиболее часто встречался в лобных долях – у 17 (60,7 %) из 28 обследованных. Кроме того, у 1 (3,57 %) пациента было выявлено снижение скорости метаболизма и у 1 (3,57 %) пациента - гиперметаболизм

ассоциативной коры правой теменной доли. У 2 (7,14 %) пациентов был выявлен гипометаболизм височной доли, у 3 (10,71 %) больных определялся гипометаболизм в мозжечке, у 1 (3,57 %) пациента был выявлен гиперметаболизм хвостатого ядра и гиперметаболизм лентикулярного ядра, у 3 (10,71 %) обследованных больных с РС гипометаболизм ФДГ был выявлен в таламусах.

Сопоставление результатов ПЭТ с данными ЭЭГ свидетельствовало о преобладании у больных с КИС и гипометаболизмом глюкозы локальных изменений и эпилептиформной активности на ЭЭГ ($p<0,05$). (Рисунок 20).

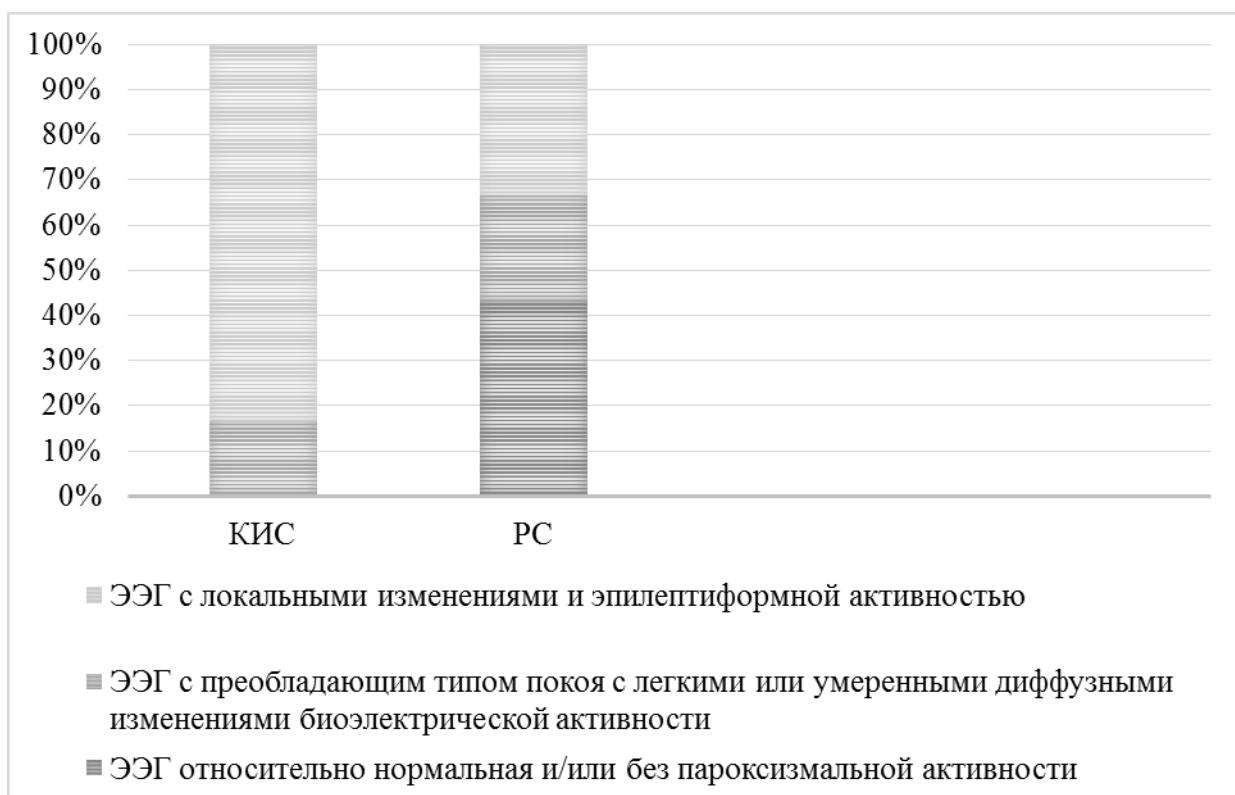


Рисунок 20. – Данные ЭЭГ у больных с измененным метаболизмом глюкозы при клинически изолированном синдроме и рассеянном склерозе.

При сопоставлении данных ПЭТ и МРТ головного мозга у было установлено, что выявленные области измененного метаболизма ФДГ в 21 (75 %) из 28 случаев не совпадают с локализацией очагов демиелинизации.

У больных с РС и эпилептическими припадками данные ПЭТ демонстрировали наличие более обширного нарушения мозговой функции, чем следовало из данных ЭЭГ.

В качестве примера приводим ПЭТ пациентки Б. с диагнозом «Рассеянный склероз, ремитирующее-рецидивирующее течение. EDSS = 6,5 баллов. Локально обусловленная симптоматическая эпилепсия с редкими простыми, сложными парциальными, вторично генерализованными судорожными припадками, снижением когнитивных функций и элементами конверсии». При ПЭТ с ФДГ определяется выраженное снижение метаболизма глюкозы в полюсном отделе правой височной доли (снижение на 17 % по сравнению с контралатеральным участком). В мозжечке метаболизм глюкозы снижен (на 10 % при сравнении с корой лобных долей с учетом физиологической вариабельности). Достоверных изменений метаболизма глюкозы в остальных отделах коры больших полушарий, передних подкорковых ядрах, превышающих пределы физиологической вариабельности, не выявляется. (Рисунок 21).

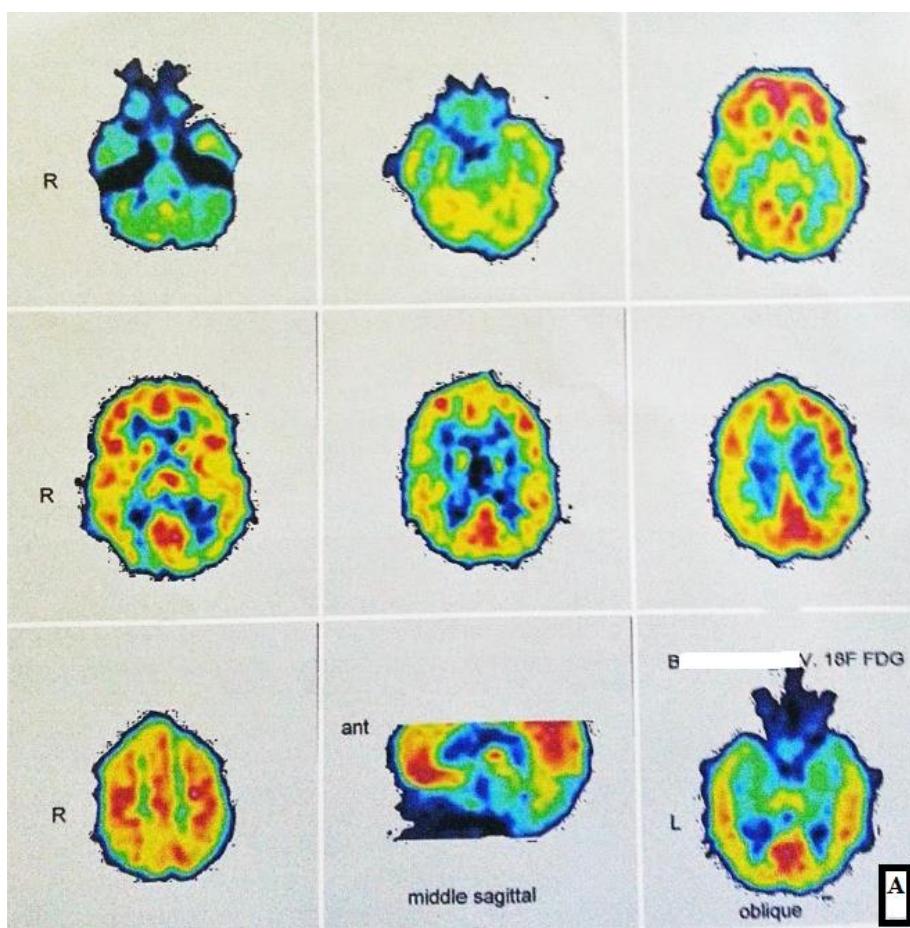


Рисунок 21. – ПЭТ больной Б., 25 лет. (история болезни № 2515/1, клинический пример 3, раздел 4.2.1).

Также в качестве примера приводим ПЭТ больного К. с диагнозом «Рассеянный склероз, ремитирующее-рецидивирующее течение, обострение. EDSS = 1,5 балла. Локально обусловленная симптоматическая эпилепсия с частыми простыми парциальными и вторично-генерализованными судорожными тоническими эпилептическими припадками». При ПЭТ с ФДГ определяется снижение метаболизма глюкозы в ассоциативной коре правой теменной и левой височной доли, гиперметаболизм глюкозы в лентикулярных ядрах и хвостатых ядрах. (Рисунок 22).

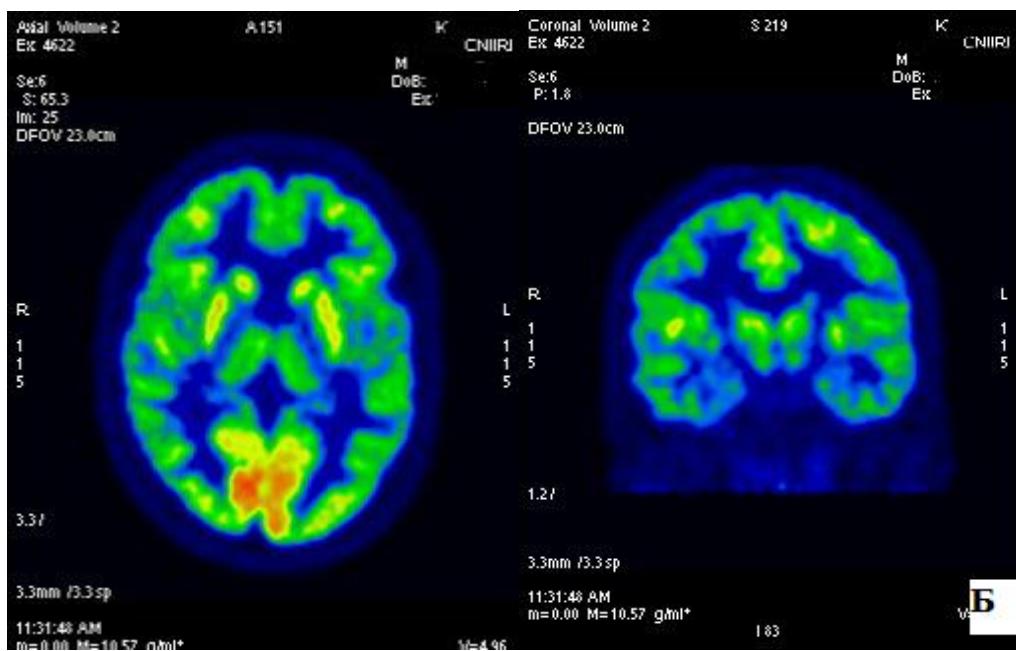


Рисунок 22 Б. – ПЭТ больного К., 20 лет (история болезни № 1021/1, клинический пример 1, раздел 3.1).

Таким образом, измененный метаболизм глюкозы по данным ПЭТ при РС регистрируется у большинства больных (78,57 %), при этом локализация очагов демиелинизации не совпадает с областью метаболических нарушений. Наличие у больных с КИС гипометаболизма глюкозы достоверно связано с наличием локальных изменений и эпилептиформной активности на ЭЭГ ($p<0,05$).

Данные ПЭТ у больных с РС и эпилептическими припадками дополняют данные МРТ и ЭЭГ, демонстрируя распространенную мозговую дисфункцию в виде измененного метаболизма ФДГ у данной группы пациентов.

Данные комплексного нейрофизиологического и нейровизуализационного обследования уточняют и дополняют данные неврологического и офтальмологического осмотра, позволяя выявлять субклинические нарушения, тем самым предоставляя возможность для оценки диссеминации демиелинизирующего процесса во времени и пространстве на ранних этапах развития РС.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью патогенетической диагностики, а также дифференциального диагноза РС и болезней с клеточно-белковой и белково-клеточной диссоциацией выполнялись общий анализ ЦСЖ, обследование на олигоклональные полосы IgG в крови и ликворе, СЛЦ- κ и СЛЦ- λ в ликворе, антитела к ОБМ в крови, а также исследование маркеров нейроинфекций в биологических средах. (Таблица 31)

Таблица 31. – Частота изменений лабораторных показателей у больных рассеянным склерозом

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

При выполнении общего анализа ЦСЖ у 59 больных РС в 49,15 % случаев был выявлен легкий плеоцитоз (6-15 мононуклеаров $\times 10^6/\text{л}$), у 20,34 % определялась повышенная протеинрахия (не более 0,5 г/л). Показатели глюкозы, сахара и хлоридов в ЦСЖ не выходили за пределы нормы.

Определение иммунологических показателей в образцах ликвора и сыворотки крови у 45 больных РС продемонстрировало наличие >10 олигоклональных полос IgG у 91,11 %, повышение в ЦСЖ СЛЦ- κ (>0,5 мкг/мл) у 93,3 % и СЛЦ- λ (>0,1 мкг/мл) у 57,78 % обследованных. Выделенная нами группа больных с РС и эпилептическими припадками в 16 (94,12 %) из 17 случаев

продемонстрировала положительные результаты при исследовании в ликворе СЛЦ-κ и у 10 (58,82 %) пациентов – СЛЦ-λ.

Среди 48 больных, обследованных на наличие антител к ОБМ, у 31,25 % данный показатель оказался положителен, в том числе у 16,95 % были выявлены IgM к ОБМ и у 20,33 % определялись IgG к ОБМ. (Рисунок 22)

