

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.И. МЕЧНИКОВА»
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КУЛА

ИРИНА ИВАНОВНА

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ В ДЕБЮТЕ
ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Лобзин Сергей Владимирович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Серебряная Наталья Борисовна

Санкт-Петербург

2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Эпидемиология и социальная значимость рассеянного склероза.....	12
1.2 Этиологические факторы рассеянного склероза.....	15
1.3 Механизмы развития воспалительной демиелинизации при рассеянном склерозе.....	25
1.4 Роль системы комплемента и белков цитокинов в процессе возникновения воспалительной демиелинизации белого вещества ЦНС.....	33
1.5 Определение терминов рассеянный склероз, клинически изолированный синдром, радиологически изолированный синдром. Предикторы рассеянного склероза.....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	53
2.1 Общая характеристика групп пациентов.....	53
2.2 Методы обследования.....	55
2.2.1 Клинический мониторинг.....	55
2.2.2 Лабораторная диагностика герпетической инфекции.....	56
2.2.3 Иммунологические методы.....	57
2.2.4 Лучевые методы исследования.....	57
2.2.5 Статистические методы.....	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	60
3.1. Результаты клинического обследования больных в дебюте рассеянного склероза в зависимости от возраста, пола, типа течения болезни.....	60

3.2. Результаты лабораторной диагностики дебюта рассеянного склероза.....	72
3.3 Результаты исследования герпесвирусной инфекции в дебюте рассеянного склероза	74
3.4 Результаты исследования продукции цитокинов и комплемента в дебюте рассеянного склероза	79
3.5 Результаты исследования МРТ-картины у пациентов с клинически изолированным синдромом, радиологически изолированным синдромом и клинически достоверным рассеянным склерозом.....	87
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	106
ВЫВОДЫ.....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113
ПРИЛОЖЕНИЕ (СПИСОК БОЛЬНЫХ).....	146

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПК – антигенпредставляющие клетки

БОФ – белки острой фазы

ВИ – взвешенное изображение

ВПГ I/II – вирус простого герпеса I/II типа

ВГ 6 (7) – вирус герпеса 6 (7) типа

ГЭБ – гемато-энцефалический барьер

КДРС – клинически достоверный рассеянный склероз

КИС – клинически изолированный синдром

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОКИ – олигоклональный иммуноглобулин G

ОРВИ – острое респираторное вирусное заболевание

ОБМ – основной белок миелина

ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

РС – рассеянный склероз

РРРС – рецидивирование-ремиттирующий рассеянный склероз

СЛЦ-κ – свободные легкие цепи каппа

СЛЦ-λ – свободные легкие цепи лямбда

ТФРр – трансформирующий фактор роста

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЧМН – черепно-мозговые нервы

ЭАЭ – экспериментальный аллергический энцефаломиелит

CMV – цитомегаловирус

EBV – вирус Эпштейна-Барр

EDSS - расширенная шкала инвалидизации

FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery

ICAM – intercellular adhesion molecule

IFN γ – интерферон гамма

И1 (2, 4, 5, 10) – интерлейкин 1 (2, 4, 5, 10)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации количество людей, страдающих демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы, постоянно растет: в 2014 году было зарегистрировано 77711 человек, 2015 году – 80961, а в 2016 году – 88505 человек. Из них рассеянный склероз составляет в 2014 году – 67 186 человек, в 2015 их число достигло 72 258, а в 2016 году – 77911 больных. В 2016 году число больных с диагнозом “Рассеянный склероз”, установленным впервые в жизни, зарегистрировано по всей России 6755, для сравнения в 2015 – 6593, в 2014 – 5703 случаев; из них по городу Санкт-Петербургу: 2016 год – 233, в 2015 году – 301, а в 2014 – 340 больных.

Рассеянный склероз – это хроническое иммуноопосредованное заболевание, головного и спинного мозга. Клиническая оценка и МРТ играют ключевую роль в диагностическом процессе, но МРТ не обладает специфичностью на самых ранних стадиях заболевания. Цереброспинальная жидкость и кровь долгое время изучались как источники доступных, динамичных и репрезентативных биомаркеров РС, которые могли бы, помимо МРТ, пролить свет на существующие патологические механизмы (Teunissen С. E. et al., 2015). 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) (Nazarov V. D. et al., 2015; Zivadinnov R. et al., 2013). Открытие несколько десятилетий назад олигоклональных IgG как чувствительных диагностических маркеров РС и их последующая клиническая реализация способствовали поиску дополнительных и более специфичных маркеров заболевания.

По мере того как клиническая гетерогенность РС и связанных с ней демиелинизирующих заболеваний ЦНС становится все более понятной, потребность

в объективных маркерах для типирования РС и прогноза становится более актуальной. Более того, расширение спектра модифицирующих болезнь методов лечения РС породило потребность в биомаркерах для мониторинга реакции на лечение и прогнозирования побочных эффектов. Продвигаемые этими клиническими требованиями исследования биомаркеров РС процветают, и данные быстро генерируются. Однако путь к клиническому применению является длительным, а проверка достоверности предполагаемого использования в независимых популяциях различного происхождения является сложной задачей. Таким образом, проблема диагностики и мониторинга РС требует комплексного подхода и дальнейшего изучения.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения диссертационной работы послужили результаты научных исследований и открытий в области изучения механизма развития РС, а также связи развития демиелинизирующего процесса с инфекционным фактором, этиология которого еще до конца не ясна. Также пока остаются дискуссионными предикторы конверсии клинически и радиологически изолированного синдрома в КДРС и течения хронического демиелинизирующего процесса. Требуют уточнения механизмы иммунного ответа и его особенности при воспалении и дегенерации ЦНС, что в дальнейшем поможет в усовершенствовании подходов к патогенетическому лечению, как на этапе дебюта, так и клинически развернутого заболевания.

Цель исследования

Совершенствование ранней диагностики рассеянного склероза с учетом определения прогностически значимых клинико-иммунологических маркеров заболевания.

Задачи исследования

1. Уточнить особенности клинической картины дебюта рассеянного склероза при наличии хронической герпесвирусной инфекции.

2. Оценить клинико-диагностическое значение иммунологических параметров (цитокины, комплемент) в сыворотке крови и ликворе пациентов, находящихся в фазе дебюта демиелинизирующего поражения центральной нервной системы.
3. Изучить особенности МРТ-картины головного мозга у больных с дебютом рассеянного склероза.
4. Усовершенствовать алгоритм диагностических мероприятий и рекомендации по ведению пациентов с дебютом рассеянного склероза.

Научная новизна исследования.

Впервые на основании проведенного комплексного клинического, нейровизуализационного и лабораторного методов диагностики получены доказательства воспалительно-дегенеративной фазности патологического процесса от дебюта демиелинизации до клинически достоверного рассеянного склероза.

Впервые доказана необходимость проведения лабораторного исследования состояния системы комплемента и цитокинового статуса с целью уточнения активности герпесвирусной инфекции. В работе показано, что применение данных методов позволяет существенно дополнить информацию, полученную при клиническом и стандартном магнитно-резонансном исследовании.

Впервые установлены особенности продукции компонентов комплемента и цитокинов IL-4, IL-8, IL-10 в крови при клинически изолированном синдроме и дебюте клинически достоверного рассеянного склероза, отражающие степень воспалительных процессов при прогрессировании демиелинизации. Получены данные о наличии хронической латентной и персистирующей герпетической инфекции задолго до манифестации клинически достоверного рассеянного склероза.

Представлены критерии прогнозирования течения клинически и радиологически изолированного синдромов и клинически достоверного рассеянного склероза, основанные на иммунологических данных и характеристике герпетической инфекции.

Впервые предложена концепция объединения радиологически изолированного и клинически изолированного синдромов, а также клинически достоверного рассеянного склероза в единый демиелинизирующий процесс. Полученные ре-

зультаты имеют диагностическое и прогностическое значение в отношении дальнейшего течения рассеянного склероза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказана целесообразность комплексного применения клинико-лабораторной диагностики с этиологической верификацией вирусов семейства Herpesviridae и характеристикой продукции системы комплемента и цитокинов в ЦСЖ и крови при обследовании больных в дебюте рассеянного склероза. Оценка показателей антител к IgM и IgG к антигенам вируса Эпштейна-Барр позволяет судить об активности данной инфекции и, как следствие, рекомендовать противовирусную терапию. Исследование выраженности цитокинового дисбаланса и изменений показателей в системе комплемента (увеличение либо снижение в два и более раз относительно здоровых лиц) позволяет оценивать степень воспаления и наличие дегенерации уже на ранней стадии демиелинизирующего процесса и обосновывает нейропротективную терапию уже начальных этапах данного заболевания. Сочетание клинико-лабораторных данных с МРТ-картиной позволяет оптимизировать постановку диагноза заболевания, его прогноз и сформулировать лечебные мероприятия.

Методология и методы исследования

Методология выполненного исследования основана на практических и теоретических принципах отечественной и зарубежной неврологии с использованием современных критериев диагностики РС. Всем пациентам проведена комплексная диагностика: клинико-неврологическое, лабораторное, нейровизуализационное исследования. Была выполнена математико-статистическая обработка научных результатов.

Объект исследования – пациенты с дебютом хронического демиелинизирующего заболевания (рассеянного склероза).

Предмет исследования – клинические, лабораторные и инструментальные данные.

Исследование полностью соответствует принципам доказательной медицины, осуществлено с применением современных критериев распределения больных

и клинико-диагностических методов исследования, а также анализа полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клинические проявления дебюта рассеянного склероза связаны с реактивацией вирусов семейства Herpesviridae, что диктует необходимость клинико-лабораторной оценки активности герпесвирусной инфекции для установления диагноза и прогнозирования течения рассеянного склероза.

2. Исследования компонентов системы комплемента и цитокинов IL-4, IL-8, IL-10 у больных в фазе клинически изолированного синдрома свидетельствуют о необходимости получения дополнительной информации о выраженности воспалительной демиелинизации, так как тяжесть воспаления у больных клинически достоверным рассеянным склерозом отражается в усилении цитокинового дисбаланса и дальнейшей активации системы комплемента.

3. Наиболее значимые изменения вещества головного мозга (достоверная разница в объеме поражения ЦНС составляет 1,5-2 раза) отмечаются между первой и второй атакой рассеянного склероза в наиболее специфичных зонах поражения (мозолистое тело, спинной мозг, мозжечок и т.д.). Учитывая выявленные клинико-нейровизуализационные особенности, можно расценивать радиологически изолированный синдром, монофокальный и мультифокальный клинически изолированные синдромы как стадии единого процесса демиелинизации, приводящего к развитию клинически достоверного рассеянного склероза, а не равнозначные варианты дебюта.

4. Совершенствование тактики ведения пациентов в дебюте демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы включает сочетание лабораторных вирусологических (оценка состояния герпесвирусной инфекции) и иммунологических (исследования компонентов системы комплемента и цитокинов IL-4, IL-8, IL-10) анализов крови и ликвора с магнитно-резонансной томографией, что способствует улучшению качества ранней диагностики и выбору оптимальной лечебной тактики.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Степень достоверности полученных результатов проведенных исследований определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки, включением в исследование групп сравнения, большим количеством выполненных измерений с использованием современных высокоточных методов диагностики и подтверждена корректной статистической обработкой данных. Методы математической обработки полученных результатов соответствуют поставленным задачам. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов, полученных в ходе клинико-неврологического, лабораторного и нейровизуализационного исследований.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на X-ом Всероссийском съезде неврологов (г. Нижний Новгород, 2012), Научно-практической конференции 11-ая Школа выходного дня для неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального Округа РФ «Инновации в клинической неврологии» (г. Зеленогорск, 2013 г.), V-th International symposium “Interaction of the nervous and immune systems in health and disease” (Санкт-Петербург, 2015), Конгрессе с международным участием “Давиденковские чтения” (Санкт-Петербург, 2017).

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных Перечнем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы используются в лекциях, семинарах и практических занятиях с врачами, клиническими ординаторами, интернами и аспирантами кафедры неврологии имени академика С. Н. Давиденкова ФГБОУ ВО

«Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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 осуществлялось планирование, выполнение комплексного клинико-неврологического обследования больных, а также оценка результатов инструментальных (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, главы с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, указателя литературы, включающего 327 источника, из них 53 отечественных и 274 иностранных. Диссертация изложена на 145 страницах, содержит 20 таблиц и 5 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1 Эпидемиология и социальная значимость рассеянного склероза

Рассеянный склероз, по мнению многих неврологов (Poser С.М., 1993; Paty D.W., et al., 1997; Tompson A.J. et al., 1997; Завалишин И.А., Головкин В.И., 2000; Бисага Г. Н., 2004 и др.), является самым "загадочным" заболеванием в неврологии ввиду своей изменчивости, нестабильности и непредсказуемости.

Рассеянный склероз - это мультифакториальное многоочаговое поражение центральной нервной системы у лиц молодого возраста с прогрессирующим течением и нарушением функций регулирующих систем организма (нервной, иммунной, эндокринной) (Завалишин И.А., Головкин В.И., 2000). Первые описания клинической картины пациентов с подозрением на рассеянный склероз датируются Средними Веками. (Pearce J.M.S., 2005). В 1835г. французский патологоанатом Леон Жан Батист Крювелье (1791-1874) впервые сделал патоморфологическое описание этого заболевания, назвав его «пятнистым», или «островковым», склерозом (sclerosis en tache, en plaque). Приоритет описания клинической картины РС и выделения заболевания в самостоятельную неврологическую форму принадлежит его соотечественнику неврологу Жану Мартену Шарко (1825-1893), который в 1868г. охарактеризовал болезнь как сочетание интенционного тремора, скандированной речи и нистагма (триада Шарко) и обратил внимание на возникновение заболевания в молодом возрасте, ремиттирующий характер его течения и многоочаговость (рассеянность) поражения головного и спинного мозга в форме мелких островков глиосклероза (бляшек) (Clanet M., 2008). В 1942 году Kabat E.A. et al. продемонстрировали увеличение олигоклональных иммуноглобулинов в спинномозговой жидкости пациентов РС и, таким образом, получили данные о воспалительной природе заболевания (Kabat E.A., 1942). Была разработана модель РС на основании исследования побочных эффектов вакцин, содержащих нервную ткань, на животных. Эта модель, названная экспериментальный аллергический энцефаломиелит (ЕАЕ), и в настоящее время является важным объектом для исследования иммунологии РС.

РС является самым известным и распространенным аутоиммунным неврологическим заболеванием, которое встречается во всех странах мира. Принято считать, что РС особенно распространен среди людей европеоидной расы, проживающих в умеренных широтах северного полушария в странах с высоким уровнем достатка (Kurtzke J.F., 2000). Традиционно выделяли три географические зоны, различающиеся по показателю распространенности РС. Зона высокого риска (распространенность более 50 случаев на 100 000 населения) включает северную и часть центральной Европы, северные районы США, юг Канады, юг Австралии и Новую Зеландию. Зона среднего риска (от 10 до 50 случаев на 100 000 населения) - некоторые области центральной и северной Европы, восточную и южную Европу, юг США и остальную территорию Австралии. Зона низкого риска РС (менее 10 случаев на 100 000 населения) - большинство регионов центральной и южной Америки, Азии, Африки и Океании. В последние годы это разграничение по зонам становится не столь четким. Все чаще сообщают о резком повышении распространенности или заболеваемости РС на определенной небольшой территории или в определенной этнической группе в зонах низкой распространенности РС. (Гусев Е.И. и соавт., 2011). При этом имеет место климатический фактор - «градиент широты» - увеличение числа больных РС по мере удаления от экватора в обоих полушариях (Завалишин И. А., Захарова М.Н., 2008, Raine Ed. C. et al., 2008). Мировой усредненный показатель заболеваемости РС составляет 2,5 случая на 100 тыс. населения, а общая численность по различным данным в мире на сегодняшний день насчитывается от 2,5 до 3 миллионов больных РС. (Голик В. А., 2009). У 82% пациентов после дебюта демиелинизирующего заболевания в течение 2-х лет развивается достоверный рассеянный склероз (Opara J. et al., 2012; Petzold A., 2008; Flachenecker P., 2006). Число больных постоянно увеличивается за счет не только естественного прироста заболевших (3,5—5% в год), но и улучшения диагностических возможностей, повышения качества неврологической службы. Европа считается регионом с самой высокой распространенностью РС, (Kurtzke J.F., 2000), где проживает более половины мировой популяции пациентов с

данным диагнозом (Kingwell E. et al., 2013). Так, например, в Швеции в 2008 году распространенность данного заболевания составила 188,9/100,000, отношение заболевших РС женщин к мужчинам - 2,35:1 и риск заболеваемости увеличивается по мере приближения к северным широтам как для мужчин, так и для женщин (Ahlgren C. et al., 2011). В Российской Федерации насчитывается около 200 тысяч больных данным заболеванием. Большинство регионов России относятся к зоне среднего риска по заболеваемости, но все чаще сообщается о повышении показателей распространенности РС до величин выше чем 50 случаев на 100 000 населения, т.е. эти области нашей страны уже относятся к зонам высокого риска РС. Так, наиболее высокие показатели регистрируются в северных, северо-западных и западных районах, где частота заболевания варьирует от 30 до 70 случаев на 100 тыс. населения (Завалишин И.А., 2000; Спириин Н.Н., 2003; Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2007; Бойко А.Н., 2008). Проведенные эпидемиологические исследования показали, что распространенность РС существенно увеличилась в Ленинградской, Рязанской, Новосибирской, Ростовской областях, городах Москва (Е.И.Гусев и соавт., 2004), Санкт-Петербург (И.Д.Столяров, Б.А., Осетров, 2002). Северо-Западный регион считается зоной повышенного риска заболевания РС. Санкт-Петербург занимает одно из первых мест по заболеваемости РС в России (по разным данным от 20 до 35 тысяч больных) (Столяров И.Д., Бойко А.Н., 2008). Среди славянского населения, проживающих в республиках Кавказа и Средней Азии распространённость РС оказалась значительно ниже, чем в Европейской части России, но выше, чем у основного населения этих областей. (Пажигова З.Б. и соавт., 2014).

Таким образом, актуальны три эпидемиологических аспекта: популяционная генетика, взаимодействие между генами и географически определенной физической средой, а также социально-экономическая структура, в том числе наличие высокотехнологических медицинских учреждений (Koch-Henriksen N. et al., 2010).

Социальная значимость этого заболевания обуславливается и тем, что оно поражает преимущественно молодых лиц и, в силу особенностей своего течения,

охватывающего два-три десятилетия, ведет к продолжительной инвалидизации больных, требующих особого наблюдения и ухода. Экономические затраты на оказание медицинской и социальной помощи больным РС очень велики (Kendrick M. et al., 2000). По данным исследования, проведенного в США, через 10 лет от начала заболевания до 50% больных РС имеют трудности в выполнении профессиональных обязанностей, через 15 лет - более 50% имеют затруднения в самостоятельном передвижении, а при длительности болезни более 20 лет - проблемы в самообслуживании.

1.2 Этиологические факторы рассеянного склероза.

Рассеянный склероз (РС) - многофакторное заболевание, в инициации и развитии которого важную роль играет вирусная инфекция, наследственная предрасположенность, реализующаяся полигенной системой, ответственной за формирование иммунного ответа и определенного типа метаболизма (Завалишин И.А., Головкин В.И., 2000).

РС имеет сложную этиологию, включающую генетическую предрасположенность, воздействие внешних факторов (травмы, стресс, интоксикации), которые, взаимодействуя в течение жизни человека, вносят значительный вклад в причинно-следственные связи патогенеза и определяют восприимчивость к болезни (Handel A.E. et al., 2010). Вероятно, совокупность этих внешних обстоятельств выступает в роли реактиваторов неизвестной пока «основной» инфекции и генетической предрасположенности к воспалительным и демиелинизирующим процессам (Ройт А. и соавт., 2000). Доказательством роли факторов внешней среды в этиологии РС служат результаты эпидемиологических исследований, выявивших определенные региональные различия заболеваемости и изменение риска развития болезни при миграции населения. Подобные данные подтверждают предположение, что вирусные инфекции могут способствовать развитию РС не только как триггеры обострений болезни, но и как возбудители, т.е. задолго до того, как заболевание становится клинически очевидным (Гусев Е.И. и др., 2004; Bernard C.C. et al, 1992; Compston A., 2002). Помимо

географических факторов, имеет место определенное влияние и некоторых социально-экономических, экологических и этнографических факторов, особенностей употребляемых населением пищевых продуктов. (Бойко А.Н., 1997; Lauer K., 1995). Большинство теорий этиологии РС основываются на нарушении в иммунорегуляции, что привело к исследованиям генетического фактора, связанного с функционированием иммунной системы. Основным интересом вызывает ассоциация с определенными аллелями антигенов МНС, расположенного в хромосоме 6p21, которая была выявлена более 20 лет назад, и остается единственной последовательно подтверждаемой генетической чертой заболевания, а вот уже с наличием аллеля HLA-DR15 в этом гене связывают увеличение риска заболеваемости до трех раз. В настоящее время обнаружено 110 генов, которые в той или иной степени влияют на риск развития РС, однако по отдельности каждый из них вносит очень небольшой вклад (Beecham A.H. et al., 2013). Интересно, что исследования генов, не относящихся к генам МНС, включают гены цитокинов, гены Т-клеточного рецептора, гены тяжелых цепей иммуноглобулинов, гены ОБМ и ряд других генов, белковые продукты которых принимают участие в иммунодуляции (Bashir K. et al., 1999), однако последовательного подтверждения их участия в формировании восприимчивости не было получено, хотя некоторые из них, в частности гены варибельного участка тяжелых цепей иммуноглобулинов, остаются «потенциальными кандидатами».

Существуют и другие не менее изученные важные факторы риска такие как курение, детское ожирение и дефицит витамина Д, предложенный для объяснения сильного градиента широты распространенности РС. (Ascherio A., 2013). Недавние ретроспективные исследования дают убедительные доказательства того, что ожирение в детстве / юности является фактором риска для развития РС. К примеру, в Швеции и США обнаружили, что пациенты с РС с ИМТ > 27 в возрасте 18-20 лет имели вдвое больший риск развития РС по сравнению с людьми с нормальной массой тела (Hedstroöm A.K. et al., 2012), а в Дании в подобном исследовании участвовали дети в возрасте 7-13 лет, у которых прослеживалась та

же тенденция увеличения риска РС с ростом ИМТ (Munger K.L. et al., 2013). Существует две гипотезы, объясняющие связь между избыточным весом или ожирением у детей-подростков и увеличением риска развития РС: первая - эффект может быть связан с витамином D (25-гидроксивитамина D); и вторая - при ожирении наблюдается увеличение секреции адипокинов из жировой ткани, таких как лептин, которые могут модулировать функцию иммунной системы, в том числе уменьшение пролиферации регуляторных Т-клеток, (De Rosa V. et al., 2007) и содействие воспалительному ответу Т1-хелперов (Lord G.M. et al., 1998).

Однако, еще в 1884 году Пьер Мари, бывший студент Жана Мартена Шарко, решительно утверждал, что инфекция является причиной РС. Он считал, что инфекционные патогены, или, скорее, в сочетании с инфекцией возможна инициация РС (Burks J.S.J., Kenneth P., 2000). Общеизвестно, что демиелинизирующие поражения нервной системы в дебюте нередко являются актуальной инфекцией и лишь при персистенции проявляются хронически текущим аутоиммунным воспалением, способным вызвать рассеянный склероз. Как в виде моноинфекции, так и в виде микстовых ассоциаций, многие из возбудителей, имеют склонность к персистенции в клетках глии и эндотелиоцитах, вызывая ишемию, нарушения метаболизма мозга и синтеза миелина, и приводят к развитию иммунопатологических процессов, не классифицируемых как рассеянный склероз. Одна из самых привлекательных гипотез - нейротропная вирусная инфекция, что подтверждается, во-первых, примерами воспалительного демиелинизирующего энцефалита, вызванного прямо или косвенно вирусными инфекциями как у людей, так и животных, во-вторых, высокая эпидемиологическая корреляция к возникновению рассеянного склероза в эндемичных местностях, в том числе по инфекционному мононуклеозу. Наконец, существует выраженная иммунная реактивность против различных вирусов. Предложено два основных механизма, объясняющих пути воздействия инфекции при возникновении РС: (а) молекулярная мимикрия, то есть вырабатываемые на инфекцию защитные антитела (клетки), в силу способности к перекрестному взаимодействию со сходными структурами, могут индуцировать

аутоиммунные повреждения тканей; и (b) активация комплемента, которая предполагает, что аутореактивные клетки активизированы из-за воспалительного процесса во время инфекций. И третье предложение - инфекции вызывают РС через комбинацию этих двух механизмов (Pender M.P., 2003). Наиболее изученными «возбудителями» являются: корь, краснуха, человеческий вирус герпеса 6 типа, вирус опоясывающего лишая, и вирус Эпштейн-Барр, цитомегаловирус, человеческие эндогенные ретровирусы (HERV) (Kakalacheva K. et al., 2011), а так же бактерии, такие как *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, простейшие - *Acanthamoeba castellanii* (Libbey Jane E. et al., 2013). Интересно, что Stanley Benjamin Pruziner, лауреат Нобелевской премии за выдающееся открытие прионов, считает, что РС не относится к прионным заболеваниям (Pruziner S., 2001).

Одним из самых изученных инициаторов РС является вирус кори. Действительно он удовлетворяет многим требованиям к этиологическому фактору РС: повышенные уровни антител к этому вирусу у больных РС; возможность персистирования в ЦНС; индуцирование постинфекционного демиелинизирующего заболевания; влияние на иммунную систему. Однако эпидемиология кори не коррелирует с эпидемиологией РС, а широко применяемая в развитых странах вакцинация против кори не привела к снижению заболеваемости РС, как это произошло с подострым склерозирующим панэнцефалитом (Adams J.M., 1997).

Семейство герпетических вирусов давно привлекает интерес ученых в плане участия в процессе развития демиелинизации ЦНС в силу ряда своих особенностей: способности вызывать скрытые (латентные) инфекции, которые иногда являются причиной обострения при рецидивирующем течении рассеянного склероза; большинство человеческих герпесвирусов локализуются в центральной нервной системе, а именно в аксонах и распространяются путем аксонального транспорта; и некоторые из них, как известно, способны индуцировать демиелинизацию как в организме человека, так и у

экспериментально зараженных животных (Simmons A., 2001; Robert M. et al., 1996).

Вирусы герпес группы способны оставаться в латентном состоянии, в котором нет репликации вируса, в организме человека после первого заражения или в состоянии хронической персистенции с репликацией низкого уровня. Важно отметить, что при каждом из этих состояний репликация будет происходить в различных местах в организме хозяина. В то время как слюнные железы и ткани головного мозга считаются органами хронической персистенции, моноциты и костный мозг - органами, где вирус находится в латентном состоянии. Члены семейства *Herpesviridae*, такие как вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирус герпеса человека 6 и 7 (ВГЧ-6 и ВГЧ-7) и цитомегаловирус (ЦМВ) являются одними из возможных вирусных агентов, причем роль каждого из них неоднозначна начиная с детского возраста (Скрипченко Н.В. и соавт., 2017). В настоящее время формируется гипотеза о том, что взаимодействие герпесвирусов (чаще ВЭБ и ВГЧ-6) с более патогенными HERVs (человеческий эндогенный ретровирус) и активацией последних является важным звеном патогенеза РС как демиелинизирующего аутоиммунного процесса в ЦНС (Libbey J.E. et al., 2014).

Доказательства причастности В-лимфотропного герпесвируса Эпштейна-Барр к этиологии РС увеличиваются с каждым годом (Salvetti M. et al., 2009), ведь известно, что серопозитивные пациенты с РС составляют 100 % против приблизительно 90 % среди всего населения, и у пациентов с РС чаще активируется скрытая ВЭБ-инфекция, коррелируя с рецидивами (Wandinger K.P. et al., 2000). Еще в 1966г. Leibowitz U. и др. первыми предположили, что распространенность РС коррелирует с высоким уровнем санитарных условий в детстве (Leibowitz U. et al., 1966). Подобные наблюдения привели к формулировке «гипотезы гигиены», согласно которой относительное отсутствие "нормальных" инфекционных воздействий в детстве предрасполагает формирование восприимчивых лиц к аллергическим и аутоиммунным заболеваниям в последующей жизни (Fleming John O. et al., 2006). «Гипотеза гигиены» может объяснить увеличенный риск РС среди людей с инфекционным

мононуклеозом в анамнезе (Thacker E.L. et al., 2006). Так, исследуя людей, зараженных ВЭБ в раннем детстве, и взяв их за основу для сравнения, удалось определить, что риск развития РС в 10 раз ниже у «ВЭБ-отрицательных» людей, и в два-три раза выше среди зараженных ВЭБ позже в жизни. По сравнению с неинфицированными лицами, опасность развития РС примерно в 15 раз выше среди лиц, инфицированных ВЭБ в детстве и около 30 раз выше среди лиц, инфицированных ВЭБ в подростковом возрасте или позже в жизни. (Ascherio A., 2013). У пациентов с РС в 99,5% случаев обнаруживаются антитела к ВЭБ-инфекции, хотя есть очень высокий уровень бессимптомной ВЭБ-инфекции среди населения - 94,2% (Ascherio A. et al., 2001; Goodin D.S., 2009). ВЭБ является примером длительной персистирующей или латентной и пожизненной инфекции в В-клетках памяти. Существует несколько предположений, определяющих связь между ВЭБ и РС через иммунную систему: (i) ВЭБ-зараженные Т-клетки могут проникнуть через ГЭБ и перекрестно распознавать миелиновые белки в ЦНС (Rand K.H. et al., 2000), (ii) ВЭБ вызывает иммуногенный стресс белков ЦНС, (iii) ВЭБ может индуцировать экспрессию цитостатического эндогенного ретровируса, и (iv) ВЭБ-зараженные В-клетки, проникая в ЦНС, стимулируют повреждающий окружающую ткань ответ Т-клеток (Pugliatti M, Harbo HF, Holmøy T, Kampman MT, Myhr K-M, Riise T, Wolfson S., 2008); (v) при EBV-инфекции В-клетки человека начинают синтезировать α В-кристаллин (небольшой стрессовый белок, который был идентифицирован как иммунодоминантный антиген миелина ЦНС у больных рассеянным склерозом) (Van Sechel AC, Bajramovic JJ, van Stipdonk MJ, et al., 1999). Кроме этого, Pender M.P. предположил, что РС, как другие хронические аутоиммунные болезни, мог быть основан на инфицировании аутореактивных В-лимфоцитов вирусом Эпштейна-Барр. Согласно этому предположению аутореактивные В-клетки, зараженные вирусом Эпштейна-Барр, пролиферируют, и становятся латентными инфицированными В-клетками памяти, которые устойчивы к апоптозу, потому что они «выделяют» закодированные вирусом антиапоптоидные молекулы. Присутствие зараженных В-клеток памяти в ткани

может привести к активации аутореактивных Т-клеток, которые также пролиферируют и продуцируют провоспалительные цитокины, что приводит к повреждению органа-мишени и хроническому аутоиммунному заболеванию (Pender M.P., 2003).

Опубликованы данные, обосновывающие биологическую связь между ВЭБ и РС (DeLorenze G. N. et al., 2006): Т-клетки ЦСЖ пациентов с рассеянным склерозом признают ВЭБ-инфицированные В-клетки (Holmøy T., Vartdal F., 2004), ВЭБ специфичные Т-клетки распознают основной белок миелина, клонированный из крови и спинномозговой жидкости, что и, возможно, приводит к демиелинизации (Holmøy T. et al., 2004); ВЭБ инфекции у генетически восприимчивых индивидуумов активирует Т-лимфоциты, которые перекрестно реагируют с антигенами миелина (Lang H.L. et al., 2002; Hollsberg P. et al., 2003); несколько пептидов ВЭБ, одним из которых является от EBNA-1, являются мишенями иммунного ответа в спинномозговой жидкости пациентов с РС. (Серок S. et al., 2005); EBNA-1 может быть основной мишенью отдельных олигоклональных иммуноглобулинов IgG. (Rand K. H. et al., 2000). и т.д.

Также для подтверждения причастности ВЭБ к развитию РС анализируют основные антигены вируса Эпштейна–Барр, к которым формируются антитела: антиген вирусного капсида (VCA), ранний антиген (EA) и ядерный антиген (EBNA). Антигены EBNA обнаруживаются в ядрах всех клеток, измененных под действием вируса Эпштейна–Барр. Одновременное определение антител к ранним антигенам, суперкапсидному белку и ядерным нуклеокапсидным антигенам позволяет выявить инфекцию, вызванную вирусом Эпштейна–Барр, и определить, является ли она текущей, недавней или давно перенесенной. Интересно, что существует по крайней мере шесть вариантов различных белков комплекса ядерного антигена (1, 2a и 2b, 3a, 3b, 3c и латентный мембранный белок (LMP) 1, 2a, 2b), каждый из которых наделен своей функцией: E1 - связан латентной вирусной репликацией ДНК; E2 (имеет аллельных формы 2a и 2b) играет важную роль в активации В-клеток; LMP 1 и 2 экспрессируют рост трансформированных В-клеток и т.д.(Lennette E.T. et al., 1993). В связи с этим обнаружили, что вариант

ответа антител при РС (высокие титры к комплексу EBNA и EBNA-1) отличается от картины, наблюдаемой при иммунодефицитах или хроническом инфекционном мононуклеозе, в которых имеются повышенные анти-EBNA-2 и снижение титра анти-EBNA-1, и от картины при лимфоме Беркитта, болезни Ходжкина, где отмечается предиагностическое повышение анти-VCA и анти-EBNA IgG; при назофарингеальной карциноме - повышаются IgA антитела к VCA (Chien Y.C. et al., 2001). Скорее всего данный факт предполагает более тяжелую или недавнее первичное заражение (реактивацию инфекции), сопровождающееся энергичным клеточным иммунным ответом (Levin L. I. et al., 2003). В то же время есть данные, что титры антител в сыворотке крови к комплексу EBNA (в том числе и EBNA-1) у больных РС были увеличены за 20 лет до появления первых симптомов заболевания, а затем их значения оставались постоянными в течение долгого времени и коррелировали с активностью заболевания, измеренной с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) (Buljevac D. et al., 2009).

Существуют подтверждения возможной причастности ВЭБ к развитию и прогрессированию РС, основанные на иммуногистохимическом исследовании головного мозга больных РС. Присутствие инфекции ВЭБ в В-лимфоцитах и плазматических клетках в значительной части мозга практически в 100% рассмотренных случаев (21 из 22), причем основным местом персистенции ВЭБ являлись мягкие мозговые оболочки. (Serafini V. et al., 2007).

