

На правах рукописи

Попова Екатерина Валериевна

**Этиологические, эпидемиологические и патогенетические аспекты
труднокурабельных, атипичных форм рассеянного склероза**

14.01.11-нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

МОСКВА-2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор

Бойко Алексей Николаевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Маслова Наталья Николаевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета, заведующий кафедрой

Доктор медицинских наук, профессор

Савин Алексей Алексеевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нервных болезней лечебного факультета, профессор кафедры

Доктор медицинских наук, профессор

Якупов Эдуард Закирзянович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, заведующий кафедрой

Ведущая организация

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Защита диссертации состоится «___»_____2019 г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д.208.072.09 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

А.Н.Боголепова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Согласно современным данным клинико-нейрорентгенологические проявления рассеянного склероза (РС) обусловлены сочетанием аутоиммунного воспаления, демиелинизации и нейродегенерации. Одной из важных тем современной неврологии является изучение внешних и наследственных факторов, приводящих к формированию разных вариантов течения РС, что определяет прогноз и тактику лечения [Stadelmann S. et al., 2008]. Особой формой РС является первично-прогрессирующий РС (ППРС), когда в отличие от более распространенного ремиттирующего РС (РРС) нет ремиссий, а тяжесть состояния больного неуклонно нарастает с самого начала заболевания [Jacques F. et al., 2015]. Предполагается, что при ППРС нейродегенеративные процессы преобладают над аутоиммунно-воспалительными, что и лежит в основе такого клинического течения [Lucchinetti S., 1999; Bitsch A., 2000]. Часто неврологи стали сталкиваться и с другим атипичным вариантом течения РС - с агрессивным течением заболевания и формированием крупных очагов демиелинизации, в основе которого лежат активные воспалительные аутоиммунные реакции – активный воспалительный РС (АВРС) [Freedman M. et al., 2016]. При таком варианте течения очаги могут достигать 2 см и более в диаметре по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). К АВРС относятся концентрический склероз Бало (КСБ), болезнь Марбурга и псевдотуморозный РС. Частота как ППРС, так и АВРС в Российской Федерации к настоящему времени не изучалась. Сравнительное изучение распространенности, факторов риска развития, особенностей течения ППРС и АВРС является крайне актуальным для прогноза РС. Большинство современных препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), предупреждают обострения РС, но остаются открытыми вопросы особенностей ведения пациентов с АВРС и ППРС. Активно ведется поиск генетических маркеров риска развития и прогноза атипичных форм РС, что способствует разработке алгоритмов более ранней диагностики и персонализированного подхода к терапии [Didonna A. et al., 2017; Bashinskaya V. et al., 2015]. Большинство проводимых в мире исследований нацелено на изучение типичного РРС, тогда как изучение более редких вариантов, таких как ППРС и АВРС, может дать важную информацию для прогноза и лечения больных. Таким образом, этиологические, эпидемиологические и патогенетические аспекты ППРС на территории Российской Федерации и АВРС не только в нашей стране, но и в других странах, пока недостаточно изучены. В связи с тем, что число зарегистрированных ПИТРС растет, ставится вопрос об их дифференцированном назначении, необходимо

изучить предикторы особых вариантов течения РС. Прогнозирование типа течения РС на ранних этапах может способствовать реализации подходов персонализированной медицины и, как следствие, минимизации рисков инвалидизации больных РС.

Цель исследования

Выявление комплекса факторов, влияющих на риск развития и особенности течения атипичного течения рассеянного склероза (злокачественные формы и ППРС) в отличие от РРС, с последующей разработкой оптимального алгоритма прогнозирования и выбора тактики ведения.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ эпидемиологических характеристик труднокурабельных форм РС (активный воспалительный РС (АВРС) с образованием больших очагов) с типично протекающим ремиттирующим РС (РРС).
2. Провести сравнительный анализ эпидемиологических характеристик первично-прогрессирующего РС с типично протекающим РРС.
3. Изучить особенности клинических проявлений дебюта АВРС и ППРС.
4. Изучить возможное влияние сопутствующих соматических заболеваний на формирование разных типов течения РС.
5. Анализ факторов генетической предрасположенности к первично-прогрессирующему течению РС и активному воспалительному РС.
6. Разработка оптимального алгоритма прогнозирования типа течения РС для своевременного выбора тактики ведения с учетом внешних и генетических факторов.

Научная новизна исследования

Проведенный сравнительный анализ клинико-эпидемиологических характеристик АВРС и ППРС в ряде регионов Российской Федерации позволил впервые выявить ряд особенностей патологического процесса. Распространенность данных типов течения РС в Москве, Тюмени, Екатеринбурге и Новосибирске различается. Основная причина этого не в разных подходах к диагностике, так как использовали единые критерии, причиной этого может быть разное влияние внешних факторов, в том числе экзогенных интоксикаций. Показано, что экологическая обстановка в указанных регионах, которая, при наличии соответствующей генетической предрасположенности, может вызывать более частое развитие ППРС или АВРС. Показано, что ключевым моментом в развитии типа течения

заболевания с преимущественным нейродегенеративным процессом (ППРС) может быть именно нарушения метаболизма нервной ткани, в том числе миелина. Для развития АВРС также важно сочетание комплексного воздействия ряда вредных факторов окружающей среды с частыми инфекционными заболеваниями в детстве (более частые вирусные инфекции) и особым сочетанием генетических факторов, что связано с активным аутоиммунно-воспалительным повреждением мозга.