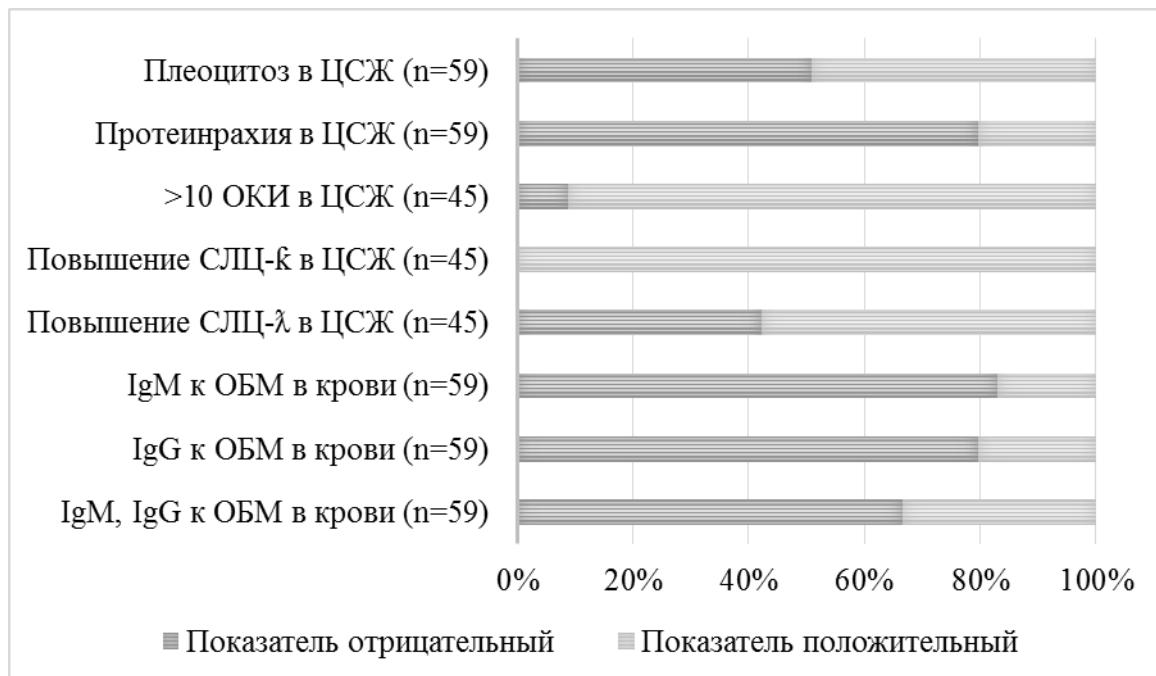
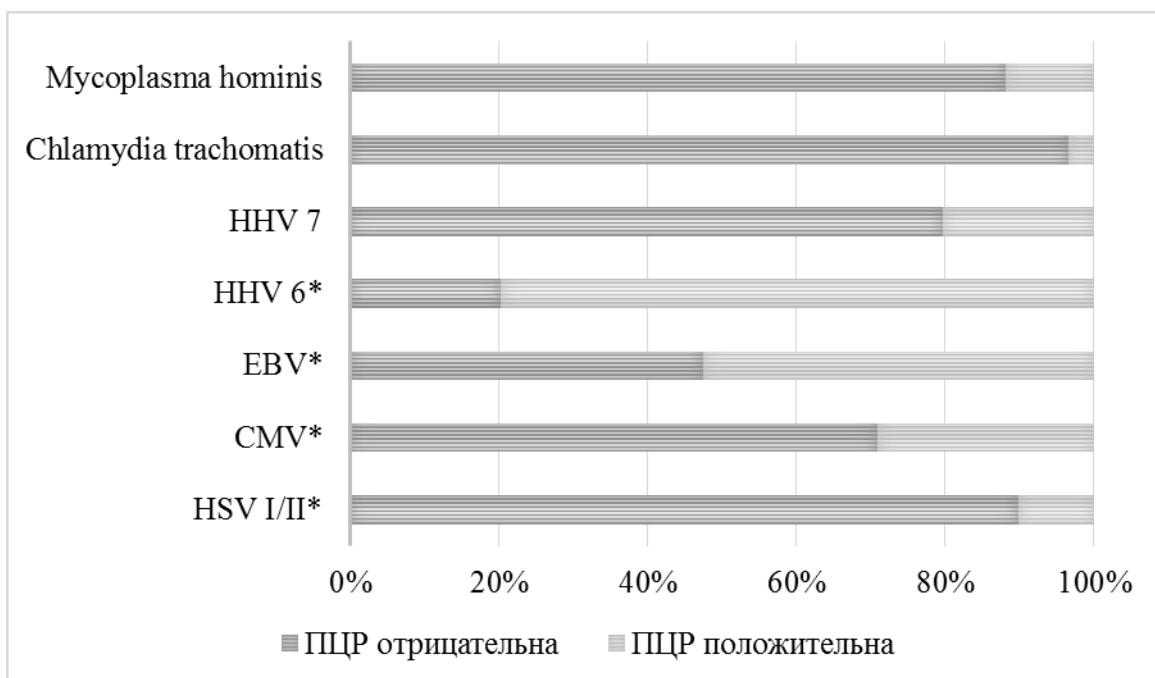


Рисунок 22. – Частота изменений лабораторных показателей у больных рассеянным склерозом

Исследование ПЦР с антигенами возбудителей нейроинфекций в биологических средах (ликвор, кровь, слюна) у 57 (96,6 %) из 59 больных РС показало положительные результаты с CMV – в 23,73 %, EBV – 52,54 %, HHV6 – 79,66 %, HHV7 – 20,34 %, Chlamydia trachomatis – 3,39 %, Mycoplasma hominis – 11,86 %. (Рисунок 23)



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

Рисунок 23. – ПЦР с антигенами возбудителей нейроинфекций в биологических средах у больных рассеянным склерозом (n=59)

Нами была проанализирована связь выявленного инфекционного процесса с такими параметрами как тип течения РС, частота обострений, скорость прогрессирования заболевания и степень инвалидизации. Было установлено, что наличие положительной ПЦР с антигенами одновременно HSV I/II, EBV и HHV6, либо CMV, EBV и HHV6 достоверно связано с активным течением РС, когда у пациента отмечалось 2 и более обострений за последние 2 года заболевания (17 больных) ($p<0,05$).

Микст-инфекция в виде различных сочетаний была выявлена у 83 % обследованных больных РС. Среди 17 больных с РС и эпиприпадками у 15 пациентов была диагностирована актуальная герпесвирусная инфекция в микст-варианте (88,23 %). (Рисунок 24)

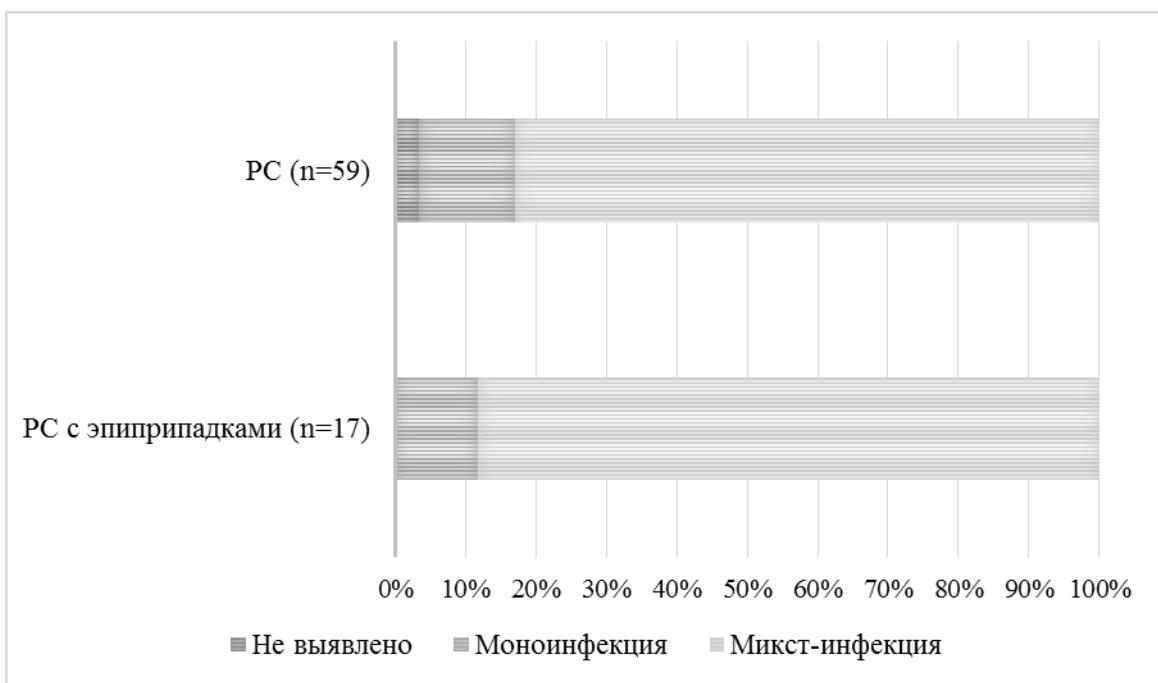


Рисунок 24. – Характеристика инфекционного процесса у больных рассеянным склерозом

У 48 больных было выполнено иммунологическое обследование, включавшее исследование параметров цитокинового звена иммунитета с индуцированной продукцией интерферона- α ; оценкой спонтанной продукции интерферона- γ и ФНО- α ; спонтанного и индуцированного содержания ИЛ-10. Данные представлены в таблице 32.

Таблица 32. – Показатели цитокинового звена иммунитета у больных рассеянным склерозом (n=48 (n; %))

Тест	Спонтанная продукция		Индуцированная продукция			Содержание в сыворотке	
1.	2.		3.		4.		
ИНФ- α	0-50 пг/мл	>50 пг/мл	<100 пг/мл	100-500 пг/мл	>500 пг/мл	0-50 пг/мл	>50 пг/мл
	46 (95,83 %)	2 (4,16 %)	35 (72,92 %)*	12 (25 %)	1 (2,08%)	28 (58,33 %)	20 (41,66 %)*
ИНФ- γ	0-50 пг/мл	>50 пг/мл	<1000 пг/мл	1000-5000 пг/мл	>50 пг/мл	0-50 пг/мл	>50 пг/мл
	19 (39,58 %)	29 (60,42 %)	37 (77,08%)	11 (22,92%)	-	15 (31,25 %)	33 (68,75 %)
ФНО- α	0-70 пг/мл	>70 пг/мл	<500 пг/мл	500-1500 пг/мл	>1500 пг/мл	0-70 пг/мл	>70 пг/мл
	21 (43,75 %)	27 (56,25 %)	-	14 (29,17%)	34 (70,83 %)	18 (37,5 %)	30 (62,5 %)

1.	2.		3.			4.	
ИЛ-10	0-50 пг/мл	>50 пг/мл	<100 пг/мл	100-400 пг/мл	>400 пг/мл	0-50 пг/мл	>50 пг/мл
	48 (100 %)	-	20 (41,67%)	24 (50 %)	4 (8,33%)	27 (56,25 %)	21 (43,75%)

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

Обращало на себя внимание снижение индуцированной продукции ИНФ- α у большинства обследованных больных РС (72,92 %). Наличие одновременно сниженной индуцированной продукции и повышенного сывороточного содержания ИНФ- α было достоверно связано с активным течением РС, когда у пациента отмечалось 2 и более обострений за последние 2 года заболевания (15 больных) (p<0,05).

Сывороточное содержание ИНФ- γ и его спонтанная продукция были повышены у 68,75 и 60,42 % соответственно, тогда как индуцированная продукция этого показателя оказалась пониженней у 77,08 %.

Кроме того, были повышены содержание в сыворотке крови ФНО- α (62,5 %), а также его спонтанная (56,25 %) и индуцированная (70,83 %) продукция.

Сывороточное содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10 было повышено у 43,75 %, тогда как индуцированное было снижено у 41,67 % и повышено у 8,33 %.

У 48 больных было выполнено исследование сенсибилизации лимфоцитов в крови к ОБМ в РБТЛ при постановке реакции с двумя дозами (2,5 мг/мл и 15 мг/мл) антигена (Таблица 33).

Таблица 33. – Пролиферативная активность лимфоцитов с основным белком миелина у больных рассеянным склерозом в 7-ми суточной культуре (n=48 (n; %))

Спонтанная пролиферация			Стимулированная пролиферация (индекс стимуляции)			
			2,5 мг/мл		15 мг/мл	
≤0,5	0,5-2,0	≥2,0	0,0-1,1	≥1,1	0,0-1,1	≥1,1
11 (23 %)	25 (52 %)	12 (25 %)	37 (77 %)	11 (23 %)	29 (40,4 %)	19 (39,6 %)

Как видно из таблицы 33, у 23 % обследованных отмечалось снижение спонтанной пролиферации лимфоцитов и у 25 % отмечалось повышение данного показателя. При стимуляции РБТЛ 2,5 мг/мл антигена индекс стимуляции был повышен у 23 % и при стимуляции 15 мг/мл – у 39,6 %.

Таким образом, у больных РС при лабораторном обследовании в ЦСЖ определяется легкий плеоцитоз (49,15 %) протеинрахия (20,34 %), ОКИ (91,11 %), повышение СЛЦ-к (93,3 %) и СЛЦ-λ (57,78 %). В крови у 31,25 % больных РС выявляются антитела к ОБМ. У 96,6 % больных РС выявляются положительные ПЦР с антигенами различных нейроинфекций, наиболее часто - HHV6 (79,66 %), CMV (23,73 %), EBV (52,54 %), HHV7 (20,34 %). У большинства (83 %) больных выявляется микст-инфекция, в том числе у 88 % больных с РС и эпилептическими припадками. Наличие положительной ПЦР с антигенами одновременно HSV I/II, EBV и HHV6, либо CMV, EBV и HHV6 достоверно связано с активным течением РС, когда у пациента отмечалось 2 и более обострений за последние 2 года заболевания ($p<0,05$). У большинства (72,92 %) обследованных больных РС отмечается снижение индуцированной продукции ИНФ-α, которое в сочетании с повышенным сывороточным содержанием также связано с активным течением РС ($p<0,05$). Кроме того, для больных РС характерно повышение сывороточного содержания ИНФ-γ (68,75 %) и его спонтанной продукции (60,42 %), и снижение индуцированной продукции этого показателя (77,08 %). Повышение сывороточного содержания ФНО-α отмечается у 62,5 %, повышение спонтанной продукции – у 56,25 % и индуцированной продукции – у 70,83 %. Сывороточное содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10 повышенено у 43,75 %, тогда как индуцированное снижено у 41,67 % и повышенено у 8,33 %. У больных РС также изменяется пролиферативная активность лимфоцитов: как в сторону снижения спонтанной пролиферации (23 %), так и в сторону ее повышения (25 %). При стимуляции РБТЛ основным белком миелина в двух разных дозах у части пациентов наблюдается повышение индекса стимуляции.

Таким образом, в данной выборке больных РС зарегистрировано повышение активности провоспалительных цитокинов при одновременном

снижении активности противовоспалительных цитокинов и интерферонового уровня противовирусной защиты, что позволяет говорить об иммуноопосредованном патологическом процессе, ассоцииированном с антигенной нагрузкой вирусных эпитопов.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема своевременной диагностики рассеянного склероза в настоящее время является актуальной и трудной задачей ввиду социальной значимости, клинической и патогенетической полиморфности, этиологической неизученности, возможного клинически «немого» течения болезни на ранних этапах и относительной неспецифичности первых симптомов.

Заболевание характерно для лиц молодого возраста: средний возраст дебюта РС у обследованных нами пациентов составил $28,64 \pm 10,32$ года, и чаще (по нашим результатам – в 2,9 раза) встречается у женщин, что соответствует современным литературным данным (Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2011; Kampran M.T., Brustad M., 2008).

Проведенный нами анализ провоцирующих клиническую манифестацию обстоятельств показывает важную роль инфекционного, психоэмоционального стрессового, гормонального (роды) факторов, а также черепно-мозговой травмы, значимость которой в настоящее время опровергается некоторыми исследованиями (Ельчанинова С.А., 2011) и подтверждается другими (Молчанова Е.Е., Ананенко В.А., 2002; Ишманова С.А., 2003; Гончарова З.А., Балязин В.А., 2009; Гусев Е.И. и др., 2011; Шарафутдинова Л.Р., 2014). Отсутствие видимого провоцирующего дебют болезни фактора у значительной доли обследованных нами пациентов (67,51 %) объяснимо неотвратимым переходом клинически латентной фазы заболевания в манифестацию РС. С течением болезни устойчивость механизмов иммунного гомеостаза снижается, что выражается в увеличении доли пациентов, связывающих обострение РС с внешними воздействиями или физиологическим стрессом с 29,44 % до 51,7 %. Нами выявлено, что структура провоцирующих экзацербацию РС факторов при этом изменяется: значимость инфекционного фактора, представленного острыми инфекционными заболеваниями, включая ОРВИ, ангину, простой или опоясывающий герпес, увеличивается с 23,35 % до 32 %. Значимую роль сезонных инфекционных заболеваний, инфекций верхних дыхательных путей, EBV, VZV, HHV 6, Chlamydia pneumoniae, золотистого стафилококка в обострении РС отмечали также другие авторы (Buljevac D. et al.,

2003; Kriesel J.D. et al., 2004; Ordonez G. et al., 2004; Correale J., Fiol M., Gilmore W., 2006; Lindsey J.W. et al., 2009; Mulvey M.R. et al., 2011; Kvistad S. et al., 2014; Pender M.P. et al., 2014; Spelman T. et al., 2014; Latham L.B. et al., 2015; Steelman A.J., 2015). Кроме того, приобретает значение инсоляция, также вызывающая активацию хронической герпесвирусной инфекции (Горячкина М.В., Белоусова Т.А., 2013). Вероятно, что обострение РС в этих случаях связано с активацией иммунных реакций вследствие инфекционных процессов, что влечет за собой повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера с последующей активацией демиелинизирующего процесса (Steelman A.J., 2015).

У части (26,4 %) обследованных нами больных уже в дебюте заболевание характеризовалось клинически многоочаговым поражением. Симптоматика дебюта заболевания, описанная в настоящем исследовании, соответствовала современному представлению о структуре клинически изолированного синдрома (Miller D.H. et al., 2008; Roodhooft J.M., 2009) и была представлена, в первую очередь, чувствительными расстройствами (39,59 %), а также ретробульбарным невритом (24,87 %), двигательными (21,32 %) и координаторными (14,21 %) нарушениями, поражением черепных нервов (15,73 %), болью в спине и/или головной болью (3,05 %), нарушением функции тазовых органов (2,03 %), когнитивной сферы (1,52 %) общемозговыми симптомами (1,52 %) и эпилептическими припадками (1,02 %).