Однако существуют данные и опровергающие одну из ключевых ролей ВЭБ в процессе демиелинизации. Так, продукция интратекального IgG анти-VCA и анти-EBNA-1 присутствовала только у ограниченного числа пациентов с РС в диапазоне от 1,3 до 6,3% что не подтверждает прямую патогенетическую роль ВЭБ- направленного гуморального иммунного ответа при рассеянном склерозе (Castellazzi M. et al., 2010).

Имеются данные о том, что ассоциация вируса Эпштейна-Барра с уже присутствующей инфекцией, например, ЦМВ-инфекцией и ВЧГ-6 может привести к его реактивации, изменению синтеза цитокинов определенной популяцией клеток иммунной системы (Sundqvist E. et al., 2014), и таким образом,

увеличить риск развития дебюта рассеянного склероза (Marrie R. A., 2004).

Опубликованы данные о том, что в бляшках демиелинизации у больных рассеянным склерозом часто выявляются антигены ВГЧ типа 6 (Christensen T., 2007; Clark D., 2004; Lonemann J.D. et al., 2007), а Challoner P.V. et al. выявили ВГЧ 6 типа в 78% случаев исследования головного мозга пациентов с РС и в 74% - контрольной группы, кроме того они показали, что вирус присутствовал не только в бляшках, но также в нейронах и в особенности в олигодендроцитах, и значительно реже определялся в белом веществе контрольной группы (Challoner P.V. et al., 1995).

Потенциальные механизмы развития в вирус-индуцированных заболеваниях (в том числе РС) с участием ВГЧ-6 также включают:

- Молекулярную мимикрию;
- Прямое токсическое действие вируса на инфицированные клетки;
- Включение белков “хозяина” в вирусные частицы, которые вызывают продукцию антител, направленных против белков самого же “хозяина». (Fotheringham J., Jacobson S., 2005).

ДНК ВЭБ была обнаружена у всех больных РС и у лиц контрольной группы, а ВГЧ-6 ДНК была обнаружена лишь у 7% больных РС и в 14% у лиц контрольной группы. Сравнивая результаты других исследований ДНК ВГЧ-6 в цереброспинальной жидкости и головном мозге пациентов с РС можно отметить отсутствие связи между ВГЧ-6 в мононуклеарных лейкоцитах и РС (Hay'A Kathleen, Tenser R. V., 2000).

Роль ЦМВ как этиологического фактора и в патогенезе остается спорной. Так, мета-анализ 1341 пациентов с рассеянным склерозом и 2042 здоровых не дает убедительных результатов в отношении связи между ЦМВ-инфекцией и возникновении РС (Pakroo J. et al., 2013). У человека, серопозитивность для ЦМВ и ВЭБ связана со значительным увеличением атрофии всего головного мозга (Horakova D. et al., 2013). Исследование Sanadgol et al. (Sanadgol N. et al., 2011) показало, что наличие ЦМВ инфекции у пациентов с РС коррелирует с доброкачественным проявлением болезни. Проведен скрининг на присутствие

анти-CMV антител и ЦМВ-ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови, слюне и моче у пациентов с РС (N = 78) и у здоровых лиц (n = 123): положительные результаты для ЦМВ антител были найдены у 98% пациентов с рассеянным склерозом по сравнению с 52% в контрольной группе ($p < 0,001$). Zivadinov R. et al. (Zivadinov R. et al., 2006) показали, что пациенты, у которых обнаруживали антитела против ЦМВ имели более поздний возраст начала РС, реже наблюдалась реактивация заболевания, и меньше признаков церебральной атрофии по данным МРТ. А те, кто имел более высокие титры этих антител определялась меньше атрофии мозга и меньше поражений при визуализирующих исследованиях, по сравнению с пациентами, которые имели низкие титры. Эти исследования показывают положительное влияние ЦМВ-инфекции путем определенной модуляции иммунного ответа при РС. Кроме этого существует предположение, что ЦМВ может иметь более сильное влияние на поздних стадиях болезни, чем на ранних. (Dumitrascu, O.M. et al., 2014). Вероятно, ЦМВ играет роль в патогенезе РС и прогрессировании заболевания, но ЦМВ-инфекция или ее реактивация сама по себе не является достаточной, чтобы вызвать заболевание (Nerheim P.L. et al., 2004; Cheng J. et al., 2009; Sansoni P. et al., 2014; Vanheusden M., et al., 2015).

Таким образом, несмотря на большой объем исследований, точный признак того, что инфицирование вирусом Эпштейна-Барр (или каким-либо другим моновирусом) является причинным фактором дебюта демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы (рассеянного склероза), а не триггером запуска патологического иммунного ответа, приводящего к возникновению заболевания данной нозологии, еще не установлен. Вероятно, это обусловлено тем, что рассеянный склероз вызывается действием многих инфекционных агентов, широко распространенных в популяции. И, что более вероятно, – развитие рассеянного склероза связано с истощающим и дезорганизующим влиянием большого количества хронических инфекционных агентов на систему управления (регуляции) иммунной системы. Однако пока не обнаружено каких-либо вирусов или их частиц, которые встречались бы постоянно и только при

рассеянном склерозе, вопрос об инфекционной природе рассеянного склероза будет оставаться дискуссионным.

1.3 Механизмы развития воспалительной демиелинизации при рассеянном склерозе

Рассеянный склероз (РС) представляет собой заболевание с аутоиммунными механизмами, характеризующееся потерей миелиновых оболочек и дегенерацией аксонов в коре головного мозга, ядрах серого вещества, а также диффузным повреждением нормального при МРТ нейровизуализации белого вещества, что может быть выявлено морфологически и с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии (Ильвес А.Г., 2008; Lassmann H. et al., 2007). Механизмы, ответственные за образование очаговых поражений у разных пациентов и в различных стадиях заболевания, а также те, что участвуют в индукции диффузного повреждения головного мозга, являются сложными и гетерогенными. Эта гетерогенность отражается в различных клинических проявлениях заболевания, а также объясняет, по крайней мере частично, отношение РС к другим воспалительным демиелинизирующим заболеваниям ЦНС. Широко распространено мнение, что воспалительный процесс предполагаемого аутоиммунного характера является движущей силой повреждения тканей при РС (Hohlfeld R., Wekerle H., 2004).

Согласно современным представлениям в патогенезе РС выделяют три этапа: 1) развитие иммунологических реакций на периферии и в ЦНС; 2) демиелинизация; 3) аксональная дегенерация.

Иммунопатологические процессы на начальных этапах патогенеза РС, как и при других аутоиммунных заболеваниях, проходят одинаковые фазы: формирование ауто-АГ, затем их распознавания с помощью АПК; формирование клеточного и гуморального типов реакций, направленных на удаление АГ из организма и запоминание структуры АГ с последующим образованием АТ, но имеет свои особенности, связанные с морфо-функциональными характеристиками ЦНС.

Так, активация и пролиферация определенных клонов Th-лимфоцитов, имеющих специфичные для аутоантигенов рецепторы и находящиеся в состоянии клональной анергии, при попадании в организм какого-либо патогенного фактора (например, вирусного агента) осуществляется несколькими путями (Ohmori H., Kanayama N., 2003):

1. aberrantная экспрессия молекул MHC-II или двойная экспрессия рецепторов Т-клеток, один из которых специфичен для вируса, а другой - для аутоантигена (Шмидт Т.Е., 2012; Dhib-Jalbu. S., 2007);
2. посттрансляционная модификация тканевых белков с образованием т.н. «эпитопов»;
3. запуск аутоиммунных реакций после контакта с «суперантигеном» -белками бактерий и вирусов, которые напрямую связываются с рецептором Т- хелпера независимо от того, к какому АГ эта Т-клетка специфична. В результате происходит поликлональная активация клонов Т-клеток, в том числе и «запрещенных» аутореактивных клонов (Herman A., et al.,1991);
4. появление иммуногенных пептидов в результате фагоцитоза олигодендроцитов дендритными клетками микроглии (Fox R. J., et al., 2001);
5. механизм «молекулярной мимикрии», при которой вирусные агенты имеют короткие аминокислотные последовательности, аналогичные в аутоантигенах ЦНС. После представления их на поверхности моноцитов они распознаются Т-клеточным рецептором (ТКР), как собственные антигены (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2012; Weiner, H.A.,2008).

Предполагается, что на данном этапе патогенеза имеют место дефекты механизмов центральной и периферической толерантности к существованию аутореактивных Т-клеток, которые активируются антиген-презентирующими клетками (АПК) (Riedhammer C., Weissert R., 2015), в связи с которыми данные клетки достигают гематоэнцефалического барьера.

Общеизвестно, что ГЭБ состоит из эндотелиальных клеток, астроцитов, периваскулярной микроглии и базальной мембраны, благодаря которым ЦНС является забарьерным иммунопривилегированным органом. Это происходит за

счет следующих его особенностей:

1. Эндотелий сосудов, в отличие от других систем организма, характеризуется более плотными межклеточными соединениями, что создает механическую защиту для миграции лимфоцитов (Гусев Е.И. и соавт., 1997); лимфоциты периферической крови значительно слабее прикрепляются к клеткам эндотелия сосудов мозга, что создает функциональную защиту (Fabry A. et al., 1994). В тоже время, несмотря на ограничение иммунных реакций, у ЦНС имеются все предпосылки для развития аутоиммунных процессов в виде воспалительной демиелинизации (Калашникова А.А. и соавт., 2005; Ильвес, А.Г., 2008; Ф.А. Хабиров, А.Н. Бойко, 2010):

1. Наличие развитой фагоцитарной системы, представленной глиальными клетками, способными при активации продуцировать цитокины;
2. Активированные Т-лимфоциты могут преодолевать ГЭБ и проникая в мозг обеспечивать иммунологический надзор. Лимфоциты имеют рецепторы для ряда нейромедиаторов, таких как, ацетилхолин, дофамин, энкефалины, эндорфины, а цитокины, комплемент, простагландины, лейкотриены, коагуляционный каскад отчетливо влияют на проницаемость ГЭБ. (Lassmann H. et al., 1991; Lassmann H., et al., 1994).
3. Среди клеток, способных в норме мигрировать из капилляров в мозг, большинство составляют неактивированные Т-клетки иммунологической памяти.

После нарушения гематоэнцефалического барьера происходит проникновение CD4 + клеток в ЦНС, которое осуществляется посредством диапедеза и селектин- или интегрин-опосредованной адгезии, под воздействием которой отмечается набухание Т-клеток и прикрепление их к эндотелиальным клеткам сосудов. В последующем Т-клетки инфильтрируют сосудистую стенку и секретируют ферменты – металлопротеазы, способные разрушать ее и обеспечивать проникновение активированных Т-лимфоцитов в ЦНС (Frohman E.M. et al., 2006; Kuerten S. et al., 2014). Миграция Т-клеток к очагу воспаления происходит при помощи цитокинов, затем формируется тримолекулярный комплекс на мембране антигенпрезентирующих клеток, и одновременно

нарушается В-клеточная толерантность, увеличивается количество АГ к различным структурам миелина и олигодендроцитам, происходит выработка уже провоспалительных цитокинов и миелинотоксичных антител с последующим разрушением миелина (Гусев Е. И. И соавт., 2004).

Выраженными иммуногенными свойствами в ЦНС обладают белки миелина, синтезируемого олигодендроглиоцитами. Из более чем 30 описанных белков миелина наибольший интерес представляют (Завалишин И.А. и соавт., 1987; Goverman J., 2009): гидрофильный основной белок миелина (ОБМ); гидрофобный протеолипидный белок (ПЛП); миелин-ассоциированный гликопротеин (МАГ); миелин-олигодендроглиотарный гликопротеин (МОГ), и другие минорные, «малые» белки миелина (Щуров Д.В. и соавт., 1994) и ряд ферментов (в частности, с-нуклеотид-3'-фосфодиэстераза или с-3'-NPD), которые составляют белковый каркас миелиновой оболочки нервного волокна (Burgoon M. P. et al., 2004; Hafler D.A., 2004). Все перечисленные белки являются аутоАГ, причем ОБМ обладает наибольшими иммуногенными и энцефалитогенными свойствами (Гусев Е.И. и соавт., 1997; Бойко А.Н. и соавт., 1999; Гусев Е.Н., Бойко А.Н., 2001). В качестве антигенпредставляющих клеток (АПК) в ЦНС при РС ведущую роль отводят дендритным клеткам, олигодендроглиоцитам, клеткам микроглии и астроглии, а также клеткам эндотелия сосудов (Barron K.D., 1995; Sedgwick J.D. et al., 1997). Считается, что первыми, у кого появляется возможность представлять АГ, являются клетки эндотелия сосудов, затем присоединяются клетки микроглии и астроглии, расположенные в периваскулярной области. Mansumoto Y. et al. считают, что микроглия индуцирует, а астроглия ингибирует развитие иммунного ответа в нервной ткани (Mansumoto Y. et al., 1992). Так или иначе, при взаимодействии Т-клеток с антигенпредставляющими клетками (АПК) выделяется большое количество биологически активных субстанций, в том числе провоспалительные цитокины, которые способствуют поддержанию и хронизации воспалительного процесса и оказывают прямой повреждающий эффект на миелин ЦНС. Одним из механизмов, поддерживающих воспалительный процесс, является изменение апоптоза Th1-

лимфоцитов. Различия в рецепторах, обеспечивающих апоптоз, возможно, является причиной разнородности (гетерогенности) воспалительного процесса, патологии олигодендроглиоцитов (ОДГ), нейронального повреждения и клинического разнообразия РС (Карпов С.М. и соавт., 2013; Бойко А.Н., Гусев Е.И., 2012; Бурнусус Н.И. и соавт., 2012; Kesselring J., 1997).

Демиелинизация - типичный признак РС, который обладает значительной гетерогенностью. Ее причины связаны с многообразием энцефалитогенных пептидных детерминант, а также индивидуальными особенностями строения и метаболизма миелина (Lucchinetti C. et al., 2000). В настоящее время предложены четыре типа демиелинизации при РС: 1) макрофагассоциированная; 2) антителоиндуцируемая; 3) дистальная олигодендроглиопатия; 4) первичная олигодендроцитарная дегенерация. Общая черта всех типов демиелинизации - развитие воспалительных реакций различной степени выраженности с участием активированных Т-клеток, макрофагов и микроглии, что подтверждает ключевую роль иммунопатологических реакций в развитии демиелинизирующего процесса (Завалишин И. А., Захарова М. Н., 2008). Кроме этого в последнее время выделили такое понятие, как корковая демиелинизация. Описано три типа корковых бляшек: лейкокортикальные - простираются от белого вещества в коре; интракортикальных - выступают в радиальном направлении от микрососудов; и субпиальные, которые простираются интракортикально из мягкой мозговой оболочки (Vø L. et al., 2003). Исследования посмертных тканей пациентов с поздними стадиями рассеянного склероза дали возможность предположить, что кортикальная демиелинизация способствует инвалидизации больных с прогрессирующим РС, происходит независимо от поражений белого вещества (Kutzelnigg A., et al., 2005) и приводит к воспалительной инфильтрации мозговых оболочек (Serafini B. et al., 2004; Magliozzi R. et al., 2007). Мало что известно о корковой демиелинизации на ранних стадиях развития рассеянного склероза, потому что обычный магнитный резонансная томография (МРТ) не раскрывает большинство поражений, однако Claudia F. Lucchinetti et al. утверждают, что кортикальная демиелинизация проявляется уже в начале РС и характеризуется

воспалительным характером (Lucchinetti C. F. et al., 2011).

Большинство исследований патогенеза РС до сих пор сосредоточены на фокальной демиелинизации в белом веществе, главным образом, в хронической стадии заболевания. Эта точка зрения, в которой формирование бляшек является главным субстратом болезни, было оспорено исследованием, основанным на магнитно-резонансной томографии (МРТ), которое показало гораздо более широкое распространение и глобальное поражение головного и спинного мозга. (Miller D.H. et al., 2002). Клинические и МРТ данные предполагают, что воспаление и образование новых поражения белого вещества являются субстратом для РРРС (Coles A.J. et al., 2006), в то время как на этапе прогрессирования заболевания новые воспалительные демиелинизирующие изменения редки, а диффузная атрофия серого и белого вещества и изменения в так называемом нормальном с виду белом веществе становятся актуальными. На основании этих наблюдений, было высказано предположение, что в ранней фазе болезни воспаление является движущей силой, в то время как прогрессирующая фаза может иметь подчеркнута нейродегенеративный характер, который развивается, по крайней мере частично, независимо от воспаления (Zamvil S.S. et al., 2003; Dutta R. et al., 2011).

То, что аксональная дегенерация играет одну из ключевых ролей в патогенезе РС, подтверждают и достоверные корреляции степени выраженности неврологических нарушений с атрофией спинного мозга, мозжечка, коры больших полушарий по данным МРТ и морфологических исследований, а также со снижением нейронального маркера N - ацетиласпартата по данным МР - спектроскопии (Filippi Ed. M. et al., 2008). Выделяют два типа аксонального повреждения при РС: 1) непосредственно связанное с воспалением и 2) независимое от него. Аксональное повреждение на фоне аутоиммунного воспаления происходит за счет воздействия на аксон активированных иммунных и глиальных клеток - Т-лимфоцитов, макрофагов, микроглии через определенные рецепторы и независимо от них. (Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н., 2003.; Tallantyre E.C. et al., 2010). Рецепторзависимое повреждение вызывается цитокинами из семейства

фактора некроза опухоли, выделяемыми «естественными киллерами» и являющимися подгруппой Т-лимфоцитов. Рецепторнезависимое повреждение аксонов обусловлено действием оксида азота, глутамата и протеаз, продуцируемых микроглией и макрофагами, нарушением взаимодействия между аксоном и миелином, повышением внутриаксонального Ca^{2+} , нарушением процессов фосфорилирования цитоскелетных белков и аксонального транспорта. В этих случаях первичное или вторичное прогрессирование процесса протекает по типу нейродегенерации, что объясняет неэффективность иммуносупрессивной терапии. (Пономарев В. В., 2010; Friese M.A. et al., 2014). Кроме того уже доказано, что в прогрессирующей стадии заболевания активная демиелинизация и нейродегенерация наблюдается только у пациентов с высокими показателями воспаления головного мозга. Тогда возникает вопрос, почему противовоспалительные методы лечения неэффективны в прогрессирующей стадии заболевания и, в частности, у пациентов с РППС (Coles A.J. et al., 1999; Molyneux P.D. et al., 2000)? Одним из возможных объяснений является то, что в прогрессирующей стадии РС воспаление оказывается в ловушке внутри мозга, поскольку за время ремиссии произошло восстановление ГЭБ. И в самом деле, диссоциация между воспалением и повреждением ГЭБ у больных РС был описан с использованием специфического маркера, который селективно окрашивал поврежденные эндотелиальные клетки в сосудах головного мозга (Hochmeister H. et al., 2006). И важно то, что у пациентов именно с прогрессирующим РС много сосудов без поврежденных эндотелиальных клеток были замечены в зоне выраженного периваскулярного воспалительного процесса. Кроме того, в прогрессирующей стадии РС, лимфатические фолликулоподобные структуры образуются в мозговых оболочках и в больших периваскулярных пространствах, что указывает на быстрое прогрессирование заболевания и глубокое повреждение головного мозга (Magliozzi M. et al., 2007). Было высказано предположение, что хроническое воспаление в головном мозге пациентов с РС создает определенную микросреду, которая способствует удержанию воспалительных клеток в этой зоне (Krumbholz K. et al., 2005; Meinl B. et al., 2008). Другой интересный аспект

воспаления при РС – это разница в структуре Т-клеток, В-клеток и плазмоклеточной инфильтрации. Т-клетки, и, в меньшей степени, В-клетки являются маркерами активности заболевания и повреждения тканей. Чем больше активных поражений, тем больше этих клеток видно в ткани. Тем не менее, есть зоны различия в распределении этих клеток. В острую, рецидивирующую стадию заболевания в зонах активных очагов Т-клетки видны в периваскулярных «манжетах» и также в больших количествах в паренхиме ЦНС. В-клетки, как правило, накапливаются преимущественно в периваскулярных пространствах и мозговых оболочках, а плазменные клетки накапливаются в ЦНС значительно позже и сохраняются, даже в моменты, когда Т- и В-клетки и, вообще, воспаление регрессирует, что может также объяснить наличие олигоклональных IgG в спинномозговой жидкости при хроническом воспалении мозга, которые могут определяться в течение длительного времени после восстановления (Meinl V. et al., 2006).

Кроме того острый выход провоспалительных цитокинов, индуцирует транзиторный блок проводимости, вероятно, связанный с воздействием оксида азота. У незатронутых поражением и миелиновых аксонов механизм восстановления включает в себя удаление медиаторов воспаления и восстановление функционального дефицита. Более длительное воздействие ухудшает как структуру, так и функцию, что приводит к постоянной демиелинизации аксонов и повреждению. Восстановление может происходить с помощью трех механизмов:

- ремиелинизация;
- развитие непрерывного проводимости через натриевые каналы, которые развиваются на демиелинизированном сегменте;
- корковой пластичности.

Потеря аксонов может быть острой, вызванной последствиями воспаления, или хронической, вызванной стойким воспалением или отсутствием трофической поддержки от миелина. Существенная потеря аксонов может привести к безвозвратной потере структуры и функции (Miller D. et al., 2005).

Таким образом, РС начинается как очаговое воспалительное заболевание ЦНС с формированием бляшек в белом веществе, а с приобретением хронического характера процесса накапливается диффузное воспаление на протяжении всего мозга, что ведет к медленной прогрессирующей аксональной дегенерации в «нормальном с виду белом веществе» и корковой демиелинизацией (Kutzelnigg A. et al., 2005). Понимание связи между воспалением и нейродегенерацией имеет ключевое значение для будущих терапевтических стратегий при РС. Если воспаление стимулирует последующую нейродегенерацию, соответствующие противовоспалительные методы лечения являются терапией выбора, чтобы остановить болезнь и предотвратить дальнейшее клиническое ухудшение пациентов. Если нейродегенеративный компонент приводит к повреждению головного мозга независимо от воспаления, эффект противовоспалительной терапии будет ограничен и нейропротективная стратегия станет главной при выборе тактики лечения. (Frischer J. M. et al., 2009). Взаимодействие двух патологических процессов (демиелинизации и аксональной дегенерации) сложно и недостаточно изучено, но доказано, что нейродегенеративные изменения присутствуют уже на ранних стадиях болезни и не зависят полностью от воспалительного процесса (Джапаралиева Н.Т., 2015; Trapp B.D., Nave K.A., 2008; Bradl M., Lassmann S. H, 2009; Losy J., 2013).

1.4 Роль системы комплемента и белков цитокинов в процессе возникновения воспалительной демиелинизации белого вещества ЦНС.

Главными регуляторами иммунных процессов, осуществляющих межклеточную передачу сигналов между лимфоцитами, фагоцитами и другими клетками организма, является большая группа разнообразных белков цитокинов, обеспечивающих качественный и количественный параметры иммунных реакций. Цитокины подразделяют на несколько групп: интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухолей, колониестимулирующие факторы. По функциональной направленности, цитокины разделяют на провоспалительные и противовоспалительные. Среди провоспалительных цитокинов, продуцируемых

макрофагами, глиальными клетками в ЦНС, ведущая роль в реакциях первой линии иммунной защиты принадлежит ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α (Демина Т.Д., и соавт., 1997; Masmann T.R, et al., 1989). Цитокины организуют все фазы иммунных свободных ответов. Для поддержания гомеостаза требуется динамический баланс между про- и противовоспалительными цитокинами. Решающее значение в иммунопатогенезе РС имеют провоспалительные цитокины (IFN- γ , TNF- α , IL-12, IL-17, и IL-23) через активацию иммунного ответа и/или непосредственно через «разрушение» олигодендроцитов/миелина. В их синтезе участвуют моноциты, НК-клетки, В- и Т-лимфоциты. Повышение продукции провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF α , IFN γ) предваряет развитие клинической симптоматики (Perez-Vicente et al., 1996, Hillert J. et al., 2001, Losy J. et al, 2001), что позволяет использовать их для мониторинга состояния пациентов. Цитокиновая активность Т-клеток, как правило, делится на четыре подмножества: Th1 (провоспалительных деятельность с секрецией IFN- γ , IL-12 и TNF- α), Th2 (иммунорегуляторные с секрецией противовоспалительных IL-10 и IL-4), Th17 (секреция воспалительных IL-17 и ИЛ-6) и Treg (переменно FoxP3 + или иммунорегуляторные CD4 + клетки CD25). Однако, этот упрощенный взгляд мешает пониманию сосуществования других подмножеств клеток, таких как CD8 + популяция, и их сложный механизм взаимодействия с другими клетками.

Тем не менее, действие ИЛ-1 сводится к усилению хемотаксиса макрофагов, нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов и их активизации, усилению экспрессии молекул адгезии, усилению образования супероксида и оксида азота (Захарова М.Н., 2001), костимуляции Т- и В-лимфоцитов, усилению синтеза белков острой фазы (БОФ), усилению прокоагулянтной активности, расширению сосудов и повышению температуры тела (Ярилин А.А., 1999). При исследовании продукции ИЛ-1 клетками крови и СМЖ при РС было выявлено его повышение по сравнению со здоровыми людьми (Оганезов И.К. и соавт. 1992) и больными со стабилизацией патологического процесса (Imamura K. et al., 1993), особенно при активном течении заболевания. В тоже время, в ряде работ (Гусев Е.И. и соавт., 1997) не отмечено значимых различий концентрации ИЛ-1.

ИЛ-6 индуцирует синтез БОФ, участвует в дифференцировке В-клеток, усиливает экспрессию молекул адгезии. ИЛ-6 может подавлять выработку провоспалительных цитокинов, и тем самым способствовать завершению воспалительной реакции. У больных РС при активном течении определяется повышение уровня продукции клетками крови ИЛ-6 (Willenborg D.O. et al., 1996). Ozenci V. et al. обнаружили увеличенные уровни ИЛ-6 в сыворотке пациентов с РС, и интерпретировал его как цитокин с про- и противовоспалительным эффектами, (Ozenci V. et al., 2000; Bielekova V. et al., 2004).

ФНОα, продуцируемый макрофагами, лимфоцитами и тучными клетками, активирует макрофаги, гранулоциты, усиливает экспрессию молекул адгезии, индуцирует продукцию БОФ, повышает продукцию МНС-II, усиливает выработку макрофагами и Т-клетками цитокинов. ФНОα также активирует в клетках мишенях липопротеиновую липазу, усиливает синтез активных метаболитов азота, участвует в развитии септического шока, гипертермии. Исследованиями продукции ФНОα клетками периферической крови у больных РС, выявило более высокий уровень ФНОα по сравнению с контрольными группами. Наибольший уровень продукции ФНОα отмечен при активной стадии ремиттирующего и первично-прогрессирующего типа течения РС (Reinherz E.L. et al., 1980). Максимальное повышение продукции ФНОα определяется за 5-14 дней до клинического проявления обострения заболевания. Этот показатель был предложен в качестве субклинического критерия активизации аутоиммунного процесса (Гусев Е.И. и соавт., 1997). ФНОα может непосредственно воздействовать на миелин, так как обладает цитотоксичностью для олигодендроцитов и разрушает миелин в культуре нервной ткани (Selmay K.W. et al., 1995).

ИЛ-8 продуцируется интратекально многими типами клеток, включая астроциты, микроглиальные клетки и эндотелиальными клетками головного мозга. Железникова Г.Н. и соавт. выявили ассоциацию между обострением РРРС и накоплением в крови ИЛ-8, ИЛ-10 и ИЛ-6 у детей (Железникова Г.Н. и соавт., 2015). Rossi S. et al. определили значительную связь между интратекальным уровнем ИЛ-8 и тяжестью воспалительной демиелинизации при ретробульбарном неврите,

а также предположили, что ИЛ-8 является основным воспалительным цитокином, связанным с демиелинизацией и вторичной нейродегенерацией после неврита зрительного нерва. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для определения роли ИЛ-8 в воспалительной дегенерации центральной нервной системы именно в продромальной фазе РС, например, в качестве молекулярной мишени для предотвращения потери нейронов после ретробульбарного неврита.

Важнейшим цитокином, продуцируемый активизированными макрофагами, является ИЛ-12 (Makhlouf K. et al., 2001). От него зависит активизация и пролиферация Th1-хелперов, повышение продукции ИНФ- λ , ФНО α и ИЛ-2 (Завалишин И.А. и соавт., 1984). При исследовании патогенеза экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ) у животных, отмечено, что введение антител к ИЛ-12 полностью предотвращает развитие этого заболевания (Leonard J.P. et al., 1995), а значительное повышение концентрации ИЛ-12 наблюдалось при активном течении РС и уменьшение уровня ИЛ-12, вплоть до отсутствия, - при стабильном течении РС. Содержание ИЛ-12 в сыворотке также уменьшалось после лечения глатирамером ацетатом (Losy J. et al., 2002). ИЛ-12 представляет собой гетеродимер, состоящий из p40 и p35 компонентов, и впоследствии было обнаружено, что субъединица ИЛ-12 p40 также может объединяться в комплекс с p19 с последующим образованием ИЛ-23, что способствует уникальной секреции Th17 клетками ИЛ-17 (Oppmann B. et al., 2000). С помощью определения исходного уровня мРНК ИЛ-12p35 в крови можно предсказать с точностью 80% уменьшение клинической активности после шестимесячного лечения IFN- β -1b (Van Voxel-Dezaire A. et al., 2000).

При РС большое значение имеет продуцируемый CD4⁺-клетками ИЛ-2. Он является основным активатором пролиферации и дифференцировки Т-клеток, активизирует цитотоксический Т-лимфоцит и макрофаги (Ройт А. и соавт., 2000). В большинстве исследований патогенеза РС выявлено снижение продукции ИЛ-2 при обострении и восстановление уровня в период ремиссии заболевания. На модели ЭАЭ, подтверждено, что в активных очагах демиелинизации увеличено число клеток, продуцирующих ИЛ-2 (Medaer R. et al., 1995). Рецептор ИЛ-2

имеет две цепи α и β . Растворимая рецепторная цепь α появляется только на активированных Т-клетках, что коррелирует с клиникой обострения РС. Повышение уровня концентрации ИЛ-2 в периферической крови и СМЖ при РС рассматривается как системная активация иммунитета (Greenberg S.L. et al., 1988). Совсем недавно исследования геномных ассоциаций подтвердили, что отдельные нуклеотидные полиморфизмы рецепторов воспалительных цитокинов интерлейкина-(IL) -2R α и IL-7R связаны с восприимчивостью к РС (Gregory S.G. et al., 2007; Hafler D.A. et al., 2007; International Multiple Sclerosis Genetic Consortium, 2008).

Ингибирующее влияние на функциональную активность клеток микроглии и астроглии оказывают противовоспалительные цитокины Th2 профиля: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ТФР β .

ИЛ-4 является фактором роста В-клеток и стимулирует синтез Ig. В ряде работ подчеркивается его супрессорная роль в виду повышения уровня концентрации в период ремиссии и стабилизации РС (Link J. et al., 1994; Rieckmann P. et al., 1994). В других исследованиях не выявлено значимых концентраций ИЛ-4 в сыворотке крови и СМЖ больных на разных стадиях течения РС. Более того, отмечен высокий уровень ИЛ-4 в период обострения РС (Glabinski A. et al., 1995).

ТФР β (трансформирующий фактор роста) рассматривается как один из ведущих супрессорных цитокинов, влияющий на подавление аутоиммунного процесса при РС (Rieckmann P. et al. 1994). ТФР (3 тормозит АГ- специфическую пролиферацию миелин-реактивных Т-клеток, снижает экспрессию молекул МНС-II *in vitro*, что может явиться иммуносупрессорным механизмом *in vivo*. ТФР β понижает экспрессию молекул адгезии ICAM-1, которые высоко чувствительны к его ингибирующему влиянию, что делает этот цитокин перспективным в лечении воспалительных процессов ЦНС. Конкурирующим антагонистом для ТФР(3 является ИНФ- λ , что в эксперименте подтверждается в виде отмены действия ИНФу при добавлении к культуре глиальных клеток высоких доз ТФР β (Хайтов Р.М., 2001). У больных с активным течением РС уровень концентрации ТФР β

достоверно ниже, чем у больных со стабильным течением, что является маркером активности процесса.

Таким же мощным супрессорным эффектом обладает ИЛ-10. Его функциональная активность выражается в подавлении экспрессии молекул МНС-II, блокаде АГ-представляющих функций клеток микроглии и ингибировании синтеза Т-клетками противовоспалительных цитокинов (Rott O. et al., 1994), а увеличение продукции во время обострения РС носит протективный характер, поскольку восстанавливает баланс активационных и супрессорных иммунных реакций (Sellebjerg F. et al., 1998). При изучении иммунопатогенеза ЭАЭ выявлено, что систематическое введение животным ИЛ-10 препятствует развитию ЭАЭ, индуцируемого введением ОБМ (Hafler D.A., Weiner H.I. 1995). Huang W.X. et al. сообщают об уменьшении количества мононуклеарных клеток периферической крови, секретирующих ИЛ-10, и более низком уровне в сыворотке ИЛ-10 при РС (Huang W.X. et al., 1999), а Navikas V. et al. описали уменьшение экспрессии ИЛ-10, но увеличение числа мононуклеарных клеток периферической крови, синтезирующих ИЛ-10 mRNA, перед клиническими обострениями (Navikas V. et al., 1995) и его системное увеличение при снижении активности заболевания (Van Boxel-Dezaire A. et al., 1999; Waubant E. et al., 2001; Petereit H. et al., 2003). Лечение IFN- β или глатиромерацетатом увеличивает системную активность Ил-10 (Miller A. et al. 1998; Rudick R.A. et al. 1998). Многочисленные исследования также показали, что отношение ИЛ-10 / ИЛ-12 коррелирует с активностью заболевания и улучшается на фоне лечения ИФН- β у пациентов, которые отвечают на терапию (Graber J.J. et al., 2007).

Согласно современным представлениям, интерфероны (ИФН) - это семейство родственных биологически активных пептидов, продуцируемых клетками животных и человека после стимуляции различными индукторами (Бойко А.Н. и соавт., 1995). Интерфероны долгое время не разделяли на группы, а функциональную активность определяли как противовирусную. В настоящее время выделяют группы ИФН различные по происхождению и биохимическим свойствам. К противовоспалительным интерферонам относят ИФН- α и ИФН- β , а

к провоспалительным только ИНФ- λ .