Преобладающим типом течения РС явился ремитирующий, который диагностировался одинаково часто у женщин (76,19 %), и у мужчин (72 %). Вторично-прогрессирующий РС преобладал у женщин, ремитирующее-прогрессирующий РС и первично-прогрессирующий РС чаще отмечался у мужчин.

Нами были определены клинические особенности дебюта при различных типах течения РС. Средний возраст начала заболевания при РРРС был наиболее низким и составил $27,42 \pm 10,01$ года. Самым частым симптомом дебюта при данном типе течения РС являлись чувствительные нарушения, на втором месте по частоте встречаемости был ретробульбарный неврит, затем в равной степени

были представлены синдромы двигательных и координаторных нарушений и патология черепно-мозговых нервов (ЧМН). Реже РПРС дебютировал с тазовых нарушений, цефалгии или боли в спине, общемозговых симптомов, когнитивных нарушений и эпилептических припадков.

Наличие общих черт в особенностях дебюта и клинических проявлениях у обследованных нами больных с РПРС и ППРС можно объяснить их общей принадлежностью к спектру прогрессивных фенотипов РС, как предполагают некоторые авторы (Confavreux C., Vukusic S., 2006; Lassmann H. et al., 2007, 2012; Okuda D.T. et al., 2011). Так, при РПРС дебют происходил в более позднем возрасте ($37,55 \pm 8,13$ года), значительно чаще – с чувствительных, реже – с двигательных расстройств, патологии ЧН и ретробульбарного неврита. Менее характерными симптомами дебюта РПРС являлись когнитивные нарушения, эпилептические припадки и общемозговые симптомы. При ППРС заболевание дебютировало достоверно позже ($44,6 \pm 3,21$ года), чем при РПРС и РПРС ($p < 0,05$), что также описано другими авторами (Силуянова В.А., 2007; Tremlett H., Devonshire V. 2006; Kis B., Rumberg B., Berlit P., 2008; Raine C. S., McFarland H. F., Hohlfeld R., 2008). В дебюте заболевания для ППРС были наиболее характерны двигательные расстройства. Реже встречались чувствительные, координаторные и когнитивные расстройства. У больных с этим типом течения заболевания в дебюте отсутствовал ретробульбарный неврит и поражение других ЧМН, тазовые расстройства, эпилептические припадки и общемозговые симптомы, которые были отмечены в дебюте больных с ремитирующими типами течения. Подобные клинические характеристики ППРС отмечены также в работах других авторов (Antel J. et al., 2001; Miller D.H., Leary S.M., 2007; Fitzner D., Simons M., 2010).

Выявленные нами различия проявлений КИС при разных типах течения заболевания могут быть обусловлены большей выраженностью нейродегенеративного процесса по сравнению с воспалительным при прогрессирующих формах РС (Lublin F.D., Reingold S.C. 1996; Fox N. et al., 2000; Dirk Fitzner and Mikael Simons, 2010; Antel J. et al., 2012; Бисага Г.Н. и др., 2015).

Дальнейшее прогрессирование РС сопровождается нарастанием чувствительных, зрительных, двигательных и других неврологических симптомов, что может быть обусловлено как продолжающейся демиелинизацией, так и нарастанием атрофии серого вещества (Fisher et al., 2008; Бисага Г.Н. и др., 2015), в связи с чем на момент оценки неврологического статуса у обследованных нами больных клинические неврологические синдромы были представлены шире, чем в дебюте заболевания.

Так, эпилептические припадки, представленные у обследованных нами в дебюте у 1 % больных, при достоверном РС встречались чаще – у 8,63 %, впервые возникшая до или после дебюта РС. Согласно данным современных исследований, эпиприпадки при РС встречаются от 0,89 % до 17 % больных (Nyquist P.A., Cascino G.D., Rodriguez M., 2001; Ganguly G. et al., 2006).

Группу больных с РС и эпилептическими припадками, по нашим данным, характеризует более молодой возраст дебюта РС (в среднем 22,93 года), что согласуется с результатами Renoux C. et al. (2007), Etemadifar M., Abtahi S.H., Tabrizi N. (2012), Nakano H., Tanaka M., Kinoshita M. (2013), утверждающими, что риск развития эпиприпадков при РС является самым высоким у самых молодых пациентов (Allen A.N., Seminog O.O., Goldacre M.J., 2013), а также с результатами исследований в детских когортах РС, где частота возникновения эпилептических припадков была выше, чем у взрослых больных РС (4,5% - 33%) (Gusev E., Boiko A., Bikova O. et al., 2002; Ozakbas S., Idiman E., Baklan B. et al., 2003; Shiraishi K., Higuchi Y., Ozawa K. et al., 2005). Кроме того, данную группу пациентов характеризовало преобладание ремитирующее-рецидивирующего течения заболевания, что соотносится с данными Etemadifar M., Abtahi S.H., Tabrizi N. (2012) и противоречит наблюдениям Striano P. et al. (2003) и Calabrese M. et al. (2008, 2012), по сведениям которых преобладающим типом течения у больных с РС и эпилептическими припадками являлось вторично-прогредиентное. Также характерной чертой у пациентов данной группы оказалась более высокая скорость прогрессирования РС (среднее значение 4,17), по сравнению со значением

данного показателя в общей группе обследованных (среднее значение 3,93), однако данная особенность не являлась статистически достоверной.

В структуре чувствительных нарушений (59,9 %) страдание видов глубокой чувствительности (48,73 %) преобладало над поверхностной (40,61 %), что соответствовало представлению о нарушении проведения по группе наиболее миелинизированных волокон, в первую очередь страдающих при демиелинизации. Было установлено, что вибрационная чувствительность нарушалась в 48,73 %, суставно-мышечное чувство – в 45,18 %, болевая чувствительность – в 40,61 %, температурная – в 32,5 %.

При этом, клиническое обследование демонстрировало измененную температурную чувствительность у 32,49 %, а при количественном сенсорном тестировании удалось выявить нарушение температурной чувствительности в зависимости от исследуемого участка тела у большинства обследованных (до 93,8 % при исследовании холодовой чувствительности и до 51,74 % при исследовании тепловой чувствительности), что согласуется с данными Heijenbrok M.W. et al. (1992), Merchut M.P., Gruener G. (1993), Leocani L. et al. (2003) и делает метод КСТ в оценке нарушений температурной чувствительности приоритетным, позволяя точнее выявлять и оценивать количественно страдание экстрапелевикулярных проводящих путей.

Поскольку метод КСТ позволяет оценивать пороги на уровне трех дерматомов (C_2 , C_7 , L_4), результаты оказались разнообразны. Температурная гиперестезия, описанная также у больных РС другими авторами (Osterberg et al., 2005, Svendsen et al., 2005; Flensner et al., 2011; T. Iannitti, B.J Kerr, B.K. Taylor, 2014) и продемонстрированная на модели экспериментального энцефаломиелита (ЭЭМ) у крыс и мышей (Morin et al., 2002; Aicher et al., 2004; Osterberg et al., 2005, Svendsen et al., 2005) нами значительно чаще выявлялась в сегменте C_2 в варианте холодовой гиперестезии у 18,02 % больных, преобладая у женщин, и в виде тепловой гиперестезии у 84,88 %, преобладая у мужчин. Однако, Merchut et al. (1993) отмечали наиболее отчетливые нарушения термочувствительности на

большом пальце стопы, хотя, достоверность результатов указанного исследования требовала дальнейших уточнений.

Кроме того, нами выявлялась холодовая и тепловая гипестезия. Холодовая гипестезия, наиболее типичная для сегмента C_7 (93,02 % справа) у обоих полов и наименее типичная для сегмента C_2 (14,5 % слева), достоверно взаимосвязана в сегменте C_2 с ремитирующим-прогредиентным типом течения.

Различия в результатах термочувствительности у мужчин и женщин описаны и учитываются в базах референсных значений (Rolke R. et al., 2006, 2006a; Magerl W. et al., 2010; Mücke M. et al., 2014). Кроме того, данные особенности могут быть объяснены более стабильной терморегуляцией у мужчин и склонностью к периодическому изменению внутренней температуры у женщин в связи с естественными гормональными процессами (Coyne et al., 2000; Soderberg et al., 2006).

Следует отметить, что независимая оценка порогов тепловой и холодовой чувствительности обуславливает узкую интерпретацию результатов, тогда как даже у здоровых лиц соответствующие изменения порогов термоощущений могут быть результатом расхождения между температурой термода и кожи. Кроме того, при различных сопутствующих заболеваниях возможны изменения в температуре кожи, связанные с измененным кожным кровоснабжением, и в этом случае определение термочувствительности при стандартизованной температуре термода 32°C может искажать клиническую трактовку результатов исследования. Таким образом, для получения корректных результатов КСТ необходимо контролировать исходную температуру кожи и приведение к ней термода, либо применять методику тестирования MarStock, который позволяет измерять величину межпорогового интервала без привязки к температуре кожи (Диверт В.Е., 2008, 2011). Поскольку данный метод был использован в настоящем исследовании, контроль исходной температуры кожи не требовался.

Корреляция порогов температурной и вибрационной чувствительности с возрастом испытуемого была подтверждена в различных исследованиях (Lin Y.H. et al., 2005; Rolke R. et al., 2006, 2006a; Magerl W. et al., 2010; Mücke M. et al.,

2014). А поскольку РС является прогредиентным заболеванием с признаками раннего патологического старения в виде ангиодистрофии, первичных эндокринно-метаболических сдвигов, гипометаболизмом нейротрасмиттеров, митохондриальными функциональными и морфологическими нарушениями, активно прогрессирующими даже на фоне клинической ремиссии (Головкин В.И. и др., 2009), то ухудшение афферентации и возрастание порогов температурной и вибрационной чувствительности можно ожидать как с увеличением срока заболевания, что было выявлено нами при исследовании холодовой и вибрационной чувствительности в сегменте L₄, так при нарастании выраженности неврологического дефицита (установлено при исследовании холодовой чувствительности в сегменте C₂ и при исследовании тепловой чувствительности в сегменте L₄).

Нарушение вибрационной чувствительности при оценке методом КСТ у 12 больных РС в исследовании Merchut M.P. et al. (1993) достигало 75 %, в том числе на большом пальце стопы у 48 %, тогда как нами было описано у 39,5 % на указательном пальце руки и у 25 % на большом пальце стопы.

Валидность и воспроизводимость количественной оценки вибрационной чувствительности при РС была продемонстрирована в работе Newsome S.D. et al. (2011), где, аналогично нашим результатам, была отмечена корреляция вибрационной чувствительности с баллом EDSS. Наиболее сильная взаимосвязь между увеличением порогов вибрационной чувствительности и длительностью РС подтверждена работой Zackowski K.M. et al. (2015) у больных РРРС ($p=0.065$). В нашей работе была выявлена корреляция повышения порогов вибрационной чувствительности с прогрессирующими типами течения РС, что может иметь прогностическое значение.

Дополнить клинические данные с целью выявления, уточнения распространенности и выраженности органического поражения ЦНС позволяют зрительные, слуховые, соматосенсорные вызванные потенциалы (ВП). При исследовании ВП для РС характерно увеличение латентностей и изменение амплитуд ответов. В нашей работе были выявлены удлинение латентности пика

P100, интервала между I и V пиком, отмечались единичные выпадения I пика, увеличение латентности или единичные выпадения пика P37. Соматосенсорные ВП позволяют регистрировать функцию сенсорных проводников на всем протяжении от периферии до коры. Для РС характерно выпадение наиболее ранних компонентов ССВП, что отражает нарушение проведения по группе наиболее миелинизированных волокон, в первую очередь страдающих при демиелинизации (Захидов А.Я. и др. 1991). Согласно данным разных исследователей, существуют корреляции между частотой изменений ВП и достоверностью диагноза РС (Yazdchi-Marandi M., Ayromlou H., Talebi M., 2006). В нашем исследовании пациенты с КДРС демонстрировали увеличение латентности P100 до 87,79 %, увеличение латентности V пика до 19,9 % и увеличение латентности пика P37 до 46,51 %. Информативность ЗВП для невропатии зрительного нерва являлась достоверной ($p<0,05$) и на 22,67 % превосходила клинические данные. Прогностически благоприятным признаком можно считать увеличение латентности P100, поскольку нами была выявлена обратная корреляция со скоростью прогрессирования заболевания.

Также, по нашим результатам, степень инвалидизации по шкале EDSS коррелировала с показателями латентности P37, V пика и межпикового интервала I/V, что отражало выраженность повреждения стволовых и спинальных проводников и находит свое подтверждение в работах Mesaros S. et al. (2003), Leocani L. et al. (2006), Jung P. et al. (2008).

Данные ССВП на нижних конечностях в 11,61 % выявляют нарушение афферентации при отсутствии клинических чувствительных симптомов.

На ранних этапах заболевания план обследования должен включать исследование ВП для обнаружения «немых» очагов и своевременной диагностики РС.

Выявленные нами при ЭЭГ локальные нарушения и эпилептиформная активность у больных РС могут быть расценены как неблагоприятной прогностический признак, поскольку являются свидетельством активации механизмов воспаления (Vezzani A., Granata T., 2005) и участвуют в их

поддержании (Fabene P.F. et al., 2008), что важно учитывать при обследовании больных РС в начале заболевания. Подобные находки противоречат данным Хондкариан О.А. и др. (1987) и подтверждаются результатами Базий Н.И. (2004). Обнаружение ЭЭГ-нарушений у больных рассеянным склерозом, сочетанным с эпилептическими припадками, играет важную роль в своевременной диагностике эпилепсии, в определении типа эпилептических припадков и установлении конкретной формы заболевания. Поскольку выявляемые на ЭЭГ изменения не являются специфичными ни для РС, ни для ЛОЭ, диагностическую значимость ЭЭГ-показателей у больных с РС и ЛОЭ необходимо оценивать только в комплексе с данными клинико-неврологических и нейровизуализационных методов диагностики.

МРТ головного и спинного мозга является важнейшим методом в диагностике РС, выявляя, по нашим данным, наличие бляшек в 78,75 % случаев КИС, что сходно с данными Томпсона А.Дж., Полмана К., (2001), Dalton C.M. et al., (2002). Как было нами выявлено, демиелинизация у больных РС с эпилептическими припадками характеризуется распространностью с вовлечением субкортикальных отделов больших полушарий и белого вещества у 100 % пациентов этой группы, что подтверждается также Moreau T. et al. (1998), Sokic D.V. et al. (2001), Calabrese M. et al. (2012), Etemadifar M. et al. (2012), Nakano H. et al. (2013), Shaygannejad V., et al. (2013), Zare M. et al. (2013).

Измененный метаболизм глюкозы по данным ПЭТ был нами обнаружен у большинства больных (78,57 %), при этом локализация очагов демиелинизации не совпадала с областью метаболических нарушений, что характерно для больных РС (Бисага Г.Н., 2004). У 6 из 9 обследованных больных с КИС также определялся гипометаболизм глюкозы в головном мозге, что свидетельствует о раннем нарушении метаболизма в коре головного мозга и может предшествовать структурным изменениям, обнаруживаемым позже на МРТ. Нарушение метаболизма ФДГ при КИС было описано также Margoni M. et al., (2016). А у больных с РС и эпилептическими припадками данные ПЭТ дополняли данные МРТ и ЭЭГ, демонстрируя распространенную мозговую дисфункцию в виде

измененного метаболизма ФДГ. Идентификация участков гипометаболизма на ранних этапах РС может иметь важные патофизиологические и клинические последствия, что подтверждается выявленной нами связью выявленных изменений на ПЭТ при КИС с наличием локальных изменений и эпилептиформной активности на ЭЭГ ($p<0,05$).

Лабораторное исследование ЦСЖ у больных РС подтверждало наличие иммуно-воспалительных и дегенеративных процессов, что проявлялось наличием плеоцитоза (49,15 %) протеинрахии (20,34 %). У 91,11 % обследованных определялись лабораторные признаки диссеминации демиелинизирующего процесса в пространстве в виде наличия олигоклонального иммуноглобулина, что свидетельствовало о хронизации иммунологического процесса в ЦНС (Freedman M.S., Thompson E.J., Deisenhammer F. et al., 2005; Polman C. et al., 2011). Повышение СЛЦ-к было выявлено нами у 93,3 %, тогда как СЛЦ-λ определялись у 57,78 %, что характерно для РС по данным Бисаги Г.Н. (2003) и Villar L.M. et al. (2012). Поскольку на раннем этапе аутоиммунного процесса при РС образуются антитела к ОБМ, они определялись в крови у 31,25 % обследованных нами пациентов.

Наличие активных форм нейроинфекций, участвующих в патогенезе, таких как HHV6 (79,66 %), CMV (23,73 %), EBV (52,54 %), HHV7 (20,34 %) у 96,6 % обследованных нами больных РС согласуется с литературными данными (Скрипченко Н.В. и др., 2012; Лобзин Ю.В. и др, 2013). У большинства (83 %) больных выявлялась микст-инфекция, в том числе у 88 % больных с РС и эпилептическими припадками. Соответственно, наличие положительной ПЦР с антигенами одновременно нескольких возбудителей (HSV I/II, EBV и HHV6, либо CMV, EBV и HHV6) способствовало активному течению РС ($p<0,05$).

Соответственно, у большинства (72,92 %) обследованных больных РС отмечалось снижение индуцированной продукции ИНФ-α, которое в сочетании с повышенным сывороточным содержанием также было связано с активным течением РС ($p<0,05$). Повышение сывороточного содержания ИНФ-γ (68,75 %) и его спонтанной продукции (60,42 %), а также сывороточного содержания ФНО-α

(62,5 %), и его спонтанной продукции (56,25 %) также могут объясняться продолжающимся иммунным воспалением в присутствии персистирующих экзо- и аутоантигенов.

Спонтанная и индуцированная продукция противовоспалительного цитокина ИЛ-10 была повышена у 43,75 % и 8,33 % соответственно, что характерно для ремиссии РС, тогда как снижение индуцированной продукции ИЛ-10 было выявлено у 41,67 % что характеризует процессы воспалительной активации РС (Головкин В.И., 2014). Иммунологические процессы при РС также характеризовались повышением спонтанной пролиферации лимфоцитов (25%), а также повышение индекса стимуляции в реакции РБТЛ с двумя дозами ОБМ, что отражало наличие активированных пролиферирующих клонов лимфоцитов в периферической крови у больных РС (Бисага Г.Н., 2004; Головкин В.И. 2014). Выявление антител к ОБМ только в 31,25 % случаев и клеточной сенсибилизации к этому антигену только в 39,6 % соответствует 30-35 % содержанию ОБМ в структуре белков миелина (Хохлов А.П., Савченко Ю.Н. и др., 1990).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее характерным для ремитирующее-рецидивирующего типа течения рассеянного склероза являлся дебют с чувствительных расстройств, ретробульбарного неврита. Для ремитирующее-прогрессирующего течения было типично начало с чувствительных и двигательных расстройств. Первично-прогредиентное течение рассеянного склероза было более характерно для мужчин, отличалось поздним началом, преимущественно с двигательных нарушений. Наиболее частыми в клинической картине у больных рассеянным склерозом являлись зрительные (64,97 %), чувствительные (59,9 %), двигательные (31,98 %), координаторные расстройства (19,8 %), патология черепных нервов (17,7 %), эпилептические припадки (8,63 %), тазовые нарушения (8,12 %). Группу больных с рассеянным склерозом и эпилептическими припадками характеризовал более ранний дебют заболевания, преобладание ремитирующее-рецидивирующего течения и более высокая скорость прогрессирования рассеянного склероза. Эпилептические припадки, развивающиеся на фоне прогрессирующего многоочагового поражения головного мозга при рассеянном склерозе, в превалирующем большинстве (88,24 %) случаев приводили к формированию локально обусловленной эпилепсии, что являлось одним из факторов неблагоприятного прогноза течения рассеянного склероза.

При исследовании зрительных вызванных потенциалов удлинение латентности P100 регистрировалось у 87,79 % больных и было достоверно связано с признаками поражения зрительного нерва при офтальмологическом осмотре ($p<0,05$). Поражение зрительного анализатора при рассеянном склерозе на 22,67 % чаще, по сравнению с данными клинико-офтальмологического исследования, выявлялось при исследовании вызванных зрительных потенциалов ($p<0,05$). Данные соматосенсорных вызванных потенциалов на нижних конечностях в 11,61 % демонстрировали нарушение афферентации при отсутствии клинических симптомов ($p<0,05$). Увеличение латентности V пика при исследовании слуховых стволовых вызванных потенциалов и пика P37 при исследовании соматосенсорных вызванных потенциалов, повышение порогов

холодовой чувствительности в сегменте С2 при количественном исследовании температурной чувствительности и повышение порогов вибрационной чувствительности при их количественной оценке позволяло ожидать прогрессирования рассеянного склероза ($p<0,05$). Локальные изменения и эпилептиформная активность по данным электроэнцефалографии у больных рассеянным склерозом позволяли ожидать быстрого прогрессирования заболевания ($p<0,05$), что коррелировало с данными нейровизуализационных методов исследования. При клинически изолированном синдроме МРТ головного и спинного мозга в 78,75 % позволяла выявлять наличие бляшек рассеянного склероза. Локализация очагов в белом веществе полушарий мозга преобладала у больных ВПРС, РПРС и РРРС, тогда как для ППРС более характерным было преобладание бляшек субтенториальной локализации ($p<0,05$). Демиелинизация у больных с рассеянным склерозом и эпилептическими припадками характеризовалась распространенностью с вовлечением субкортикальных отделов больших полушарий и белого вещества у 100 % пациентов этой группы ($p<0,05$). У больных рассеянным склерозом в цереброспинальной жидкости в 91,11 % отмечается олигоклональный иммуноглобулин G и в 93,3 % регистрируется повышение СЛЦ-к. Наличие положительной ПЦР с антигенами одновременно HSV I/II, EBV и HHV6, либо CMV, EBV и HHV6, а также сниженная индуцированная продукция ИНФ- α в сочетании с повышенным сывороточным содержанием этого же показателя позволяли ожидать активного течения рассеянного склероза ($p<0,05$).

Ранняя диагностика рассеянного склероза осуществляется благодаря применению комплексного обследования с применением клинических, нейрофизиологических (вызванные потенциалы, электроэнцефалография, количественное сенсорное тестирование), нейровизуализационных (МРТ, ПЭТ) и лабораторных (олигоклональный иммуноглобулин и СЛЦ-к в цереброспинальной жидкости, ПЦР с антигенами HSV I/II, EBV, CMV, HHV6 в цереброспинальной жидкости, крови и слюне) методов, позволяющих выявить диссеминацию

демиелинизирующего процесса во времени, пространстве, либо оценить прогноз прогрессирования заболевания при клинически изолированном синдроме.

Комплексное нейрофизиологическое обследование больных рассеянным склерозом на ранних этапах заболевания позволяет наиболее полно оценить патологические процессы, участвующие в формировании и развитии заболевания, оценить его прогноз и, как следствие, осуществить правильный выбор стратегии и тактики дальнейшего медикаментозного лечения.

ВЫВОДЫ

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

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

3. Количественное сенсорное тестирование температурной и вибрационной чувствительности позволяет проводить раннюю топическую диагностику поражения слабомиелинизированных и немиелинизированных нервных волокон, что расширяет представление о патологических процессах при рассеянном склерозе.

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

5. Иммунологические исследования крови и ликвора с количественным определением содержания свободных легких цепей иммуноглобулинов, цитокинового, интерферонового статуса, сенсибилизации лимфоцитов к основному белку миелина, а также наличие антигенов вируса Эпштейна-Барр и вируса герпеса человека 6 типа позволяют на стадии клинически изолированного

синдрома (КИС) диагностировать аутоиммунный характер поражения нервной системы и вирус-ассоциированные особенности патогенеза заболевания.

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

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Все пациенты с подозрением на наличие рассеянного склероза и при отсутствии клинических и нейровизуализационных признаков многоочагового поражения ЦНС должны направляться на исследование мультимодальных вызванных потенциалов с целью ранней диагностики и прогноза заболевания.
2. При дебюте РС следует обязательно проводить исследование ЦСЖ на наличие свободных легких цепей каппа и лямбда и антигенов вируса Эпштейна-Барр и вируса герпеса человека 6 типа для обоснования адекватной терапии.
3. Иммунологические исследования крови должны включать в себя определение цитокинового, интерферонового статуса и сенсибилизации лимфоцитов к мозгоспецифическим антигенам.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Базий, Н.И. Прогнозирование течения рассеянного склероза: Значение клинико-анамнестических и инструментально-диагностических данных // Автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Базий Николай Игоревич. – СПб., 2004. – 22 с.
2. Бисага, Г.Н. Рассеянный склероз: диагностика и патогенетическая терапия: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.01.11 / Бисага Геннадий Николаевич. – СПб., 2004. – 48 с.
3. Бисага, Г.Н. Рассеянный склероз: от морфологии к патогенезу / Г.Н. Бисага, О.Н. Гайкова, Л.С. Онищенко, А.А. Чикуров, А.В. Поздняков. – СПб., 2015. – 104 с.
4. Бисага, Г. Н. Легкие цепи иммуноглобулинов цереброспинальной жидкости при определении активности патологического процесса / Г. Н. Бисага // Иммунноопосредованный ремиттирующий рассеянный склероз / под ред. В. И. Головкина, Н. М. Калининой. СПб.: Роза мира, 2003. – С. 51-65.
5. Боровиков В. П., "STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов" / В.П. Боровиков. – СПб., "Питер", 2001. – 656 с.
6. Головкин, В.И. Рассеянный склероз в формате 3D. / В.И. Головкин. – СПб.: Человек, 2014. – 178 с.
7. Головкин, В.И. Рассеянный склероз: механизмы старения, прогредиентности и геропротективная терапия / В.И. Головкин, Ю.Ф. Камынин, Ю.Ф. Г.Н. Бисага, А.В. Поздняков, И.С. Мартенс // Клинические и экспериментальные аспекты нейрорентгенологии. – СПб.: РИФ "Роза мира", 2009. – С.32-55.
8. Гончарова, З.А. Факторы риска развития рассеянного склероза в популяции Ростовской области / З.А. Гончарова, В.А. Балязин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109. № 7. Вып. 2 (Рассеянный склероз). – С. 10-15.
9. Горячкина, М. В. Герпесвирусная инфекция в дерматокосметической практике / М.В. Горячкина, Т.А. Белоусова // Русский медицинский журнал. 2013. № 8 (Дерматология). – С. 397-403.

10. Грибачева, И.А. Клинические, конституциональные и нейроиммунные особенности в патогенезе демиелинизирующих заболеваний нервной системы // Автореф. дис. ... док. мед. наук. 14.00.16, 14.00.13. / Ирина Алексеевна Грибачева. – Новосибирск. 2002. – 32 с.
11. Гусев, Е. И. Рассеянный склероз // В: Болезни нервной системы. Руководство для врачей (под ред. Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. Мельничука П.В.). 1995. I. – С. 545-561.
12. Гусев, Е.И. Факторы риска развития рассеянного склероза в московской популяции / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, Н.Ф. Смирнова, Т.Л. Демина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999. N. 5. – С. 32-40.
13. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз / Е.И. Гусев, Т.Л. Демина, А.Н. Бойко. – М., 1997. – 463 с.
14. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. – М.: Рeal Тайм, 2011. – 528 с.
15. Двойников, Н.Д. Клинико-электроэнцефалографические исследования при множественном склерозе // Автореф. дисс. ... канд. мед. Наук / Н.Д. Двойников. – Горький. 1968. – 16 с.
16. Диверт, В.Э. Влияние блокады NO-синтетазы на температурную чувствительность и кожный кровоток // Сенсорные системы. 2011. Т. 25. N. 2. – С. 165–173.
17. Диверт, В.Э. Периферическая терморецепция при различных функциональных состояниях организма // Автореф. канд. биол. наук. 03.00.13. / Виктор Эвальдович Диверт. – Новосибирск, 2008. – 32 с.
18. Дыскин, Д.Е. Патогенетическая диагностика эпилепсии // Автореф. дисс. ... д. мед. наук. 14.00.13. / Дмитрий Ефимович Дыскин. – СПб., 2003. – 283 с.
19. Ельчанинова, С.А. Влияние черепно-мозговой травмы на риск развития и скорость прогрессирования рассеянного склероза / С.А. Ельчанинова, А.Г. Золовкина, И.В. Смагина, А.С. Федягин, А.О. Гридина // Неврологический журнал. 2011. N. 2. – С. 11-13.

20. Жирмунская, Е.А. Клиническая электроэнцефалография. Обзор литературы и перспективы использования метода / Е.А. Жирмунская – М.: Мэйби, 1991. – 77 с.
21. Жирмунская, Е. А. Понятие типа в классификации электроэнцефалограмм / Е.А. Жирмунская, В.С. Лосев // Физиология человека. 1980. Т.6. №. 6. – С. 1039-1047.
22. Жирмунская, Е. А. Системы описания и классификация электроэнцефалограмм человека / Е.А. Жирмунская, В.С. Лосев. – М.: Наука, 1984.
23. Жулев, Н. М. Анализ локализации дипольных источников ритмов ЭЭГ у больных с очаговыми поражениями головного мозга и здоровых лиц / Н.М. Жулев Б.А. Осетров, Т.Н. Трофимова и др. // Физиология человека. 1999. Т. 25. №. 5. С. – 25-30.
24. Захаров, А.В. Анализ вероятности перехода монофокального клинически изолированного синдрома в клинически достоверный рассеянный склероз / А.В. Захаров, И.Е. Повереннова, Е.В. Хивинцева и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 2, приложение (нервные болезни). – С. 432-435.
25. Захаров, А.В. Клинико-инструментальные корреляты клинически изолированного синдрома / А.В. Захаров, Г.Т. Долгих, Т.А. Долгих // Медицинский альманах. 2011. № 1 (14). – С. 114-116.
26. Захидов, А.Я. Соматосенсорные вызванные потенциалы и скорость проведения по спинному мозгу при рассеянном склерозе / А.Я. Захидов, Л.Р. Зенков, А.Н. Мола-Заде, Н.А. Соколина // Ж. невропатологии и психиатрии. 1991. Т. 91. – С. 17-20.
27. Зенков, Л.Р. Механизмы компенсации слуховой функции при рассеянном склерозе по данным соотношения коротко- и длиннолатентных потенциалов. Аудиометрия по слуховым ВП / Л.Р. Зенков, А.Н. Мола-Заде // Тезисы международного симпозиума. Тбилиси. 1983а. – С.73.

28. Зенков, Л.Р. Функциональная диагностика нервных болезней / Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин. – М.: Медицина, 2004. – С. 140-260.
29. Ишманова, С.А. Экзогенные и эндогенные факторы, определяющие особенности клиники и течения рассеянного склероза // Автореф.дис. ... канд.мед.наук. 14.00.13 / Саида Адиповна Ишманова. – Казань, 2003. – 22 с.
30. Короткиева, Н.Г. Эффективность применения многомерных статистических методов анализа ЭЭГ при мониторинге функционального состояния головного мозга пациентов с рассеянным склерозом / Н.Г. Короткиева, В.П. Омельченко // Известия Южного федерального университета. Технические науки. 2009. Вып. 9. Т. 98. – С. 112-116.
31. Кротенко, Н.В. Окислительный стресс – характерная особенность патогенеза рассеянного склероза / Н.В. Кротенко, В.М. Алифирова, С.А. Иванова // Бюллетень сибирской медицины. 2008. N. 5. – С. 208-214.
32. Левитан, М. Б. Создание новых серодиагностических протоколов диагностики нейродегенеративных заболеваний на модели рассеянного склероза с учетом современных представлений о роли антител в патогенезе РС / М.Б. Левитан, М.О. Бочарова, И.Ю. Кургузов и др. // Материалы Российского конгресса с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное». СПб, 2012. – С.40.
33. Лобзин, Ю.В. Диссеминированный лейкоэнцефалит и рассеянный склероз: причинно-следственная взаимосвязь / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, В.Н. Команцев // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9. N.2. – С. 170-178.
34. Луцкий, М.А. Биохимические маркеры окислительного стресса при различных клинических формах и стадиях течения рассеянного склероза / М.А. Луцкий, А.М. Земсков, К.А. Разинкин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. N. 11. – С. 74-77.
35. Малкова, Н.А. Рассеянный склероз / Н.А. Малкова, А.П. Иерусалимский. – Новосибирск, 2006. – 198 с.