Высокие концентрации моноклеарных клеток ЦСЖ, экспрессирующих TNF- α и IFN- γ , были обнаружены у пациентов с РС. Хотя TNF- α имеет провоспалительную функцию и его показатели повышены в активных демиелинизирующих очагах по сравнению с очагами неактивными/ремиелинизации, но он также вовлечен и в восстановление ткани мозга (Bitsch A. et al. 2000).

При анализе участия цитокинов непосредственно в формировании очагов демиелинизации были предложены различные иммунологические механизмы: (a) TNF- α и IFN- γ могут быть токсичными для олигодендроцитов; (b) цитокины могут активизировать макрофаги и микроглию, который фагоцитируют миелин; и (c) провоспалительные цитокины могут быть вовлечены в индукцию апоптоза с последующей демиелинизацией (Sorensen T.L. et al., 1999; Simpson J. et al., 2000; Sospedra M. et al., 2005). Кроме того действие провоспалительных цитокинов в очагах демиелинизации проявляется в активации глиальных клеток, моноцитов, и стимуляции экспрессии клетками молекул, опосредующих апоптотические процессы (Fas-антигена, FasL, TNF-R1). В экспрессии этих молекул участвуют все клетки, вовлеченные в демиелинизирующий процесс, что обуславливает дуализм апоптотических процессов в патогенезе РС. С одной стороны, апоптотическими механизмами могут элиминироваться клоны аутореактивных клеток, с другой стороны, процессы апоптоза могут приводить к гибели олигодендроцитов (Калашникова А.А., 2002; Segal. B.M. et al., 2000).

Таким образом, стимуляция Т-клеточного звена иммунитета при РС естественно опосредуется и ведет к вторичной активации системы цитокинов. Цитокины, с одной стороны, оказывают местное повреждающее действие, способствуя выбросу антигенов, а с другой — лавинообразно привлекают все большее количество иммуноагрессивных клеток крови в мозг, путем усиления активности молекул адгезии и антигенпредставления. Решающее значение в развитии иммунопатологического процесса в ЦНС имеет баланс активационных и супрессорных цитокинов, их растворимых рецепторов и ингибиторов (Столяров

И.Д., Осетров Б.А., 2002), а данные многочисленных исследований позволяют характеризовать на основании особенностей продукции цитокинов у больных РС не только стадию процесса, но также тип течения РС (Sharief M.K. et al., 1998) и тяжесть демиелинизирующего процесса (Акимов С.Б., 2005; Arnason B.G.W., 1996).

Понимание роли комплемента в системных воспалительных заболеваниях в ЦНС развивается значительными темпами. Хотя впервые еще в начале 1970-х годов Lumsden С.Е. предположил, что система комплемента имеет важное значение в патогенезе РС (Lumsden С.Е., 1971), степень активации комплемента в разных подгруппах пациентов, механизмы активации, роль в каскаде воспаления, аксонального повреждения и нейропротекции остаются недостаточно ясными. Компоненты комплемента играют центральную роль в иммунной системе, обеспечивая важную защиту против инфекции и иммунного комплекса болезней. Система состоит из примерно 30 циркулирующих и мембранных белков, которые совместно обеспечивают защиту от инфекции (Walport M.J., 2001). Физиологические действия комплемента опосредуются секрецией опсоинов (молекул, которые повышают способность макрофагов и нейтрофилов с рецепторов комплемента фагоцитировать «материал» - C3b, iC3b, C4b и т.д.), анафилотоксины (пептиды, которые вызывают местные и системные воспалительные реакции, увеличивая проницаемость кровеносных сосудов и привлечения нейтрофилов через их хемотаксические свойства - C3a, C4a и C5a) и путем прямого «уничтожения» микроорганизмов с помощью терминального комплекса комплемента (ТСС / C5b-9), который разрушает и образует поры в фосфолипидном бислое оболочки клеток-мишеней. Хотя компоненты комплемента плазмы синтезируются в основном гепатоцитами. Все основные клетки ЦНС производят большинство белков комплемента и их экспрессия увеличивается в ответ на воспаление (Levi-Strauss M. et al., 1987; Morgan B.P. et al., 2000). Однако считается, что именно астроциты являются главным источником комплемента, который обеспечивает иммунную защиту против болезнетворных микроорганизмов, и также способствует "возмещению ущерба" при некоторых

заболеваниях. Система комплемента активируется через три иницирующих пути (классический, альтернативных и лектиновый), все из которых сходятся в общем конечном эффекторном этапе с образованием терминального комплекса комплемента. Известно, что альтернативный путь способствует развитию болезни, в то время как роль классического и конечного путей менее ясна, хотя именно последний имеет важное значение для формирования демиелинизации в некоторых, но не во всех, моделях ЕАЕ.

Демиелинизация - не только результат аутоиммунного ответа против миелина в соответствии с классическим патогенетическим механизмом, но также и прямой активации комплемента после его закрепления к миелину. Интересно, что зрелый крысиный олигодендроцит лизируется в пробирке комплементом в отсутствие антимиелиновых антител. Активация комплемента приводит к лизису олигодендроцитов и хемоаттракции макрофагов. Восприимчивость олигодендроцитов к комплементу при повреждении может содействовать нехватке защиты и адекватному распределению ингибиторов комплемента (Scolding N.J. et al., 1989).

Интересно, что роль отдельных компонентов комплемента также, как и цитокинов, не до конца изучена. Так, анафилатоксин C5a, вероятно, мало способствует РС, в то время как C3a играет большую роль - преимущественно через «вербовку» воспалительных клеток. (Fang C.J. et al., 2008; Abarrategui-Garrido C. et al., 2008), влияя, особенно на хронизацию заболевания. C3 и C4 являются наиболее распространенными из белков комплемента и оцениваются регулярно во многих лабораториях. Как и большинство компонентов комплемента, и C3 и C4 — белки острой фазы и увеличение их синтеза в ответ на воспаление может маскировать даже довольно заметное потребление еще в до активной фазы. Может быть, как следствие, исследования уровней C3 и C4 в сыворотке крови и ЦСЖ при РС давали противоречивые результаты (Jans H. et al., 1984; Jongen P.J. et al., 2000). Уровни этих показателей в сыворотки и ЦСЖ пациентов с воспалительными болезнями нервной системы, вероятно, зависят как от наличия активного воспаления и целостности гематоэнцефалического барьера,

так и от флюктуации симптомов и течения РС. Исследования анафилотоксинов C3a и C5a *in vitro* показало их потенциальное нейропротекторное действие, а исследование мышечных нейронов кортигиппокампальной зоны выявило, что рекомбинантный C5a снижает глутаматную нейротоксичность и предотвращает вызванный глутаматом апоптоз нейронов (Osaka H. et al., 1999; Mukherjee P. et al., 2001).

Таким образом, система комплемента не инициирует РС, но способствует хронизации и вносит значительный вклад на ее протяжении в зависимости от типа течения и видов демиелинизации (Storch M. et al., 1998). Несмотря на подробную информацию при исследовании животных моделей заболевания относительно активации и регуляции комплемента при демиелинизации, вопросы по-прежнему остаются о значении терминального пути, степени нейропротективной функции, степени участия в повреждении аксонов, возможной роли в качестве биомаркеров для РС. Однако, учитывая генетическую, патогенетическую, иммунологическую и клиническую неоднородность РС, это вряд ли будет один эффективный биомаркер заболеваний, а скорее всего комбинация маркеров, возможно, в том числе компонентов комплемента (Ingram G. et al., 2008).

1.5 Определение терминов рассеянный склероз, клинически изолированный синдром, радиологически изолированный синдром. Предикторы рассеянного склероза.

Рассеянный склероз является одной из наиболее распространенных неврологических причин инвалидности в молодом возрасте с огромным воздействием на качество жизни и социальные неудобства в связи с потерей работы, стоимостью предоставления медицинской и др. помощи. Сегодня расширены возможности получения лечения с различными механизмами действия для уменьшения количества рецидивов, инвалидизации (Graber J.J. et al., 2010), тем не менее отрицательная динамика клинической картины по-прежнему возможна и даже ожидается у большинства пациентов (Jokubaitis Vilija G. et al.,

2015). Существует немного данных, которые помогают клиницистам определить, какой вариант лечения является самым эффективным для определенного пациента, или когда ждать обострения, какие показатели МРТ предполагают неблагоприятный прогноз болезни, стоит ли поменять вектор лечения через замену препарата и т.д. (Stoor M.P. et al., 2010; Mowry E.M., 2011). Поэтому проблема выявления предикторов или биомаркеров РС актуальна. Потенциальная важность биомаркеров/предикторов РС:

- Точная и ранняя диагностика (например, РИС, КИС, РРС, не РС)
- Прогнозирование краткосрочного риска клинической активности заболевания (рецидив, МРТ активность, преобразование в РРС)
- Оценка текущей субклинической активности заболевания
- Прогнозирование долгосрочного курса клинического заболевания (преобразование в ВПРС, инвалидизация)
- Суррогатный материал для клинических испытаний
- Корреляция между различными подтипами болезни
- Прогнозирование ответа на различные варианты лечения
- Оценка лечения (резистентность).

Термин "биологический маркер" был определен как "характеристика, которая объективно измеряет и оценивает в качестве индикатора нормальные биологические, патогенные процессы или фармакологические ответы на терапевтическое вмешательство" (Lesko L.J. et al., 2001; Floyd E. et al., 2004).

На наш взгляд особенно важным является поиск предикторов дебюта РС, ведь именно на ранних этапах, вероятно, есть шанс изменить течение заболевания и избежать инвалидизации пациента. На основе доказательств известных факторов риска РС, существующих за много лет до начала заболевания, представление о субклиническом развитии заболевания не вызывает удивления. Концепцию продромальной фазы интенсивно изучают при заболеваниях нервной системы. Продромальную фазу определяют как период между началом ухудшения исходного уровня функционирования и формированием картины заболевания,

соответствующей диагностическим критериям. Картина симптомов на этом этапе, по-видимому, имеет неспецифический характер. Таким образом, продромальные симптомы в настоящее время не позволяют установить прогноз. Поэтому цель современных исследований — определить, у каких пациентов с подобными симптомами в дальнейшем можно ожидать развития РС, а данные помогут понять динамику патологического процесса, начиная от действия генетических факторов риска до установления клинического диагноза. Представляется вероятным существование при РС эндофенотипов — доступных измерению компонентов — на разных этапах развития заболевания (Flint J. et al., 2007). Эндофенотип является промежуточным состоянием (фенотипом), который заполняет пробел в причинно-следственной цепи между генной предрасположенностью и клинической картиной заболевания, (Hasler G. et al., 2006), и, как правило, определяется несколькими чертами и/или характеристиками, которые в отрыве от предполагаемой болезни не могут быть рассмотрены как патологические. Тем не менее, некоторые исследования показали, что люди, подверженные риску РС, скорее всего, имеют физиологические изменения, наблюдаемые при данном заболевании. (Somma P. et al., 2007; De Stefano N. et al., 2006). Потенциальные эндофенотипы, известные в настоящее время являются либо иммунологическими или радиологическими, но требуют дальнейшего изучения для определения их временного соотношения. Ведь значительное число людей, которым впоследствии был выставлен диагноз «достоверный РС», вспоминают, что ранними симптомами, которые могли быть связаны с первым эпизодом демиелинизации, были повышенная усталость, депрессия, и/или когнитивные нарушения — не патогномичные симптомы (Young A.C. et al., 1986;). В том числе и поэтому в 2001 году были приняты критерии РС, в которые W.I. McDonald et al. включили термин «клинически изолированный синдром»: «Одна атака, объективные клинические данные о наличии одного очага (моносимптомное начало, клинически изолированный синдром)».(McDonald W.I. et al., 2001) Поскольку у большинства таких пациентов разовьется второй эпизод через месяцы или годы, эти диагностические критерии были восприняты как предвестники для

последующего развития болезни, а не диагностический инструмент для дифференциации РС от других болезней (Polman С.Н. et al., 2005). При первичном неврологическом осмотре у пациентов с подозрением на РС могут быть выявлены синдромы, которые являются клинически монофокальными (нет диссеминации в пространстве, т.е. единственным очагом поражения ЦНС можно объяснить жалобы и симптомы) или мультифокальными (есть диссеминация в пространстве, симптоматика может быть объяснена, по крайней мере, двумя очагами повреждениями в отдельных частях ЦНС), и это возникает монофазно. При определении демиелинизирующей болезни и постановке диагноза КИС среди таких пациентов можно выделить несколько групп с: 1) единственным клиническим случаем и симптомами, указывающими только на единственный очаг поражения (т.е. болезнь изолирована в пространстве и времени); 2) активным эпизодом с единственным очагом (болезнь изолирована в месте, но не во времени, например текущий ретробульбарный неврит) и 3) единственным клиническим случаем, где жалобы и/или неврологические синдромы предполагают наличие двух или более очагов повреждений в разных топических зонах (изолированный во времени, но не в месте). В связи с чем Miller D.H. et al. предложили классификацию КИС (Miller D.H. et al., 2008):

- тип 1 - клинически монофокальный; по меньшей мере 1 □ асимптомный МРТ-очаг;
- тип 2 - клинически мультифокальный; по меньшей мере 1 □ асимптомный МРТ-очаг;
- тип 3 - клинически монофокальный; МРТ может быть без патологии; нет асимптомных МРТ-очагов;
- тип 4 - клинически мультифокальный; МРТ может быть без патологии; нет асимптомных МРТ-очагов;
- тип 5 - нет клинических проявлений, предполагающих демиелинизирующее заболевание, но есть патогномоничные данные МРТ.

Таким образом, критерием «КИС» является не семиотически-топическая (синдромная) изолированность клинической неврологической симптоматики, а ее

(т.е. симптоматики) «временная ограниченность» – монофазность (т.е. отсутствие признаков диссеминации во времени). (Прахова Л.Н., Ильвес А.Г., 2009; Столяров И.Д., Вотинцева М.В., 2010; Dalton C. et al., 2011). Так же важным является топическая принадлежность очагов демиелинизации, они должны являться патогномоничными. Кроме того, термин КИС по определению не включает состояния, которые, возможно, не являются клиническими, но могут быть обнаружены параклиническими и лабораторными результатами (Ormerod I.E. et al., 1987). Множественные очаги демиелинизации являются наиболее ранней и частой находкой при МРТ исследовании, однако большинство очагов остаются «клинически немymi» (Ильвес А.Г., 2008), поэтому был предложен термин радиологически изолированный синдром (РИС), предшествующий клинически изолированному синдрому и являющийся, вероятно, первым проявлением рассеянного склероза. Интересно, что РИС не считается частью спектра фенотипов РС, так как пациенты не имеют достаточного количества клинических признаков и симптомов, а результаты МРТ сами по себе недостаточны для установления диагноза (Lublin Fred D., 2014). Однако, существуют предполагаемые критерии диагностики РИС, предложенные Okuda D.T. et al. (Okuda D.T. et al., 2009):

А. Наличие случайно идентифицированных изменений белого вещества ЦНС отвечающих следующим МР-критериям:

1. Овоидные, хорошо ограниченные, и гомогенные очаги с или без вовлечения мозолистого тела.

2. T2-гиперинтенсивный очаг размерами более 3 мм, соответствующий критериям Barkhof (по крайней мере 3 из 4) при диссеминации в пространстве.

3. Изменения белого вещества ЦНС, не сопоставимые с сосудистым поражением.

В. Отсутствие анамнестических данных о ремиттирующих клинических симптомах соответствующих неврологической дисфункции.

С. МР-изменения, не объясняющие клинически значимых нарушений в социальной, профессиональной, или бытовой деятельности.

D. МР-изменения, не возникающие из-за прямого воздействия веществ (злоупотребление легкими наркотиками, токсическое воздействие) или заболеваний.

E. Исключение лиц с МР-фенотипами подозрительными на лейкоареоз или обширную патологию белого вещества без вовлечения мозолистого тела.

F. Изменения ЦНС по данным МРТ, не объясняющие другие заболевания.

Интересно, что в ряде МР-исследований показано вовлечение в атрофический процесс при РС серого вещества коры и подкорковых ядер уже на самых ранних стадиях заболевания (Chard D.T. et al., 2004; Davies G.R. et al., 2005). В качестве кандидатов в независимые предикторы развития КДРС по данным МРТ согласно исследованиям последних лет можно считать: наличие очагов демиелинизации в мозолистом теле, перивентрикулярных очагов, очагов, накапливающих контраст и появление новых T2-очагов на повторных МРТ снимках. (Jafari N. et al., 2009; Swanton J.K. et al., 2010); по данным M. Inglese присутствие очагов демиелинизации в спинном мозге связано также с более высоким риском и коротким временем к преобразованию в достоверный РС (Inglese M., 2014).

Однако даже при выявлении очагов демиелинизации на МРТ невозможно выставить диагноз РС, и как доказали недавние исследования, иммунологические изменения могут произойти раньше, чем радиологические (РИС) (Ramagopalan S.V. et al., 2010). Примечательно, что факторы окружающей среды при КИС широко не исследованы, хотя их значение перспективно в плане воздействия на дальнейшее течение и прогрессирование РС. Так, опубликованы исследования, где воздействие ВЭБ, курение и низкий уровень витамина D связаны с прогрессированием РС. Курение увеличивает объем поражения, способствует уменьшению времени до первого рецидива и связано с повышенным риском развития КДРС, вторичного прогрессирования РС (Hernan M.A., et al., 2005; Pekmezovic T. et al., 2006; Zivadinov R. et al., 2009; Di Pauli F. et al., 2008; Horakova D. et al., 2013). Тогда как повышенный уровень витамина D связаны с меньшим количеством рецидивов (Smolders J. et al., 2008; Simpson S. Jr. et al., 2010; Runia

T.F. et al., 2012; Stewart N. et al., 2012). Увеличение титров антител IgG к ядерному антигену ВЭБ EBNA1 предшествует развитию РС в различных популяциях (Ascherio A. et al., 2001; Alotaibi S. et al., 2004; Juto P. et al., 2004; Handel A.E., et al., 2010; Lunemann J.D. et al., 2010). Анализ образцов сыворотки в исследовании Ascherio AL et al. (Ascherio A. et al., 2001) обнаружили, что IgG специфичных для ядерных антигенов ВЭБ значительно повышен в плазме, собранной до начала РС и существенно не изменится после начала РС. Sundström P. et al. сообщил, что у лиц, которых в последующем развилась картина РС, еще за 5 лет до начала заболевания был увеличен титр IgG именно к EBNA1 (Sundström P. et al., 2009). В соответствии с этими результатами Levin L.I., et al. (Levin L.I. et al., 2005) в популяции американских военнослужащих, обнаружили, что титры специфичных IgG к EBNA1 были повышены за 5 или более лет до наступления РС и отметили, что это увеличение произошло в период с конца подросткового периода независимо от возраста начала РС. Существуют исследования и с противоположными результатами: ни одна ассоциация не была найдена между антителами к ВЭБ и переходом от КИС в КДРС в когорте австрийских пациентов с положительными олигоклональными IgG (Ascherio A. et al., 2010).

Интересно, что опубликованные исследования гуморального иммунного ответа к ВЭБ коррелируют с клиническими и МР-маркерами, основанными на прогрессировании заболевания в течение долгого времени. Так, Zivadinov R. et al., (Zivadinov R. et al., 2009; De Jager P.L. et al., 2009) сообщали, что исходные уровни EBV-VCA-специфический IgG были связаны с ускоренной атрофией по всей паренхиме головного мозга в течение трехлетнего исследования. Farrell R.A. et al. (Farrell R.A. et al., 2009) обнаружили, что повышенные гуморальные иммунные ответы к EBNA1 связаны с появлением очагов, накапливающих контрастное вещество (гадолиний) и прогностическим увеличением объема поражения на T2 ВИ, прогрессированием результатов по шкале EDSS у пациентов с КИС и рецидивирующим РС в течение последующих 5 лет. Все эти данные указывают на то, что EBNA1 является потенциальной мишенью-антигеном для патогенного иммунного ответа у пациентов с КИС и предполагают, что IgG титры

к EBNA1 могут быть использованы в качестве прогностического маркера для прогрессии инвалидности и преобразования в РС (Lunemann J.D. et al., 2010).

Существует несколько препятствий при поиске биомаркеров полезных в практической деятельности врача:

- Высокая изменчивость клинической картины;
- Гетерогенные механизмы болезни;
- Неспецифичность маркеров заболевания;
- Индивидуальная изменчивость маркеров;
- Разнообразные реакции на лечение;
- Частая "субклиническая" активность заболевания;
- Умеренная корреляция особенностей МРТ и частоты рецидивов с долгосрочным прогнозом (инвалидностью);
- Гетерогенные методы лечения с различными механизмами действия.

Одной из основных трудностей является то, что нет консенсуса в определении понятия "активность" заболевания. Так, у пациентов без клинических признаков рецидива могут быть выявлены изменения на МРТ, предполагающие субклиническую активность РС, а у больных с прогрессирующими формами заболевания продолжает нарастать инвалидность без явных обострений или изменений по данным МРТ (Flippi M. et al., 2010). В то же время бесспорно то, что: "Нужно лечить пациента, а не результаты МРТ". Некоторые рецидивы могут быть отмечены в виде нетрадиционных клинических дефицитов, таких как когнитивных изменений, которые тем не менее существенно влияют на жизнь пациентов. Больные могут отмечать увеличение ранее приобретенных симптомов из-за нарушенной проводимости через частично ремиелинизированные аксоны в ЦНС при отсутствии воспаления, но из-за активной инфекции или приема лекарств, которые замедляют проводимость импульса по аксонам, имитируя клинический рецидив (псевдо-рецидив). Исследования биомаркеров также затруднено из-за значительной изменчивости в иммунологических переменных, которые в норме могут иметь сезонный и даже суточный характер. (Kraauer M. et. al., 2006.). Кроме того, многие биомаркеры

сыворотки крови - неспецифические показатели системного воспаления, также могут быть изменены во время даже незначительных инфекций. Еще одним препятствием для интерпретации исследования биомаркеров в ответ на терапию ПИТР являются различия в химической структуре ИФН- β , используемого в различных исследованиях, которые показывают неидентичные реакции биомаркерков заболевания (Graber J.J. et al., 2007).

Изучены многочисленные показатели заболевания, которые являются маркерами стадии рецидива (активности процесса), ответа на лечение, и к ним относятся: цитокины, хемокины, костимуляторные молекулы, антитела, маркеры сосудистой адгезии и проницаемости, повреждения нейронов и глии, и т.д. Их также подразделяют на следующие подгруппы: биомаркеры, связанные с адгезией и миграцией клеток (MMP-8 - матричная мателлопротеаза, IL-8, ICAM – молекулы межклеточной адгезии и т.д.); бимаркеры, расположенные на поверхности клетки (β -рецептор IFN- γ , 2-рецептор IFN- α , CD80, CD86, CD4 и др.); биомаркеры активности заболевания в сыворотке крови (TNF- α (сыворотка и ЦСЖ), IL-10 (сыворотка и ЦСЖ), IL-12 (сыворотка и ЦСЖ), IL-17 (сыворотка и ЦСЖ), IFN- γ , Osteopontin (ЦСЖ), IL-6 (ЦСЖ); потенциальные гуморальные (антитела) биомаркеры (MOG/MBP антитела, CD46/59 антитела, фактор Н комплемента, C4 фрагмент, EBNA IgG, К-легкие цепи IgG в ЦСЖ, олигоклональные полосы в ЦСЖ); биомаркеры повреждения и восстановления тканей (BDNF, нейротрофин, нейрональный фактор роста) и т.д. (Sawai S. et al., 2010; Graber J. J. et al., 2011).

Таким образом, на фоне расширения терапевтических возможностей для рассеянного склероза крайне актуально обнаружение и утверждение биомаркеров клинической активности заболевания. Надежные биомаркеры могут помочь в выборе начальной терапии, мониторинга ответ на лечение, обнаружении субклинической активности заболевания, прогнозировании и, возможно, предотвращении отсутствия ответа на лечение, и улучшения как коротких (рецидивы) и долгосрочных (инвалидность) результатов. Так, наличие олигоклональных полос в ЦСЖ подтверждает диагноз РС, что крайне полезно на этапе начальной диагностики и планировании дальнейшей тактики. Обнаружение

нейтрализующих антител к бета-интерферону, также полезны в выявлении неудачного лечения и в возможном изменении вектора терапии. Открытие антител к аквапорин-4 у пациентов с оптиконевромиелитом очерчивает пациентов с принципиально иной патофизиологией и клинической картиной, для которых могут потребоваться альтернативные терапевтические подходы. В то время как многие другие кандидаты в биомаркеры в сыворотке и цереброспинальной жидкости были описаны, но никто до сих пор не имеет проверенной надежности, необходимой для широкого клинического применения. Успехи в методике выполнения МРТ могут помочь лучше прогнозировать результаты и направлять терапию, например, повышенное содержание миоинозитола мозга, как было обнаружено, коррелирует с более поздней когнитивной дисфункцией (Summers M. et. al., 2008). Вполне возможно, что мультиплексный анализ и статистические алгоритмы, которые исследуют несколько биомаркеров одновременно, смогут обеспечить лучшую чувствительность и специфичность при определении конверсии РС (Vandenbroeck K. et. al., 2010). Надежные биомаркеры активности заболевания и терапевтического ответа будут оказывать помощь в решении относительно лечения и улучшения долгосрочных прогнозов при РС.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика пациентов

Диссертационная работа проводилась на базе неврологических отделений ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» и ФГБУН ИМЧ имени Н.П. Бехтерева РАН в период с 2011 по 2016 гг. Объем клинических исследований составил 100 человек: 74-пациента с демиелинизирующим заболеванием ЦНС в возрасте от 18 до 47 лет, и 26 здоровых лиц (группа сравнения). Средний возраст составил $34,78 \pm 9,9$ года. Женщин было 54 (54%), мужчин - 46 (46%). Средний возраст женщин, как и мужчин, на момент обследования составил ($35,08 \pm 9,8$), средний возраст на момент начала заболевания РС ($26,3 \pm 9,3$ у женщин и $30,6 \pm 11,4$ у мужчин, в среднем – $28,45 \pm 9,92$). Минимальный возраст дебюта РС составил 17 лет, максимальный — 45 лет.

Распределение пациентов по полу и возрасту на момент диагностики у них демиелинизирующего заболевания отражено в рисунке 1.

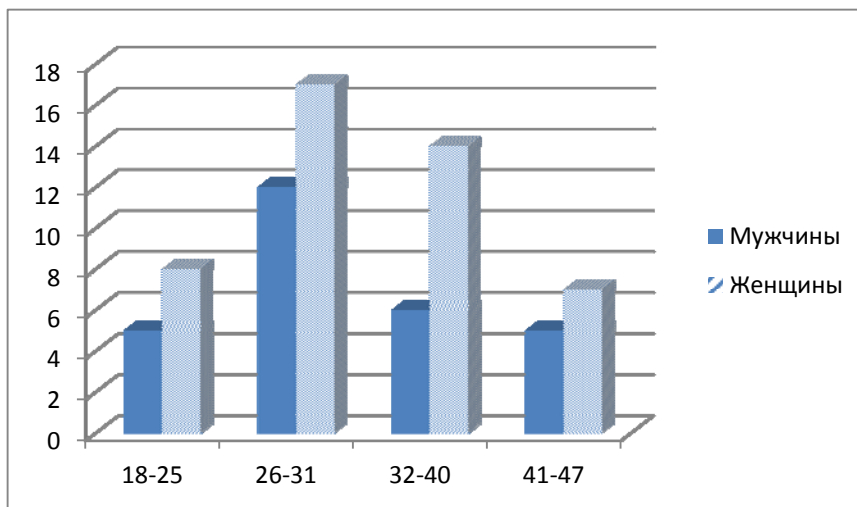


Рисунок 1. – Распределение больных по возрасту и полу (n=74)

Критериями «включения» в исследование являлось наличие впервые возникшего эпизода демиелинизирующего заболевания ЦНС – клинически

изолированный синдром в сочетании с соответствующими изменениями на МРТ и клинически достоверного рассеянного склероза в течение трех лет от момента развития КИС. Учитывая классификацию КИС, предложенную Miller D.H. и соавт. (D.H. Miller et al., 2008) сформированы группы пациентов. Первая группа – монофокальный КИС, вторая – мультифокальный КИС, третья - радиологически изолированный синдром (РИС), четвертая – клинически достоверный рассеянный склероз. Клинически достоверный РС (КДРС) устанавливался согласно критериям W.J.McDonald (2010) при наличии двух обострений и двух очагов поражения, двух обострений, одном клиническом и одном выявленном на МРТ очаге поражения, либо при одном обострении и выявлении на МРТ признаков поражения головного мозга различной давности («черные дыры», активные очаги демиелинизации, накапливающие контраст (омнискан), в сочетании с ненакапливающими контраст очагами демиелинизации).

Характеристика пациентов по типу течения демиелинизирующего заболевания ЦНС и возрастной структуре представлена в таблице 1.

Таблица 1. – Распределение больных по возрасту при разных вариантах дебюта рассеянного склероза (n=74)

Тип течения заболевания	Возраст										Средний возраст (лет)
	18-25		26-31		32-40		41-47		Итого		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Монофокальный КИС	4	33	3	25	3	25	2	17	12	100	33,8±8,8
Мультифокальный КИС	5	21,7	9	39,2	5	21,7	4	17,4	23	100	34,5±12,2
РИС	1	12,5	5	62,5	2	25	0	-	8	100	31,1±7,1
КДРС	3	10	12	39	10	32	6	19	31	100	37,1±10,4
Итого	13	18	29	39	20	27	12	16	74	100	35,1±10,8

Достоверно значимых различий среди пациентов с вариантами КИС и КДРС в зависимости от возраста не выявлено.

Гендерное распределение среди пациентов с КИС составило 2,1:1, что приближается к показателям пациентов с РС (Рисунок 2).

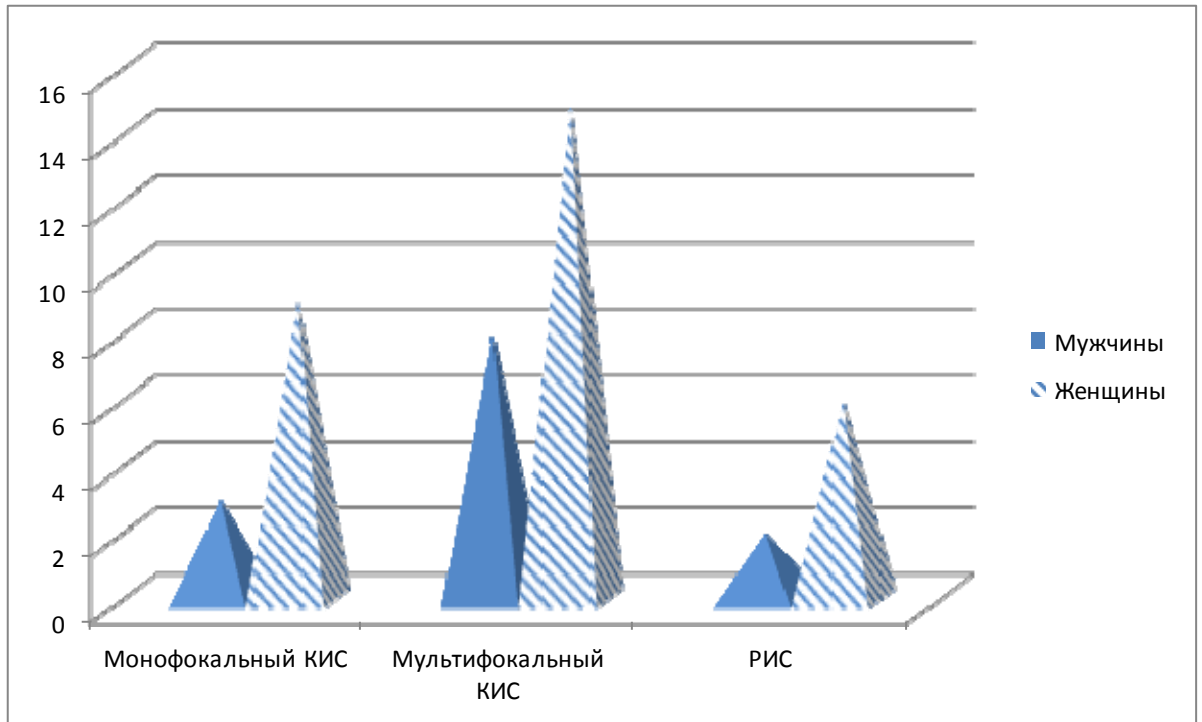


Рисунок 2. – Распределение пациентов согласно пола и варианта КИС.

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 Клинический мониторинг

Данный метод включал сбор жалоб, анамнеза заболевания, в том числе уточнение длительности болезни, наличие сопутствующей патологии; исследование неврологического статуса. В анамнезе заболевания особое внимание уделялось факторам, возможно инициирующим демиелинизацию, в том числе перенесенным герпесвирусным заболеваниям. Неврологическая симптоматика оценивалась с учетом выделения неврологических синдромов, определения

варианта КИС как монофокального и мультифокального (по критериям The National MS society, 2009). Монофокальный вариант КИС определялся наличием у пациента одного неврологического симптома или синдрома. Мультифокальный вариант КИС диагностировался, если в процессе сбора жалоб, анамнеза и оценки неврологического статуса у пациента обнаруживались два и более клинически проявляющихся очага. Радиологически изолированный синдром диагностировался при отсутствии какой-либо клиники демиелинизирующего заболевания ЦНС, когда МРТ выполнялась в связи с другими причинами (травма, головные боли). Комплексное клинико-неврологическое обследование всех пациентов проводилось при поступлении на отделения и в течение всей госпитализации согласно общепринятой в классической неврологии методике (Одинак М.М., 1997).

Мониторинг пациентов включал балльную оценку неврологического статуса по шкале функциональных систем (FS) Дж. Курцке (1983) и международной расширенной шкале степени инвалидизации EDSS. Оценка проводилась по 10 бальной системе, 7 системам (зрительной, мозжечковой, пирамидной, функции ствола, чувствительной, а также тазовым и когнитивным функциям). Все пациенты при поступлении осматривались офтальмологом для оценки остроты зрения и состояния глазного дна.

Общелабораторное обследование включало в себя общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, выполненные по стандартной методике.

2.2.2. Лабораторная диагностика герпетической инфекции

Лабораторные исследования по выявлению специфических фрагментов ДНК группы герпесвирусов (1,2,3,4,5,6 типов) произведены методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соответствии с МУ 1.3 1888-04. “Организация работы при исследованиях методом ПЦР материала, инфицированного патогенными биологическими агентами III-IV групп патогенности”, с использованием следующего оборудования: тест-наборов производства Центрального НИИ Эпидемиологии МЗ РФ, термостат “Термит” (ДНК-технология, Россия), микроцентрифуга Mi-

cro 22 R (Hettich, Германия), амплификатор “Терцик” (ДНК-технология, Россия). В качестве биологического материала использовали сыворотку крови.