36. Мола-Заде, А.Н. Соматосенсорные вызванные потенциалы и время сенсорного проведения по спинному мозгу при рассеянном склерозе / А.Н. Мола-Заде, Л.Р. Зенков // Ж. невропатол. и психиатр. 1984. Т.84. – С. 174-178.
37. Молчанова, Е. Е. Особенности течения рассеянного склероза в городской популяции Амурской области / Е.Е. Молчанова, В.А. Ананенко // Дальневосточный медицинский журнал. 2006. N. 2. URL:<http://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-rasseyannogo-skleroza-v-gorodskoy-populyatsii-amurskoy-oblasti> (дата обращения: 23.03.2014).
38. Назаров, В.Д. Диагностическая информативность показателей интракальвального синтеза свободных легких цепей иммуноглобулинов при рассеянном склерозе / В.Д. Назаров, С.В. Лапин, Е.А. Суркова и др. // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17. N. 3. – С. 235-244.
39. Рассеянный склероз: Клинические аспекты и спорные вопросы / под ред. Томпсона А.Дж., Полмана К., Холфельда Р., Пер. с англ. Н.А. Тотолян, под ред. А.А. Скоромца. СПб.: Политехника, 2001. – 422 с.
40. Реброва, О.В. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика». – Москва, Медиа Сфера, 2002. – С. 380.
41. Русинов, В.С. Биопотенциалы мозга человека. Математический анализ / В.С. Русинов, О.М. Гриндель, Г.Н. Болдырева, Е.М. Вакар. – М.: Медицина, 1987. – 254 с.
42. Силуянова, В. А. Атипичные формы рассеянного склероза // автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13. / Валентина Анатольевна Силуянова. – М., 2007. – 24 с.
43. Скрипченко, Н. В. Рассеянный склероз и нейроинфекции: причинно-значимая связь у детей /Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Т.Н. Трофимова, В.Н. Команцев // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2012. Т.7. Вып. 2. – С. 795-797.
44. Столяров, И.Д. Роль солнечной и геомагнитной активности в этиологии рассеянного склероза: обзор данных литературы и перспективы исследования

- / И.Д. Столяров, З.А. Гончарова, Г.Г. Шкильнюк // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2016. 116(2). – С. 5-13.
45. Столяров И.Д. Нейроиммунодиагностика и оптимальный выбор терапии рассеянного склероза / И.Д. Столяров А.М. Петров М.В. Вотинцева, Е.В. Ивашкова // Русский Медицинский Журнал. 2011. Т. 19. N.15. – С. 924-932.
46. Столяров, И.Д. Возможности позитронно-эмиссионной томографии для изучения механизмов развития рассеянного склероза (литературные и собственные данные) / И.Д. Столяров, А.М. Петров, Г.Г. Шкильнюк // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2016. 116(2). – С.27-31.
47. Тотолян, Н.А. Магнитно-резонансная томография: диагностика и дифференциальная диагностика воспалительных демиелинизирующих заболеваний: учебное пособие / Н.А. Тотолян, Т.Н. Трофимова, А.В. Пахомов – СПб., НИИЭМ им. Пастера, 2009. – 56 с.
48. Трофимова, Т.Н. Лучевая диагностика рассеянного склероза / Т.Н. Трофимова, А.Н. Тотолян, А.В. Пахомов. – СПб., ЭЛБИ-СПб., 2010. – 128 с.
49. Хондкариан, О. А. Рассеянный склероз / О.А. Хондкариан, И.А. Завалишин, О.М. Невская. – М.: Медицина, 1987. – 256 с.
50. Хохлов, А.П. Миelin и молекулярные основы процесса демиелинизации / А.П. Хохлов, Ю.Н. Савченко // Журнал Невропатологии и психиатрии им. Корсакова. 1990. Т.90. N8. – С.104-113.
51. Шарафутдинова, Л.Р. Влияние внешних факторов риска на развитие и течение рассеянного склероза в республике Башкортостан // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.01.11 / Ляля Рифовна Шарафутдинова. – Уфа, 2014. – 23 с.
52. Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз / Т.Е. Шмидт, Н.М. Яхно. – М.: Медицина, 2003. – 164 с.
53. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Лекции для адъюнктов и аспирантов / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб.: ВмeДA, 2005. – 266 с.

54. Aicher, S.A. Hyperalgesia in an animal model of multiple sclerosis / S.A. Aicher, M.B. Silverman, C.W. Winkler, B.F. Bebo // Jr. Pain. Aug 2004. V. 110. N. 3. – P.560-70.
55. Allen, A.N. Association between multiple sclerosis and epilepsy: large population-based record-linkage studies / A.N. Allen, O.O. Seminog, M.J. Goldacre // BMC Neurology. 2013. V. 13. – 189 p. doi:10.1186/1471-2377-13-189.
56. Antel, J. Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? / J. Antel, S. Antel, Z. Caramanos, D. Arnold, T. Kuhlmann // Acta. Neuropathol. 2012. V. 123. N. 5. – P. 627-38. doi:10.1007/s00401-012-0953-0.
57. Antia, N.H. Clinical, electrophysiological, quantitative, histologic and ultrastructural studies of the index branch of the radial cutaneous nerve in leprosy. I. Preliminary report / N.H. Antia, L. Mehta, V. Shetty, P.F. Irani // Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis. 1975. N. 43(2). – P. 106-113.
58. Ascherio, A. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection / A. Ascherio, K.L. Munger // Ann. Neurol. 2007. V. 61. – P. 288-299.
59. Atilla, H. Pattern electroretinography and visual evoked potentials in optic nerve diseases / H. Atilla, O. Tekeli, K. Ornek // J. Clin. Neurosci. 2006. V. 13. Issue 1. – P. 55-59.
60. Balcer, L.J. Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis / L.J. Balcer, D.H. Miller, S.C. Reingold, J.A. Cohen // Brain. 2015. V. 138. Issue 1. – P. 11-27. doi:10.1093/brain/awu335.
61. Barkhof, F. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis / F. Barkhof, M. Filippi, D.H. Miller et al. // Brain. Nov 1997. V. 120. Pt. 11. – P. 2059-2069.
62. Biberacher, V. Antibodies Against the Inward Rectifying Potassium Channel KIR4.1 Precede the Onset of Multiple Sclerosis / V. Biberacher, R. Srivastava, S.R. Kalluri et al. // URL: <https://www.aan.com/PressRoom/Home/GetDigitalAsset/11170>. 2014. (дата обращения: 27.05.2014).

63. Bonhomme, G.R. Pediatric optic neuritis. Brain abnormalities and risk of multiple sclerosis / G.R. Bonhomme, A.T. Waldman, L.J. Balcer et al. // Neurology. 2009. V. 72. – P. 881-885.
64. Bradley, W.G. Neurology in Clinical Practice. Clinical Neurophysiology: Electroencephalography and Evoked Potentials 5th ed Philadelphia, PA / W.G. Bradley, R.B. Daroff, G. Fenichel, J. Jankovic // Elsevier Inc., 2008.
65. Brau, H. EEG-Veränderungen bei Encephalomyelitis disseminata im Vergleich mit den Befunden der zerebralen magnetischen Resonanztomographie HZ / H. Brau, K. Baum, W. Scorer // EEG-EMG. 1986. V. 17. N. 1. – P. 20-26.
66. Brendan, J. K. Seizures in Patients with Multiple Sclerosis: Epidemiology, Pathophysiology and Management / J.K. Brendan, M. Rodriguez // CNS Drugs. 2009. V. 23. N. 10. – P. 805-815. doi: 10.2165/11310900-000000000-00000.
67. Brown, L.N. Tactile temporal thresholds detect relapse-related changes in multiple sclerosis: a preliminary study / L.N. Brown, L.M. Metz // Mult. Scler. 2005. N.11(6). – P. 725-727.
68. Brown, L.N. Identifying reliable change in tactile temporal thresholds in multiple sclerosis: test-retest reliability / L.N. Brown, L.M. Metz, M. Eliasziw // Mult. Scler. 2006. N.12(5). – P. 573-577.
69. Burina, A. Some aspects of balance disorder in patients with multiple sclerosis / A. Burina, O. Sinanović, D. Smajlović, M. Vidović, F. Brkić // Bosn. J. Basic Med. Sci. 2008. V. 8. N. 1. – P. 80-85.
70. Butt, A.M. Inwardly rectifying potassium channels (Kir) in central nervous system glia: a special role for Kir4.1 in glial functions / A.M. Butt, A. Kalsi // J. Cell. Mol. Med. 2006. V. 10. N. 1. – P. 33-44.
71. Calabrese, M. Extensive cortical inflammation is associated with epilepsy in multiple sclerosis / M. Calabrese, N. De Stefano M. Atzori et al. // Journal of Neurology. Apr 2008. V.255. N.4. – P. 581-586.
72. Calabrese, M. Cortical pathology in multiple sclerosis patients with epilepsy: a 3 year longitudinal study / M. Calabrese, P. Grossi, A. Favaretto et al. // J. Neurol.

- Neurosurg. Psychiatry. 2012. V. 83. – P. 49-54. doi:10.1136/jnnp-2011-300414. Multiple sclerosis Research paper.
73. Casse, R. Positron emission tomography and epilepsy / R. Casse, C.C. Rowe, M. Newton et al. // Mol. Imaging Biol. 2002. V. 4. N. 5. – P.338-351.
74. Catenoix, H. Multiple sclerosis and epileptic seizures / H. Catenoix, R. Marignier, C. Ritleng et al. // Mult. Scler. Jan 2011. V. 17. N. 1. – P. 96-102.
75. Caton, R. The electric currents of the brain / R. Caton // British Medical Journal. 1875. V. 2. – P. 278.
76. Cattaneo, D. Sensory impairments in quiet standing in subjects with multiple sclerosis / D. Cattaneo, J. Jonsdottir // Mult. Scler. 2009.N.15(1). – P. 59-67.
77. Cheng, M.Y. Seizures and multiple sclerosis in Chinese patients: a clinical and magnetic resonance imaging study / M.Y. Cheng, Y.Y. Wai, L.S. Ro, T. Wu // Epilepsy Res. 2012. V. 101. N. 1-2. – P. 166-173.
78. Confavreux, C. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept / C. Confavreux, S. Vukusic // Brain. 2006. V. 129. – P. 606-616.
79. Conrad, K. Autoantibodies in Systemic Autoimmune Diseases: A Diagnostic Reference / K. Conrad, W. Schlosler, F. Hiepe, M.J. Fitzler // Dresden: PABST. 2011. – 300 p.
80. Coyne, M.D. Circadian rhythm changes in core temperature over the menstrual cycle: method for noninvasive monitoring / M.D. Coyne, C.M. Kesick, T.J. Doherty, M.A. Kolka, L.A. Stephenson // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2000. V. 279. N 4. – P. R1316-R1320.
81. Cruccu, G. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009 / G. Cruccu, C. Sommer, P. Anand et al. // Eur. J. Neurol. 2010. V. 17. Issue 8. – P. 1010-1018.
82. Cruz-Almeida, Y. Can quantitative sensory testing move us closer to mechanism-based pain management? / Y. Cruz-Almeida, R.B. Fillingim // Pain Med. 2014. V. 15. Issue 1. – P. 61-72.
83. Dendrou, C.A. Immunopathology of multiple sclerosis / C.A. Dendrou, L. Fugger, M.A. Friese // Nat. Rev. Immunol. 2015. V. 15 N.9. – P. 545-558.

84. Eisenberg, E. Predicting the analgesic effect to oxycodone by 'static' and 'dynamic' quantitative sensory testing in healthy subjects / E. Eisenberg, A. Midbari, M. Haddad, D. Pud // Pain. 2010. V. 151. Issue 1. – P. 104-109.
85. Etemadifar, M. Epileptic Seizures in Early-onset Multiple Sclerosis / M. Etemadifar, S.H.Abtahi, N.Tabrizi // Arch.Iran.Med. 2012. V.15. N.6. – P.381-383.
86. Etemadifar, M. Sharp increase in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Isfahan, Iran / M. Etemadifar, A.H. Maghzi // Multiple Sclerosis. 2011. V. 17. – P. 1022– 1027.
87. Fabene, P.F. A role for leukocyte-endothelial adhesion mechanisms in epilepsy / P.F.Fabene, G.N.Mora, M.Martinello et al. // Nat.Med. 2008. N.14. – P.1377-1383.
88. Faggi, L. Electroencephalogram in multiple sclerosis. Clinico-electroencephalographic correlations in 50 cases with Certain Diagnosis / L. Faggi, V. Rosi, G. Piccolo // Acta. Neurol. (Napoli). 1978. V. 33. N. 4. – P. 342-348.
89. Fagius, J. Variability of sensory threshold determination in clinical use / J. Fagius, L.K. Wahren // J. Neurol. Sci. 1981. N.51. – P.11-27.
90. Farrell, R.A. Humoral immune response to EBV in multiple sclerosis is associated with disease activity on MRI / R.A. Farrell, D. Antony, G.R. Wall et al. // Neurology 2009. V. 73. – P. 32-38.
91. Fazekas, F. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis / F. Fazekas, H. Offenbacher, S. Fuchs et al. // Neurology. Dec 1988. V. 38. N.12. – P.1822-1825.
92. Fisher, E. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study / E. Fisher, J.C. Lee, K. Nakamura, R. Rudick // Ann. Neurol. 2008. V. 64. – P. 255-265.
93. Fitzner, D. Chronic Progressive Multiple Sclerosis – Pathogenesis of Neurodegeneration and Therapeutic Strategies / D. Fitzner, M. Simons // Curr. Neuropharmacol. Sep 2010. V. 8. N.3. – P. 305-315.
94. Flensner, G. Sensitivity to heat in MS patients: a factor strongly influencing symptomology – an explorative survey / G. Flensner, A.C. Ek, O. Söderhamn,

A.M. Landtblom // BMC Neurol. 25 Feb 2011. 11:27. doi:10.1186/1471-2377-11-27

95. Fox, N. Progressive cerebral atrophy in multiple sclerosis: a serial study using registered volumetric MRI / N. Fox, C. Jenking, S. Leary et al. // Neurology. 2000. V. 54. – P. 807-812.
96. Freedman, M.S. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement / M.S. Freedman, E.J. Thompson, F. Deisenhammer et al. // Arch. Neurol. 2005. V.62. N.6. – P. 865-870.
97. Frohman, A.R. Multifocal visual evoked potentials are influenced by variable contrast stimulation in MS / A.R. Frohman, Z. Schnurman, A. Conger et al. // Neurology. 2012. V. 79. Issue 8. – P. 797-801.
98. Fruhstorfer, J.L.U. Method for quantitative estimation of thermal thresholds / J.L.U. Fruhstorfer, W.C. Schmidt // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1976. V. 39. – P. 1071-1075.
99. Ganguly, G. Seizures in multiple sclerosis in Eastern India / G. Ganguly, P. Barma, S.K. Das, T. Roy // Neurology Asia. 2006. V. 11. – P. 123-127.
100. Gasperini, C. Differential diagnosis in multiple sclerosis / C. Gasperini // Neurol. Sci. 2001. V. 22. Suppl. 8. – P. 93-97.
101. Genebriera, J. Results of computer-assisted sensory evaluation in 41 patients with erythromelalgia / J. Genebriera, J.D. Michaels, P. Sandroni, M.D. Davis // Clin. Exp. Dermatol. 2012. V. 37. Issue 4. – P. 350-354.
102. Gilgun-Sherki, Y. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: The need for effective antioxidant therapy / Y. Gilgun-Sherki, E. Melamed, D. Offen // Journal of Neurology. 2004. V. 251. N.3. – P. 261-268
103. Gironi, M. Oxidative Stress Is Differentially Present in Multiple Sclerosis Courses, Early Evident, and Unrelated to Treatment / M. Gironi, B. Borgiani, E. Mariani et al. // Journal of Immunology Research. 2014. ID 961863. 9 pages. URL:<http://www.hindawi.com/journals/jir/2014/961863/>. (дата обращения: 27.03.2014).