Серологические методы включали ИФА с определением IgG и IgM к герпесвирусам. Для проведения серологической диагностики методом ИФА использовали диагностические наборы реагентов тест - систем фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск) для иммуноферментного анализа. Измерения проводили и учитывали на автоматических приборах ImmunoChem 2100 и Microplate Reader. Материалом для исследования была кровь. Методику исследования осуществляли в соответствии с инструкцией производителя.

2.2.3 Иммунологические методы

Иммунологические исследования включали определение содержания цитокинов (ИЛ-1p, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- α , ИФН- λ) в крови и ЦСЖ. Уровень провоспалительных (ИЛ-1p, ИЛ-6, ИЛ-8), противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) и интерферонов определялся методом твердофазного ИФА с помощью тест-систем «Цитокин» (Россия) на иммуноферментном анализаторе «Sunrise» (TECAN, Австрия).

Содержание белков системы комплемента (С 1-Инг, С3, С3а, С4, С5, С5а и фактор Н) в крови и ЦСЖ и концентрации белков комплемента исследовали с помощью иммуноферментного анализа (наборы реактивов ООО «Цитокин», СПб).

Всем больным проводилась комплексная тест-диагностика РС с исследованием наличия олигоклональных полос IgG в сыворотке крови и ЦСЖ, а для исследования уровня свободных каппа- и лямбда-цепей иммуноглобулинов использовалась парная проба ЦСЖ и венозной крови. Данные исследования проводились методом изоэлектрического электрофореза с иммуноблоттингом. Анализ проб выполнялся на базе лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова на стандартном оборудовании согласно инструкции производителя.

2.2.4. Лучевые методы исследования

МР-диагностика головного и спинного мозга проводилась с использованием стандартных импульсных последовательностей (T1, T2, FLAIR) и внутривенным контрастным усилением препаратами омнискан в дозе 0,2 мг/кг на томографе «MagnetomVision 1,5T» (фирма Siemens) и Philips с напряженностью магнитного поля 3 Тесла. Иссле-

дование выполнялось пациентам при первичном поступлении в стационар и с последующей рекомендацией проведения МРТ через 3-6 месяцев, а далее 1 раз в год, при обострении чаще.

Стандартизированная программа исследования после выполнения локализирующих срезов включала T2-взвешенную, T1-взвешенную импульсные последовательности в трех взаимоперпендикулярных плоскостях.

Очаги демиелинизации определялись пониженной интенсивностью (гипоинтенсивные, «черные дыры») на T1-изображении и повышенной (гиперинтенсивные) - на T2-взвешенных изображениях. Появление белого кольца или полукольца вокруг очага в T2-взвешенном режиме за счёт накопления контраста рассматривалось как признак активности процесса. На МР-томограммах анализировались размер очагов, их число, локализация, накопление ими контраста.

У больных КИС выделены 5 групп изменений: отсутствие очагов демиелинизации, типичные множественные очаги (соответствующие критериям F. Barkhof et al., 1997), наличие 1 очага демиелинизации, наличие 2 очагов демиелинизации, атипичные множественные очаги демиелинизации (менее 3 мм в диаметре, не соответствующие критериям F. Barkhof), сливные очаги демиелинизации.

Соответствие критериям F. Barkhof, подчеркивающих диссеминацию поражения в пространстве (Barkhof F et al, 1998; Tintore M et al, 2000), определялось по наличию 3 признаков из предложенных 4-х:

1. контрастированный очаг или 9 T2-гиперинтенсивных очагов.
2. по крайней мере 1 инфратенториальный очаг.
3. по крайней мере 1 юкстакортикальный очаг.
4. по крайней мере 3 перивентрикулярных очага.

При этом диаметр определяемых очагов был не менее 3 мм и 1 очаг в спинном мозге приравнивался к очагу в головном мозге.

2.2.5. Статистические методы

Первичная сортировка, накопление и хранение данных исследования проводились с использованием портативного компьютера и пакета прикладных программ Excel. Ма-

тематико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью табличного редактора Microsoft Office Excel 2003-2007 («Анализ данных», «Мастер диаграмм»), и пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows (версия 10 Лиц. ВХХR310F964808FA-V). Проводился расчет средних величин и их доверительных интервалов, вычисление стандартных ошибок, определение нормальности выборки методом Колмогорова-Сколова. Для сравнения двух независимых выборок использовались t-критерий Стьюдента, непараметрический U-тест-Манна-Уитни, χ^2 -Пирсона. Корреляционный анализ проводился с использованием параметрических (критерий Пирсона) и непараметрических (критерий Спирмена) методов. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика дебюта рассеянного склероза в зависимости от возраста, пола.

При анализе гендерного различия на момент поступления больных в неврологическое отделение ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова МЗ РФ и ФГБУН ИМЧ имени Н.П. Бехтерева РАН выявлено, что среди 74 пациентов 62,7% (n=46) составили женщины, 37,3% (n=28) – мужчины. При анализе возрастных показателей установлено, что пациентов в возрасте 18-25 лет было 17,3% (n=13), в возрасте 41-47 лет – 16% (n=12). Наибольшую группу 40% (n=29) составили больные в возрасте 26-31 лет. Возраст от 32 до 40 лет наблюдался у 26,7% (n=20) пациентов с дебютом демиелинизирующего заболевания ЦНС.

На момент госпитализации в 31,1% случаев (n=23) наблюдался клинически мультифокальный тип КИС, тогда как клинически монофокальный КИС лишь в 16,2% (n=12), РИС – 10,8% (n=8), а остальные 41,9% составили пациенты с КДРС (n=31).

Факторы, с которыми пациенты связывали развитие заболевания, были выявлены у 68 пациентов (91,9%). Наиболее часто встречающимся провоцирующим фактором оказался инфекционный фактор (ОРВИ, ангина, простой или опоясывающий герпес, инфекционный мононуклеоз, рецидивирующий герпес слизистых губ и/или носа) – 29 случаев (39,2%). Психоэмоциональный стресс как провоцирующий фактор был выделен 18 пациентами (24,3 %) и роды – 6 (8,1%) (таблица 2).

Таблица 2. – Факторы, провоцирующие развитие демиелинизирующего процесса (n; %)

Провоцирующие факторы	Тип течения заболевания (%)				Всего, n=74 (n; %)
	Монофокаль ный КИС, n=12	Мультифокаль ный КИС, n=23	РИС, n=8	КДРС, n=31	
Острое инфекционное заболевание	5 (41,7%)	8 (34,8%)	2 (25,0%)	14 (45,1%)	29 (39,2%)
Психоэмоциональ ный стресс	5 (41,7%)	5 (21,7%)	1 (12,5%)	8 (25,8%)	19 (24,3%)
Беременность/ роды	-	2 (8,7%)	2 (25,0%)	2 (6,4%)	6 (8,1%)
ЧМТ	2 (16,6%)	3 (13,0%)	1 (12,5%)	4 (12,9%)	10 (13,5%)
Интоксикация	-	1 (4,3%)	1 (12,5%)	2 (6,4%)	4 (5,4%)
Не выявлено	-	4 (17,4%)	1 (12,5%)	1 (3,2%)	6 (8,1%)

При анализе анамнестических данных установлено, что в 27,9% (п-12) случаев «дебют» РС характеризовался моносимптомностью, полисимптомность неврологических проявлений встречалась у 53,5% (п-23), а отсутствие очаговой неврологической симптоматики в «дебюте» (РИС) - у 18,6% (п-8).

Наиболее частыми клиническими проявлениями монофокального КИС были снижение зрения на один глаз – 33,4%, вестибуло-атактический синдром - в 25% , а также жалобы на боли различной локализации, явления повышенной утомляемости и астении- 16,7%. У одного пациента выявлен достаточно специфичный для демиелинизирующих заболеваний ЦНС синдром «неловкой руки», который проявлялся снижением проприоцептивной чувствительности при сохранной силе в руке.

Таблица 3. – Распределение пациентов с монофокальным вариантом КИС по поражению функциональных систем, n=12

Неврологические нарушения отдельных функциональных систем	Количество больных	
	Абс.	%
Зрительная	4	33,4
Поражение ЧМН	1	8,3
Пирамидная	1	8,3
Чувствительная	1	8,3
Мозжечковая	3	25
Когнитивный статус	2	16,7
Итого	12	100,0

Приводим пример клинического наблюдения №1.

Пациентка В., 43 года обратилась к неврологу с жалобами на чувство «неловкости» в правой руке, общую слабость. Симптоматика развилась в течение недели после перенесенного острого респираторного заболевания. Проконсультирована неврологом СЗГМУ имени И.И. Мечникова. При осмотре: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, движения глазных яблок в полном объеме, сухожильные рефлексы d=s, с рук и ног средней живости, мышечная сила – 5 баллов, брюшные рефлексы d=s, снижение проприоцептивной чувствительности в правой руке до уровня локтевого сустава, нистагма нет, координаторные пробы выполняет правильно, в позе Ромберга легкое покачивание без сторонности, астенизирована, эмоционально и вазомоторно лабильна, тазовых нарушений нет. По данным МРТ головного мозга – в лобных, теменных и височных долях с 2-х сторон, в валике мозолистого тела визуализируются округлые очаги, четко очерченные, гиперинтенсивные в T2 и гипоинтенсивные в T1 режимах, максимально размером до 10 мм. По данным офтальмоскопии –

признаки ангиопатии сетчатки обоих глаз. Состояние расценено как демиелинизирующее заболевание ЦНС, КИС, клинически монофокальный вариант. Согласно классификации КИС по типам в данном случае имел место 1 тип КИС: клинически монофокальный, с «немыми» очагами демиелинизации по данным МРТ. Через 3 месяца выполнена контрольная МРТ головного и спинного мозга, выявлено увеличение количества очагов демиелинизации, установлен диагноз КДРС, назначены препараты изменяющие течение РС.

Мультифокальный вариант КИС (23 пациента) определялся, если в процессе сбора жалоб и оценки неврологического статуса у пациента обнаруживались два и более клинически проявляющихся очага. Наиболее часто встречались различные сочетания вестибуло-атактического синдрома (91,3%), нарушений чувствительности (86,9%), поражения пирамидной системы (74%) и ретробульбарного неврита (56,5%). В комплексе с другими синдромами у наших пациентов встречались нейропатия отводящего нерва, межъядерная офтальмоплегия, невралгия тройничного нерва, когнитивные расстройства. Так, например, межъядерная офтальмоплегия диагностировалась при наличии у пациентов жалоб на двоение и выявляемых при объективном осмотре характерных глазодвигательных расстройств. Данный синдром отмечен у 7 пациентов (30,4% случаев).

Однако чаще всего (у 17 пациентов, 74 % случаев) отмечался мозжечково-пирамидный синдром.

Частичный поперечный миелит зафиксирован у 5 пациентов (21,7% случаев) и был одним из наиболее тяжелых проявлений КИС.

Приводим пример клинического наблюдения №2.

Пациент С., 25 лет, обратился к неврологу в июне 2013 с жалобами на онемение рук, туловища, слабость в руках, изменение речи. Страдает в течение месяца без видимой причины. Неврологический статус: движения глазных яблок в полном объеме, сухожильные рефлексы $d=s$, с рук средней живости, с ног высокие, патологических стопных знаков нет, слабо положительный симптом Баре верхний с 2-х сторон, выпадение брюшных рефлексов, парестезии по типу «перчаток», интенция при выполнении пальце-носовой пробы слева, шаткость в

позе Ромберга без латерализации. Астенизирован, эмоционально лабилен, скандированная речь, тазовых нарушений нет. Пациенту выполнена МРТ головного мозга – в белом веществе головного мозга перивентрикулярно в правой и левой теменных долях, в мозолистом теле выявляются множественные гиперинтенсивные на T2 очаги от 1,9 до 9,9 мм в диаметре, в правой половине мозга аналогичный очаг диаметром 7,2 мм. По данным офтальмоскопии – нормальная картина глазного дна. Заболевание расценено как первая атака демиелинизирующего заболевания (КИС), мультифокальный вариант. Согласно классификации КИС по типам в данном примере имел место 2 тип: клинически мультифокальный, с «немыми» очагами по данным МРТ. Пациенту проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3г с полным регрессом симптоматики. Выполнение МРТ головного мозга в динамике не выявило увеличения количества очагов демиелинизации. В мае 2014 у пациента развился второй клинический эпизод в виде онемения рук, на основании которого был установлен диагноз КДРС, назначены ПИТРС.

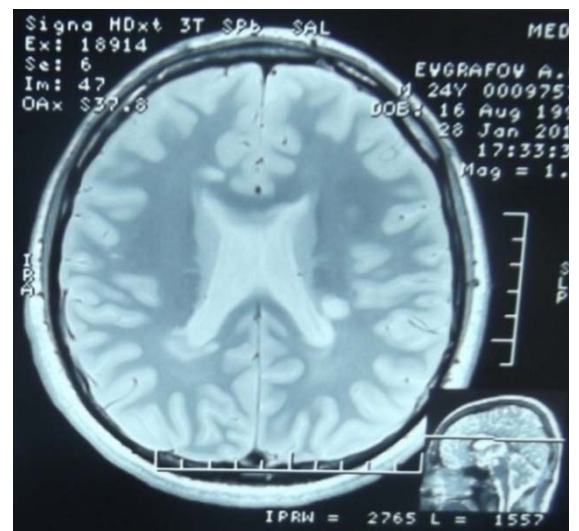


Рисунок 3. – МРТ-картина мультифокального клинически изолированного синдрома

Варианты клинической картины при мультифокальном варианте КИС представлены в таблице 4.

Таблица 4. – Неврологическая симптоматика у пациентов с мультифокальным вариантом КИС, n=23

Неврологические симптомы и синдромы	Количество больных	
	Абс.	%
Ретробульбарный неврит	13	56,5
Поражение ЧМН	7	30,4
Мозжечковый синдром	21	91,3
Расстройства чувствительности	20	86,9
Пирамидный синдром	17	74
Тазовые нарушения	1	4,3
Когнитивные нарушения	6	26
Частичный поперечный миелит	5	21,7

При поступлении степень неврологического дефицита по шкале EDSS у 78% (n=18) составила до 1,5 баллов. Неврологический дефицит у пациентов данной группы в 17,3% не превышала 2,5 балла, тогда как лишь у одного из них тяжесть состояния соответствовала 4,0 баллам по шкале EDSS.

При наличии у пациентов головных болей неясного генеза, астенического синдрома, «вегето-сосудистой дистонии» в сочетании с нормальным неврологическим статусом и патогномичными изменениями на МРТ выставлялся диагноз радиологически изолированного синдрома (РИС), одного из вариантов КИС. В настоящее время существует мнение об астеническом синдроме и цефалгии как отдельных синдромах, характерных для рассеянного склероза, в том числе и изолировано в дебюте заболевания. (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2003; Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2010.) Однако отнести их к монофокальному или мультифокальному варианту не представляется возможным в виду недоказанного их патогенеза.

Приводим пример клинического наблюдения № 3.

Пациентка К., 21 лет, обратилась к неврологу с жалобами на давящие головные боли в лобно-теменной области, общую утомляемость. Страдает около месяца без видимой причины. В неврологическом статусе – черепные нервы без особенностей, сухожильные рефлексы d=s, средней живости, выпадение брюшных рефлексов, патологических стопных знаков нет, координаторные пробы выполняет правильно, в позе Ромберга устойчива, астенизирована, эмоционально лабильна, тазовых нарушений нет. При выполнении МРТ головного мозга выявлены множественные очаги демиелинизации в белом веществе полушарий мозга и в мозжечке диаметром от 2,1 до 5,7 мм. По данным офтальмоскопии нормальная картина глазного дна. Пациентке установлен диагноз «Демиелинизирующее заболевание ЦНС, радиологически изолированный синдром». При выполнении МРТ-динамики через 4 месяца увеличения количества очагов демиелинизации не выявлено. Пациентка наблюдается в клинике нервных болезней СЗГМУ им. И.И.Мечникова.

Рисунок 4. – МРТ-картина радиологически изолированного синдрома

Нами проанализированы особенности клинической картины дебюта КДРС, то есть пациенты находились на стадии между вторым обострением и возможным третьим, а продолжительность заболевания составляла не более 3 лет. Максимальное значение EDSS составило 3,5 балла. Среднее значение EDSS = $2,29 \pm 0,95$. Характер дебюта во всех наблюдаемых случаях был многоочаговым.

Наиболее часто у пациентов отмечались расстройство координации (90,3%), двигательные расстройства (80,6%), нарушение чувствительности (51,6%) и астения (41,9%) (таблица 5).

Таблица 5. – Характеристика частоты встречаемости клинических симптомов в «дебюте» КДРС.

Клинические симптомы и синдромы	Абсолютная и относительная частота (n/%)	
	n	%
Общемозговой синдром		
головная боль	7	22,6
Нарушение функции зрительного нерва		
снижение остроты зрения	5	16,1
сужение полей зрения	1	3,2
скотома	3	9,7
Нарушение функции черепных нервов		
парезы взора, косоглазие	1	3,2
поражение тройничного нерва	2	6,4
поражение лицевого нерва	6	19,3
дизартрия/дисфагия	1	3,2
Нарушение чувствительности		
поверхностной	11	35,5
суставно-мышечного чувства	5	16,1
вибрационной	7	22,6
Мозжечковый синдром		
интенционный тремор	28	90,3
нистагм	15	48,4
туловищная атаксия	9	29,0
Нарушение функции пирамидной системы		

рефлекторные пирамидные нарушения	25	80,6
парезы	11	35,5
спастичность	10	32,3
Нарушение функции тазовых органов		
императивные позывы или задержка мочеиспускания	10	32,3
недержание мочи и/или кала	5	16,1
Когнитивные расстройства		
снижение памяти (не влияет на работоспособность)	2	6,4
астения	13	41,9
незначительное снижение интеллекта	1	3,2

Таким образом, дебют рассеянного склероза манифестируется в молодом возрасте (средний возраст $28,45 \pm 9,92$ года), преимущественно для женщин (соотношение женщин и мужчин 2,1:1). При сравнении возрастных показателей достоверной разницы между пациентами с КИС и пациентами с КДРС (между доказанной второй атакой и возможной третьей) не получено. Наиболее часто встречающимся провоцирующим фактором для КИС, как и для РС, являются инфекционные заболевания (39,2%), а также инсоляция, стресс, интоксикации, травма, переохлаждение, беременность/роды и др. Согласно нашим данным самым распространенным вариантом КИС является мультифокальный КИС (53,5%), клиническая картина которого во многом сходна с таковой в последующем при КДРС.

При оценке неврологического дефицита среди синдромов, достоверно значимых и характерных для КИС, в порядке убывания отмечены: чувствительные, двигательные, мозжечковые, зрительные и другие неврологические симптомы.

Таблица 6. – Характеристика неврологической симптоматики в дебюте рассеянного склероза в баллах по шкале функциональных систем (FS) и шкале EDSS в зависимости от стадии заболевания, n=74

Стадия заболевания	КИС n=43	КДРС n=31
Системы		
Зрительная	0,21±0,5	0,55±0,8#
Функция ствола	0,35±0,6	0,55±0,7
Пирамидная	0,53±0,8	1,45±1,3**
Мозжечковая	0,81±0,0,6	1,16±0,7#
Чувствительная	0,35±0,6	0,83±0,9**
Тазовые расстройства	-	0,52±0,8**
Когнитивный статус	0,05±0,2	0,06±0,25
Общий балл по шкале FS	4,3±0,7	9,7±1,5***
Средний балл по шкале EDSS	1,3±0,9	2,29±0,95***

Примечание. Значения представлены в виде среднего величины (см) ± стандартное отклонение, s.d. P < 0,05 - *; P < 0,01 - **; P < 0,001 - *** - статистически значимые различия. P < 0,1 – «#» - тенденция к увеличению показателя.

Проведенный анализ встречаемости клинических синдромов при разных вариантах КИС показал, что наиболее частыми у больных с КИС являются болевой синдром (преимущественно головная боль) в сочетании с астенией, а лишь затем чувствительные, двигательные, координаторные. У пациентов с КДРС достоверно значимо в первую очередь появляется нарушения со стороны чувствительной, мозжечковой и пирамидной систем (таблица 7). Таким образом, можно предположить, что поскольку общемозговая симптоматика на этапе клинически изолированного синдрома является ведущей, то она и отражает в

определенной степени инфекционный процесс, как главный фактор-предиктор рассеянного склероза.

Таблица 7. – Частота клинических синдромов в зависимости от варианта КИС и при КДРС, (n=74)

Клинические синдромы	Абсолютная и относительная частота (%)					
	Монофокальный КИС		Мультифокальный КИС		КДРС	
	n-12	%	n-23	%	n-31	%
Болевой синдром	1	8,3	20	68,9	7	22,6***
Нарушение функции зрительного нерва	4	33,5	13	44,8	5	16,1*
Нарушение функции других краниальных нервов	1	8,3	7	24,1	6	19,3
Нарушение чувствительности	1	8,3	20	68,9	16	51,6*
Мозжечковый синдром	3	25	21	72,4	28	90,3*
Нарушение функции пирамидной системы	1	8,3	17	58,6	25	80,6**
Нарушение функции тазовых органов	0	-	1	3,4	15	48,3**
Астенический синдром	1	8,3	6	20,7	13	41,9

Примечание. Достоверные различия отмечаются при сравнении между группами мультифокальный КИС и КДРС. Значения представлены в виде $P < 0,05$ - *; $P < 0,01$ - **; $P < 0,001$ - *** - статистически значимые различия. $P < 0,1$ – «#»

- тенденция к увеличению показателя.

Полученные нами данные в целом совпадают с результатами других исследователей (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2010; Белова А.Н. и соавт., 2013; Захаров А.В., 2011). И исходя из них можно сделать вывод о необходимости тщательного наблюдения и выполнения дополнительных методов исследования (ЗВП, ССВП, СВП и МРТ головного и спинного мозга) у пациентов с оптическим невритом, нейропатией тройничного и лицевого нервов, которые в случае монофокального КИС могут быть расценены неврологом как самостоятельные заболевания, а не как проявления демиелинизирующего процесса ЦНС.

3.2 Лабораторная характеристика дебюта рассеянного склероза

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 (Таблица 8).

Таблица 8. – Количество выполненных исследований ЦСЖ в обследуемых группах.

Тип течения заболевания	Общий анализ ЦСЖ	Олигоклональные полосы IgG в ЦСЖ	Свободные легкие цепи- κ в ЦСЖ	Свободные легкие цепи- λ в ЦСЖ
Монофокальный КИС, n=12	7 (58,3%)	5 (41,6%)	7 (58,3%)	7 (58,3%)
Мультифокальный КИС, n=23	16 (69,6%)	8 (34,7%)	13 (56,5%)	13 (56,5%)
РИС, n=8	3 (37,5%)	3 (37,5%)	2 (25%)	2 (25%)
КДРС, n=31	29 (93,5%)	24 (87,1%)	17 (54,8%)	17 (54,8%)
ИТОГО	55	40	39	39

При выполнении общего анализа ЦСЖ у 55 пациентов: при КИС в 46,1 %, а при РС – в 37,9% случаев был выявлен легкий плеоцитоз (6-15 мононуклеаров $\times 10^6/\text{л}$). У больных КИС в 61,5%, у РС – 65,5% определялась повышенная протеинрагия (не более 0,5 г/л). Показатели глюкозы, сахара и хлоридов в ЦСЖ не выходили за пределы нормы (Таблица 9).

Таблица 9. – Частота изменений лабораторных показателей у больных с дебютом демиелинизирующего процесса

Показатель	Частота	
	КИС (n=26)	КДРС (n=29)
Плеоцитоз в ЦСЖ (n=23)	12 (46,1%)	11 (37,9%)
Протеинрагия (n=35)	16 (61,5%)	19 (65,5%)
>10 олигоклональных полос IgG в ЦСЖ (n=40)	5 (19,2%)	24 (82,7%)*
Свободные легкие цепи- κ в ЦСЖ, <0,5 мкг/мл (n=39)	11 (42,3%)	13(44,8%)
Свободные легкие цепи- λ в ЦСЖ, <0,5 мкг/мл (n=39)	21 (80,7%)	16 (55,1%)

Примечание. Значения представлены в виде $P < 0,001$ - *** - статистически значимые различия.

Определение иммунологических показателей в образцах ликвора и сыворотки крови у 24 (т.е. в 82,7% исследуемых случаев) больных РС продемонстрировало наличие >10 олигоклональных полос IgG, тогда как при КИС – лишь в 22,7% случаев. Повышение в ЦСЖ СЛЦ- κ (>0,5 мкг/мл) выявлено при КИС в 42,3%, при КДРС – 44,8%, и СЛЦ- λ (>0,1 мкг/мл) у КИС – 80,7%, КДРС – 55,1% обследованных.

Мы проанализировали изменение типа синтеза олигоклонального IgG в зависимости от стадии дебюта РС (таблица 10).

Таблица 10. – Характеристика типа синтеза олигоклонального IgG в ликворе

и сыворотке крови в зависимости от этапа демиелинизирующего процесса.

Этапы демиелинизирующего процесса	Олигоклональный IgG в ликворе и сыворотке крови			
	1 тип синтеза		2 тип синтеза	
	n	%	n	%
Монофокальный КИС (n=6)	4	66,7	2	33,3
Мультифокальный КИС (n=9)	6	66,7	3	33,3
РИС (n=3)	3	100	-	-
КДРС (n=24)	-	-	24	100

Из таблицы 9 видно, что первый тип синтеза, возникающий при остром воспалении и характеризующийся “поликлональным” иммунным ответом, преобладает при РИС и частично при мультифокальном КИС. В подавляющем большинстве 2 тип синтеза (“олигоклональный” иммунный ответ) определяется при КДРС, и лишь в пределах 31% - при КИС.

3.3 Характеристика герпесвирусной инфекции в дебюте рассеянного склероза.

С целью выявления этиопатогенетической связи в дебюте рассеянного склероза мы провели скрининговую диагностику инфекций, способных вызвать воспалительную демиелинизацию. Для этого мы сравнили наличие герпесвирусной инфекции у пациентов с разными типами КИС и КДРС.

Проведенное нами исследование показало, что герпесвирусная инфекция представлена широко. Микст-герпесвирусная инфекция в виде различных сочетания встречалась в 97,3% случаев (n=72), моно-герпесвирусная инфекция была выявлена лишь у двух пациентов с КДРС, тогда как при КИС не определялась (рисунки 3). Моно-герпесная инфекция была представлена вирусом Эпштейна-Барр у двух больных.

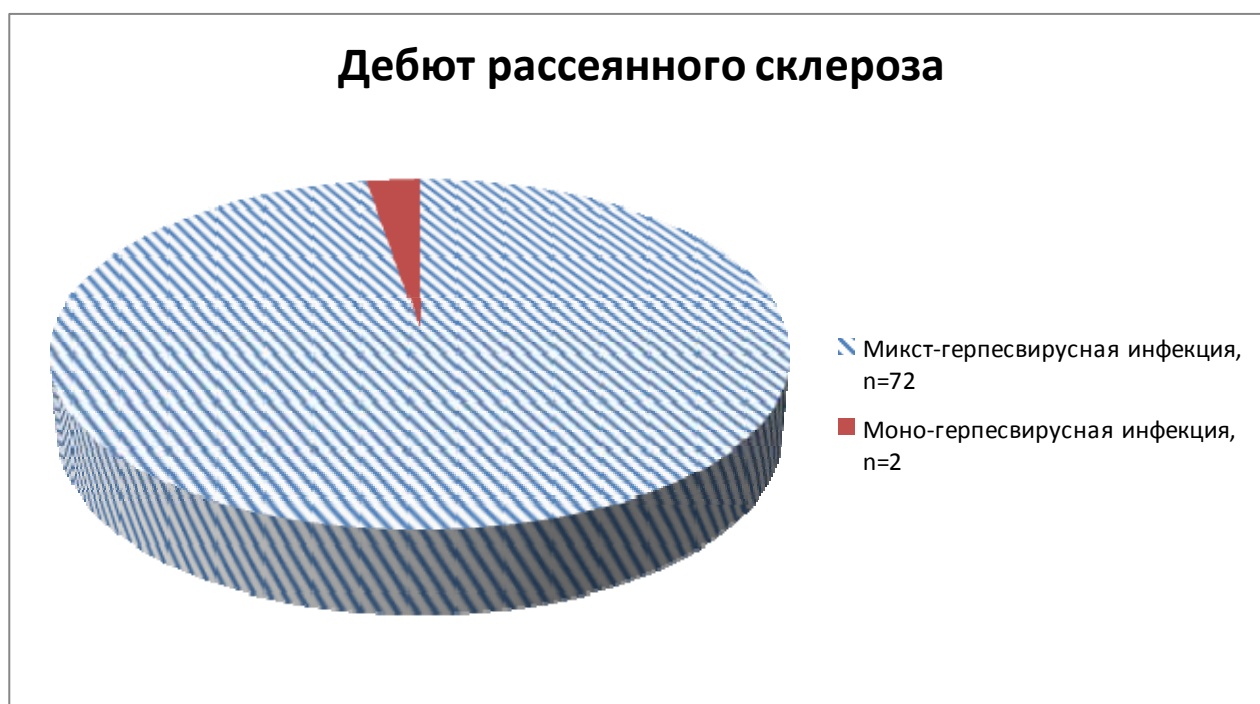


Рисунок 5. – Герпесвирусная инфекция в дебюте рассеянного склероза.

При оценке роли инфекционных агентов в прогрессировании заболевания выявили, что при смешанной герпесвирусной инфекции чаще определялся ВЭБ, ЦМВ и ВГ 1 и 2 типа. Представленные в таблице 11 данные свидетельствуют об отсутствии достоверных различий между группами пациентов с РИС и мультифокальным КИС в наличии представителей семейства *Herpesviridae*. Однако, нами выявлена достоверная разница в концентрации сывороточных антител против вирусного капсидного антигена EBV (VCA) и ядерных антигенов EBNA к вирусу Эпштейна-Барр между пациентами с КИС и КДРС ($p < 0,038$). Это может говорить о его участии на этапе, когда активнее протекают воспалительные процессы (КИС), и меньшем влиянии при преобладании нейродегенерации (КДРС).

Таблица 11. – Сравнительная характеристика инфекционного процесса в дебюте демиелинизирующего процесса ЦНС

Тип	КИС (n=35)		РИС (n=8)		КДРС (n=31)		Итого (n=74)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ВГ 1 и 2 типа	29	85,3	4	44,4	20	64,5	53	71,6
ВВЗ	22	64,7	2	22,2	17	54,8	41	31,1
ВЭБ	29	85,3	3	33,3	27	90,3	59	79,7**
ЦМВ	26	76,5	3	33,3	22	70,9	29	68,9
ВГ 6 типа	10	29,4	2	22,2	16	51,6	28	37,8
<i>Chlamydia trachomatis</i>	6	17,6	-	-	8	25,8	14	18,9
<i>Mycoplasma hominis</i>	4	11,8	1	11,1	11	35,5	16	21,6

Примечание. Достоверные различия отмечаются при сравнении между группами мультифокальный КИС и КДРС. Значения представлены в виде $P < 0,05$ - *; $P < 0,01$ - **; $P < 0,001$ - *** - статистически значимые различия. $P < 0,1$ – «#» - тенденция к увеличению показателя.

Варианты сочетания и частота встречаемости различных типов вирусов герпеса при микстинфекции в зависимости от варианта дебюта РС представлена в таблице 12. При анализе вариантов смешанной герпесвирусной инфекции чаще других выявлялось сочетание 5 типов ВГ (в 25,7%) случаев. У 12,2% пациентов определялись сочетания ВГ 1 и 2 типа+ВЭБ+ЦМВ, а в 17,6% -сочетание всех представителей семейства Herpesviridae.

Таблица 12. – Характеристика микст-герпесвирусной инфекции в крови у пациентов в дебюте демиелинизирующего процесса ЦНС

Тип	КИС (n=35)		РИС (n=8)		КДРС (n=29)		Итого (n=72)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ВГ 1 и 2 типа+ ВВЗ+ЦМВ	2	5,8	2	22,2	-	-	4	5,6
ВГ 1 и 2 типа+ ВЭБ+ ВГ 6 типа	3	8,8	-	-	3	9,7	6	8,1
ВГ 1 и 2 типа+ ВЭБ+ЦМВ	4	11,7	2	22,2	3	9,7	9	12,2
ВЭБ+ ВГ 6 типа	2	5,8	1	11,2	-	-	3	4,1
ВГ 1 и 2 типа+ВВЗ+ВЭБ+Ц МВ	16	47,5	-	-	3	9,7	19	25,7
ВВЗ+ВЭБ+ЦМВ+В Г 6 типа	1	2,9	-	-	-	-	1	1,3
ВГ 1 и 2 типа+ ВЭБ+ЦМВ+ВГ 6 типа	1	2,9	2	22,2	3	9,7	6	8,1
ВВЗ+ВЭБ+ЦМВ	2	5,8	-	-	7	22,6	9	12,2
ВГ 1 и 2 типа+ ВГ 6 типа	-	-	2	22,2	-	-	2	2,7
Все типы герпес- вируса	3	8,8	-	-	10	32,2	13	17,6

Для уточнения роли ВЭБ в дебюте демиелинизирующего процесса мы сравнили содержание IgM и IgG к различным антигенам ВЭБ в зависимости от диагноза (таблица 13). В результате исследования установлено, что лишь у одного пациента с КДРС наблюдалась острая первичная ВЭБ-инфекция, поскольку при наличии антител IgM VCA отсутствовали антител IgG VCA и анти-EBNA IgG. У пациентов с КИС повышение титра антител IgM VCA сочеталось с повышением

уровня антител к другим тестируемым антигенам, что указывает на реактивацию хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции. Преобладание IgG к VCA и IgG к EBNA как в группе с КИС, так и КДРС, и увеличение его титра в период очередной атаки, свидетельствует о наличии хронической персистирующей ВЭБ-инфекции у данных пациентов.

Таблица 13. – Частота выявления Ig к антигенам ВЭБ в крови методом иммуноферментного анализа.

Антитела к ВЭБ	Антитела IgG к капсидному антигену (viral capsid antigen - VCA)		Антитела IgM к капсидному антигену (viral capsid antigen - VCA)		Антитела IgG к ядерному антигену (Epstein-Barr nuclea antigen - EBNA)		Антитела IgM к раннему антигену (early antigen - EA)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Диагноз								
КИС n=32	27*	84,3	3	9,4	25	78,1	5#	15,6
КДРС n=27	15	54,5	2	7,4	25	92,5	0	-

Примечание. Значения представлены в виде P < 0,05 - *; P < 0,01 - **; P < 0,001 - *** - статистически значимые различия. P < 0,1 – «#» - тенденция к увеличению показателя.

Таким образом, у большей части пациентов (98,6%) наблюдалась реактивация хронической герпесвирусной инфекции. По качественному составу преобладала микст-герпесвирусная инфекция – 97,3%(n=72), моно-герпесвирусная составила 2,7% (n=2), что говорит о возрастании риска прогрессирования демиелинизирующего процесса при наличии больше 3 представителей герпесвирусов. В

группе пациентов с КИС первично активную форму герпес-вирусной инфекции (по наличию только IgM-антител) выявили в 15,6% случаев (n=5), а в группе больных КДРС – в 7,4% случаев (n=2). Эти данные могут свидетельствовать о воздействии активной формы герпес-вирусной инфекции на демиелинизирующие процессы в ЦНС и формирование неврологической симптоматики, в том числе более быстрому прогрессированию заболевания при мультифокальном КИС (по сравнению с бессимптомным РИС). Также частое выявление инфекционных агентов в дебюте рассеянного склероза указывает на преобладание воспалительной демиелинизации на ранних этапах над нейродегенеративными процессами.

3.4 Характеристика продукции цитокинов и комплемента в крови и ЦСЖ в дебюте рассеянного склероза.

С целью изучения возможности использования показателей концентрации цитокинов и компонентов комплемента для прогноза течения болезни и ее исхода, нами обследовано 100 человек: 43 пациента с КИС, 31 пациент с КДРС и 26 здоровых лиц в качестве группы сравнения. Из них у 41 пациента с КИС и КДРС дополнительно проведен анализ ЦСЖ на содержание компонентов комплемента (С1инг, С3, С4, С5, С3а, С5а, фН). Средний возраст исследуемых групп отображен на рисунке 5. Полученные данные свидетельствуют, что достоверных различий по возрасту между группами пациентов с КИС, КДРС и контрольной группой (здоровые) не выявлено ($p > 0,05$).

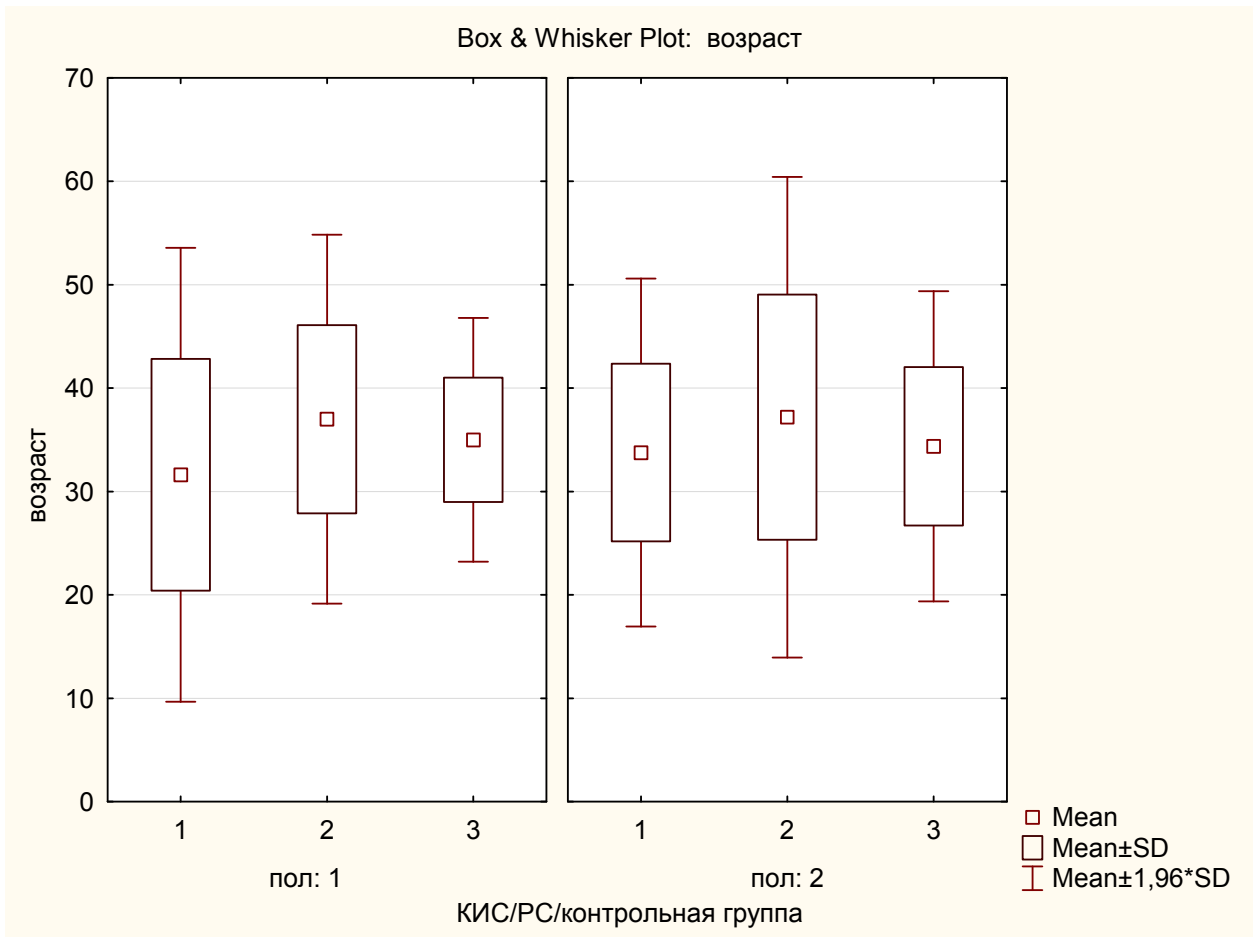


Рисунок 6. – Сравнение среднего возраста пациентов с КИС, КДРС и контрольной группой.

Участие отдельных цитокинов и компонентов комплемента в развитии РС позволяет косвенно судить об активности воспалительного процесса, которая меняется в разные периоды болезни. В связи с этим мы исследовали концентрации компонентов комплемента (C3, C4, C5, фактор Н, С 1-инг, С3а, С5а) в сыворотке крови и в ЦСЖ, а также цитокинов (IL-6, IL-1 α , IL-4, IL-1 β , IFN- α , IFN- γ , IL-8, IL-10) в плазме крови исследуемых групп больных.

Данные о содержании белков системы комплемента в сыворотке крови больных исследуемых групп отражены в таблице 13. Представленные результаты свидетельствуют, что функциональное состояние системы комплемента в группах обследованных больных существенно изменено: так по 6 из 7 исследованных параметров отмечены достоверные различия между больными и здоровыми лицами.

В группах больных с КИС и КДРС уровень белка С3 достоверно не изменен. Однако отмечено достоверное повышение концентрации вырезанных из него фрагментов, анафилакسينа С3а, свидетельствует о высокой активности С3-конвертаз, раскалывающих белок С3 с образованием активных фрагментов С3b и С3а.

Отсутствие у больных КИС и КДРС повышения концентрации белка С5 и фрагмента С5а, получаемого при его раскалывании С5-конвертазой, свидетельствует о том, что процесс активации комплемента не продолжается в направлении образования мембраноатакующего комплекса (МАК), а направлен преимущественно на получение высокоактивных регуляторов воспалительных клеток, какими являются фрагменты С3b и С3а.

Интересно, что концентрация белка С4 достоверно снижена в группах обследуемых больных, что совпадает с картиной, характерной для аутоиммунных заболеваний (Ярилин А.А., 2010). Также снижены концентрации белков, ингибирующих активацию комплемента как по классическому пути (C1-инг), так и по альтернативному (фактор Н). Все перечисленные параметры системы комплемента изменены в группах обследованных больных однонаправленно, но изменения более выражены у лиц с КДРС.

Таким образом, представленные в таблице 14 данные свидетельствуют, что активация системы комплемента отражает степень воспалительных процессов и может быть связана с различными этапами патогенеза, определяющих прогрессирование изучаемых демиелинизирующих заболеваний.

Таблица 14. – Сывороточные уровни белков системы комплемента в плазме крови в исследуемых группах.

	Контрольная группа (n=26)	КИС (n=43)	P ₁₋₂	КДРС(n=31)	P ₂₋₃	P ₁₋₃
	1	2		3		
С3а (нг/мл)	3,4±1,9	62,1±5,8	0,0001	81,1±6,9	0,016	0,0001
С5а (нг/мл)	47,0±3,2	24,1±3,9	0,00001	14,6±3,9	0,040	0,0001
С4(мкг/мл)	509,2±38,1	388,0±12,8	0,002	345,1±17,1	0,020	0,001
С3(мкг/мл)	614,3±44,9	686,6±32,5		657,0±43,4		
С5(мкг/мл)	275,6±10,6	124,2±11,9	0,00001	86,4±9,4	0,010	0,0001
С1- ing(мкг/мл)	458,4±49,5	292,2±34,9	0,004	229,5±37,6		0,0001
Фактор Н(мкг/мл)	1246,6±65,1	740,3±59,2	0,0001	605,0±58,9	0,050	0,0001

До настоящего времени вопрос о диагностической значимости исследования компонентов комплемента в цереброспинальной жидкости исследован недостаточно, в связи с чем мы провели измерение и анализ их содержания в указанной среде у пациентов с КИС и КДРС. Концентрация неактивированных факторов комплемента в ЦСЖ оказалась на несколько порядков ниже, чем в плазме крови (таблица 15). Достоверных различий по концентрации неактивированных факторов комплемента в ЦСЖ между показателями больных КИС и КДРС нами не выявлено.

Таблица 15. – Содержание компонентов комплемента в цереброспинальной жидкости пациентов с КИС и КДРС.

Показатели/группы пациентов	КИС (n=26)	КДРС (n=15)
С 1-инг (мкг/мл)	1,58±0,27	1,17±0,17
С 3 (мкг/мл)	1,27±0,08	1,26±0,12
С 4 (мкг/мл)	2,23±0,19	2,31±0,39
С5 (мкг/мл)	0,27±0,05	0,23±0,05
FN (мкг/мл)	2,53±0,23	2,63±0,48
С3а (нг/мл)	32,12±6,21	29,72±3,73
С5а (нг/мл)	3,23±1,15	1,83±0,97

Концентрация анафилатоксинов С3а и С5а у больных КИС и КДРС в ЦСЖ достоверно не различались, но были близки к их показателям в периферической крови (Рисунок 7).

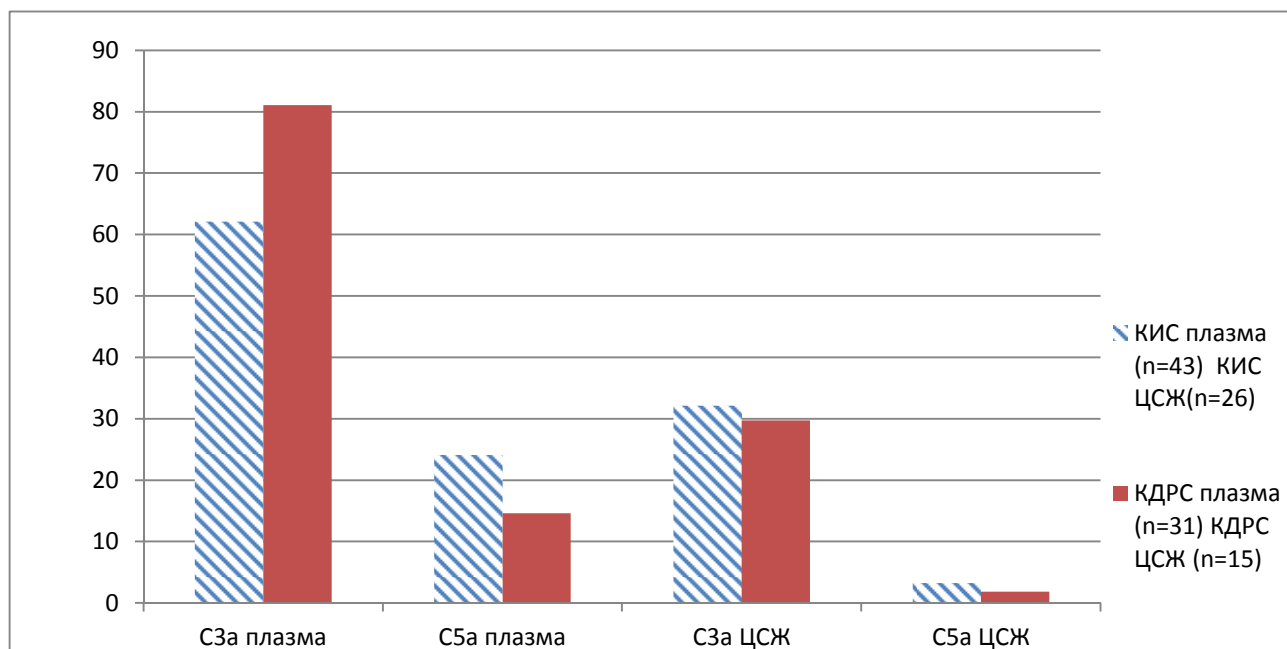


Рисунок 7. – Концентрация активированных факторов комплемента (анафилатоксинов) в цереброспинальной жидкости больных в дебюте демиелинизирующих заболеваниями ЦНС.

Представленные в таблице 16 данные о концентрации белков комплемента и иммуноглобулина G в плазме и цереброспинальной жидкости косвенно характеризуют проницаемость гематоэнцефалического барьера. Так, статистически значимо более высокие концентрации (в 1,5-2 раза) этих крупных белков зарегистрированы у пациентов с КДРС, по сравнению с больными КИС.

Таблица 16. – Соотношение содержания компонентов комплемента к плазме и цереброспинальной жидкости в соответствии с диагнозом.

Показатели/группы пациентов	КИС (n=26)	КДРС (n=15)
C3 цсж/C3кр	0,08±0,02	0,19±0,07*
C4цсж/C4кр	0,24±0,06	0,45±0,09*
C5 цсж/C5кр	0,06±0,02	0,11±0,03
C1ing цсж/C1ing кр	0,27±0,06	0,45±0,09
fHцсж/fHкр	0,19±0,04	0,30±0,06#
IgGцсж/IgGкр	0,38±0,12	0,74±0,20#

Примечание. Значения представлены в виде $P < 0,05$ - *; $P < 0,01$ - **; $P < 0,001$ - *** - статистически значимые различия. $P < 0,1$ – «#» - тенденция к увеличению показателя.

Проведенное нами исследование концентрации цитокинов в плазме крови выявило ряд различий между больными с изучаемыми вариантами дебюта рассеянного склероза и здоровыми лицами, результаты анализа представлены в таблице 16. Полученные данные свидетельствуют, что в группах обследуемых больных по сравнению со здоровыми лицами достоверно изменялись только концентрации IL-4 и IL-8, тогда как для других шести исследованных цитокинов отмечался очень высокий разброс показателей в группе здоровых лиц, что не позволило выявить достоверных различий.

Известно, что IL-4 является цитокином, поддерживающим ответ T-хелперов

2 типа и ингибирующим иммунный ответ по типу Т-хелперов 1 и Т-хелперов 17. Th1 поддерживают активность моноцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов (Ярилин А.А., 2010), а Th17 –нейтрофилов. Таким образом, снижение концентрации IL-4 у больных КИС и КДРС позволяет предполагать наличие иммунной девиации в сторону повышения активности Th1/Th17. Это предположение поддерживается и повышением концентрации провоспалительного цитокина IL-8, способствующего привлечению воспалительных клеток к очагу воспаления, который также повышен у обследованных больных.

Интересно, что больные КИС и КДРС достоверно различались по концентрации регуляторного противовоспалительного цитокина IL-10. Уровень последнего был близок к показателям здоровых лиц у больных КИС, но достоверно снижен у пациентов с КДРС. Выявленные изменения свидетельствуют об истощении регуляторных возможностей иммунной системы при развитии демиелинизирующего процесса и переходе его в КДРС.

Таблица 17. – Сывороточные уровни цитокинов в исследуемых группах.

	Контрольная группа (n=26)	КИС (n=43)	P ₁₋₂	КДРС(n=31)	P ₂₋₃	P ₁₋₃
пг/мл	1	2		3		
IL-6	120,6±86,3	46,2±24,5		82,3±56,4		
IL-1 α	582,6±374,8	379,4±179,0		310,6±123,1		
IL-4	128,0±36,0	34,2±8,4	0,01	46,4±28,0		0,04
IL-1 β	310,1±47,0	330,8±45,7		349,7±60,9		
IFN-alfa	27,7±13,3	11,9±5,3		17,4±6,8		
IFN-gamma	222,5±141,9	107,4±65,4		128,2± 77,3		
IL-8	106,9±32,7	555,2±106,5	0,03	292,9±73,1		0,005
IL-10	13,9±7,9	15,1±4,3		6,3±1,7	0,03	

С целью уточнения патогенетической связи между показателями цитокинового статуса и компонентами комплемента в процессе развития демиелинизации, проведен анализ корреляционных связей концентраций цитокинов и компонентов/фрагментов комплемента в плазме крови больных КИС и КДРС.

Представленные в таблице 18 данные свидетельствуют на наличии достоверных (сильных и умеренных) корреляционных связей у пациентов с КИС: негативной между IL-4 и C3a и позитивной между IL-4 и фактором Н. Учитывая, что прогрессия демиелинизирующего процесса связана с увеличением концентрации в плазме крови фрагмента C3a и снижением негативного регулятора активации комплемента C1-*ing*, наличие указанных корреляций подтверждает противовоспалительную роль IL-4 у обследованных больных. Аналогичные корреляции для IL-4, C3a и C1-*ing* определены и для больных КДРС (таблица 19).

Таблица 18. – Корреляционный анализ показателей цитокинового статуса и компонентами комплемента у пациентов с КИС ($p < 0,05$)

	C3a	C1-инг
IL-4	-0,66	0,76

Таблица 19. – Корреляционный анализ показателей цитокинового статуса и компонентами комплемента у пациентов с КДРС ($p < 0,05$)

	C3a	C5	C1-инг	фактор Н
IL-4	-0,50	0,71	0,63	
IFN-alfa		0,53		0,67

У больных КДРС выявлены также дополнительные позитивные корреляции между концентрациями фактора Н и С5 в плазме крови с уровнем интерферона альфа (таблица 19).

Таким образом, обнаруженные особенности активации системы комплемента и дисбаланса в цитокиновом статусе у пациентов КИС свидетельствуют, что уже в дебюте демиелинизирующего процесса исследование системы комплемента и некоторых цитокинов (IL-4, IL-8) дает дополнительную информацию, свидетельствующую о наличии воспаления и его выраженности, причем увеличение тяжести воспаления у больных КДРС отражается в усилении цитокинового дисбаланса и дальнейшей активации системы комплемента.

3.5 Характеристика МРТ-картины у пациентов с КИС, РИС и КДРС.

Всем пациентам ($n=74$) проводилась МРТ головного и спинного мозга в стандартных импульсных последовательностях в сочетании с внутривенным контрастированием. Повторная МРТ проводилась через 3 месяца при наличии первично очагов, накапливающих контраст, или через 6-12 месяцев при отсутствии обострений.

В результате исследования были выявлены особенности демиелинизирующего процесса в зависимости от варианта КИС. Наиболее часто

определялись очаги округлой формы патологического МР-сигнала на T1- и T2-взвешенных изображениях. Среди пациентов с КИС у трех определялись очаги сливного характера. Размер очагов от 2 мм до 15 мм определялся у большинства лиц в группе КИС 88,4%. У одного пациента по МРТ описаны признаки атрофии головного мозга, и также у одного больного определялись очаги на T1-ВИ, что указывает на более грубое повреждение белого вещества. Тогда как среди пациентов с КДРС 96,7% определялись очаги размером до 15 мм только на T2-ВИ. Очаги размером от 15 до 30 мм с признаками перифокального отека в T2-режиме наблюдались у 6,9% (n=3) пациентов с КИС, что возможно говорит о более выраженном воспалительном компоненте на фоне активной инфекционной атаки (таблица 20).

При анализе результатов внутривенного контрастирования установлено, что у 88,4% (n=38) пациентов с КИС не было выявлено накопление контрастного вещества в очагах демиелинизации; диффузное накопление определено в 9,3% (n=4) обследованных, в виде кольца – лишь у одного пациента. Среди больных с КДРС у 29% (n=9) выявлено накопление контраста, из них у двух пациентов в виде кольца, и одного – в виде полукольца (таблица 20).

Проанализированы данные структурного МРТ головного и спинного мозга по количеству очагов. Установлено, что для пациентов с КИС и РИС характерно малое количество очагов – до 10 (в 55,8% случаев, n=24), а именно: при монофокальном КИС – 58,3% (n=7), при мультифокальном КИС – 52,2% (n=12), при РИС – 62,5% (n=5). Для КДРС более характерна многоочаговая МР-картина: 10-20 очагов – в 38,7% (n=12) и больше 20 – 35,5% (n=11).

Таблица 20. – Данные МРТ-исследования у пациентов с КИС и КДРС.

Показатели	Монофокальный КИС (n=12)		Мультифокальный КИС (n=23)		РИС (n=8)		КДРС (n=31)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%	Абс	%
Размер очагов								
T2-ВИ до 15 мм	11	91,6	19	82,7	8	100	30	96,8
T2-ВИ 15-30мм	1	8,3%	2	8,7	-	-	1	3,2
T1-ВИ	-	-	1	4,3	-	-	-	-
атрофия головного мозга	-	-	1	4,3	-	-	-	-
Накопление контраста								
нет накопления	9	75	21	91,3	8	100	22	64,5
накапливает диффузно	2	16,7	2	8,7	-	-	6	19,3
накапливает в виде кольца/полукольца	1	8,3	0	-	-	-	3	9,7
Количество очагов								
до 10	7	58,3	12	52,2	5	62,5	8	25,8
10-20	2	16,7	7	30,4	2	25	12	38,7
больше 20	3	25	4	17,4	1	12,5	11	35,5

Проведена оценка локализации очагов в зависимости от варианта КИС и КДРС. Выявлено, что наиболее часто очаги демиелинизации локализовались в типичных для РС зонах. Так, в общем у пациентов с КИС в 88,4% (n=38)

определялись очаги перивентрикулярно, 65,1% (n=28) в субкортикальной зоне, а инфратенториально – лишь у 30,2% (n=13). Наличие очагов в спинном мозге было выявлено у 20,9% (n=9) пациентов с КИС, причем преимущественно в шейном отделе, реже – в грудных и поясничных сегментах спинного мозга (таблица 21). При мультифокальном КИС очаги демиелинизации отмечены во всех отделах головного мозга, а так же в спинном мозге с большим объемом поражения по сравнению с другими вариантами дебюта. У пациентов с монофокальным КИС и РИС сохранялась общая тенденция к расположению очагов демиелинизации в наиболее типичных для РС местах: перивентрикулярно (у 83,3% и 87,5% соответственно), во всех долях (8,3% и 25% соответственно), в том числе и субкортикально в 58,3% и 50% соответственно. Поражение спинного мозга описано у 5 пациентов с мультифокальным КИС (21,7%), с монофокальным КИС – 3 пациентов (25%) и лишь у одного пациента с РИС (12,5%).

Таблица 21. – Локализация очагов демиелинизации при различных типах течения демиелинизирующего процесса (n=74)

Локализация	Монофокальный КИС (n=12)		Мультифокальный КИС (n=23)		РИС (n=8)		КДРС (n=31)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%	Абс	%
Перивентрикулярная	10	83,3	21	91,3	7	87,5	30	96,8
Субкортикальная	7	58,3	17	73,9	4	50	26	83,9#
Инфратенториальная	4	33,3	6	26,1	3	37,5	16	51,6*
Лобная доля	8	66,7	18	78,3	6	75	27	93,1
Теменная доля	8	66,7	20	87	6	75	27	93,1
Височная доля	5	41,7	8	34,8	2	25	14	45,2
Затылочная доля	1	8,3	3	13	2	25	8	25,8
Ствол	1	8,3	1	4,3	1	12,5	6	19,3
Мозжечок	5	41,7	9	39,1	3	37,5	23	74,2* *
Таламус	3	25	4	17,4	1	12,5	13	41,9*
Мозолистое тело	6	50	14	60,9	4	50	29	93,5* *
Спинальный мозг	3	25	5	21,7	1	12,5	13	41,9#

Примечание. Значения представлены в виде $P < 0,05$ - *; $P < 0,01$ - **; $P < 0,001$ - *** - статистически значимые различия. $P < 0,1$ - «#» - тенденция к увеличению показателя

Таким образом, при анализе картины МРТ в дебюте РС были выявлены особенности демиелинизирующего процесса в зависимости от варианта дебюта. Можно отметить, что для мультифокального КИС общая картина поражения головного и спинного мозга определяется тенденцией к увеличению объема

пораженного мозга за счет роста количества очагов больше 10 – 47,8%, тогда как при монофокальном КИС и РИС – 41,6% и 37,5% соответственно, и распространенности процесса демиелинизации во все отделы ЦНС. Наиболее часто выявлялись очаги округлой или овальной формы гиперинтенсивного МР-сигнала на T2-ВИ и/или FLAIR-ИП размерами от 3-4мм до 15 мм преимущественно в перивентрикулярной зоне больших полушарий мозга. Причем у 91,9% пациентов определялись очаги именно данной локализации, и реже субкортикально – 73%, и инфратенториально – 39,2%. Наличие очагов в спинном мозге преимущественно выявлялось у больных с КДРС 41,9% (n=13), и лишь в 20,9% (n=9) случаев при КИС и РИС. У наблюдаемых нами пациентов поражение спинного мозга в основном определялось в шейных сегментах. Наличие МР-признаков атрофии с расширением желудочковой системы выявлено лишь у одного пациента с мультифокальным КИС.

ГЛАВА 4.0 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время рассеянный склероз (РС) остается диагнозом исключения. Клиническая оценка и МРТ играют ключевую роль в диагностическом процессе, но МРТ не обладает специфичностью на самых ранних стадиях заболевания. Цереброспинальная жидкость и кровь долгое время изучались как источники доступных, динамичных и репрезентативных биомаркеров РС, которые могли бы пролить свет на существующие патологические механизмы. 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). Патофизиология РС является гетерогенной, с множественными механизмами, участвующими на каждой клинико-патологической стадии развития заболевания. Привязка биомаркеров к одному определенному патогенетическому пути слишком ограничена, поскольку один и тот же параметр может быть задействован во многих противоположных механизмах (Teunissen Charlotte E., 2015).

Заболевание дебютирует преимущественно в молодом возрасте. Средний возраст при появлении первых симптомов КДРС среди обследованных нами пациентов составил $26,3 \pm 9,3$ у женщин и $30,6 \pm 11,4$ у мужчин. Отношение заболевших женщин и мужчин по нашим результатам составило 2,1:1. В последних исследованиях указано, что соотношение мужчин и женщин варьируется от 1,5 до 2,5 с тенденцией к более высоким значениям (Ascherio A. A., Munger K., 2016).

Потенциальные факторы риска, которые чаще всего излагаются в литературе, включают инфекцию, вакцинацию, стресс, профессию, климат и диету. Наиболее часто встречающимся провоцирующим фактором для КИС, как и для КДРС, по нашим данным являются инфекционные заболевания (39,2%), а также в меньшей степени инсоляция, стресс, интоксикации, травма,

переохлаждение, беременность/роды и др. Инфекция часто позиционируется как предполагаемый причинный агент, особенно вирусная инфекция, перенесенная в детстве. Однако, многоцентровые исследования, основанные на изучении 24 эпидемиологических выборок в различных странах мира (Тотолян Н.А. и соавт., 2009.), показали, что ни одна из известных детских инфекций не является причиной РС, хотя эпидемиологи мира долгое время ожидали выявления вирусного или какого-либо другого инфекционного патогена, чтобы этим объяснить интересное географическое распределение РС (Завалишин И.А., Головкин В.И., 2000; Granieri E. et al., 2001). Актуально рассмотрение вопроса о двойной и даже тройной вирусной инфекции, например – одновременное присутствие экзогенного и эндогенного ретровирусов, один из которых запускает патогенное действие другого (Rasmussen H.B. et al., 2000; Sotgiu S. et al., 2006). Многие серологические исследования, проведенные для непосредственного доказательства вирусной причины, как правило, демонстрируют повышенную распространенность антител к нескольким вирусам в сыворотке и ЦСЖ больных РС, часто с более высокими титрами, чем у здоровых лиц (Ruth A. M., 2004).

Мы проанализировали наличие в сыворотке крови представителей семейства *Herpesviridae*. По качественному составу преобладала микст-герпесвирусная инфекция – 97,3% (n=72), моно-герпесвирусная составила 2,7% (n=2) и лишь у пациентов с КДРС, что говорит о возрастании риска прогрессирования демиелинизирующего процесса при наличии более 2 представителей герпесвирусов. При смешанной герпесвирусной инфекции чаще определялся ВЭБ, ЦМВ и ВГ 1 и 2 типа. По данным литературы сравнение титров антител для некоторых исследованных вирусов дало противоречивые результаты. Так, были опубликованы нулевые результаты для вирусов герпеса 1 и 2 типа, опоясывающего герпеса, цитомегаловируса, краснухи, паротита, кори (Muhg K. M. et al. 1998). В недавнем исследовании среди пациентов с РС выявлена серопозитивность к герпесвирусу 2 типа только у 26%, в то время как у тех же пациентов серопозитивность для ВЭБ составляла 100%. Несмотря на некоторую поддержку роли вируса герпеса 6 типа в РС, доказательства далеко не

окончательны (Coates A.R.M., Bell J., 1998).

Для уточнения роли ВЭБ в дебюте демиелинизирующего процесса мы сравнили содержание IgM и IgG к различным антигенам ВЭБ в зависимости от диагноза. В результате исследования установлено, что лишь у одного пациента с КДРС наблюдалась острая первичная ВЭБ-инфекция, поскольку при наличии антител IgM VCA отсутствовали антител IgG VCA и анти-EBNA IgG. У пациентов с КИС повышение титра антител IgM VCA сочеталось с повышением уровня антител к другим тестируемым антигенам, что указывает на реактивацию хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции. Преобладание IgG к VCA и IgG к EBNA как в группе с КИС, так и КДРС, и увеличение его титра в период очередной атаки, свидетельствует о наличии хронической персистирующей ВЭБ инфекции у данных пациентов. Нами выявлена достоверная разница в концентрации сывороточных антител против вирусного суперкапсидного антигена EBV (VCA) и ядерных антигенов EBNA к вирусу Эпштейна-Барр между пациентами с КИС и КДРС ($p < 0,038$), что может говорить о его участии на этапе, когда активнее протекают воспалительные процессы (КИС), и меньшее влияние при преобладании нейродегенерации (КДРС).

Известно, что острая инфекция ВЭБ приводит к пожизненной, латентной инфекции В-лимфоцитов, которая поражает более 95% взрослого населения. (Ascherio A., Munger K. L., 2007; Straus S.E., 1993). Несмотря на то, что мы еще точно не знаем о молекулярных стадиях, которые могут связывать инфекцию ВЭБ с РС, существует подтверждение гипотезы о том, что данное заболевание является аутоиммунным ответом на инфицирование общими, единичными вирусами (Granieri E., Casetta I., 1997), и что риск заболевания выше, если инфекция возникает в позднем детстве или подростковом возрасте (Riise T. et al., 1991). И одним из таких вирусов-кандидатов является вирус Эпштейна-Барр, по мнению многих исследователей (Munch M. et al., 1997). Эпидемиологические доказательства его участия включают более высокие уровни распространенности серопозитивности против ВЭБ (практически 100%) у пациентов с РС по сравнению с сопоставимым контролем. Более высокие концентрации сывороточных антител против вирусного

капсидного антигена EBV (VCA) и ядерных антигенов (EBNA-1) (Larsen P.D. et al., 1985) и более частые случаи инфекционного мононуклеоза (Haahr S. et al., 1997). Такая этиологическая связь была бы биологически правдоподобной, так как ВЭБ обладает способностью вмешиваться в иммунологические механизмы, которые лежат в основе развития толерантности к собственным антигенам, такие как апоптоз В-лимфоцитов, и может генерировать Т-клетки с измененными репертуаром его рецепторов, экспрессией белка на клеточной поверхности и ответом на лигирование рецепторов клеточной поверхности. (Dreyfus D.H. et al., 1996), а так же существуют данные о перекрестных реакциях антител против EBNA с эпитопами нейроглиального антигена (Vaughan J.H. et al., 1996). Все эти действия ВЭБ приводят к непрерывной антигенной стимуляции, которая вызывает аутоиммунные реакции на клеточном уровне. (Ascherio A., Munch M., 2000). Однако существует мнение, что иногда из-за интерпретации результатов серологических исследований (анализа титра антител) в пользу поддерживающей роли ВЭБ в патогенезе РС, невозможно исключить то, что более высокие уровни титра антител у пациентов с РС связаны с неспецифической иммунной активацией, а не с причинно-следственной связью (Munch M. et al., 1997). Тем не менее часть исследователей оценивала высокий уровень антител против ВЭБ (EBNA1) в качестве предиктора повышенного риска конверсии. (Lunemann J.D. et al., 2010, Vanwell B. et al., 2011). И в противопоставление этому утверждению существуют данные об отсутствии ассоциации между IgG против EBNA1 и ЦМВ и развития КДРС (Kuhle J. et al., 2015).

Таким образом, различные эпидемиологические исследования показали, что вирусная инфекция Эпштейна-Барр придает дополнительный риск развития РС. Понимание факторов окружающей среды, влияющих на склонность к РС, приведет к новым и более эффективным подходам к первичной профилактике и лечению заболевания (Correale J., Gaitán M.I., 2015).

Принято считать, что для КИС характерна монофокальность клинических проявлений, а мультифокальные проявления неврологических симптомов не могут быть отнесены к КИС, но в ряде случаев они все еще находятся на стадии,

предшествующей развитию КДРС. При мультифокальном проявлении первой атаки РС уже имеются признаки критерия «диссеминации в пространстве», однако отсутствует признак «диссеминации во времени», что не дает оснований для постановки диагноза КДРС (Гусев Е.И. и соавт., 2004). В группе исследуемых нами пациентов самым распространенным вариантом КИС является мультифокальный КИС (53,5%), клиническая картина которого во многом сходна с таковой в последующем при КДРС. Существуют данные, что мультифокальный КИС встречается в 23% (Карнаух В.Н., Барабаш И.А., 2011), и несколько чаще (36,2%), чем монофокальный (22,5%), конвертируется в КДРС (Захаров А.В., 2011). Расхождение наших результатов с данными литературы может быть связано с тем, что первая атака демиелинизирующего процесса протекает с минимальным неврологическим дефицитом, что приводит к редкому обращению к врачу-неврологу после возникновения первых симптомов, о которых больные лишь вспоминают при последующих обращениях.