104. Grecescu, M. Optical Coherence Tomography versus Visual Evoked Potentials in detecting subclinical visual impairment in multiple sclerosis / M. Grecescu // J. Med. Life. 2014. V. 7. Issue 4. – P. 538-541.
105. Greco, A. Cerebrospinal fluid isoprostane shows oxidative stress in patients with multiple sclerosis / A. Greco, L. Minghetti, G. Sette et al. // Neurology. 1999. V. 53. N. 8. – P. 1876.
106. Grigoriadis, N. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology / N. Grigoriadis, V. van Pesch // European Journal of Neurology. 2015. V. 22. N. S2. – P. 3-13.
107. Grosen, K. Can quantitative sensory testing predict responses to analgesic treatment? / K. Grosen, I.W. Fischer, A.E. Olesen, A.M. Drewes // Eur. J. Pain. 2013. V. 17. Issue 9. – P. 1267-1280.
108. Gruenwald, I. Sexual dysfunction in females with multiple sclerosis: quantitative sensory testing / I. Gruenwald, Y. Vardi, I. Gartman et al. // Mult. Scler. 2007. N.13(1). – P. 95-105.
109. Gundogan, F.C. Color vision versus pattern visual evoked potentials in the assessment of subclinical optic pathway involvement in multiple sclerosis / F.C. Gundogan, A. Tas, S. Altun et al. // Indian J.Ophthalmol. 2013. V.61. Issue 3. – P. 100-103.
110. Gusev, E. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver / E. Gusev, A. Boiko, O. Bikova et al. // Clinical neurology and neurosurgery. Jul 2002. V. 104. N. 3. – P. 203–207.
111. Halliday, A.M. Delayed visual evoked response in optic neuritis / A.M. Halliday, W.I. McDonald, J. Mushin // Lancet. 1972. V.1. – P. 982-985.
112. Hansen, C. Paradoxical heat sensation in patients with multiple sclerosis. Evidence for supraspinal integration of temperature sensation / C. Hansen, H.C. Hopf, R.D. Treede // Brain. 1996. N.119. – P. 1729-1736.
113. Hansson, P. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: Clinical and research application in neuropathic pain states / P. Hansson, M. Backonja, D. Bouhassira // Pain. 2007. V. 129. Issue 3. – P. 256-259.

114. Hardmeier, M. Improved Characterization of Visual Evoked Potentials in Multiple Sclerosis by Topographic Analysis / M. Hardmeier, F. Hatz, Y. Naegelin et al. // *Brain Topogr.* 2014. V. 27. Issue 2. – P. 318-327. doi:10.1007/s10548-013-0318-6.
115. Heijenbrok, M.W. Quantitative measurement of vibratory sense and temperature sense in patients with multiple sclerosis / M.W. Heijenbrok, J.R. Anema, T.J. Faes et al. // *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 1992. V. 32. Issue 7-8. – P. 385-388.
116. Hubscher, M. Relationship between quantitative sensory testing and pain or disability in people with spinal pain – a systematic review and meta-analysis / M. Hubscher, N. Moloney, A. Leaver et al // *Pain.* 2013. V. 154. Issue 9. – P. 1497-1504.
117. Hyun, S.J. Combined motor- and somatosensory-evoked potential monitoring for spine and spinal cord surgery: correlation of clinical and neurophysiological data in 85 consecutive procedures / S.J. Hyun, S.C. Rhim, J.K. Kang, S.H. Hong, B.R. Park // *Spinal Cord.* 2009. V. 47. Issue 8. – P. 616-622.
118. Iannitti, T. Mechanisms and Pharmacology of Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis / T. Iannitti, B.J. Kerr, B.K. Taylor // *Curr. Top Behav. Neurosci.* 2014. V. 20. – P. 75–97.
119. Ionescu, R. Detection of Multiple Sclerosis from Exhaled Breath Using Bilayers of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Single-Wall Carbon Nanotubes/R.Ionescu, Y.Broza, H.Shaltiel et al//*ACS Chem. Neurosci.* 2011. V2 (12) – P. 687-693.
120. Jimenez-Cohl, P. Thermal threshold: research study on small fiber dysfunction in distal diabetic polyneuropathy / P. Jimenez-Cohl, C. Grekin, C. Leyton, C. Vargas, R. Villaseca // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2012. V. 6. – P: 177-183.
121. Jung, P. Multimodal evoked potentials measure and predict disability progression in early relapsing-remitting multiple sclerosis / P. Jung, A. Beyerle, U. Ziemann // *Mult. Scler.* 2008. V.14. N.4. – P. 553-556.
122. Kang, K.W. Quantification of F-18 FDG PET images in temporal lobe epilepsy patients using probabilistic brain atlas / K.W. Kang, D.S. Lee, J.H. Cho et al. // *Neuroimage.* 2001. V. 14. N.1. Pt. 1. – P. 1-6.

123. Kampman, M.T. Vitamin D: a candidate for the environmental effect in multiple sclerosis - observations from Norway / M.T. Kampman, M. Brustad // Neuroepidemiology. 2008. V. 30. Issue 3. – P. 140-146.
124. Katz, N.P. Review of the performance of quantitative sensory testing methods to detect hyperalgesia in chronic pain patients on long-term opioids / N.P. Katz, F.C. Paillard R.R. Edwards // Anesthesiology. 2015. V. 122. Issue 3. – P. 677-685.
125. Khorvash, F. False diagnosis in Multiple Sclerosis / F. Khorvash, P. Asadi, R. Norouzi, A.H. Maghzi, M. Salari, A. Sonbolestan et al. // Pak. J. Med. Sci. 2013. V. 29. Suppl 1. – P. 409-411. Kiferle, L. Positron emission tomography imaging in multiple sclerosis—current status and future applications / L. Kiferle, M. Politis, P.A. Muraro, P. Piccini // European Journal of Neurology. 2011. V. 18, N. 2. – P. 226-231.
126. Kis, B. Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis / B. Kis, B. Rumberg, P. Berlit // J. Neurol. 2008. N. 255(5). – P. 697-702.
127. Kjaer, M. Visual evoked potentials in normal subjects and patients with multiple sclerosis // Acta. neurol. scand. 1980. V. 62. N 1. – P.1-13.
128. Kleopa, K.A. Autoimmune channelopathies of the nervous system // Curr. Neuropharmacol. 2011. V. 9. – P. 458-467
129. Krishnan, A.V. Assessment of nerve excitability in toxic and metabolic neuropathies / A.V. Krishnan, C.S. Lin, S.B. Park, M.C. Kiernan // J. Peripher. Nerv. Syst. Mar 2008. V. 13. N. 1. – P. 7-26.
130. Kucheryavykh, Y.V. Downregulation of Kir4.1 inward rectifying potassium channel subunits by RNAi impairs potassium transfer and glutamate uptake by cultured cortical astrocytes / Y.U. Kucheryavykh, L.Y. Kucheryavykh, C.G. Nichols et al. // Glia. 2007.V. 55. N. 3. – P.274-281.
131. Kumar, S. Positron emission tomography in neurological diseases / S. Kumar, G. Rajshekher, S. Prabhakar // Neurol. India. 2005. V. 53. – P. 149-155.
132. Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) / J.F. Kurtzke // Neurology. 1983. V. 33. Issue 11. – P. 1444-1452.

133. Lassmann, H. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview / H. Lassmann, W. Brück, C.F. Lucchinetti // *Brain Pathol.* 2007. V. 17. N.2. – P. 210-218.
134. Lassmann, H. The molecular basis of neurodegeneration in multiple sclerosis / H. Lassmann, J. van Horssen J. // *FEBS Lett.* 2011. doi:10.1016/j.febslet.2011.08.004.
135. Lassmann H., van Horssen J., Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis // *Nat. Rev. Neurol.* 2012. V. 8. – P. 647-656.
136. Leocani, L. Somatosensory evoked potentials and sensory involvement in multiple sclerosis: comparison with clinical findings and quantitative sensory tests / L. Leocani et al. // *Mult. Scler.* 2003. № 9(3). – P. 275-279.
137. Leocani, L. Evoked potential in exploring the pathophysiology of multiple sclerosis: diffuse versus focal damage / L. Leocani, P. Annovazzi, L. Malciene et al. // *Multiple Sclerosis.* 2006. V. 12. – P. 137.
138. Leocani, L. Multimodal evoked potentials to assess the evolution of multiple sclerosis: a longitudinal study / L. Leocani, M. Rovaris, F.M. Boneschi et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2006. V. 77. N. 9. – P. 1030-1035.
139. Leocani, L. Clinical neurophysiology of multiple sclerosis / L. Leocani, G. Comi // *Handb. Clin. Neurol.* 2014. N. 122. – P. 671-679.
140. Levin, L.I. Primary Infection with the Epstein-Barr Virus and Risk of Multiple Sclerosis / L.I. Levin, K.L. Munger, E.J. O'Reilly et al. // *Ann Neurol.* 2010. V. 67 N.6. – P. 824-830. doi:10.1002/ana.21978.
141. Levin, N. Patterns of misdiagnosis of multiple sclerosis / N. Levin, M. Mor, T. Ben-Hur // *Isr. Med. Assoc. J.* 2003. V. 5. Suppl. 7. – P. 489-490.
142. Lin, Y.H. Influence of aging on thermal and vibratory thresholds of quantitative sensory testing / Y.H. Lin, S.C. Hsieh, C.C. Chao, Y.C. Chang, S.T. Hsieh // *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2005. Vol. 10. N 3. – P. 269 – 281.
143. Lovett-Racke, A.E. Th1 versus Th17: are T cell cytokines relevant in multiple sclerosis? / A.E. Lovett-Racke, Y. Yang, M.K. Racke // *Biochim Biophys Acta.* 2011. V. 1812. N. 2. – P. 246-51. doi:10.1016/j.bbadi.2010.05.012.

144. Lublin, F.D. Defining the clinical course of multiple sclerosis, The 2013 revisions / F.D. Lublin, S.C. Reingold, J.A. Cohen et al. // Neurology. 2014. V. 83. N. 3. – P. 278-286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560.
145. Lunemann, J.D. Broadened and elevated humoral immune response to EBNA1 in pediatric multiple sclerosis / J.D. Lunemann, P. Huppke, S. Roberts, W. Bruck, J. Gartner, C. Munz // Neurology 2008. V. 71. – P.1033-1035.
146. Lycklama a Nijeholt, G.L. MR of the spinal cord in multiple sclerosis: relations to clinical subtype and disability / G.L. Lycklama a Nijeholt, F. Barkhof, P. Scheltens et al. // J. Neuroradiol. 1997. V. 18. – P. 1041-1048.
147. Maarbjerg, S. Trigeminal Neuralgia – A Prospective Systematic Study of Clinical Characteristics in 158 Patients / S. Maarbjerg, A. Gozalov, J. Olesen, L. Bendtsen // Headache. 2014. V. 54. N. 10. – P. 1574-1582.
148. Magerl, W. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data / W. Magerl, E.K. Krumova, R. Baron et al. // Pain. 2010. V. 151. – P. 598–605.
149. Mallik, S. Imaging outcomes for trials of remyelination in multiple sclerosis / S. Mallik, R.S. Samson, C.A.M. Wheeler-Kingshott, D.H. Miller // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2014. V. 85. Issue 12. – P. 1396-1404.
150. Marcus, J.F. Updates on Clinically Isolated Syndrome and Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis / J.F. Marcus, E.L. Waubant // Neurohospitalist. 2013. V. 3. Issue 2. – P. 65-80. doi:10.1177/1941874412457183.
151. Margaritella, N. Exploring the predictive value of the evoked potentials score in MS within an appropriate patient population: a hint for an early identification of benign MS? / N. Margaritella, L. Mendoza, M. Garegnani et al. // BMC Neurol. 2012. V. 12. – P. 80. doi:10.1186/1471-2377-12-80.
152. Margoni, M. Analysis of Cortical Metabolism in Multiple Sclerosis: A 3T 18F-FDG PET/MRI Study / M. Margoni, A. Favaretto, D. Cecchin et al. // Neurology. 2016. V. 86. N. 16. Suppl. P4. – P.166.

153. Meh, D. Correlation between temperature and vibration thresholds and somatosensory evoked potentials / D. Meh, M. Denislic // Electromyogr. Clin. Neurophysiol. 2000. V. 40. – P. 131-34.
154. Merchut, M.P. Quantitative sensory threshold testing in patients with multiple sclerosis / M.P. Merchut, G. Gruener // Electromyogr. Clin. Neurophysiol. 1993. V. 30. – P. 119-124.
155. Miller, D.H. Primary-progressive multiple sclerosis / D.H. Miller, S.M. Leary // Lancet Neurol. Oct 2007. V. 6. N. 10. – P. 903-912.
156. 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. V. 14. N. 9. – P.1157-1174.
157. Miller, D. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis / D. Miller, F. Barkhof, X. Montalban et al. // Lancet Neurol. 2005. V. 4. – P. 281-288.
158. Misery, L. Diagnosis of small-fibre neuropathies: comparison between quantitative sensory testing and the measurement of intraepidermal nerve fibre density / L. Misery, A.P. Traon, S. Genestet et al. // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2014. V. 28. Issue 6. – P. 825–826.
159. Mishina, M. Positron emission tomography for brain research / M. Mishina // J. Nippon. Med. Sch. 2008. V.75. – P.68-76.
160. Moreau, T. Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations / T. Moreau, D. Sochurkova, M. Lemesle et al. // Epilepsia. 1998. V. 39. N. 8. – P. 893-896.
161. Morin, C. Disruption of thermal perception in a multiple sclerosis patient with central pain / C. Morin, M.C. Bushnell, M.B. Luskin, A.D. Craig // Clin. J. Pain. 2002. V. 18. Issue 3. – P. 191-195.
162. Multiple sclerosis: a comprehensive text / eds. by: Raine C. S., McFarland H. F., Hohlfeld R. Edinburgh; New York: Saunders/Elsevier. 2008. – 474 p.
163. Mücke, M. Quantitative sensory testing / M. Mücke, H. Cuhls, L. Radbruch et al. // Schmerz. 2014. V. 28. Issue 6. – P. 635-648. doi:10.1007/s00482-014-1485-4.

164. Nakano, H. Epilepsy Res. Epileptic seizures in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica / H. Nakano, M. Tanaka, M. Kinoshita et al. // 2013. V. 104. N. 1-2. – P. 175-180. doi: 10.1016/j. epilepsyres.2012.09.005.
165. Neema, M. Deep Gray Matter Involvement on Brain MRI Scans Is Associated with Clinical Progression in Multiple Sclerosis / M., Neema, A. Arora, B.C. Healy // J. Neuroimaging. 2009. V. 19. Issue 1. – P. 3-8.
166. Newsome, S.D., Wang J.I., Kang J.Y., Calabresi P.A., Zackowski K.M. Quantitative measures detect sensory and motor impairments in multiple sclerosis / S.D. Newsome, J.I. Wang, J.Y. Kang, P.A. Calabresi, K.M. Zackowski // J. Neurol. Sci. 15 Jun 2011. V. 305. N.1-2. – P. 103-111.
167. Nyquist, P.A. Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis: a population-based study / P.A. Nyquist, G.D. Cascino, R.L. McClelland et al. // Mayo Clinic Proceedings. Sep 2002. V. 77. N. 9. – P. 910–912.
168. Nyquist, P.A. Seizures in patients with multiple sclerosis seen at Mayo Clinic, Rochester, Minn, 1990-1998 / P.A. Nyquist, G.D. Cascino, M. Rodriguez // Mayo Clin. Proc. Oct 2001. V. 76. N. 10. – P. 983-986.
169. Okuda, D.T. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome / D.T. Okuda, E.M. Mowry, B.A. Cree et al. // Neurology. 2011. V. 76. – P. 686-692.
170. Olechowski, C.J. Neuropathic pain behaviours in a chronic-relapsing model of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) / C.J. Olechowski, J.J. Truong, B.J. Kerr // Pain. Jan 2009. V.141. N. 1-2. – P.156-64.
171. Osterberg, A. Central pain in multiple sclerosis –prevalence and clinical characteristics / A. Osterberg, J. Boivie, K.A. Thuomas // Eur. J. Pain. 2005. V.9. N.5. – P. 531-42.
172. Ozakbas, S. Childhood and juvenile onset multiple sclerosis: clinical and paraclinical features / S. Ozakbas, E. Idiman, B. Baklan, B. Yulug // Brain Development. 2003. N. 2. – P. 233 – 236.