Нами проведен анализ клинических симптомов в трех группах: монофокальный КИС, мультифокальный КИС и КДРС. Среди синдромов, достоверно значимых и характерных для КИС, в порядке убывания отмечены: чувствительные, двигательные, мозжечковые, зрительные и другие неврологические симптомы, что в целом совпадает с результатами других исследователей. Так, по данным литературы к наиболее частым клиническим проявлениям КИС относятся: чувствительные нарушения (40%), зрительные и глазодвигательные расстройства (35%), нарушение ходьбы (32%), парезы (24%), головокружение (8%), сфинктерные нарушения (6%), нарушение координации в руках (4%), утомление (1%), психотические нарушения (1%) и вегетативно-эндокринные (56%) (Томпсон А. Дж. и соавт., 2001).

Проведенный анализ встречаемости клинических синдромов при разных вариантах КИС показал, что наиболее частыми у больных с КИС являются болевой синдром (преимущественно головная боль) в сочетании с астенией, а лишь затем чувствительные, двигательные, координаторные. У пациентов с КДРС достоверно значимо в первую очередь появляется нарушения со стороны

чувствительной, мозжечковой и пирамидной систем. Таким образом, можно предположить, что поскольку общемозговая симптоматика на этапе клинически изолированного синдрома является ведущей, то она и отражает в определенной степени инфекционный процесс, как главный триггер-фактор рассеянного склероза.

Использование в дифференциальной диагностике РС олигоклональных полос в качестве лабораторного маркера повышает точность его диагностики. (Nazarov V.D. et al., 2017; Tintore M. et al., 2008). Хотя наличие IgG-ОСВ не является обязательным для диагностики РС в соответствии с критериями McDonald 2010 года, их оценка по-прежнему актуальна. Недавнее крупномасштабное многоцентровое исследование подтвердило важное прогностическое значение IgG-ОСВ при конверсии КИС. Почти все пациенты, которые показали IgM-ОСВ, продвинулись к КДРС в течение 8 месяцев, тогда как только половина тех, у кого эти полосы отсутствовали, прогрессировали в течение 36 месяцев. (Kuhle J. et al., 2015). CSG-ограниченные IgG-ОСВ являются надежными, клинически реализованными биомаркерами, которые не нуждаются в дальнейшей валидации для подтверждения их клинической ценности. (Villar L. M. et al., 2002; Ferraro D. et al., 2013).

Проведенный нами анализ содержания олигоклональных полос выявил, что первый тип синтеза, возникающий при остром воспалении и характеризующийся «поликлональным» иммунным ответом, преобладает при РИС и частично при мультифокальном КИС. А поскольку по мере хронизации процесса в ЦНС нарастает число только тех клонов иммунных клеток, которые взаимодействуют со своими аутоантигенами, то это приводит к формированию «олигоклонального иммуноглобулина», что и отражено в результатах нашего обследования. В подавляющем большинстве 2 тип синтеза определяется при КДРС, и лишь в пределах 20% при КИС. С одной стороны наши результаты логично исходят из общего понимания патогенеза демиелинизирующего процесса, но с другой стороны особый интерес заключается в том, что именно при РИС подобные исследования пока не опубликованы (Charlotte E. et al., 2015).

Кроме того, как присутствие ОКИ, так и высокие титры антител к белкам ВЭБ положительно связаны с человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA) - DRB1 * 1501, основной генетический фактор риска в РС (HarboH.F. et al., 2014). По результатам работы Kuhle, J. et al. стало известно, что статус ОКИ позитивно ассоциировался с картиной поражения головного мозга на МРТ в Т2-ВИ и более низким возрастом начала заболевания. Таким образом, пациенты с выявленными ОКИ и несколькими очагами поражения на Т2-ВИ, скорее всего, будут иметь высокий риск развития КДРС в течение пяти лет почти в 90% случаев (Kuhle J. et al., 2015).

Действительно, поскольку пациенты с КИС и пациенты в дебюте КДРС по клиническим характеристикам во многом совпадают, а разделяют их лишь стадии патологического механизма и биомаркеры, прогнозирующие конверсию КИС, - их анализ может быть полезен для ранней диагностики КДРС и КИС. Поиск биомаркеров РИС пока не дал явных (удовлетворительных) результатов (Stangel M. et al., 2013).

При анализе картины МРТ в дебюте РС были выявлены особенности демиелинизирующего процесса в зависимости от варианта дебюта. Для мультифокального КИС общая картина поражения ЦНС определяется тенденцией к увеличению объема пораженного мозга за счет роста количества очагов (больше 10 очагов определяется в 47,8% случаев) и распространенности процесса демиелинизации во все отделы ЦНС. У пациентов с монофокальным КИС и РИС имеется общая тенденция к расположению очагов демиелинизации в наиболее типичных для РС местах: перивентрикулярно (у 83,3% и 87,5% соответственно), субкортикально в 58,3% и 50% соответственно и во всех долях (8,3% и 25% соответственно). Однако при РИС чаще, чем при других вариантах, выявлялись очаги, расположенные инфратенториально (37,5%). МР-картина РИС характеризуется малым количеством Т2-ВИ очагов (до 10), по сравнению с моно- и мультифокальным КИС, размером от 3мм до 15 мм. Следует отметить, что в общей популяции бессимптомные очаги на МРТ выявляются в 4,9% наблюдений (Макаров Н.С., 2015). Среди клинически здоровых родственников пациентов с РС

изменения на МРТ обнаруживаются в 8,8% случаев. В 30–40% наблюдений РИС в последующие 2–5 лет развивается симптоматика соответствующего РС (Gabeliž T. et al., 2013). Как полагают некоторые авторы, наличие субкортикальных церебральных очагов также является фактором риска трансформации в РС (Giorgio A. et al., 2011). Однако, по мнению других авторов, нет корреляции между выявлением бессимптомных очагов в определенной зоне головного мозга и последующим развитием РС (Okuda D.T. et al., 2011).

По нашим данным наиболее часто как у пациентов с КИС, так и КДРС выявлялись очаги округлой или овальной формы гиперинтенсивного МР-сигнала на T2-ВИ и/или FLAIR-ИП размерами от 3-4 мм до 15 мм среди всех наблюдаемых пациентов преимущественно в перивентрикулярной зоне больших полушарий мозга. Причем у 91,9% пациентов выявлялись очаги именно данной локализации, и реже субкортикальной локализации – 73%, и субтенториально – 39,2%. Наличие очагов в спинном мозге преимущественно выявлялось у больных с КДРС 41,9% (n=13), и лишь в 20,9% (n=9) случаев при КИС и РИС. У наблюдаемых нами пациентов поражение спинного мозга в основном определялось в шейных сегментах. Наличие МР-признаков атрофии с расширением желудочковой системы выявлено лишь у одного пациента с мультифокальным КИС. Опубликованы данные, которые дают новые свидетельства атрофии таламуса даже при РИС, что согласуется с предыдущими сообщениями об анализе МР-картины на ранних стадиях РС. Таким образом, потеря объема таламуса присутствует на ранней стадии демиелинизирующего заболевания ЦНС и должна быть дополнительно исследована как показатель, связанный с нейродегенерацией. (Azevedo C.J. et al., 2015).

Согласно нашим данным достоверная разница в объеме поражения ЦНС (практически в два раза) отмечается именно между первой и второй атакой болезни РС в наиболее специфичных зонах поражения (мозолистое тело, спинной мозг, мозжечок и т.д.). Учитывая выявленные морфологические особенности, можно предположить, что РИС монофокальный и мультифокальный КИС являются стадиями единого процесса демиелинизации, приводящего к развитию

КДРС, а не равнозначными вариантами дебюта РС. Однако, известно, что лишь в 2/3 случаев у пациентов с РИС проявится радиологическая прогрессия, а 1/3 – манифестируется КДРС (Alshamrania F. et al., 2017). РИС трансформируется в КИС в среднем за 2,3 года (0,8–5 лет). Вероятность трансформации за 5 лет составляет 33% (Lebrun C. et al., 2009).

Наибольшую информативность при оценке иммунного ответа на возбудителя инфекции или аутоантигены имеют параметры системного и локального ответа цитокинов как главных факторов регуляции воспаления и иммунной защиты. В настоящее время широко распространено использование показателей ответа цитокинов для прогноза дальнейшего течения болезни и ее исхода, а также в контроле эффективности проводимой терапии (Железникова Г.Ф., 2009). Кроме того, имеются многочисленные свидетельства, что при РС в областях повреждения белого вещества депонируются продукты активации комплемента (C1q, C3d и C5b-9) (BreijE.C. et al., 2008, Veerhuis R. et al., 2011), что свидетельствует о возможном участии комплемента в деградации миелиновой оболочки, гибели олигодендроцитов и нейронов при РС. В связи с этим мы исследовали концентрации компонентов комплемента (C3, C4, C5, фактор H, C 1-инг, C3a, C5a) в сыворотке крови и в ЦСЖ, а также цитокинов (IL-6, IL-1 α , IL-4, IL-1b, IFN- α , IFN- γ , IL-8, IL-10) в сыворотке крови исследуемых групп больных.

Данные о содержании белков системы комплемента в сыворотке крови свидетельствуют, что функциональное состояние системы комплемента в группах обследованных больных существенно изменено. В группах больных с КИС и КДРС уровень белка C3, расщепление которого является общим событием при любой активации системы комплемента (по классическому, лектиновому или альтернативному пути), достоверно не изменен, а достоверное повышение концентрации вырезанных из него фрагментов, анафилакسينа C3a, свидетельствует о высокой активности C3-конвертаз, раскалывающих белок C3 с образованием активных фрагментов C3b и C3a. Отсутствие у больных КИС и

КДРС повышения концентрации белка C5 и фрагмента C5a, получаемого при его раскалывании C5-конвертазой, свидетельствует о том, что процесс активации комплемента не продолжается в направлении образования мембраноатакующего комплекса (МАК), а направлен преимущественно на получение высокоактивных регуляторов воспалительных клеток, какими являются фрагменты C3b и C3a. Возможно, это связано в том числе и с работой иммунной системы, направленной на противостояние болезни путем нейропротекции, что совпадает с данными исследования *in vivo*, которые показывают, что продукты активации комплемента, включая анафилатоксины C3a и C5a и сублитические уровни МАК, могут обладать нейропротекторной функцией (Osaka H. et al., 1999; Van Beek J. et al., 2003, Woodruff T.M. et al., 2010).

Интересно, что концентрация белка C4 достоверно снижена в группах обследуемых больных, что совпадает с картиной, характерной для аутоиммунных заболеваний (Ярилин А.А., 2010). То есть, можно предположить, что у части обследованных больных воспалительный процесс связан с аутоиммунным повреждением тканей. Также снижены концентрации белков, ингибирующих активацию комплемента как по классическому пути (C1-инг), так и по альтернативному (фактор Н). Все перечисленные параметры системы комплемента изменены в группах обследованных больных однонаправленно, но изменения более выражены в группе лиц с КДРС.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что активация системы комплемента отражает степень воспалительных процессов и может быть связана с различными этапами патогенеза, определяющих прогрессирование изучаемых демиелинизирующих заболеваний. Нейроны уже давно считаются “жертвами” активации компонентов системы комплемента в нейродегенеративных условиях, которые прошли через ГЭБ или которые были синтезированы активированными глиальными клетками. Так, выявленное нами значительное увеличение компонентов комплемента у пациентов с КДРС по сравнению с КИС, может указывать не только на усиление воспалительных процессов, что

непрерывно бы отражалось и в общем анализе ликвора клеточно-белковой диссоциацией, а в том числе и на нейродегенерацию на ранних этапах КДРС, когда она еще не отражается макроскопически при проведении МРТ.

До настоящего времени вопрос о диагностической значимости исследования компонентов комплемента в цереброспинальной жидкости исследован недостаточно, в связи с чем мы провели измерение и анализ их содержания в указанной среде у пациентов с КИС и КДРС. Концентрация неактивированных факторов комплемента в ЦСЖ оказалась на несколько порядков ниже, чем в плазме крови. Достоверных различий по концентрации неактивированных факторов комплемента в ЦСЖ между показателями больных КИС и КДРС нами не выявлено. Концентрация анафилатоксинов С3а и С5а у больных КИС и КДРС в ЦСЖ достоверно не различались, но были близки к их показателям в периферической крови. По-видимому, такое сходство концентраций малых фрагментов, каковыми являются молекулы анафилатоксинов, в ЦСЖ и плазме крови связано большей проницаемостью для них гематоэнцефалического барьера, а также с тем, что местом их преимущественного образования может быть ткань ЦНС (в участках демиелинизации).

Соотношение содержания белков комплемента и иммуноглобулина G в плазме и цереброспинальной жидкости косвенно характеризуют проницаемость гематоэнцефалического барьера. Так, статистически значимо более высокие концентрации (в 1,5-2) раза этих крупных белков зарегистрированы у пациентов с КДРС, по сравнению с больными КИС.

Проведенное нами исследование концентрации цитокинов в сыворотке крови выявило ряд различий между больными с изучаемыми стадиями дебюта демиелинизирующего заболевания и здоровыми лицами. Полученные данные свидетельствуют, что в группах обследуемых больных по сравнению со здоровыми лицами достоверно изменялись только концентрации IL-4 и IL-8, тогда как для других шести исследованных цитокинов отмечался очень высокий разброс показателей в группе здоровых лиц, что не позволило выявить достоверных различий.

Известно, что IL-4 является цитокином, поддерживающим ответ Т-хелперов 2 типа и ингибирующим иммунный ответ по типу Т-хелперов 1 и Т-хелперов 17. Th1 поддерживают активность моноцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов (Ярилин А.А., 2010), а Th17 – нейтрофилов. Obradovic D. et al. показали, что самая высокая концентрация IL-4 была обнаружена у стабильных пациентов с РС в стадии ремиссии, а самая низкая - обнаружена при вторично прогрессирующем РС (Obradovic D. et al., 2012). По нашим данным снижение концентрации IL-4 у больных КИС и КДРС позволяет предполагать наличие иммунной девиации в сторону повышения активности Th1/Th17. Это предположение поддерживается и повышением концентрации провоспалительного цитокина IL-8, способствующего привлечению воспалительных клеток к очагу воспаления, который также повышен у обследованных больных. Интерлейкин-8 является основным провоспалительным хемокином, который действует как мощный хемоаттрактант и активатор нейтрофилов и моноцитов и регулирует их адгезию к эндотелиальным клеткам и миграцию через сосудистую стенку (Lukacs N.W. et al., 1995). Таким образом, наши результаты совпадают с результатами Rossi S. et al. (Rossi S. et al., 2015), которые определили, что высокий уровень IL-8 является независимым предиктором частоты рецидивов РС ($t = 2,85$; $p = 0,005$), и маркером интратекального воспаления.

Интересно, что больных КИС и КДРС достоверно различались по концентрации регуляторного противовоспалительного цитокина IL-10, уровень которого был близок к показателям здоровых лиц у больных КИС, но достоверно снижен у больных КДРС. Выявленные изменения свидетельствуют об истощении регуляторных возможностей иммунной системы при развитии демиелинизирующего процесса и переходе его в КДРС. Поскольку IL-10 продуцируется преимущественно популяцией регуляторных (супрессорных) лимфоцитов (Ярилин А.А., 2010), то, вероятно, выявленные изменения связаны преимущественно со снижением их количества и/или активности. Важность наших результатов подтверждается данными исследования Kallaur A.P. et al., в котором наблюдалась значительная обратная корреляция между уровнями IL-10 и

степенью инвалидизации (по шкале EDSS) у пациентов с прогрессирующим РС (Kallaur A.P. et al., 2017).

С целью уточнения патогенетической связи между показателями цитокинового статуса и компонентами комплемента в процессе развития демиелинизации, проведен анализ корреляционных связей концентраций цитокинов и компонентов/фрагментов комплемента в плазме крови больных КИС и КДРС. Данные свидетельствуют о наличии достоверных (сильных и умеренных) корреляционных связей у пациентов с КИС: негативной между IL-4 и C3a и позитивной между IL-4 и фактором Н. Учитывая, что прогрессия демиелинизирующего процесса связана с увеличением концентрации в плазме крови фрагмента C3a и снижением негативного регулятора активации комплемента C1-*ing*, наличие указанных корреляций подтверждает противовоспалительную роль IL-4 у обследованных больных. Аналогичные корреляции для IL-4, C3a и C1-*ing* определены и для больных КДРС

У больных КДРС выявлены также дополнительные позитивные корреляции между концентрациями фактора Н и C5 в плазме крови с уровнем интерферона альфа. Учитывая противовоспалительные свойства интерферонов I класса и недавно установленную способность «перекрывать» доступ в ЦНС для воспалительных лимфоцитов/лейкоцитов через ГЭБ (Deczkowska A. et al, 2016.), выявленная позитивная корреляция с фактором Н, противостоящим активации комплемента, указывает на регуляторные возможности IFN-*alfa* и в отношении регуляции комплемента (вероятно, косвенно).

Таким образом, обнаруженные особенности активации системы комплемента и дисбалансы в цитокиновом статусе у пациентов КИС свидетельствуют, что уже в дебюте демиелинизирующего процесса исследование системы комплемента и некоторых цитокинов (IL-4, IL-8) дает дополнительную информацию, свидетельствующую о наличии воспаления и его выраженности, причем увеличение тяжести воспаления у больных КДРС отражается в усилении цитокинового дисбаланса и дальнейшей активации системы комплемента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере того как клиническая гетерогенность КДРС становится все более понятной, потребность в объективных маркерах для подтипирования РС и его прогноза становится все более актуальной. Расширение спектра модифицирующих болезнь методов лечения для РС делает необходимым наличие биомаркеров для мониторинга реакции на лечение и прогнозирования побочных эффектов. Продвигаемые этими клиническими требованиями, исследования биомаркеров РС активно проводятся, и их данные быстро генерируются. Однако путь к клиническому применению является длительным, и проверка достоверности предполагаемого использования в независимых популяциях разного происхождения является сложной задачей. Патофизиология РС является мультифакторной, с множественными механизмами, участвующими на каждой клинико-патологической стадии развития заболевания. Наконец, привязка биомаркеров к одному определенному пути не разумна, поскольку молекулы могут быть задействованы во многих механизмах патогенеза (Teunissen C. E. et al., 2015).

Все это определяет актуальность исследования особенностей первого во времени клинического эпизода демиелинизации – КИС, как шанса наиболее эффективно использовать имеющиеся время для возможной адекватной терапии РС. Клинические исследования первого эпизода демиелинизации тем более важны, что в ряде стран, в том числе и в России, КИС и РИС не подлежат лечению ПИТРС. Эта позиция обоснованна хотя бы потому, что до 10% больных с диагнозом достоверный РС при аутопсии не имеют морфологических признаков РС, а по данным разных авторов 9-20% пациентов с диагнозом достоверный РС имеют другие заболевания (Шмидт Т.Е., 2010), кроме того, существует так называемое доброкачественное течение РС с редкими обострениями, и отсутствием признаков инвалидизации таких пациентов на протяжении десятилетий (Сычева Т.В., 2014).

В проведенном нами исследовании участвовало 100 пациентов, среди которых 35 пациентов (35%) с КИС, 8 (8%) - с РИС, а 31 (31%) – с КДРС, группа сравнения из здоровых лиц составила 26 человек (26%). Средний возраст пациентов составлял $34,78 \pm 9,9$ года. Средний возраст при появлении первых симптомов

КДРС среди обследованных нами пациентов составил $26,3 \pm 9,3$ у женщин и $30,6 \pm 11,4$ у мужчин. Отношение заболевших женщин и мужчин составило 2,1:1.

Изучив анамнез, мы обнаружили, что наиболее часто встречающимся провоцирующим фактором для КИС, как и для КДРС, со слов пациентов, являются инфекционные заболевания (39,2%), а также в меньшей степени инсоляция, стресс, интоксикации, травма, переохлаждение, беременность/роды и др.

Мы проанализировали наличие в сыворотке крови представителей семейства *Herpesviridae*. По качественному составу преобладала микст-герпесвирусная инфекция – 97,3% (n=72), моно-герпесвирусная составила 2,7% (n=2) и лишь у пациентов с КДРС. При смешанной герпесвирусной инфекции чаще определялся ВЭБ (79,7%), ЦМВ (68,9%) и ВГ 1 и 2 типа (71,6%). При анализе содержания IgM и IgG к различным антигенам ВЭБ в зависимости от диагноза установлено, что лишь у одного пациента с КДРС наблюдалась острая первичная ВЭБ-инфекция, поскольку при наличии антител IgM VCA отсутствовали антител IgG VCA и анти-EBNA IgG. У пациентов с КИС повышение титра антител IgM VCA сочеталось с повышением уровня антител к другим тестируемым антигенам, что указывает на реактивацию хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции. Преобладание IgG к VCA и IgG к EBNA как в группе с КИС, так и КДРС, и увеличение его титра в период очередной атаки, свидетельствует о наличии хронической персистирующей ВЭБ инфекции у данных пациентов. Нами выявлены достоверные различия в концентрации сывороточных антител против вирусного суперкапсидного антигена EBV (VCA) и ядерных антигенов EBNA к ВЭБ между пациентами с КИС и КДРС ($p < 0,038$), что подтверждает наличие активности данного вируса на этапе клинически изолированного синдрома.

Мы также оценили неврологический статус по общепринятой методике с использованием шкалы степени инвалидизации EDSS и шкалы повреждений функциональных систем (ФС) по Дж. Куртке. Среди синдромов, достоверно значимых и характерных для КИС, в порядке убывания отмечены:

чувствительные, двигательные, мозжечковые, зрительные и другие неврологические симптомы. Проведенный анализ встречаемости клинических синдромов при разных вариантах КИС показал, что наиболее частыми у больных с КИС являются болевой синдром (преимущественно головная боль) в сочетании с астенией, а лишь затем чувствительные, двигательные, координаторные. У пациентов с КДРС достоверно значимо в первую очередь появляются нарушения со стороны чувствительной, мозжечковой и пирамидной систем, являющиеся проявлением реальных очагов морфологического поражения головного мозга.

При проведении анализа содержания олигоклональных полос выявлено, что первый тип синтеза, возникающий при остром воспалении и характеризующийся «поликлональным» иммунным ответом, преобладал при РИС и частично при КИС, а 2 тип синтеза определяется при КДРС в 77,4%, при КИС - в 17% случаев.

Во всех группах больных были проанализированы результаты магнитно-резонансной томографии. Для мультифокального КИС общая картина поражения головного и спинного мозга характеризуется тенденцией к увеличению объема поражения мозга за счет роста количества очагов (более 10) – 47,8%, тогда как при монофокальном КИС и РИС – 41,6% и 37,5% соответственно, и распространению процесса демиелинизации во все отделы ЦНС. У пациентов с монофокальным КИС и РИС сохранялась общая тенденция к расположению очагов демиелинизации в наиболее типичных для РС местах: перивентрикулярно (у 83,3% и 87,5% соответственно), субкортикально (в 58,3% и 50% соответственно) и во всех долях (8,3% и 25% соответственно). Однако при РИС чаще, чем при других вариантах, выявлялись очаги, расположенные инфратенториально (37,5%). МР-картина РИС характеризуется малым количеством (до 10) и размерами (от 3 мм до 15 мм) Т2-ВИ очагов по сравнению с моно- и мультифокальным КИС. Наиболее часто как у пациентов с КИС, так и КДРС выявлялись очаги округлой или овальной формы гиперинтенсивного МР-сигнала на Т2-ВИ и/или FLAIR-ИП размерами от 3-4 мм до 15 мм преимущественно в перивентрикулярной зоне больших полушарий мозга. Причем у 91,9% пациентов определялись очаги

именно данной локализации, реже субкортикально – 73% и инфратенториально – 39,2%. Наличие очагов в спинном мозге преимущественно выявлялось у больных с КДРС 41,9% (n=13), и лишь в 20,9% (n=9) случаев при КИС и РИС. У наблюдаемых нами пациентов поражение спинного мозга в основном определялось в шейных сегментах. Наличие МРТ-признаков атрофии с расширением желудочковой системы выявлено лишь у одного пациента с мультифокальным КИС.

С целью уточнения роли системы комплемента и цитокинов в дебюте рассеянного склероза мы провели анализ содержания данных показателей в сыворотке крови и ЦСЖ. В группах больных с КИС и КДРС уровень белка С3, достоверно не изменен, а статистически значимое повышение концентрации вырезанных из него фрагментов, анафилатоксина С3а, свидетельствует о высокой активности С3-конвертаз, раскалывающих белок С3 с образованием активных фрагментов С3b и С3а, что не наблюдается при распаде компонента С5. Концентрация белка С4 достоверно снижена в группах обследуемых больных, а также определяется низкая концентрация белков, ингибирующих активацию комплемента как по классическому пути (C1-инг), так и по альтернативному (фактор Н). Все перечисленные параметры системы комплемента изменены в группах обследованных больных однонаправленно, но изменения более выражены в группе лиц с КДРС.

Мы провели измерение и оценку содержания компонентов комплемента в цереброспинальной жидкости у пациентов с КИС и КДРС. Концентрация неактивированных факторов комплемента в ЦСЖ оказалась на несколько порядков ниже, чем в плазме крови. Достоверных различий по концентрации неактивированных факторов комплемента в ЦСЖ между показателями больных с КИС и КДРС нами не выявлено. Концентрация анафилатоксинов С3а и С5а у пациентов с КИС и КДРС в ЦСЖ достоверно не различались, но были близки к их показателям в периферической крови. Содержание белков комплемента и иммуноглобулина G в плазме и цереброспинальной жидкости косвенно

характеризуют проницаемость гематоэнцефалического барьера. Так, статистически значимо более высокие концентрации (в 1,5-2) раза этих крупных белков зарегистрированы у пациентов с КДРС, по сравнению с больными КИС.

Полученные нами данные при исследовании цитокинового статуса свидетельствуют, что в группах обследуемых пациентов по сравнению со здоровыми лицами достоверно изменялись только концентрации IL-4 и IL-8. В тоже время для других шести исследованных цитокинов отмечался очень высокий разброс показателей в группе здоровых лиц, что не позволило выявить достоверных различий. Интересно, что больные КИС и КДРС достоверно различались по концентрации регуляторного противовоспалительного цитокина IL-10, уровень которого был близок к показателям здоровых лиц у пациентов с КИС, но достоверно снижен у больных КДРС.

Проведен анализ корреляционных связей концентраций цитокинов и компонентов/ фрагментов комплемента в плазме крови больных КИС и КДРС. Данные свидетельствуют о наличии достоверных (сильных и умеренных) корреляционных связей у пациентов с КИС: негативной между IL-4 и C3a и позитивной между IL-4 и фактором Н. Аналогичные корреляции для IL-4, C3a и C1-*ing* определены и для больных КДРС. У больных КДРС выявлены также дополнительные позитивные корреляции между концентрациями фактора Н и C5 в плазме крови с уровнем интерферона альфа.

Таким образом, ранняя диагностика рассеянного склероза осуществляется благодаря использованию комплексного обследования с применением клинических, нейровизуализационных (МРТ) и лабораторных (олигоклональный иммуноглобулин и СЛЦ в цереброспинальной жидкости, ИФА с определением антигенами HSV I/II, EBV, CMV, HHV6 и др. в крови) методов, позволяющих выявить диссеминацию демиелинизирующего процесса во времени, пространстве, либо оценить прогноз прогрессирования заболевания, и, как следствие, осуществить правильный выбор стратегии и тактики дальнейшего медикаментозного лечения.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина дебюта рассеянного склероза разнообразна: при клинически изолированном синдроме преобладала общемозговая симптоматика (головная боль), при клинически достоверном рассеянном склерозе – очаговая симптоматика (расстройства чувствительности, симптомы поражения мозжечковой и пирамидной систем). Клинические проявления дебюта рассеянного склероза и их манифестация соответствовали реактивации вируса Эпштейна-Барр у 98,6% исследованных пациентов ($p=0,038$). В 97,3% случаев определялась микстгерпесвирусная инфекция.
2. Выявленные особенности активации системы комплемента и дисбаланс в цитокиновом статусе (C3a, C5a, C4, C5, C1-инг, фактор Н ($p < 0,05$) и цитокинов IL-4 ($p=0,04$), IL-8 ($p=0,005$), IL-10 ($p=0,03$), у больных клинически изолированным синдромом свидетельствовали о выраженности и прогрессировании воспалительно-дегенеративных процессов на ранних стадиях демиелинизирующего процесса.
3. По результатам магнитно-резонансной томографии достоверная разница в объеме поражения головного мозга (практически в два раза) отмечалась между первой и второй атаками рассеянного склероза в наиболее специфичных зонах поражения (мозолистое тело ($p < 0,001$), таламус ($p < 0,05$), мозжечок ($p < 0,001$) и т.д.). Выявленные морфологические особенности МРТ-картины (размер очагов, их количество и локализация) в дебюте демиелинизирующего процесса указывают на то, что радиологически изолированный синдром, монофокальный и мультифокальный клинически изолированный синдромы являются последовательными стадиями единого процесса демиелинизации, а не равнозначными вариантами дебюта.
4. Полученные результаты комплексного клинко-иммунологического, вирусологического и нейровизуализационного исследований позволили установить, что реактивация герпетической инфекции, выраженная активация системы комплемента, цитокиновый дисбаланс у больных в дебюте демиелинизирующего по-

ражения нервной системы обуславливают необходимость включения в существующий диагностический алгоритм этих дополнительных методов диагностики, существенным образом способных повлиять на диагноз и терапию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В дебюте РС следует обязательно проводить исследование ЦСЖ и сыворотки крови на наличие олигоклонального иммуноглобулина G (с оценкой типа синтеза) и антигенов вирусов семейства Herpesviridae, в особенности вируса Эпштейна-Барр, для обоснования адекватной противовирусной и иммуотропной терапии.
2. Проведение исследования системы комплемента и цитокинов ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 может быть использовано для планирования противовоспалительной и нейропротективной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика рассеянного склероза осуществляется благодаря использованию комплексного обследования с применением клинических, нейровизуализационных (МРТ) и лабораторных (олигоклональный иммуноглобулин и СЛЦ в цереброспинальной жидкости, ИФА с определением антигенами HSV I/II, EBV, CMV, HHV6 и др. в крови) методов, позволяющих выявить диссеминацию демиелинизирующего процесса во времени, пространстве, либо оценить прогноз прогрессирования заболевания, и, как следствие, осуществить правильный выбор стратегии и тактики дальнейшего медикаментозного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Акимов, С.Б. Клинико-иммунологическая диагностика и иммунокоррекция при рассеянном склерозе // Автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 и 14.00.36 / Акимов Станислав Борисович. – СПб., 2003. – 20 с.
2. Белова, А.Н. Радиологически изолированный синдром и рассеянный склероз / А.Н. Белова, И.В. Шаленков, Д.Н. Шакурова // Практическая медицина. Неврология. Рассеянный склероз. – Казань, 2013. – С. 126-129.
3. Бисага, Г.Н. Рассеянный склероз: диагностика и патогенетическая терапия // Автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.01.11 / Бисага Геннадий Николаевич. – СПб., 2004. – 48 с.
4. Бойко, А. Н. Внешние и наследственные факторы риска и их роль в этиологии, иммунопатогенезе и клинике рассеянного склероза: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.01.11 / Бойко Алексей Николаевич. – М., 1997. – 51 с.
5. Бойко, А.Н. Рассеянный склероз: молекулярные и клеточные механизмы / А.Н.Бойко, О.О.Фаворова // Журн. Молекулярная биология. 1995. N 29. Вып. 4. – С. 727-749.
6. Бойко, А.Н. Связь риска развития рассеянного склероза с сочетанием аллелей генов основного белка миелина и генов главного комплекса гистосовместимости / Бойко А.Н., Фаворова О.О., Ферранте П, и соавт. // Вопросы диагностики и лечения демиелинизирующих заболеваний нервной системы. – М.: Ступино, 1999. – С. 104-106.
7. Бойко, А.Н. Достижения в изучении проблем рассеянного склероза (обзор) / А.Н. Бойко, Е.И. Гусев // Доктор. Ру. Неврология, психиатрия. 2012. Т.73. № 5. – С. 9-15.
8. Бурнусус, Н.И. Нейротрансмиттеры в патогенезе рассеянного склероза / Н.И. Бурнусус, С.М. Карпов, П.П. Шевченко // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2012. № 1. – С. 20-21.
9. Голик, В.А. Современное состояние организации медицинской и социальной помощи пациентам с рассеянным склерозом в мире / В.А. Голик // Укр. неврол. Журн. 2009. № 2 – С. 4-10.

10. Гусев, Е.Н. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения / Е.Н.Гусев, А.Н. Бойко // М.: Губернская медицина, 2001. – С. 10-11.
11. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз / Е.И. Гусев, Т.Д. Демина, А.Н. Бойко. – М., 1997. – 463с.
12. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е.Н.Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. – М.: Миклош, 2004. –540 с.
13. Гусев, Е.И. Факторы генетической предрасположенности к рассеянному склерозу (по данным генотипирования больных русской этнической группы) / Е.Н.Гусев, М.А. Судомоина, А.Н. Бойко и соавт. // Журнал неврологии и психиатрии. 1997. N.5. – С.39-46.
14. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз / Е.И. Гусев, И.А.Завалишина, А.Н. Бойко. – М.: Реал Тайм. 2011. – 528 с.
15. Демина, Т.Д. Цитокины в иммунопатогенезе рассеянного склероза / Т.Д. Демина, Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, Б.В. Пинегин // Журнал неврологии и психиатрии. 1997. N.5. – С.68-73.
16. Джапаралиева, Н.Т. Клинико-морфометрическая характеристика и показатели качества жизни больных рассеянным склерозом на фоне терапии препаратами, изменяющими течение заболевания: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Джапаралиева Нуржан Тынчтыкбековна. – Рязань., 2015. – 23 с.
17. Железникова, Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. / Г.Ф. Железникова // Цитокины и воспаление. 2009. Т. 8, №1. – С. 10-17.
18. Железникова, Г.Ф. Цитокины и герпесвирусы при рассеянном склерозе у детей/ Г.Ф. Железникова и соавт. // Цитокины и воспаление. 2015. Т.5, №4. – С. 349-358.
19. Завалишин, И. А. Современные аспекты этиологии и патогенеза рассеянного склероза / И. А. Завалишин, М. Н. Захарова // 1 Нац. конф. с между-нар. участием «Нейроинфекции». – М., 2008. – С. 41-44.
20. Завалишин, И.А. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики / И.А.Завалишин, В.И.Головкин и соавт. – М.: МИА. 2000. – 639 с.

21. Завалишин, И.А. Клинико-иммунологические сопоставления при рассеянном склерозе / И.А. Завалишин, О.А. Хондкариан, О.М. Невская, А.И. Пивовварова // Журнал неврологии и психиатрии. 1984. N.2. – С.164-167.
22. Завалишин, И.А. Патогенез и лечение рассеянного склероза (состояние проблемы на 2000 г.) / И.А. Завалишин, Т.Д. Жученко, А.В. Переседова // Вестник Российской академии медицинских наук. 2001. № 7 – С. 18-22.
23. Захаров, А.В. Клиника, диагностика, течение клинически изолированного синдрома // Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11/ Захаров Александр Владимирович. – Саратов. 2011. – 21 с.
24. Захарова, М.Н. Боковой амиотрофический склероз и окислительный стресс // Автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.01.11 / Захарова Мария Николаевна. – М., 2001. – 47с.
25. Ильвес, А.Г. Атрофические и метаболические изменения в головном мозге и их связь с неврологическими нарушениями при рассеянном склерозе // Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11/ Ильвес Александр Геннадьевич. – СПб., 2008. – 20 с.
26. Калашникова, А.А. Изменение показателей иммунной системы больных рассеянным склерозом в зависимости от активности заболевания / А.А. Калашникова и соавт. // Нейроиммунология: материалы XIV Всерос. конф. СПб., 2005. – С. 115.
27. Калашникова, А.А. Изменения параметров иммунитета у больных рассеянным склерозом в зависимости от вариантов течения и активности заболевания / А.А. Калашникова. – СПб., 2002. – 108с.
28. Карнаух, В.Н. Клинически изолированный синдром при рассеянном склерозе. Дифференциальная диагностика, тактика ведения. Методические рекомендации / В.Н. Карнаух, И.А.Барабаш. – Благовещенск, 2011. – 20 с.
29. Карпов, С.М. Аутоантитела к основному белку миелина и их роль при демиелинизирующих процессах / С.М. Карпов и соавт. // Клинич. неврология. 2013. № 3. – С. 16-19.

30. Макаров, Н.С. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза и других воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы / Н.С. Макаров // Неврологический журнал. 2015. Т. 20. N. 6. – С. 4–9.
31. Новая эра в изучении рассеянного склероза. Взгляды на терапевтические подходы. Нидерланды. Перевод и издание на русском языке. ЗАО «Издательский дом «СвитГрупп-Пресс», 2012.
32. Оганезов, И.К. Продукция интерлейкина-1 и интерлейкина-6 при рассеянном склерозе / И.К. Оганезов, А.Н. Бойко, Т.Л. Демина с соавт. // Иммунология. 1992. N.4. – С.58-61.
33. Пажигова, З.Б. Распространенность рассеянного склероза в мире (обзорная статья) / З.Б. Пажигова, С.М. Карпов, П.П. Шевченко, Н.И. Бурнусус // Международный журнал экспериментального образования. 2014. №1 – С. 78-83.
34. Пономарев, В. В. Аутоиммунные заболевания в неврологии / В. В. Пономарев. - Минск: Беларус. навука, 2010. – 259 с.
35. Прахова, Л.Н. Структурные и функциональные изменения головного мозга при рассеянном склерозе (механизмы развития, роль и методы оценки с использованием современных методов нейровизуализации) / Л.Н. Прахова, А.Г. Ильвес // Неврологический журнал. 2009. № 6. – С. 19–23.
36. Ройт, А. Основные цитокины. Ройт А., Дж.Бростофф., Д.Мейл. // Иммунология. – М.: "Мир", 2000. – 554 с.
37. Скрипченко, Н.В. Клинико-лабораторная дифференциальная диагностика энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Скрипченко Е.Ю., Суровцева А.В., Мурина Е.А., Железникова Г.Ф., Алексеева Л.А. // Педиатрия. 2017. N 4. – С.34-42.
38. Столяров, И.Д. Рассеянный склероз: новое в диагностике и лечении / И.Д. Столяров, М.В. Вотинцева // Материалы 26-го конгресса Европейского комитета по лечению и исследованию РС. Нейроиммунология. 2010. № 8. – С. 64–66.
39. Столяров, И.Д. Рассеянный склероз (практическое руководство) / Столяров И.Д., Осетров Б.А. – СПб.: ЭЛБИ-СПБ, 2002. – 175с.

40. Столяров, И.Д. Рассеянный склероз: диагностика, лечение, специалисты / И.Д.Столяров, А.Н.Бойко. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – 320с.
41. Сычева, Т.В. Первая атака демиелинизирующего процесса (клинически изолированный синдром) в популяции Ростовской области // Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11/ Сычева Татьяна Васильевна. – Москва, 2014 – 21с.
42. Томпсон, А.Дж. 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.
43. 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. – 56с.
44. Хабиров, Ф.А. Клиническая картина, диагностика и лечение рассеянного склероза: руководство для врачей / Ф.А. Хабиров, А.Н. Бойко и соавт. – Казань: Медицина, 2010. – 88 с.
45. Хаитов, Р.М. Регуляция иммунных процессов в ЦНС / Р.Н. Хаитов // В кн: Физиология иммунной системы. – М.: ВИНТИ РАН, 2001. – С.174-177.
46. Хондкариан, О.А., Завалишин И.А., Невская О.М. Рассеянный склероз // О.А. Хондкариан, Завалишин, О.М. Невская. – М.: Медицина, 1987. –256с.
47. Шмидт, Т. Е. Рассеянный склероз // Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно - М.: Медицина, 2003. – 160 с.
48. Шмидт, Т.Е. Нейродегенерация при рассеянном склерозе и нейропротективное действие глатирамера ацетата (обзор литературы) / Т. Е. Шмидт // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2012. Т.112. №9. – С. 74-79.
49. Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз. Воспаление. Дегенерация. 2-е изд./ Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. – М., 2010. – 267с.
50. Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 4-е изд. / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 272 с.
51. Щуров, Д.В. Взаимодействие гидролизующих аутоантител с

- низкомолекулярными субстратами // Д.В. Щуров, О.И. Макаревич, О.А.Лопаева, В.Н. Бунева, Г.А. Невинский, А.Г. Габибов/ Докл. РАН, 1994. Т.337. – С.407-410.
52. Ярилин, А.А. Основы иммунологии // А.А. Ярилин. – М. Медицина, 1999. – 607с.
53. Ярилин, А.А. Иммунология. Учебник. // А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2010. – 752с.
54. Abarrategui-Garrido C. Mutations in proteins of the alternative pathway of complement and the pathogenesis of atypical hemolytic uremic syndrome / C. Abarrategui-Garrido, M. Melgosa, A. Pena-Carrion et al. // Am J Kidney Dis. – 2008. – Vol. 52. - P. 171–180.
55. Adams J.M. Multiple sclerosis: scars of childhood, new horizons and hope / J.M. Adams // Springfield: Ch.C.Thomas Publ. - 1997. - Vol.3. - P. 80.
56. A'Hay Kathleen Leukotropic herpesviruses in multiple sclerosis / Kathleen A Hay' and Richard B Tenser // Multiple Sclerosis. – 2000. – Vol. 6. - P. 66-68.
57. Ahlgren, C. High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden / C. Ahlgren, A. Oden, J. Lycke // Mult. Scler. —2011. — Vol. 17. — P. 901-908.
58. Ascherio A. Epstein–Barr Virus Infection and Multiple Sclerosis: A Review / A. Ascherio, K. L. Munger. // J Neuroimmune Pharmacol. – 2010. – Vol. 5. - P. 271–277.
59. Ascherio A. Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis Epidemiology / A. Ascherio, M. Munch // Epidemiology. – 2000. – Vol. 11, № 2. – P. 220–224.
60. Kutzelnigg A. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis / A. Kutzelnigg, F. Claudia, C. Stadelmann, et al. // Brain. – 2005. – Vol. 128. - P. 2705–2712.
61. Alotaibi S. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis / S. Alotaibi, J. Kennedy, R. Tellier, et al. // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 1875–1879.
62. Foziah A. Radiologically isolated syndrome: watchful waiting vs. active treatment / A. Foziah, H. Alnajashib, M. Freedman // Expert review of neurotherapeutics. – 2017. - Vol. 17, № 5. – P. 441–447

63. Arnason B.G. Mechanisms of action of interferon-beta in multiple sclerosis / B.G.Arnason, A.Dayal, Z.X. Qu et al. // Springer. Semin. Immunopathol. - 1996. - Vol.18, № 1. — P. 125-148.
64. Ascherio A. Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study / A. Ascherio, K.L. Munger, E.T. Lennette, et al. // JAMA. – 2001. – Vol. 286. – P. 3083–3088.
65. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis / A. Ascherio // Expert review of neurotherapeutics. – 2013. – Vol. 13. – P. 3-9.
66. Ascherio A. Environmental Risk Factors for Multiple Sclerosis. Part I: The Role of Infection / A. Ascherio, L. Kassandra, L. Munger // Ann Neurol. – 2007. – Vol. 61. – P. 288 –299.
67. Azevedo C.J. Early CNS neurodegeneration in radiologically isolated syndrome / C.J. Azevedo, E. Overton, S. Khadka et al. // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. – 2015. – Vol. 2, № 3. – e. 102.
68. Banwell B. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: A prospective national cohort study /B. Banwell, A. Bar-Or, D.L. Arnold, et al. // Lancet Neurol. – 2011. – Vol. 10. – P. 436–445.
69. Barron K.D. The microglial cells. A historical review / K.D. Barron // J. Neurol. Sci. - 1995. - Vol.134. - P. 57-68.
70. Bashir K. Clinical and laboratory features of primary progressive and secondary progressive MS / K. Bashir, J.N. Whitaker //Neurology. - 1999. - Vol.53. - P. 765-771.
71. Beecham A.H. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis / A.H. Beecham, N.A. Patsopoulos, D.K. Xifara, et al// Nature genetics. – 2013. – Vol. 45. – P. 1353-1360.
72. Bernard C. C. Multiple sclerosis: an autoimmune disease of multifactorial etiology / C. C. Bernard, R.N. Kelerode // Curr. Opin. Immunol. - 1992. - Vol. 4. - P.

760-765.

73. Bielekova B. Development of biomarkers in multiple sclerosis / B. Bielekova, R. Martin // *Brain*. - 2004. – Vol. 127. – P. 1463–1478.

74. Bitsch A. Tumour necrosis factor α mRNA expression in early multiple sclerosis lesions: correlation with demyelinating activity and oligodendrocyte pathology / A. Bitsch, T. Kuhlmann, C. Da Costa et al. // *Glia*. – 2000. – Vol. 29. – P. 366–375.

75. Bø L. Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration / L. Bø, C. Vedeler, H. Nyland et al. // *Mult Scler*. – 2003. – Vol. 9. – P. 323-331.

76. Bø L. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients / L. Bø, C. Vedeler, H. Nyland et al. // *J Neuropathol Exp Neurol*. – 2003. – Vol. 62. – P. 723-732.

77. Bradl M. Progressive multiple sclerosis / M. Bradl, H. Lassmann // *Semin Immunopathol*. – 2009. – Vol. 31. – P. 455–465.

78. Breij E.C. Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis / E.C. Breij, B.P. Brink, R. Veerhuis et al. // *Ann. Neurol*. - 2008. – Vol. 63. - P.16–25.

79. Buljevac D. Epstein-Barr virus and disease activity in multiple sclerosis / D. Buljevac, G. J. J van Doornum, H. Z. Flach et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2005. – Vol. 76. – P. 1377–1381.

80. Burgoon M. P. B cells in multiple sclerosis / M.P. Burgoon, D.H. Gilden, G.P. Owens // *Frontiers in Bioscience*. - 2004. - Vol.9. - P.786-796.

81. Burks J.S.J. Multiple sclerosis: diagnosis, medical management, and rehabilitation / J.S.J. Burks, P. Kenneth. - New York, Demos Medical Publishing, Inc., 2000. - 598 pp.

82. Castellazzi M. Epstein–Barr virus-specific antibody response in cerebrospinal fluid and serum of patients with multiple sclerosis / M. Castellazzi, C. Tamborino, A.

Cani et al. // *Multiple Sclerosis*. – 2010 – Vol. 16, № 7. – P. 883–887

83. Cepok S. Identification of Epstein-Barr virus proteins as putative targets of the immune response in multiple sclerosis / S. Cepok, D. Zhou, R. Srivastava, et al. // *J Clin Invest*. – 2005. - Vol. 115. - P. 1352-1360.

84. Challoner P.B. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis / P.B. Challoner, K.T. Smith, J.D. Parker, et al. // *Proc Natl Acad Sci*. – 1995. – Vol. 92. – P. 7440-7444.

85. Chard D.T. Progressive grey matter atrophy in clinically early relapsing/remitting multiple sclerosis / D.T. Chard, C.M. Griffin, W. Rashid et al. // *Multiple Sclerosis*. – 2004. – Vol. 10. – P. 387-391.

86. Cheng J. Cytomegalovirus infection causes an increase of arterial blood pressure / J. Cheng, Q. Ke, Z. Jin et al. // *PLoS Pathog*. – 2009. – Vol. 5, e1000427.

87. Chien Y.C. Serologic markers of Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men / Y.C. Chien, J.Y. Chen, M.Y. Liu et al. // *N Engl J Med*. – 2001. - Vol. 345. – P. 1877-1882.

88. Christensen T. Human herpesviruses in MS / T. Christensen // *Int. MS J*. – 2007. – Vol. 14, №2. –P. 41–47.

89. Clanet, M. Jean-Martin Charcot. 1825 to 1893 / M.Clanet // *International MS journal / MS Forum*. — 2008. – Vol. 15. — P. 59-61.

90. Clark D. Human herpesvirus type 6 and multiple sclerosis / D. Clark // *Herpes*. – 2004, №11 Suppl 2. – P. 112A–9A.

91. Coates A.R.M. HHV-6 and multiples clerosis / A.R.M. Coates, J. Bell // *Nature Med*. – 1998. – Vol. 4. – P. 537-538

92. Coles A.J. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis. Evidence from monoclonal antibody therapy / A.J. Coles, A. Cox, E. Le Page et al. // *J Neurol*. – 2006. – Vol. 253. – P. 98–108.

93. Coles A.J. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying

the clinical course of multiple sclerosis / A.J. Coles, M.G. Wing, P. Molyneux et al. // *Ann Neurol.* – 1999. – Vol. 46. – P. 296–304.

94. Compston A. Multiple sclerosis / A. Compston, A. Coles // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1221-1231.

95. Correale J. Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein–Barr virus infection / J. Correale, M. I. Gaitán // *Acta Neurol Scand.* – 2015. – Vol. 132. – P. 46-55.

96. Dalton C. Brain lesion location and clinical status status 20 years after a diagnosis of clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis / C. Dalton, B. Bodini, R. Samson et al. // *Mult. Scler.* - 2011. - Vol. 30. - P. 38–41.

97. Davies G.R. Increasing normal-appearing grey and white matter magnetisation transfer ratio abnormality in early relapsing-remitting multiple sclerosis / G.R. Davies, D.R. Altmann, A. Hadjiprocopis et al. // *J Neurol.* – 2005. – Vol. 252, № 9. – P. 1037-1044.

98. De Jager P. L. Gene expression profiling in MS: what is the clinical relevance? / P.L. De Jager, D.A. Hafler // *Lancet Neurol.* - 2004. - Vol. 3, № 5. - P.269.

99. De Jager P.L. Integration of genetic risk factors into a clinical algorithm for multiple sclerosis susceptibility: a weighted genetic risk score / P.L. De Jager, L.B. Chibnik, J. Cui et al. // *Lancet Neurology.* – 2009. – Vol. 8. – P. 1111–1119.

100. De Rosa V. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation / V. De Rosa, C. Procaccin, G. Cali et al. // *Immunity.* – 2007. – Vol. 26. – P. 241–255.

101. De Stefano N. Imaging brain damage in first-degree relatives of sporadic and familial multiple sclerosis / N. De Stefano, E. Cocco, M. Lai et al. // *Ann Neurol.* – 2006. – Vol. 59. – P. 634–639.

102. Deczkowska A. Type I/II Interferon Balance in the Regulation of Brain Physiology and Pathology / A. Deczkowska, K. Baruch, M. Schwartz // *Trends Immunol.* – 2016. – Vol. 37, № 3. – P. 181-192.

103. DeLorenze G.N. Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis Evidence of Association From a Prospective Study With Long-term Follow-up / G.N. DeLorenze, L. Cassandra, MSc. Munger et al. // *Arch Neurol.* – 2006. – Vol. 63. – P. 839-844.
104. Dhib-Jalbut S. Pathogenesis of myelin/oligodendrocyte damage in multiple sclerosis / S. Dhib-Jalbut // *Neurology.* – 2007. - Vol. 68, № 3. – P. 13–21.
105. Di Pauli F. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis / F. Di Pauli, M. Reindl, R. Ehling et al. // *Mult Scler.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1026–1030.
106. Dreyfus D.H. Epstein-Barr virus infection of T-cells: implications of altered T – lymphocyte activation, repertoire development and autoimmunity / D.H. Dreyfus, C.A. Kelleher, J.F. Jones et al. // *Immunol Rev.* – 1996. – Vol. 152. – P. 89-110.
107. Dumitrascu O.M. A comparative study of experimental mouse models of central nervous system demyelination / O.M. Dumitrascu, K.R. Mott, H. Ghiasi // *Gene Ther.* – 2014. – Vol. 21. – P. 599–608.
108. Dutta R. Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis / R. Dutta, B.D. Trapp // *Prog Neurobiol.* - 2011. - Vol.93, № 1. – P.1–12.
109. Fabry A. Nervous tissue as an immune compartment: the dialect of immune responses in CNS / A. Fabry, C.S. Raine, M.N. Hart // *Immunol. Today.* – 1994. Vol. 15, № 5. – P. 218-221.
110. Fang C.J. Advances in understanding of pathogenesis of aHUS and HELLP / C.J. Fang, A. Richards, M.K. Liszewski et al. // *Br J Haematol.* – 2008. – Vol. 143. – P. 336–348.
111. 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. – Vol. 73. – P. 32–38.
112. Ferraro D. Cerebrospinal fluid oligoclonal IgM bands predict early conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome / D.

- Ferraro, A.M. Simone, R. Bedin et al. // *J. Neuroimmunol* – 2013. – Vol. 257. – P. 76–81.
113. Filippi Ed.M. *Neurodegeneration in Multiple Sclerosis* / Ed.M. Filippi, M. Rovaris, C. Comi. - London: Springer, 2008. - 236 p.
114. Filippi M. Imaging biomarkers in multiple sclerosis / M. Filippi, F. Agosta // *J Magn Reson Imaging*. – 2010. – Vol. 31. – P. 770–788.
115. Flachenecker P. Epidemiology of neuroimmunological diseases / Flachenecker P. // *J Neurol*. — 2006. — Vol. 253, № 5. — P. 2–8.
116. Fleming J.O. Multiple sclerosis and the hygiene hypothesis / J.O. Fleming, T.D. Cook // *Neurology*. – 2006. – Vol. 67, № 11. – P. 2085-2086
117. Flint J. The endophenotype concept in psychiatric genetics / J. Flint, M.R. Munafo // *Psychol Med*. – 2007. – Vol. 37. – P. 163–180.
118. Floyd E. Development and Use of Biomarkers in Oncology Drug Development / E. Floyd, T.M. McShane // *Toxicol Pathol*. – 2004. – Vol. 32, № 1. – P. 106–115.
119. Fotheringham J. Human Herpesvirus 6 and Multiple Sclerosis: Potential Mechanisms for Virus-induced Disease / J. Fotheringham, S. Jacobson // *HERPES*. – 2005. – Vol. 12, №1. – P. 4-9.
120. Fox R.J. Multiple sclerosis: disease markers accelerate progress / R.J. Fox, R.A. Rudick // *Lancet Neurol*. – 2004. – Vol.3. – P. 10.
121. Friese M.A. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis / M.A. Friese, B. Schattling, L. Fugger // *Nat Rev Neurol*. – 2014. – Vol.10, № 4. – P.225–238.
122. Frischer J.M. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains / J.M. Frischer, S. Bramow, A. Dal-Bianco et al. // *Brain*. – 2009. – Vol. 132. – P. 1175–1189.
123. Frohman E.M. Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis / E.M. Frohman, M.K. Racke, C.S. Raine // *The New England Journal of Medicine*. – 2006. –

Vol.354, № 9. – P. 942–955.

124. Gabelić T. Differences in oligoclonal bands and visual evoked potentials in patients with radiologically and clinically isolated syndrome / T. Gabelić, M. Radmilović, V. Posavec et al. // *Acta Neurol. Belg.* – 2013. – Vol. 113, № 1. – P. 13–17

125. Gasque P. Complement components of the innate immune system in health and disease in the CNS / P. Gasque, Y.D. Dean, E.P. McGreal et al. // *Immunopharmacology.* – 2000. – Vol. 49. – P. 171–186.

126. Giorgio A. Cortical lesions in radiologically isolated syndrome / A. Giorgio, M.L. Stromillo, Rossi F. et al. // *Neurology.* – 2011. – Vol. 77, №21. – P. 1896–1899.

127. Glabinski A. Tumor necrosis factor alpha but not lymphotoxin is overproduced by blood mononuclear cells in multiple sclerosis / A. Glabinski, M. Mirecka, L. Pokoca // *Asta Neurol. Scand.* – 1995. – Vol. 91, №4. – P.276- 279.

128. Goodin D.S. The causal cascade to multiple sclerosis: a model for MS pathogenesis / D.S. Goodin // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4, № 2. – e. 4565

129. Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system / J. Goverman // *Nat Rev Immunol.* - 2009. – Vol. 9. – P. 393–407.

130. Graber J.J. Cytokine changes during interferon-beta therapy in multiple sclerosis: correlations with interferon dose and MRI response / J.J. Graber, D. Ford, M. Zhan et al. // *J Neuroimmunol.* – 2007. – Vol. 185. – P. 168–174.

131. Graber J.J. Overlapping and distinct mechanisms of action of multiple sclerosis therapies / J.J. Graber, C.A. McGraw, D. Kimbrough et al. // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2010. – Vol. 112. – P. 583–591.

132. Granieri E. Part III. Selected reviews Common childhood and adolescent infections and multiple sclerosis / E. Granieri, I. Casetta // *Neurology.* – 1997. – Vol. 49. – P. 42-54.

133. Granieri E. Multiple sclerosis: infections hypothesis / E. Granieri, I. Casetta, M.R. Tola et al. // *Neurol Sci.* – 2001. – Vol. 22. – P. 179–185

134. Greenberg S.L. Elevated levels of soluble interleukin-2 receptors in multiple sclerosis / S.L. Greenberg, L. Marcon, B.J. Hurwitz et al. // *New. Eng. J.Med.* – 1988. – Vol. 319. – P. 1019-1020.
135. Gregory S.G. Interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis / S.G. Gregory, S. Schmidt, P. Seth et al. // *Nat Genet.* – 2007. – Vol. 39. – P. 1083–1091.
136. Haahr S. Increased risk of multiple sclerosis after late Epstein-Barr virus infection / S. Haahr, Nn. Koch-Henrikse, An. Moeller-Larse, L.S. Eriksen et al. // *Acta Neurol Scand.* – 1997. – Vol. 169. – P. 70-75
137. Hafler D.A. Multiple sclerosis / D.A. Hafler // *J. Clin Invest.* – 2004. – Vol.113, №6. – P. 788–794.
138. Hafler D.A. Immunological mechanisms and therapy in multiple sclerosis / D.A. Hafler, H.I. Weiner // *Immuunol Rev.* – 1995. – Vol. 144. – P. 75-77.
139. Hafler D.A. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study / D.A. Hafler, A. Compston, S. Sawcer et al. // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 851–862.
140. Handel A.E. An Updated Meta-Analysis of Risk of Multiple Sclerosis following Infectious Mononucleosis / A.E. Handel, A.J. Williamson, G. Disanto et al. // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol. 5, №9. - e12496.
141. Handel A.E. Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis / A.E. Handel, G. Giovannoni, G.C. Ebers et al. // *Nat Rev Neurol.* — 2010, №6. —P. 156–166.
142. Hasler G. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders / G. Hasler, W.C. Drevets, T.D. Gould, I.I. Gottesman et al. // *Biol Psychiatry.* – 2006. – Vol. 60. – P. 93–105.
143. Hedström A.K. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women / A.K. Hedström, T. Olsson, L.

Alfredsson // *Mult. Scler.* – 2012. – Vol. 18, №9. – P. 1334–1336 .

144. Herman A. Superantigens- mechanism of T-cell stimulation and role in immune responses / A. Herman, J.W. Kappler, P. Marrack et al. // *Ann rev Immunol.* – 1991. – Vol. 9. – P. 745-758.

145. Hernan M.A. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis / M.A. Hernan, S.S. Jick, G. Logroscino et al. // *Brain.* – 2005. – Vol. 128. – P. 1461–1465.

146. Herndon R.M. Herpesviruses in Multiple Sclerosis / R.M. Herndon // *Archives of neurology.* - 1996. – Vol.53. – P. 123-124.

147. Hillert J. Cytokine network analysis in multiple sclerosis. *Journal of neurological sciences* / J. Hillert, W.-X. Huang, Y.-P. Jin // *Abstract of the XVII world congress of neurology.* London. – 2001. – Vol.187. – P. 269.

148. Hochmeister S. Dysferlin is a new marker for leaky brain blood vessels in multiple sclerosis / S. Hochmeister, R. Grundtner, J. Bauer et al. // *J Neuropathol Exp Neurol.* – 2006. – Vol. 65. – P. 855–865.

149. Hohlfeld R. Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: from pipe dreams to (therapeutic)pipelines / R. Hohlfeld, H. Wekerle // *Proc Napc Acad Sci USA.* – 2004. – Vol. 101. – P. 14599–14606.

150. Hollsberg P. Altered CD8T cell responses to selected EpsteinBarr virus immunodominant epitopes in patients with multiple sclerosis / P. Hollsberg, H.J. Hansen, S. Haahr // *Clin Exp Immunol.* - 2003. – Vol. 132. – P. 137-143.

151. Holmoy T. Cerebrospinal fluid CD4+ T cells from a multiple sclerosis patient cross-recognize Epstein-Barr virus and myelin basic protein / T. Holmoy, E.O. Kvale, F. Vartdal // *J Neurovirol.* – 2004. – Vol. 10. – P. 278–283.

152. Holmoy T. Cerebrospinal fluid T cells from multiple sclerosis patients recognize autologous Epstein-Barr virus-transformed B cells / T. Holmoy, F. Vartdal // *J Neurovirol.* – 2004. – Vol. 10. – P. 52–56.

153. Horakova D. Environmental Factors Associated with Disease Progression after

the First Demyelinating Event: Results from the Multi-Center SET Study / D. Horakova, R. Zivadinov, B. Weinstock-Guttman et al. // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, №1. – P. e53996.

154. Huang W.X. Cytokine analysis in multiple sclerosis by competitive RT—PCR: a decreased expression of IL-10 and an increased expression of TNF- α in chronic progression / W.X. Huang, P. Huang, H. Link et al. // Mult. Scler. – 1999. – Vol. 5. – P. 342–348.

155. Huang Y.M. Dendritic cells derived from patients with multiple sclerosis show high CD 1 a and low CD 86 expression / Y.M. Huang, M. Koimenholen, Y.P. Jin et al. // Mult. Sclerosis. – 2001. – Vol. 7, № 2. – P. 95-99.

156. Imamura K. Cytokine production by peripheral blood monocytes/macrophages in multiple sclerosis patients / K. Imamura, A.A. Suzumura, F. Hauashi et al. // Asta Neurol. Scand. – 1993. – Vol. 87. – P. 281-285.

157. Inglese M. Best Practices in the Diagnosis of Clinically Isolated Syndrome and Clinically Definite MS. Faculty and Disclosures. CME/CE Released: 10/01/2013 ; Valid for credit through 10/01/2014.

158. Ingram G. Complement in multiple sclerosis: its role in disease and potential as a biomarker / G. Ingram, S. Hakobyan, N. P. Robertson et al. // Clinical and Experimental Immunology. – 2008. – Vol. 155. – P. 128–139.

159. International Multiple Sclerosis Genetic Consortium. Refining genetic associations in multiple sclerosis / Lancet Neurol. – 2008. – Vol. 7. – P. 567–569.

160. Jafari N. Callosal lesion predicts future attacks after clinically isolated syndrome / N. Jafari, K.L. Kreft, H.Z. Flach et al. // Neurology. – 2009. – Vol. 73, № 22. – P. 1837-1841.

161. Jans H. Immune complexes and the complement factors C4 and C3 in cerebrospinal fluid and serum from patients with chronic progressive multiple sclerosis / H. Jans, A. Heltberg, I. Zeeberg et al. // Acta Neurol Scand. – 1984. – Vol. 69. – P. 34–38.

162. Graber J. J. Biomarkers of disease activity in multiple sclerosis / J.J. Graber, S. Dhib-Jalbut // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2010. – Vol. 305. – P. 1–10.
163. Jongen P.J. Cerebrospinal fluid C3 and C4 indexes in immunological disorders of the central nervous system / P.J. Jongen, W.H. Doesburg, J.L. Ibrahim-Stappers et al. // *Acta Neurol Scand*. – 2000. – Vol. 101. – P. 116–121.
164. Juto P. An altered immune response to Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a prospective study / P. Juto, G. Wadell // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62. – P. 2277–2282.
165. Kabat E.A. An Electrophoretic Study of the Protein Components in Cerebrospinal Fluid and Their Relationship to the Serum Proteins / E.A. Kabat, D.H. Moore, H. Landow // *The Journal of clinical investigation*. — 1942. — Vol. 21. — P. 571-577.
166. Kakalacheva K. Viral triggers of multiple sclerosis / K. Kakalacheva, C. Munz, J.D. Lunemann // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2011. – Vol. 1812. – P. 132–140.
167. Kallaur A.P. Cytokine Profile in Patients with Progressive Multiple Sclerosis and Its Association with Disease Progression and Disability / A.P. Kallaur, S.R. Oliveira, A.N. Colado Simão et al. // *Mol Neurobiol*. – 2017. – Vol. 54, №4. – P. 2950-2960.
168. Kendrick M. Long term treatment of multiple sclerosis with interferon -fj may be cost-effective / M. Kendrick, K.J. Johnson // *Pharmacoeconomics*. — 2000. — Vol. 18. — P. 45-53.
169. Kesselring J. Multiple sclerosis /J. Kesselring. – Cambridge, 1997. – 214 p.
170. Kingwell E. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review / E. Kingwell, J.J. Marriott, N. Jette, et al. // *BMC neurology*. — 2013, № 13. — P. 128.
171. Koch-Henriksen, N. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology / N. Koch-Henriksen, P. S. Sørensen // *Lancet Neurol*. — 2010, № 9. — P. 520–532.
172. Krakauer M. Dynamic T-lymphocyte chemokine receptor expression induced by interferon-beta therapy in multiple sclerosis / M. Krakauer, P.S. Sorensen, M. Khademi

et al. // *Scand J Immunol.* – 2006. – Vol. 64. – P. 155–163.

173. Krumbholz M. BAFF is produced by astrocytes and up-regulated in multiple sclerosis lesions and primary central nervous system lymphoma / M. Krumbholz, D. Theil, T. Derfuss et al. // *J Exp Med.* – 2005. – Vol. 201. – P. 195–200.

174. Kuerten S. Identification of a B cell-dependent subpopulation of multiple sclerosis by measurements of brain-reactive B cells in the blood / S. Kuerten, G. Pommerschein, S.K. Barth et al. // *Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 152. – P. 20–24.

175. Kuhle J. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: a large multicentre study / J. Kuhle, G. Disanto, R. Dobson et al. // *Mult. Scler.* – 2015. – Vol. 21. P. 1013–1024.

176. Kurtzke J.F. Epidemiology of multiple sclerosis. Does this really point toward an etiology? / J.F.Kurtzke // *Neurol Sci.* — 2000. — Vol. 21. — P. 383-403.

177. Kurtzke J.F. Multiple sclerosis in time and space-geographic clues to cause / J. F. Kurtzke // *Journal of neurovirology.* — 2000. — Vol. 6 — P. 134-140.

178. Kutzelnigg A. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis / A. Kutzelnigg, C. Lucchinetti, C. Stadelmann et al. // *Brain.* – 2005. – Vol. 128. – P. 2705-2712.

179. Lang H.L. A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis / H.L. Lang, H. Jacobsen, S. Ikemizu et al. // *Nat Immunol.* – 2002. – Vol. 3. – P. 940-943.

180. Larsen P.D. Epstein-Barr nuclear antigen and viral capsid antigen antibody titers in multiple sclerosis /P.D. Larsen, L.C. Bloomer, P.F. Bray // *Neurology.* – 1985. – Vol. 35. – P. 435-438.

181. Lassmann H. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview / H. Lassmann, W. Brück, C.F. Lucchinetti // *Brain Pathol.* – 2007. – Vol. 17. – P. 210–218.

182. Lassmann H. Mechanisms of vascular and tissue damage in demyelinating diseases / H. Lassmann, B. Waksman, C.F. Brosnan // *J Neuroimmunol.* – 1991. –

Vol.32. – P. 83-85.

183. Lassmann H. Histopathology and the blood- cerebrospinal fluid barrier in multiple sclerosis / H. Lassmann, G. Suchanek, K. Ozawa // *Ann Neurol.* – 1994. – Vol. 36. – P. 42-46.

184. Lauer K. Environmental associations with the risk of multiple sclerosis: the contribution of ecological studies / K. Lauer // *Acta. Neurol. Scand.* – 1995. – Vol. 91. – P. 77-88.

185. Lebrun C. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients / C. Lebrun, C. Bensa, M. Debouverie et al. // *Arch. Neurol.* – 2009. – Vol. 66, № 7. – P. 841–846.

186. Leibowitz U. Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation / U. Leibowitz, A. Atonovsky, J.M. Medalie et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1966. – Vol. 29. – P. 60–68.