173. Passmore, S.R. The origin, and application of somatosensory evoked potentials as a neurophysiological technique to investigate neuroplasticity / S.R. Passmore, B. Murphy, T.D. Lee // *J. Can. Chiropr. Assoc.* 2014. V. 58. Issue 2. – P. 170-183.
174. Paty, D.W. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT / D.W. Paty, J.J. Oger, L.F. Kastrukoff et al. // *Neurology*. Feb 1988. V. 38. N. 2. – P.180-185.
175. Pavlaković, G. The role of quantitative sensory testing in the evaluation of musculoskeletal pain conditions / G. Pavlaković, F. Petzke // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2010. V. 12. Issue 6. – P. 455-461.
176. Pelayo, R. Prognostic value of evoked potentials in clinically isolated syndromes / R. Pelayo, M. Tintire, A. Rovira et al. // *Multiple Sclerosis*. 2006. V. 12. – P. 134.
177. Pokryszko-Dragan, A. Assessment of visual and auditory evoked potentials in multiple sclerosis patients with and without fatigue / A. Pokryszko-Dragan, M. Bilinska, E. Gruszka et al. // *Neurol. Sci.* 2015. V. 36. Issue 2. – P. 235-242. doi:10.1007/s10072-014-1953-8.
178. Polman, C. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria / C. Polman, S.C. Reingold, B. Banwell et al. // *Annals of Neurology*. Feb 2011. V.69. N.2. – P. 292-302.
179. Poser, C.M. Epilepsy and multiple sclerosis / C.M. Poser, V.V. Brinar // *Epilepsy Behav.* 2003. V. 4. N. 1. – P. 6-12.
180. Poser, C.M. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols / C.M. Poser, D.W. Paty, L. Scheinberg et al. // *Ann. Neurol.* 1983. V.13 – P. 227-231.
181. Renoux, C. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset / C. Renoux, S. Vukusic, Y. Mikaeloff et al.// *The New England Journal of Medicine*. 2007. V. 356. – P. 2603 – 2613.
182. Rice, C.M. Assessment of bone marrow-derived Cellular Therapy in progressive Multiple Sclerosis (ACTiMuS): study protocol for a randomised controlled trial / C.M. Rice, D.I. Marks, Y. Ben-Shlomo et al. // *Trials*. 2015. V. 16. – P. 463. doi:10.1186/s13063-015-0953-1.

183. Rolke, R. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values / R. Rolke, R. Baron, C. Maier et al. // Pain. 2006. V. 123. Issue 3. – P. 231-243.
184. Rolke, R. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials / R. Rolke, W. Magerl, K.A. Campbell et al. // Eur. J. Pain. 2006a. V. 10. –P.77–88
185. Roodhooft, J.M. Ocular problems in early stages of multiple sclerosis / J.M. Roodhooft // Bull. Soc. Belge Ophtalmol. 2009. – P. 65-68.
186. Rot, U. Clinical, MRI, CSF and electrophysiological findings in different stages of multiple sclerosis / U. Rot, A. Mesec // Clin. Neurol. Neurosurg. 2006. V. 108. Suppl. 3. – P. 271-274.
187. Sato, D. The effect of water immersion on short-latency somatosensory evoked potentials in human / D. Sato, K. Yamashiro, H. Onishi et al. // BMC Neurosci. 2012. V. 13. Issue 1. – P. 13.
188. Schinzel, J. Relations of low contrast visual acuity, quality of life and multiple sclerosis functional composite: a cross-sectional analysis / J. Schinzel, H. Zimmermann, F. Paul et al. // BMC Neurol. 2014. V. 14. – P. 31.
189. Shaygannejad, V. Seizure characteristics in multiple sclerosis patients / V. Shaygannejad, F. Ashtari, M. Zare et al. // Journal of Research in Medical Sciences. Mar 2013. V. 18. N. 1. – P. S74-77.
190. Shiraishi, K. Clinical course and prognosis of 27 patients with childhood onset multiple sclerosis in Japan / K. Shiraishi, Y. Higuchi, K. Ozawa et al. // Brain Development. Apr 2005. V. 27. N. 3. – P. 224–227.
191. Shoenfeld, Y. Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases / Y. Shoenfeld, R. Cervera, M.E. Gershvin // Humana Press. 2008. – 598 p.
192. Simó, M. Predictive role of evoked potential examinations in patients with clinically isolated optic neuritis in light of the revised McDonald criteria / M. Simó, P. Barsi, Z. Arányi // Mult. Scler. 2008. V. 14. Suppl. 4. – P. 472-478.
193. Soderberg, K. Psychophysically determined thresholds for thermal perception and pain perception in healthy women across the menstrual cycle / K. Soderberg, P.I.

- Sundstrom, S. Nyberg, T. Backstrom, E. Nordh // Clin. J. Pain. 2006. V. 22. N 7. – P. 606-610.
194. Sokic, D.V. Seizures in multiple sclerosis / D.V. Sokic, N. Stojsavljevic, J. Drulovic et al. // Epilepsia. 2001. V. 42. N. 1. – P. 72-79.
195. Srivastava, R. Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis / R. Srivastava, M. Aslam, S.R. Kalluri et al. // N. Engl. J. Med. 2012. N. 367. – P. 115-123
196. Stankoff, B. Imaging central nervous system myelin by positron emission tomography in multiple sclerosis using [methyl-11C]-2-(4'-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole / B. Stankoff, L. Freeman, M.-S. Aigrot et al. // Annals of Neurology. 2011. V. 69. N. 4. – P. 673-680.
197. Steelman, A.J. Infection as an environmental trigger of multiple sclerosis disease exacerbation / A.J. Steelman // Front. Immunol. 2015. V. 6. Article 520.
198. Spelman, T. Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent / T. Spelman, O. Gray O., M. Trojano et al. // Ann. Neurol. 2014. V. 76. Issue 6. – P. 880–890. doi:10.1002/ana.24287
199. Latham, L.B. Antivirus immune activity in multiple sclerosis correlates with MRI activity / L/B. Latham, M. J. Lee, J.A. Lincoln et al. // Acta. Neurol. Scand. 2015.
200. Buljevac, D. Chlamydia pneumoniae and the risk for exacerbation in multiple sclerosis patients / D. Buljevac, R.P. Verkooyen, B.C. Jacobs et al. // Ann. Neurol. 2003. V. 54. Issue 6. – P. 828-831. doi:10.1002/ana.10759
201. Mulvey, M.R. Staphylococcus aureus harbouring enterotoxin A as a possible risk factor for multiple sclerosis exacerbations / M.R. Mulvey, M. Doupe, M. Prout, et al. // Mult. Scler. 2011. V. 17. Issue 4. – P. 397-403.
202. Pender, M.P. Epstein-Barr virus-specific adoptive immunotherapy for progressive multiple sclerosis / M.P. Pender, P.A. Csurhes, C. Smith et al, // Mult. Scler. 2014. V. 20. Issue 11. – P. 1541-1544. doi:10.1177/1352458514521888
203. Ordonez, G. Brief presence of varicel-la-zoster viral DNA in mononuclear cells during relapses of multiple sclerosis / G. Ordonez, B. Pineda, R. Garcia-Navarrete, J. Sotelo // Arch. Neurol. 2004. V. 61. Issue 4. – P. 529-532.

204. Correale, J. The risk of relapses in multiple sclerosis during systemic infections / J. Correale, M. Fiol, W. Gilmore // *Neurology*. 2006. V. 67. Issue 4. – P. 652-659.
205. Lindsey, J.W. Quantitative PCR for Epstein-Barr virus DNA and RNA in multiple sclerosis / J.W. Lindsey, L.M. Hatfield, M.P. Crawford, S. Patel // *Mult. Scler.* 2009. V. 15. Issue 2. – P. 153-158. doi:10.1177/1352458508097920
206. Kvistad, S. Antibodies to Epstein-Barr virus and MRI disease activity in multiple sclerosis / S. Kvistad, K.M. Myhr, T. Holmoy et al. // *Mult. Scler.* 2014. V. 20. Issue 14. – P.1833-1840. doi:10.1177/1352458514533843
207. Kriesel, J.D. Multiple sclerosis attacks are associated with picornavirus infections / J.D. Kriesel, A. White, F.G. Hayden, S. L. Spruance, J. Petajan // *Mult. Scler.* 2004. V. 10. Issue 2. – P.145-148. doi:10.1191/1352458504ms1005oa
208. Striano, P. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations / P. Striano, G. Orefice, V. Brescia Morra et al., // *Neurological Sciences*. 2003. V. 24. – P 322–328.
209. Svendsen, K.B. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain / K.B. Svendsen, T.S. Jensen, H.J. Hansen, F.W. // *Pain*. Apr 2005. V.114. N.3. P. 473-481.
210. Tai, Y.F. Applications of positron emission tomography (PET) in neurology / Y.F. Tai, P. Piccine // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004. V. 75. – P. 669-676.
211. Tasseta, I. Peripheral oxidative stress in relapsing–remitting multiple sclerosis / I. Tasseta, E. Agüerab, F. Sánchez-Lópezb et al. // *Clinical Biochemistry*. 2012. V. N.6. – P. 440–444.
212. Themistocleous, A.C. The Clinical Approach to Small Fibre Neuropathy and Painful Channelopathy / A.C. Themistocleous, J.D. Ramirez, J. Serra, D.L.H. Bennett // *Pract. Neurol.* 2014. V. 14. N.6. – P. 368-379.
213. Thoumie, P. Relation between walking speed and muscle strength is affected by somatosensory loss in multiple sclerosis / P. Thoumie, E. Mevellec // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2002. V.73. N.3. – P.313-315.

214. Thurtell, M.J. Evaluation of optic neuropathy in multiple sclerosis using low-contrast visual evoked potentials / M.J. Thurtell, E. Bala, S.S. Yaniglos et al. // Neurology. 2009. V. 73. Issue 22. – P. 1849-1857.
215. Tintore, M. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis / M. Tintore, A. Rovira, M.J. Martinez et al. // AJNR Am. J. Neuroradiol. Apr 2000. V.21. N.4. – P.702-706.
216. Tremlett, H. Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? / H. Tremlett, V. Devonshire // Neurology. 2006. V. 67. N 6. – P. 954-959.
217. Trip, S.A. Optic nerve atrophy and retinal nerve fibre layer thinning following optic neuritis: evidence that axonal loss is a substrate of MRI-detected atrophy / S.A. Trip, P.G. Schlottmann, S.J. Jones et al. // Neuroimage. 2006. V. 31. Issue 1. – P. 286-293.
218. Tucker, M.E. Small-Fiber Neuropathy Common at 40 Years of Type 1 Diabetes / M.E. Tucker // Medscape. Sep 18, 2013. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/811188> (дата обращения: 15.06.2014).
219. Valencia, C. Stability of Conditioned Pain Modulation in Two Musculoskeletal Pain Models Investigating the Influence of Shoulder Pain Intensity and Gender / C. Valencia, L.L. Kindler, R.B. Fillingim, S.Z. George // BMC Musculoskelet Disord. 2013. V. 14. N. 182.
220. Vanekova, M. Patients' stratification and correlation of brain magnetic resonance imaging parameters with disability progression in multiple sclerosis / M. Vanekova, Z. Seidl, J. Krasensky et al. // Eur. Neurol. 2009. V. 61. Suppl. 5. – P. 278-284. doi:10.1159/000206852.
221. Velayudhan, A. Opioid-Induced Hyperalgesia / A. Velayudhan, G. Bellingham, P. Morley-Forster // Cont. Edu. Anaesth. Crit. Care and Pain. 2014. V. 14. N. 3. – P.125-129.
222. Verjans, E. Clinical parameters and intrathecal IgG synthesis as prognostic features in multiple sclerosis. Part I / E. Verjans, P. Theys, P. Delmotte, H. Carton // J. Neurol. 1983. V. 229. Issue 3. – P. 155-165.

223. Vezzani, A. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence / A. Vezzani, T. Granata // *Epilepsia*. 2005. N. 46. – P. 1724-1743.
224. Villar, L.M. High levels of cerebrospinal fluid free kappa chains predict conversion to multiple sclerosis / L.M. Villar, M. Espino, L. Costa-Frossard, A. Muriel, J. // *Clin. Chim. Acta*. 2012. V. 413. – P. 1813-1816.
225. Vukusic, S. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators / S. Vukusic, C. Confavreux // *Curr. Opin. Neurol.* 2007. V. 20. N.3. – P. 269-274.
226. Washington State Department of Labor and Industries. Work-related carpal tunnel syndrome diagnosis and treatment guideline. 2014. URL:<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47828&search=Quantitative+Sensory+Testing>. (дата обращения: 15.03.2015).
227. Wasner, G. Pain: Clinical Pain Assessment: From Bedside to Better Treatment / G. Wasner, R. Baron // *Nat. Rev. Neurol.* 2009. V. 5. Suppl. 7. – P. 359-361.
228. Wattjes, M.P. High field MRI in the diagnosis of multiple sclerosis: high field-high yield? / M.P. Wattjes, F. Barkhof // *Neuroradiology*. 2009. V. 51. Issue 5. – P. 279-292. doi:10.1007/s00234-009-0512-0.
229. Waxman, S.G. Acquired channelopathies in nerves injury and MS / S.G. Waxman // *Neurology*. 2001. V. 56. – P. 1621-1627.
230. Weintrob, N. Bedside neuropathy disability score compared to quantitative sensory testing for measurement of diabetic neuropathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes / N. Weintrob, I. Amitay, P. Lilos et al. // *J. Diabetes Complications*. 2007. V. 21. Issue 1. – P. 13-19.
231. Weisfeld-Adams, D.J. Differential diagnosis of Mendelian and mitochondrial disorders in patients with suspected multiple sclerosis / D.J. Weisfeld-Adams, I.B.K. Sand, J.M. Honce, F.D. Lublin // *Brain*. 2015. V. 138. Issue 3. – P. 517-539.
232. Werner, M.U. Test-retest studies in quantitative sensory testing: A critical review / M.U. Werner, M.A. Petersen, J.M. Bischoff // *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 2013. V. 57. Issue 8. – P. 957-963.

233. White, A.T. Brain activation in multiple sclerosis: a BOLD fMRI study of the effects of fatiguing hand exercise / A.T. White, J.N. Lee, A.R. Light // *Mult. Scler.* 2009. V. 15. Issue 5. – P. 580-586.
234. Wildemann, B. Laboratory Diagnosis in Neurology / B. Wildemann et al. // New York: Thieme. 2010. – 271 p.
235. World Health Organization (2008). *Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2008 (PDF)*. Geneva: World Health Organization. P. 15-16. ISBN 92-4-156375-3.
236. Wu, Y. Oxidative stress inhibits adhesion and transendothelial migration, and induces apoptosis and senescence of induced pluripotent stem cells / Y. Wu, X. Zhang, X. Kang et al. // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2013. V. 40. N. 9. – P. 626-634. doi:10.1111/1440-1681.12141.
237. Yazdchi Marandi, M. The study of sensitivity of evoked potential in multiple sclerosis / M. Yazdchi Marandi, H. Ayromlou, M. Talebi // *Multiple Sclerosis*. 2006. V. 12. – P. 137.
238. Zackowski, K.M. Quantitative sensory and motor measures detect change over time and correlate with walking speed in individuals with multiple sclerosis / K.M., Zackowski, J.I. Wang, J. McGready, P.A. Calabresi, S.D. Newsome // *Mult. Scler. Relat. Disord.* Jan 2015. V.4. N. 1. – P. 67-74.
239. Zare, M. Seizure in Iranian patients with multiple sclerosis / M. Zare, R. Norouzi, V. Shayegannejad, F. Ashtari et al. // *J. Res. Med. Sci.* 2013. V. 18. N. 7. – P. 558-560.
240. Ziegler, D. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes / D. Ziegler, N. Papanas, A. Zhivov et al. // *Diabetes*. 2014. V. 63. Suppl. 7. – P. 2454-2463.
241. Zivadinov, R. Thalamic atrophy is associated with development of clinically definite multiple sclerosis / R. Zivadinov, E. Havrdová, N. Bergsland // *Radiology*. 2013. V. 268. N. 3. – P.831-841.