187. Lennette E.T. Disease-related differences in antibody patterns against EBV-encoded nuclear antigens EBNA 1, EBNA 2 and EBNA 6 / E.T. Lennette, L. Rymo, M. Yadav et al. // *Eur J Cancer.* – 1993. – Vol. 29A. – P. 1584-1589.

188. Leonard J.P. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against interleukin 12 / J.P. Leonard, K.E. Waldburger, S.J. Goldman // *J.Exp. Med.* – 1995. – Vol. 181. – P. 381-386.

189. Lesko L.J. Use of biomarkers and surrogate endpoints in drug development and regulatory decision making: criteria, validation, strategies / L.J. Lesko, A.J. Atkinson, Jr // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* – 2001. – Vol. 41. – P. 347–366.

190. Levin L.I. Temporal relationship between elevation of Epstein-Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis / L.I. Levin, K.L. Munger, M.V. Rubertone et al. // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293. – P. 2496 – 2500.

191. Levi-Strauss M. Primary cultures of murine astrocytes produce C3 and factor B, two components of the alternative pathway of complement activation / M. Levi-Strauss, M. Mallat // *J Immunol.* – 1987. – Vol. 139. – P. 2361–2366.
192. Libbey J.E. Role of pathogens in multiple sclerosis / J.E. Libbey, M.F. Cusick, R.S. Fujinami // *Int Rev Immunol.* – 2014. – Vol. 33, № 4. – P. 266-283.
193. Link J. Increased transforming growth factor- β , interleukin-4 and interferon- γ in multiple sclerosis / J. Link, M. Soderstrom, T. Olsson et al. // *Ann Neurol.* – 1994. – Vol. 36. – P. 379-386.
194. Lonemann J.D. Epstein–barr virus: environmental trigger of multiple sclerosis? / J.D. Lonemann, T. Kamradt, R. Martin et al. // *J. Virol.* – 2007. – Vol.81. – P. 6777–6784.
195. Lord G.M. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression / G.M. Lord, G. Matarese, J.K. Howard et al. // *Nature.* – 1998. – Vol. 394. – P. 897–901.
196. Losy J. Interleukin 12 and interleukin 10 are affected differentially by treatment of multiple sclerosis with glatiramer acetate (Copaxone) / J. Losy, G. Michalowska-Wender, M. Wender // *Folia Neuropathol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 173–175.
197. Losy J. Increase of IL-18 in patients with multiple sclerosis and its relation to brain MRI activity / J. Losy, A. Niezgoda // *J. neurol. sci.* – 2001. – Vol.187. — P. 273.
198. Losy, J. Is MS an inflammatory or primary degenerative disease? / J. Losy // *J Neural Transm.* – 2013. – Vol. 120. – P. 1459–1462.
199. Lublin F.D. New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification /F.D. Lublin // *Eur Neurol.* – 2014. – Vol. 72. – P. 1–5.
200. Lucchinetti C.F. Inflammatory Cortical Demyelination in Early Multiple Sclerosis / C.F. Lucchinetti, F.G. Bogdan, F.G. Popescu et al. // *Engl J Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 2188-2197.

201. Lucchinetti C.F. Heterogeneity of Multiple Sclerosis Lesions: Implications for the Pathogenesis of Demyelination / C.F. Lucchinetti, B. Wolfgang, J. Parisi et al. // *Ann Neurol.* – 2000. – Vol. 47. – P. 707–717 .
202. Lukacs N.W. Production of chemokines, interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1, during monocyte: endothelial cell interactions / N.W. Lukacs, R.M. Strieter, V. Elner et al. // *Blood.* – 1995. – Vol. 86. – P. 2767–2773.
203. Lumsden C.E. The immunogenesis of the multiple sclerosis plaque / Lumsden C.E. // *Brain Res.* – 1971. – Vol. 28. – P. 365–390.
204. Lunemann J.D. Elevated Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen-1 immune responses predict conversion to multiple sclerosis / J.D. Lunemann, M. Tintoré, B. Messmer et al. // *Ann Neurol.* – 2010. – Vol. 67. – P. 159–169.
205. Lynn L.I. Multiple Sclerosis and Epstein-Barr Virus / L.I. Lynn, K.L. Munger, M.V. Rubertone et al. // *JAMA.* – 2003. — Vol. 289, № 12. – P. 1533-1536.
206. Lyon-Caen O. Cognitive function in recent-onset demyelinating diseases / O. Lyon-Caen, R. Jouvent, S. Hauser et al. // *Arch Neurol.* – 1986. – Vol. 43. – P. 1138–1141.
207. Magliozzi R. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology / R. Magliozzi, O. Howell, A. Vora et al. // *Brain.* – 2007. – Vol. 130. – P. 1089-1104.
208. Makhlof K. Increased percentage of IL-12⁺ monocytes in the blood correlates with the presence of active MRI lesions in MS / K. Makhlof, H. Weiner, S. Khoury // *J Neuroimmunol.* – 2001. – Vol. 119. – P. 145–149.
209. Mansumoto Y. Immune regulatory brain cells in the central nervous system: microglia but not astrocytes present myelin basic protein to encephalitogenic T cells under in vivo mimicking conditions / Y. Mansumoto, K. Ohmori, M. Fujiwara // *Immunology.* – 1992. – Vol. 76. – P. 209-216.
210. Masmann T.R. TH1 and TH2 cells: different patterns of cytokine secretion lead to

different functional properties / T.R. Masmann, R.L. Coffman // *Ann. Rev. Immunol.* – 1989. – Vol. 7. – P. 145-173.

211. Mastronardo G. A longitudinal MR study of the presymptomatic phase in a patient with clinically definite multiple sclerosis / G. Mastronardo, M.A. Rocca, G. Iannucci et al. // *Am J Neuroradiol.* – 1999. – Vol. 20. – P. 1268–1272.

212. McDonald W.I. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis / W.I. McDonald, A. Compston, G. Edan et al. // *Ann Neurol.* – 2001. – Vol. 50. – P. 121–127.

213. Medaer R. Depletion of Myelin-basis-protein autoreactive T cells by T-cell vaccination: pilot trial in multiple sclerosis / R. Medaer, P. Stinissen, L. Truyen et al. // *Lancet.* – 1995. – Vol. 346. – P. 807-808.

214. Meinl E. Compartmentalization of inflammation in the CNS: A major mechanism driving progressive multiple sclerosis / E. Meinl, M. Krumbholz, T. Derfuss et al. // *J Neurol Sci.* – 2008. – Vol. 274. – P. 42–44.

215. Meinl E. B lineage cells in the inflammatory central nervous system environment: migration, maintenance, local antibody production, and therapeutic modulation / E. Meinl, M. Krumbholz, R. Hohlfeld // *Ann Neurol.* – 2006. – Vol. 59. – P. 880–892.

216. Miller A. Treatment of multiple sclerosis with copolymer-1 (Copaxone): implicating mechanisms of Th1 to Th2/Th3 immune deviation / A. Miller, S. Shapiro, R. Gershtein et al. // *J Neuroimmunol.* – 1998. – Vol. 92. – P. 113–121.

217. Miller D. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management / D. Miller, F. Barkhof, X. Montalban et al. // *Lancet Neurol.* – 2005. – Vol. 4. – P. 341–348.

218. Miller D. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance / D. Miller, F. Barkhof, J.A. Frank et al. // *Brain.* – 2002. – Vol. 125. – P. 1676–1695.

219. Miller D. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus

approach / D. Miller, B.G. Weinshenker, M. Filippi, et al. // *Multiple Sclerosis*. – 2008. – Vol. 14. – P. 1157–1174.

220. Molyneux P.D. The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on Interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis / P.D. Molyneux, L. Kappos, C. Polman et al. // *Brain*. – 2000. – Vol. 123. – P. 2256–2263.

221. Morgan B.P. Expression of complement in the brain: role in health and disease / B.P. Morgan, P. Gasque // *Immunol Today*. – 1996. – Vol. 17. – P. 461–466.

222. Mowry E. M. Natural History of Multiple Sclerosis: Early Prognostic Factors / E.M. Mowry // *Neurol Clin*. – 2011. – Vol. – P. 279–292.

223. Mukherjee P. Complement anaphylatoxin C5a neuroprotects through mitogen-activated protein kinasedependent inhibition of caspase 3 / P. Mukherjee, G.M. Pasinetti // *J Neurochem*. – 2001. – Vol. 77. – P. 43–49.

224. Munch M. The implications of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis - a review / M. Munch, J. Hvas, T. Christensen et al. // *Acta Neurol Scand*. – 1997. – Vol. 169. – P. 59-64.

225. Munger K.L. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study / K.L. Munger, J. Bentzen, B. Laursen et al. // *Mult. Scler*. – 2013. – Vol. 19, № 10. – P. 1323–1329.

226. Myhr K.M. Altered antibody pattern to Epstein-Barr virus but not to other herpesviruses in multiple sclerosis: a population based case –control study from western Norway / K.M. Myhr, T. Riise, E. Barrett-Connor et al. // *J. Neurol Neurosur Pgsychiatry*. – 1998. – Vol. 64. – P. 539-542.

227. Navikas V, Link J, Palasik W, Soderstrom M. et al. Increased mRNA expression of IL-10 in mononuclear cells in multiple sclerosis and optic neuritis. *Scand. J. Immunol*. 1995; 41: 171–178.

228. Nazarov V.D. Diagnostic value of immunoglobulin free light chains at the debut

of multiple sclerosis / V.D. Nazarov, G.S. Makshakov, A.V. Mazing et al. // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. – 2017. – Vol. 117. – P. 60-65.

229. Nerheim P.L. Enhanced cytomegalovirus infection in atherosclerotic human blood vessels / P.L. Nerheim, J.L. Meier, M.A. Vasef et al. // *Am. J. Pathol.* – 2004. – Vol. 164. – P. 589–600.

230. Obradovic D. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-4 in cerebrospinal fluid and plasma in different clinical forms of multiple sclerosis / D. Obradovic, M. Kataranovski, E. Dincic et al. // *Vojnosanit Pregl.* – 2012. – Vol. 69. – P. 151–156

231. Ohmori H. Mechanisms leading to autoantibody production: link between inflammation and autoimmunity / H. Ohmori, N. Kanayama // *Cur Drug Targets Inflamm Allergy*. – 2003. – Vol. 2, № 3. – P. 232-241.

232. 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. – Vol. 76, № 8. – P. 686–692.

233. Okuda D.T. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome / D.T. Okuda, E.M. Mowry, A. Beheshtian et al. // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72. – P. 800–805.

234. Opara J. Burden and quality of life in caregivers of persons with multiple sclerosis / J. Opara, K. Jaracz, W. Broła // *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. — 2012. – Vol. 46, № 5. — P. 472-479.

235. Oppmann B. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12 / B. Oppmann, R. Lesley, B. Blom et al. // *Immunity*. – 2000. – Vol. 13. – P. 715–722.

236. Ormerod I.E. The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions. A quantitative study / I.E. Ormerod, D.H. Miller, W.I. McDonald et al. // *Brain*. – 1987. – Vol. 110. – P. 1579–1616.

237. Osaka H. Complement-derived anaphylatoxin C5a protects against glutamate-

- mediated neurotoxicity / H. Osaka, P. Mukherjee, P.S. Aisen et al. // *J Cell Biochem.* – 1999. – Vol. 73. – P. 303–311.
238. Ozenci V. Multiple sclerosis is associated with an imbalance between tumour necrosis factor- α (TNF- α)- and IL-10-secreting blood cells that is corrected by interferon- β (IFN- β) treatment / V. Ozenci, M. Kouwenhoven, Y.M. Huang et al. // *Clin. Exp. Immunol.* – 2000. – Vol. 120. – P. 147–153.
239. Pakpoor J. Cytomegalovirus and multiple sclerosis risk / J. Pakpoor, G. Disanto, G. Giovannoni et al. // *J. Neurol.* – 2013. – Vol. 260. – P. 1658–1660.
240. Paty D.W. Multiple sclerosis / D.W. Paty, G.C. Ebers. – Philadelphia, 1997. — 572 pp.
241. Pearce J.M. Historical Descriptions of Multiple Sclerosis / J.M. Pearce // *Eur Neurol.* — 2005. — Vol. 54. — P. 49–53.
242. Pekmezovic T. Lifestyle factors and multiple sclerosis: A case-control study in Belgrade / T. Pekmezovic, J. Drulovic, M. Milenkovic et al. // *Neuroepidemiology.* – 2006. – Vol. 27. – P. 212–216.
243. Pender M.P. Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune diseases / Pender M.P. // *Trends Immunol.* – 2003. – Vol. 24. P. 584–588.
244. Perez-Vicente J.A. Th2 cytokine patterns in multiple sclerosis / J.A. Perez-Vicente, A. Minguela, M.R. Alvarez-Lopez et al. // *Europ. J. of immunol.* – 1996. – Vol.3. – P. 4-47.
245. Petereit H. Low interleukin-10 production is associated with higher disability and MRI lesion load in secondary progressive multiple sclerosis / H. Petereit, R. Pukrop, F. Fazekas et al. // *J Neurol Sci.* – 2003. – Vol. 206. – P. 209–214.
246. Petzold A.J. Isolated, relapsing and progressive demyelinating diseases of the central nervous system / A.J. Petzold // *Neurol.* — 2008. — Vol. 255. — P. 69-76.
247. Polman, CH, Reingold, SC, Edan, G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005; 58: 840–846.

248. Poser, C. M. The pathogenesis of multiple sclerosis Additional considerations / C. M. Poser // *Journal of the Neurological Sciences*. — 1993. — Vol. 115 — P. 3 - 15.
249. Pruziner S. Shattuck Lecture—Neurodegenerative diseases and prions / S. Pruziner // *N Engl J Med*. — 2001. — Vol. 344. — P. 1516–1526.
250. Pugliatti M. Environmental risk factors in multiple sclerosis / M. Pugliatti, H.F. Harbo, T. Holmøy et al. // *Acta Neurol Scand*. — 2008. — Vol. 117. — P. 34–40.
251. Raine Ed.C. Multiple Sclerosis / Ed.C. Raine, H. Mc Farland, R. Hohefeld // *Stuttgart*. —2008. — P. 474.
252. Rand K.H. Epstein–Barr virus nuclear antigen-1 (EBNA-1) associated oligoclonal bands in patients with multiple sclerosis / K.H. Rand , H. Houck , N.D. Denslow et al. // *Journal of the Neurological Sciences*. — 2000. — Vol. 173. — P. 32–39.
253. Rasmussen H.B. Endogenous retroviruses and multiple sclerosis / H.B. Rasmussen, G. Lucotte, J. Clausen // *J. Neurology*. — 2000. — Vol. 6. — P. 80–84.
254. Reinherz E.L. Loss of suppressor T lymphocytes in active multiple sclerosis: analysis with monoclonal antibodies / E.L. Reinherz, H.L. Weiner, S.L. Hauser et al. // *New. Engl.J.Med*. — 1980. —Vol. 303. — P. 125-129.
255. Rieckmann P. Cytokine mRNA levels in mononuclear blood cells from patients with multiple sclerosis / P. Rieckmann, M. Albrecht, B. Kitze et al. // *Neurology*. — 1994. — Vol.44. — P. 1523-1526.
256. Riedhammer C. Antigen presentation, autoantigens, and immune regulation in multiple sclerosis and other autoimmune diseases / C. Riedhammer, R. Weissert // *Front. Immunol*. — 2015. — Vol. 6. — P. 1-23.
257. Riise T. Clustering of residence of multiple sclerosis patients at age 13 to 20 years in Hordaland and Norway / T. Riise, M. Gronning, M.R. Klauber et al. // *Am J Epidemiol*. — 1991. — Vol. 133. — P. 932-939.
258. Rossi S. Subclinical central inflammation is risk for RIS and CIS conversion to MS / S. Rossi, C. Motta, V. Studer et al. // *Multiple Sclerosis Journal*. — 2015. — Vol. 21,

№ 11. – P. 1443-1452.

259. Rossi S. Interleukin-8 is associated with acute and persistent dysfunction after optic neuritis / S.Rossi et al. // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2014. – Vol. 20, № 14. – P. 1841-1850.

260. Rott O., Fleisher B., Cash E. Interleukin-10 prevents experimental allergic encephalomyelitis in rats / O. Rott, B. Fleisher, E. Cash // *Eur. J.Immunol.* – 1994. – Vol.24. – P. 1434-1440.

261. Rudick R.A. In vivo effects of interferon beta-1a on immunosuppressive cytokines in multiple sclerosis / R.A. Rudick, R.M. Ransahoff, J.C. Lee et al. // *Neurology* – 1998. – Vol. 50. – P. 1294–1300.

262. Runia T.F. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis / T.F. Runia, W.C. Hop, Y.B. de Rijke et al. // *Neurology*. – 2012. – Vol. 79. – P. 261–266.

263. Ruth A.M. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology / A.M. Ruth // *Lancet Neurol.* – 2004. – Vol. 3. – P. 709–718.

264. Salvetti M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis / M. Salvetti, G. Giovannoni, F. Aloisi // *Curr Opin Neurol.* – 2009. – Vol. 22. – P. 201–206.

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

266. Sansoni P. New advances in CMV and immunosenescence / P. Sansoni et al. // *Exp. Gerontol.* – 2014. – Vol. 55. – P. 54–62.

267. Sawai S. Serum levels of complement C4 fragments correlate with disease activity in multiple sclerosis / S. Sawai, H. Umemura, M. Mori et al. // *J Neuroimmunol.* – 2010. – Vol. 218. – P. 112 –115.

268. Scolding N.J. Normal rat serum cytotoxicity against syngeneic oligodendrocytes.

Complement activation and attack in the absence of anti-myelin antibodies / N.J. Scolding, B.P. Morgan, A. Houston et al. // *J. Neurol.Sci.* – 1989. – Vol. 89. – P. 289–300.

269. Sedgwick J.D. Antigen presentation in central nervous system / J.D. Sedgwick, W.F. Hickey // In: *Immunology of the Nervous System*. Eds. Keane R.W., Hickey W.F. Oxford Univ. Press. New York. – 1997. – P. 364-378.

270. Segal B.M. Fast track to apoptosis in multiple sclerosis: TNF receptor may suppress or potentiate CNS demyelination / B.M. Segal, A.H. Cross // *Neurology.* – 2000. – Vol. 55, № 7. – P. 906-907.

271. Sellebjerg F. Cytokines and apoptosis in patients with multiple sclerosis / F. Sellebjerg, M. Christiansen, P.M. Nielsen // *Multiple Sclerosis: clinical and laboratory research.* – 1998. – Vol. 4, № 6. – P. 475-479.

272. Selmay K.W. Experimental autoimmune encephalomyelitis: immunotherapy with antitumor necrosis factor antibodies and soluble tumor necrosis factor receptors / K.W. Selmay, C.S. Raine // *Neurology.* – 1995. – Vol. 45. – P. 44-49.

273. Serafini B. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis / B. Serafini, B. Rosicarelli, R. Magliozzi et al. // *Brain Pathol.* – 2004. – Vol. 14. – P. 164-174.

274. Serafini B. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain / B. Serafini, B. Rosicarelli, D. Franciotta et al. // *The Journal of Experimental Medicine.* – 2007. – Vol. 204, № 12. – P. 2899-2912.

275. Sharief M.K. Cytokines in multiple sclerosis: pro-inflammation or pro-remyelination? / M.K. Sharief // *Mult. Scler.* – 1998. – Vol.4, № 3. – P. 169-173.

276. Simmons A. Herpesvirus and multiple sclerosis / A. Simmons // *Herpes : the Journal of the IHMF.* – 2001. – Vol. 8, № 3. – P. 60-63.

277. Simpson J.E. Expression of the interferongamma-inducible chemokines IP-10 and Mig and their receptor, CXCR3, in multiple sclerosis lesions / J.E. Simpson, J.

Newcombe, M.L. Cuzner et al. // *Neuropathol Appl Neurobiol.* – 2000. – Vol. 26. – P. 133-142.

278. Simpson S. Jr. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis / S. Simpson Jr., B. Taylor, L. Blizzard et al. // *Ann Neurol.* – 2010. – Vol. 68. – P. 193–203.

279. Smolders J. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis / J. Smolders, P. Menheere, A. Kessels et al. // *Mult Scler.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1220–1224.

280. Somma P. Characterization of CD8+ T cell repertoire in identical twins discordant and concordant for multiple sclerosis / P. Somma, G. Ristori, L. Battistini et al. // *J Leukoc Biol.* – 2007. – Vol. 81. – P. 696–710.

281. Sorensen T.L. Expression of specific chemokines and chemokine receptors in the central nervous system of multiple sclerosis patients / T.L. Sorensen, M. Tani, J. Jensen et al. // *J Clin Invest.* – 1999. – Vol. 103. – P. 807-815.

282. Sospedra M. Immunology of Multiple sclerosis / M. Sospedra, R. Martin // *Annu. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 683–747.

283. Sotgiu S. Multiple sclerosis associated retrovirus in early multiple sclerosis: a six-year follow-up of a Sardinian cohort / S. Sotgiu, G. Arru, G. Mateli et al. // *Mult Scler.* – 2006. – Vol. 12. – P. 698–703.

284. Sreeram V. R. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways / V.R. Sreeram, R. Dobson, U.C. Meier et al. // *Lancet Neurol.* – 2010. – Vol. 9. – P. 727–739.

285. Stangel M. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis / M. Stangel et al. // *The Nat. Rev. Neurol.* – 2013. – Vol. 9. – P. 267–276.

286. Stewart N. Interferon-beta and serum 25-hydroxyvitamin D interact to modulate relapse risk in MS / N. Stewart, S. Simpson Jr., I. van der Mei et al. // *Neurology.* – 2012. – Vol. 79. – P. 254–260.

287. Stoop M.P. Proteomics comparison of cerebrospinal fluid of relapsing remitting and primary progressive multiple sclerosis / M.P. Stoop, V. Singh, L.J. Dekker et al. // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5. – P. e12442.
288. Storch M.K. Multiple sclerosis: in situ evidence for antibody- and complement-mediated demyelination / M.K. Storch, S. Piddlesden, M. Haltia et al. // Ann Neurol. – 1998. – Vol. 43. – P. 465-471.
289. Straus S.E. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis and management / S.E. Straus // Ann Intern Med. – 1993. – Vol. 118. – P. 45–58.
290. Summers M. Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease / M. Summers, J. Swanton, K. Fernando et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2008. – Vol. 79. – P. 955–958.
291. Sundqvist E. Cytomegalovirus seropositivity is negatively associated with multiple sclerosis / E. Sundqvist, T. Bergström, H. Daialhosein et al. // Multiple Sclerosis Journal. – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 165–173.
292. Sundström P. Antibodies to specific EBNA-1 domains and HLA DRB1*1501 interact as risk factors for multiple sclerosis / P. Sundström, M. Nyström, K. Ruuth et al. // Journal of Neuroimmunology. – 2009. – Vol. 215. – P. 102–107.
293. Swanton J.K. Early MRI in optic neuritis: the risk for clinically definite multiple sclerosis / J.K. Swanton, K.T. Fernando, C.M. Dalton et al. // Mult Scler. – 2010. – Vol. 16. – P. 156-165.
294. Tallantyre E.C. Clinico-pathological evidence that axonal loss underlies disability in progressive multiple sclerosis / E.C. Tallantyre et al. // Mult Scler. – 2010. – Vol. 16. – P. 406–411.
295. Teunissen C.E. Body fluid biomarkers for multiple sclerosis - the long road to clinical application / C.E. Teunissen, A. Malekzadeh, C. Leurs et al. // Nat Rev Neurol. – 2015. – Vol. 11, № 10. – P. 585-596.
296. Thacker E.L. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-

analysis / E.L. Thacker, F. Mirzaei, A. Ascherio // *Ann Neurol.* – 2006. – Vol. 59. – P. 499–503.

297. Thompson A.J. Multiple sclerosis: Clinical challenges and controversies / A.J.Thompson, C. Polman, R. Hohlfeld // London, Martin Dunitz. — 1997. —Vol. 422.

298. Tintore M. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? / M. Tintore et al. // *Neurology.* – 2008. – Vol. 70. – P. 1079–1083.

299. Trapp B.D. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? / B.D. Trapp, K.A. Nave // *Annu Rev Neurosci.* – 2008. – Vol. 31. – P.247–269.

300. Van Beek J. Activation of complement in the central nervous system: roles in neurodegeneration and neuroprotection / J. Van Beek, K. Elward, P. Gasque // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 992. – P. 56–71.

301. Van Boxel-Dezaire A. Decreased interleukin-10 and increase IL-12p40 mRNA are associated with disease activity and characterize different stages in multiple sclerosis /A. Van Boxel-Dezaire, S. Hoff, B. Van Oosten, C.L. Verweij et al. // *Ann Neurol.* – 1999. – Vol. 45. – P. 695–703.

302. Van Boxel-Dezaire A. Contrasting responses to interferon beta-1b treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: does baseline interleukin 12p35 messenger RNA predict the efficacy of treatment? / A. Van Boxel-Dezaire, S. Hoff, J. Killestein J, Schrijver et al. / *Ann Neurol.* – 2000. – Vol. 48. – P. 313–322.

303. Van Sechel A.C. EBV-induced expression and HLA-DR-restricted presentation by human B cells of alpha B-crystallin, a candidate autoantigen in multiple sclerosis / A.C. Van Sechel, J.J. Bajramovic, M.J. van Stipdonk et al. / *J Immunol.* – 1999. – Vol. 162. – P. 129-135.

304. Vandebroek K. Single-nucleotide polymorphisms in response to interferon-beta therapy in multiple sclerosis / K. Vandebroek, M. Comabella // *Single J Interferon Cytokine Res.* – 2010. – Vol. 30. – P. 727 –732.

305. Vanheusden M. Cytomegalovirus: a culprit or protector in multiple sclerosis? / M.

Vanheusden , P. Stinissen , A. Bert et al. // Trends in Molecular Medicine. – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 16-23.

306. Vaughan J.H. An Epstein-Barr virus-related cross reactive autoimmune response in multiple sclerosis in Norway / J.H. Vaughan, T. Riise, G.H. Rhodes et al. // J. Neuroimmunol. – 1996. – Vol. 69. – P. 95-102.

307. Veerhuis R. Complement in the brain / R. Veerhuis, H.M. Nielsen, A.J. Tenner // Mol. Immunol. – 2011. – Vol. 48, № 14. – P. 1592-1603.

308. Vilija G. Jokubaitis, Tim Spelman, Tomas Kalincik, Guillermo Izquierdo, Francois Grand'Maison, Pierre Duquette et al. Predictors of disability worsening in clinically isolated syndrome 2015 The Authors. Annals of Clinical and Translational Neurology published by Wiley Periodicals, Inc on behalf of American Neurological Association.

309. Villar L.M. Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS / L.M. Villar et al. // Neurology. – 2002. – Vol. 59. – P. 555–559.

310. Walport M.J. Complement. First of two parts / M.J. Walport // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 1058–1066.

311. Walport M.J. Complement. Second of two parts / M.J. Walport // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 1140–1144.

312. Wandinger K.P. Association between clinical disease activity and Epstein-Barr virus reactivation in MS / K.P. Wandinger, W. Jabs, A. Siekhaus et al. // Neurology. – 2000. – Vol. 55. – P. 178–184.

313. Waubant E. Relationship between serum levels of IL-10, MRI activity and interferon beta-1a therapy in patients with relapsing remitting MS / E. Waubant, L. Gee, P. Bacchetti et al. // J Neuroimmunol. – 2001. – Vol. 112. – P. 139–145.

314. Weiner H.A. Shift from adaptive innate immunity: a potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis / H.A. Weiner // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255.

– P. 3-11.

315. Willenborg D.O. Short term treatment with soluble neuroantigen and anti-CD11a (LFA-1) protects rats against autoimmune encephalomyelitis: treatment abrogates autoimmune disease but not autoimmunity / D.O. Willenborg, M.A. Staykova, M. Miyasaka // *J. Immunol.* – 1996. – Vol. 157. – P. 1973-1980.

316. Woodruff T.M. The role of the complement system and the activation fragment C5a in the central nervous system / T.M. Woodruff, R.R. Ager, A.J. Tenner et al. // *Neuromolecular. Med.* – 2010. – Vol. 12. – P. 179–192.

317. Young A.C. Mental change as an early feature of multiple sclerosis / A.C. Young, J. Saunders, J.R. Ponsford // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1976. – Vol. 39. – P. 1008–1013.

318. Zamvil S.S. Diverse targets for intervention during inflammatory and neurodegenerative phases of multiple sclerosis / S.S. Zamvil, L. Steinman // *Neuron.* – 2003. – Vol. 38. – P. 685–688.

319. Zivadinov R. Positivity of cytomegalovirus antibodies predicts a better clinical and radiological outcome in multiple sclerosis / R. Zivadinov, D. Nasuelli, M.A. Tommasi et al. // *J Neurol Res.* – 2006. – Vol. 28. – P. 262-269.

320. Zivadinov R. Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis / R. Zivadinov, B. Weinstock-Guttman, K. Hashmi et al. // *Neurology.* – 2009. – Vol. 73. – P. 504–510.

321. Zivadinov R. Gene-environment interactions between HLA B7/A2, EBV antibodies are associated with MRI injury in multiple sclerosis / R. Zivadinov, B. Weinstock-Guttman, M. Zorzon et al. // *J Neuroimmunol.* – 2009. – Vol. 209. – P. 123–130.

322. Zivadinov R. Epstein-Barr virus is associated with grey matter atrophy in multiple sclerosis / R. Zivadinov, B. Weinstock-Guttman, M. Zorzon et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2009. – Vol. 80. – P. 620–625.

ПРИЛОЖЕНИЕ
СПИСОК БОЛЬНЫХ

П/п №	Год	Фамилия	Учреждение				им.И.И.Мечни кова
1	2012	Д-ОВ	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова	10	2012	Л-ВА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
2	2012	Ж-ИЙ	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова	11	2012	К-ВА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
3	2012	С-ОВ	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова	12	2012	Е-Н	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
4	2012	Д-АЯ	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова	13	2012	Ш-ВА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
5	2012	Е-ОВ	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова	14	2012	Х-АЯ	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
6	2012	М-ОВ	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова	15	2012	К-Н	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
7	2012	Г-ОВ	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова	16	2012	З-В	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
8	2012	И-ВА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова	17	2012	К-В	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
9	2012	Б-ВА	СЗГМУ	18	2012	М-ВА	СЗГМУ

			им.И.И.Мечни кова
19	2012	Я-АЯ	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
20	2012	Н-ВА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
21	2012	К-КО	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
22	2012	К-Н	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
23	2012	Н-НА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
24	2012	Б-НА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
25	2012	З-ВА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
26	2012	Ж-В	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
27	2012	З-В	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова

28	2012	И-В	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
29	2012	П-Н	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
30	2012	Л-НА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
31	2012	З-НА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
32	2012	М-Н	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
33	2012	М-В	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
34	2012	П-В	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
35	2012	Л-В	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
36	2012	Т-Н	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
37	2012	З-В	СЗГМУ им.И.И.Мечни

			кова
38	2012	К-АЙ	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
39	2012	Ф-КО	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
40	2012	Т-ОВ	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
41	2012	Р-ВА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
42	2012	М-ВА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
43	2012	Ф-ЕВ	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
44	2012	З-ИЙ	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
45	2012	К-ВА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
46	2015	С-Н	ФГБУН ИМЧ им.Н.П.Бехтер евой
47	2015	Е-ЕВ	ФГБУН ИМЧ

			им.Н.П.Бехтер евой
48	2015	Б-ИЧ	ФГБУН ИМЧ им.Н.П.Бехтер евой
49	2015	Е-ОВ	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
50	2015	Г-Ф	ФГБУН ИМЧ им.Н.П.Бехтер евой
51	2015	В-ОВ	ФГБУН ИМЧ им.Н.П.Бехтер евой
52	2015	Б-ИН	ФГБУН ИМЧ им.Н.П.Бехтер евой
53	2015	Д-ВА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
54	2015	В-НА	ФГБУН ИМЧ им.Н.П.Бехтер евой
55	2015	З-ВА	ФГБУН ИМЧ им.Н.П.Бехтер евой
56	2015	Г-ОВ	ФГБУН ИМЧ им.Н.П.Бехтер евой

57	2015	Б-ВА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
58	2015	А-НА – Я-ВА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
59	2015	Г-АЯ	ФГБУН ИМЧ им.Н.П.Бехтер евой
60	2015	А-ВА	ФГБУН ИМЧ им.Н.П.Бехтер евой
61	2015	К-КО	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
62	2015	А-ЕВ	ФГБУН ИМЧ им.Н.П.Бехтер евой
63	2015	Я-ВА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
64	2015	Г-КО	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
65	2015	М-ИН	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
66	2015	К-АЛ	СЗГМУ им.И.И.Мечни

			кова
67	2015	Ш-ЕЦ	ФГБУН ИМЧ им.Н.П.Бехтер евой
68	2015	Д-НА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
69	2015	К-РЯ	ФГБУН ИМЧ им.Н.П.Бехтер евой
70	2015	А-ОВ	ФГБУН ИМЧ им.Н.П.Бехтер евой
71	2015	Д-ВА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
72	2015	Х-ВА	ФГБУН ИМЧ им.Н.П.Бехтер евой
73	2015	Р-ОВ	ФГБУН ИМЧ им.Н.П.Бехтер евой
74	2015	Г-АЯ	ФГБУН ИМЧ им.Н.П.Бехтер евой
75	2015	М-ВА	ФГБУН ИМЧ им.Н.П.Бехтер евой
76	2015	О-КО	СЗГМУ

			им.И.И.Мечни кова
77	2015	Б-НА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
78	2015	И-КО	ФГБУН ИМЧ им.Н.П.Бехтер евой
79	2016	В-ВА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
80	2016	Г-ВА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
81	2016	К-НА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
82	2016	П-ИЧ	ФГБУН ИМЧ им.Н.П.Бехтер евой
83	2016	Б-ИН	ФГБУН ИМЧ им.Н.П.Бехтер евой
84	2016	Г-АЧ	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
85	2016	К-УН	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова

86	2016	У-ВА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
87	2016	А-ВА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
88	2016	С-ЕВ	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
89	2016	К-ВА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
90	2016	Л-АЯ	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
91	2016	Б-ИЧ	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
92	2016	П-КО	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
93	2016	С-ВА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
94	2016	С-В	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
95	2016	Н-ОВ	СЗГМУ им.И.И.Мечни

			кова
96	2016	М-ОВ	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
97	2016	Д-В	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
98	2016	К-АЯ	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
99	2016	И-ВА	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова
100	2016	Р-ОВ	СЗГМУ им.И.И.Мечни кова