Приложение. – Распределение патологических значений температурной чувствительности у больных рассеянным склерозом (n=172 (n, %))

Характер нарушения чувствительности		Всего		Женщины		Мужчины	
		слева	справа	слева	справа	слева	справа
1	2	3	4	5	6	7	8
Холодовая C ₂	Гипестезия	25 (14,5%)	20 (11,63%)	17 (13,18%)	16 (12,40%)	8 (18,6%)	4 (9,30%)
	В норме	116 (67,44%)	130 (75,58%)	85 (65,89%)	95 (73,64%)	31 (72,09%)	35 (81,40%)
	Гиперестезия	31 (18,02%)	22 (12,79%)	27 (20,93%) [*]	18 (13,95%)	4 (9,3%)	4 (9,3%)
	Всего	172 (100%)	172 (100%)	129 (75%)	129 (75%)	43 (25%)	43 (25%)
Холодовая C ₇	Гипестезия	159 (92,44%)	160 (93,02%)	119 (92,25%)	121 (93,8%)	40 (93,02%)	39 (90,70%)
	В норме	11 (6,40%)	8 (4,65%)	8 (6,20%)	5 (3,88%)	3 (6,98%)	3 (6,98%)
	Гиперестезия	2 (1,16%)	4 (2,33%)	2 (1,55%)	3 (2,33%)	0,00 (0,00%)	1 (2,33%)
	Всего	172 (100%)	172 (100%)	129 (75%)	129 (75%)	43 (25%)	43 (25%)
Холодовая L ₄	Гипестезия	127 (73,84%)	114 (66,28%)	100 (77,52%)	91 (70,54%)	27 (62,79%)	23 (53,49%)
	В норме	45 (26,16%)	58 (33,72%)	29 (22,48%)	38 (29,46%)	16 (37,21%)	20 (46,51%)
	Гиперестезия	0,00 (0,00%)	0,00 (0,00%)	0,00 (0,00%)	0,00 (0,00%)	0,00 (0,00%)	0,00 (0,00%)
	Всего	172 (100%)	172 (100%)	129 (75%)	129 (75%)	43 (25%)	43 (25%)
Тепло- вая C ₂	Гиперестезия	146 (84,88%)	143 (83,14%)	109 (84,50%)	107 (82,95%)	37 (86,05%)	36 (83,72%)
	В норме	16 (9,30%)	18 (10,47%)	13 (10,08%)	16 (12,40%)	3 (6,98%)	2 (4,65%)
	Гипестезия	10 (5,81%)	11 (6,40%)	7 (5,43%)	6 (4,65%)	3 (6,98%)	5 (11,63%)
	Всего	172 (100%)	172 (100%)	129 (75%)	129 (75%)	43 (25%)	43 (25%)
Тепло- вая C ₇	Гиперестезия	36 (20,93%)	28 (16,28%)	24 (18,16%)	16 (12,40%)	11 (25,58%)	12 (27,91%)
	В норме	54 (31,40%)	55 (31,98%)	44 (34,11%)	45 (34,88%)	11 (25,58%)	10 (23,26%)
	Гипестезия	82 (47,67%)	89 (51,74%)	61 (47,29%)	68 (52,71%)	21 (48,84%)	21 (48,84%)

продолжение приложения

1	2	3	4	5	6	7	8
Теплова я C_7	Всего	172 (100%)	172 (100%)	129 (75%)	129 (75%)	43 (25%)	43 (25%)
Тепловая L_4	Гиперестезия	53 (30,81%)	54 (31,39%)	40 (31,01%)	38 (29,46%)	11 (25,58%)	10 (23,26%)
	В норме	51 (29,66%)	49 (28,49%)	39 (30,23%)	38 (29,46%)	14 (32,56%)	16 (37,21%)
	Гипестезия	68 (39,53%)	69 (40,12%)	50 (38,76%)	53 (41,08%)	18 (41,86%)	17 (39,53%)
	Всего	172 (100%)	172 (100%)	129 (75%)	129 (75%)	43 (25%)	43 (25%)

* $p<0,05$ C_2 (7) — 2 (7) шейный сегмент; L_4 — 4 поясничный сегмент

СПИСОК БОЛЬНЫХ

П/п №	Год	№ истории болезни	Фамилия	П/п №	Год	№ истории болезни	Фамилия
1.	2.	3.	4.	1.	2.	3.	4.
1	2015	14889/5	С-ЕВ	42	2014	3273/1	С-ОВ
2	2015	7193/5	Б-ВА	43	2014	323/1	С-ЕВ
3	2015	14515/5	ГА-КО	44	2014	3171/1	О-ВА
4	2015	1509/5	А-НА	45	2014	2311/1	Б-КО
5	2015	17930/5	Б-Г	46	2013	2798/5	Р-ВА
6	2015	9989/5	З-КО	47	2013	2661/1	Ф-ИЧ
7	2015	16770/5	О-ВА	48	2013	3135/1	Д-ОВ
8	2015	15745/5	ДО-ВА	49	2013	3675/1	Т-ВА
9	2015	8172/5	Б-КО	50	2013	1852/1	ГО-КО
10	2015	17121/5	ДА-ВА	51	2013	6683/1	З-ОВ
11	2015	18729/5	А-КО	52	2013	4129/1	К-ЕВ
12	2015	11960/5	Ж-К	53	2013	5277/1	К-ОВ
13	2015	11949/5	К-КО	54	2013	4480/2	Г-ВА
14	2015	7265/5	Ч-ДА	55	2013	4702/1	Ц-ИК
15	2015	6009/5	Д-ВА	56	2013	844/1	Р-ИН
16	2015	9821/5	И-ВА	57	2013	3831/1	С-НА
17	2015	8332/5	И-В	58	2013	4907/1	У-ВА
18	2015	742/5	Д-ВА	59	2012	15015/5	ТЕ-НА
19	2015	361/5	С-ОВ	60	2012	4143/1	Л-НА
20	2015	16031/5	С-Н	61	2012	4134/1	Ш-НА
21	2015	18383/5	Н-В	62	2012	4410/1	А-К
22	2015	11618/5	А-ВА	63	2012	4055/1	КОЧ-ВА
23	2015	12828/5	А-ЕВ	64	2012	3777/1	КОН-ВА
24	2015	14501/5	М-КИН	65	2012	2668/1	В-ВА
25	2015	7460/5	К-ВА	66	2012	3790/1	Б-Н
26	2015	1012/5	И-КО	67	2012	6618/1	Ж-ИЙ
27	2015	3013/5	И-Н	68	2012	5174/1	Д-ЕВ
28	2015	2700/5	А-ВА	69	2012	6896/1	Ю-ОВ
29	2015	18465/5	О-КО	70	2012	5819/1	А-ВА
30	2015	12981/5	К-НА	71	2012	1519/1	Т-ЯН
31	2014	9021/5	К-ОВ	72	2012	5304/1	М-ВА
32	2014	15873/5	С-ВА	73	2012	4842/1	Т-ИН
33	2014	21802/5	М-ВА	74	2012	5735/1	Х-ВА
34	2014	3952/1	К-ВА	75	2012	3232/1	С-ВА
35	2014	2515/1	Б-КО	76	2012	6922/1	Ф-ВА
36	2014	3277/1	Д-Н	77	2012	6888/1	Р-ВА
37	2014	3604/1	К-ГА	78	2012	818/1	М-ВА
38	2014	2380/1	Ш-ВА	79	2012	5746/1	Л-КО
39	2014	303/1	В-ВА	80	2012	22725/5	Р-ЕР
40	2014	4734/1	Т-ОВ	81	2012	12742/5	ЕГ-ВА
41	2014	1021/1	К-ИН	82	2012	4556/1	В-НА

Продолжение списка больных

1.	2.	3.	4.	1.	2.	3.	4.
83	2012	340/1	Я-АЯ	127	2008	2640 /1	ПЕ-ВА
84	2011	39/1	Ш-ТО	128	2008	2273 /1	МИ-ВА
85	2011	4897/1	Л-АЯ	129	2008	3606 /1	ЛЕ-ВА
86	2011	1256/1	Е-ОВ	130	2008	3218 /1	ЛА-ВА
87	2011	811/1	С-ВА	131	2007	3837	БУ-Ч
88	2011	1171/1	Х-АЯ	132	2007	3622	И-ЙН
89	2011	2246/1	С-ОВ	133	2007	2813	ХО-ВА
90	2011	4897/1	Л-АЯ	134	2007	4015	ТЫ-КО
91	2011	4855/1	Б-ЛЬ	135	2007	924	Н-БЫЙ
92	2011	4976/1	М-ОВ	136	2007	2189	М-ВА
93	2011	976/1	Д-ЯН	137	2007	15	М-ВА
94	2011	5034/1	Б-НА	138	2007	157	М-ЗО
95	2011	1231/1	П-ВА	139	2007	1317	ЛЕ-ВА
96	2011	292/1	М-ОВ	140	2007	1564	Л-ОВ
97	2011	4335/1	НА-ВА	141	2007	4186	Р-ОВ
98	2011	1007/1	НИ-ВА	142	2007	3890	ЕВ-ВА
99	2011	4178/1	НО-ВА	143	2007	4243	ГР-ВА
100	2011	3111/1	КУ-Н	144	2007	3591	ГР-ЮК
101	2011	726/1	РЫ-ВА	145	2007	804	КО-ЕЦ
102	2010	4632/1	БЕ-ЕВ	146	2007	2498	ИВ-ВА
103	2010	4127/1	ВИ-ИЙ	147	2007	2980	ВА-ЕВ
104	2010	2070/1	МУ-ОВ	148	2007	3652	БА-ВА
105	2010	5081/1	ТА-ВА	149	2007	2977	Л-КО
106	2010	2223/1	Б-ОВ	150	2006	1397	КИ-ВА
107	2010	2207/1	ЕР-В	151	2006	1588	ГО-ЕЦ
108	2010	1989/1	СК-Н	152	2006	3534	КО-ВА
109	2010	1386/1	ЗИ-ВА	153	2006	1247	ЛА-ВА
110	2010	2075/1	Т-УС	154	2006	598	ЛЕ-ВА
111	2010	5954/1	СА-ВА	155	2006	2020	ЛУ-Н
112	2009	1278/1	КО-ВА	156	2006	1481	МЕ-ВА
113	2009	2086/1	Г-Н	157	2006	1877	ВО-АЯ
114	2009	510/1	АР-Й	158	2006	3164	ГА-ВА
115	2009	4883/1	Д-ОВ	159	2006	3980	ГЕ-ВА
116	2008	688 /1	ВА-ВА	160	2006	2773	ГО-ВА
117	2008	195 /1	ВО-ИЙ	161	2006	970	М-ИХ
118	2008	832 /1	ВО-ВА	162	2006	1484	ОР-ВА
119	2008	1296/1	И-ЕН	163	2006	3264	АС-ОВ
120	2008	318/1	НЕ-В	164	2006	1877	ВО-АЯ
121	2008	2196 /1	ДУ-ВА	165	2006	1128	ЗА-ВА
122	2008	65 /1	ЗА-НА	166	2006	3442	ПЛ-ОВ
123	2008	748 /1	ИС-ВА	167	2006	2293	Р-АЧ
124	2008	1828 /1	ЯК-В	168	2006	2878	СА-КО
125	2008	62 /1	ФЕ-КО	169	2006	1900	СЕ-НА
126	2008	431 /1	СТ-ВА	170	2006	1515	И-ОВА

Продолжение списка больных

1	2	3	4	1	2	3	4
171	2006	2990	СУ-ОВ	185	2005	718	Р-ВА
172	2006	2730	Т-ИК	186	2005	394	ПР-АЯ
173	2006	1324	ТО-ВА	187	2005	1800	П-НА
174	2006	990	Ф-ОВ	188	2005	3433	ОД-ВА
175	2006	3221	ХА-ВА	189	2005	3584	НА-ВА
176	2006	2853	Х-АЯ	190	2005	3648	ЛЕ-В
177	2006	1708	ХО-КО	191	2005	3559	КУ-ЕВ
178	2006	668	Ш-НА	192	2005	736	ИЛ-КО
179	2006	2448	КА-ИН	193	2005	548	ЗЕ-ВА
180	2006	2196	КИ-ВА	194	2005	328	Г-ЕВ
181	2005	1106	Щ-БА	195	2005	3193	ГА-ВА
182	2005	2694	Щ-КИН	196	2005	3328	Б-АЯ
183	2005	2985	Х-ОВ	197	2005	2368	БО-ВА
184	2005	2332	С-ВА				

«УТВЕРЖДАЮ»
Главный врач клиники
ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова
Министерства здравоохранения



2014 год

АКТ

О внедрении в практику работы неврологических отделений больницы им. Петра Великого ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Министерства здравоохранения РФ материалов диссертационного исследования М. В. Фоминцевой «Ранняя клинико-инструментальная и лабораторная диагностика рассеянного склероза».

Материалы научно-исследовательской работы Фоминцевой М.В. используются в процессе лечебно-консультативной работы неврологических отделений больницы им. Петра Великого ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Министерства здравоохранения РФ, что позволяет существенно повысить эффективность клинико-инструментальной и лабораторной диагностики, а также значительно расширить возможности патогенетической терапии больных рассеянным склерозом.

Заведующий кафедрой неврологии
им. Акад. С.Н. Давиденкова, д.м.н., профессор

Лобзин С.В.

Заместитель главного врача
по терапии и хирургии

Баранов В.Л.

Заведующий неврологическим отделением № 2
больницы им. Петра Великого

Ефимов И.М.

Заведующий неврологическим отделением № 1
больницы им. Петра Великого

Фоминцева М. В.

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе

Государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего профессионального образования

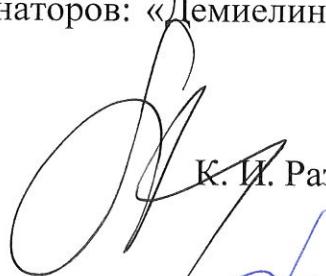
"Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И. И. Мечникова"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук профессор
А. М. Лила
20 14 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в учебный процесс кафедры неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова
терапевтического факультета Государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего профессионального образования
"Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И.
Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
результатов научной работы по результатам кандидатской диссертации на
тему: «Ранняя клинико-инструментальная и лабораторная диагностика
рассеянного склероза» аспиранта Фоминцевой Марии Валерьевны.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя декана
терапевтического факультета профессора, д.м.н. Разнатовского К. И.,
заведующего кафедрой, профессора, д.м.н. Лобзина С. В., заведующего
учебной частью кафедры доцента, к.м.н. Пустозерова В. Г. удостоверяем, что
результаты диссертационного исследования на тему: «Ранняя клинико-
инструментальная и лабораторная диагностика рассеянного склероза»
аспиранта Фоминцевой М. В. кафедры неврологии им. акад. С. Н.
Давиденкова внедрены в лекции для врачей-слушателей: «Рассеянный
склероз. Патогенез. Клиника. Дифференциальный диагноз», «Современные
методы диагностики и лечения демиелинизирующих заболеваний» и
практические занятия для клинических ординаторов: «Демиелинизирующие
заболевания центральной нервной системы».

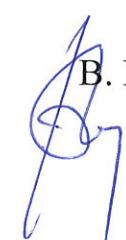
Декан терапевтического факультета
д.м.н., проф.


К. И. Разнатовский

Заведующий кафедрой неврологии
им. акад. С.Н. Давиденкова
д.м.н., проф.


С. В. Лобzin

Заведующий учебной частью кафедры неврологии
им. акад. С.Н. Давиденкова
к.м.н., доц.


В. Г. Пустозеров

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач клиники

Им. Э.Э. Эйхвальда

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова

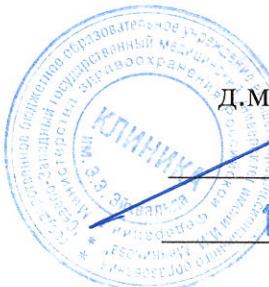
Министерства здравоохранения

Российской Федерации

д.м.н., профессор Полянин А.А.

18.11.2014

2014 год



АКТ

О внедрении в практику работы неврологического отделения клиники им. Э.Э. Эйхвальда ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Министерства здравоохранения РФ материалов диссертационного исследования М. В. Фоминцевой «Ранняя клинико-инструментальная и лабораторная диагностика рассеянного склероза».

Материалы научно-исследовательской работы М. В. Фоминцевой используются в процессе лечебно-консультативной работы неврологического отделения клиники им. Э.Э. Эйхвальда ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Министерства здравоохранения РФ, что позволяет существенно повысить эффективность клинико-инструментальной и лабораторной диагностики, а также значительно расширить возможности патогенетической терапии больных рассеянным склерозом.

Заведующий
неврологическим отделением
клиники им. Э.Э. Эйхвальда

Фоминцева М. В.