Впервые проведен сравнительный анализ генетических характеристик АВРС с большими очагами (по данным МРТ), ППРС и наиболее распространенного РС, выделены особенности каждого типа течения, определяющие прогноз. У больных РС выявлены эпигенетические изменения в метилировании генов, белковые продукты которых связаны с повреждением миелина, а у больных ППРС – с механизмами нейродегенерации. Выявлены новые группы генов, продукты которых участвуют в деградации белков и межклеточной адгезии, полиморфизм которых отличаются при ППРС. В результате данного исследования впервые было показано вовлечение метилирования ДНК как эпигенетического механизма формирования различных клинических форм РС.

Проведенный анализ распространенности полиморфных вариантов генов иммунного ответа позволил выявить достоверно значимую связь с высоким риском развития ППРС с носительством мажорного генотипа IL4*C/C и минорного генотипа CLEC16A*G/G. Для АВРС был выявлен достоверно чаще встречающийся гетерозиготный генотип IL4*C/T. Также значимые различия в частоте полиморфизмов были выявлены по гену PSMB9 – в группе больных АВРС чаще отмечался гомозиготный генотип PSMB9*A/A, чем в группе больных ППРС. Мультилокусный анализ позволил выявить статистически достоверную ассоциацию с ППРС двух биаллельных сочетаний (CLEC16A*G/G+PSMB9*G) и (IL4*C/C+PSMB9*G). Проведенный анализ ассоциации наследственных факторов (комбинаций аллельного полиморфизма в гомо- и гетерозиготном состоянии) и внешних воздействий позволил выявить сочетаний генетических и внешних факторов, связанных с интоксикациями и инфекциями, которые определяют тип течения РС, а, следовательно, прогноз и лечебную тактику.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в ходе научной работы данные о клинико-эпидемиологических и генетических особенностях АВРС и ППРС в сравнении между собой и с типичным РС позволяют улучшить диагностику и прогноз возможного развития того или иного типа течения уже на ранних этапах заболевания, после его первых клинических (клинически

изолированный синдром – КИС) и МРТ-проявлений (радиологически изолированный синдром – РИС), разработать алгоритм ведения данной категории пациентов с целью повышения эффективности и качества оказания медицинской и социальной помощи. Это актуально также в семьях с уже имеющимися случаями РС, учитывая, что до 10% больных РС имеют другие случаи РС среди кровных родственников (семейные случаи). Выявленные особенности семейного анамнеза по ряду заболеваний (значимое преобладание в группе АВРС аутоиммунных и онкологических заболеваний, а в группе ППРС – нейродегенеративных заболеваний) и отягощенного соматического/ инфекционного анамнеза самих пациентов (высокая частота ряда вирусных инфекций, особенно группы герпес) позволяют формировать алгоритмы мониторинга с целью своевременной диагностики и более раннего адекватного лечения РС. Внедрение исследований генетических маркеров, определяющих превалирование процессов нейродегенерации или активного аутоиммунного воспаления на начальных этапах заболевания, поможет повысить качество и скорость диагностики и прогнозирования течения патологического процесса с последующим формированием персонифицированного алгоритма ведения. Выявление сочетания внешних факторов риска (возможные экзоинтоксикации), при наличии генетической предрасположенности, ведет к повышенной настороженности в отношении развития именно ППРС.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала оценку взаимосвязи экзо- и эндогенных факторов риска развития РС и их влияние на формирование разных типов течения. Был произведен отбор больных, включенных в ретроспективное/проспективное сравнительное клиническое исследование, с использованием опросника и шкал, инструментальных методов исследования. Проведена статистическая обработка полученных результатов. Исследование было проведено с соблюдением принципов доказательной медицины.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Проведенное эпидемиологическое исследование за период 2012-2016 годов выявило, что распространенность АВРС варьирует от 0,56 (в Москве) до 0,83 (в Тюмени) на 100 000 населения. Распространенность ППРС варьировала от 0,67 в Москве до 12,6 в Екатеринбурге.

2. Пациенты с ППРС и АВРС с самых ранних стадий заболевания имеют особенности клинико-МРТ проявлений патологического процесса как между собой, так и в сравнении с РРС: при ППРС и АВРС в сравнении с РРС чаще пирамидные нарушения и полисимптомный дебют, а также особое внимание обращает на себя то, что зрительные нарушения и чувствительные расстройства значительно редко встречаются в начале ППРС в сравнение с РРС.
3. Проживание вблизи металлургических и нефтеперерабатывающих предприятий повышает не только в целом риск развития РС, но и является достоверным внешним фактором риска развития именно атипичных форм РС (ППРС и АВРС).
4. Герпетические инфекции в анамнезе повышает выраженность воспалительного компонента в патогенезе РС, что повышает риски развития именно АВРС. Перенесенная в детском и подростковом возрасте инфекция бактерией *Bordetella Pertussis* также повышает риски развития вариантов АВРС и ППРС.
5. Для всех изучаемых аллелей полиморфизмов генов при ППРС выявлены 7 значимых ассоциаций комбинаций с факторами внешней среды (экзотоксины, особенности питания, проживание в зоне промышленных предприятий): IL4 rs2243250*C/C, IL17A rs227591*A/G, HLA-DRB1 rs3135388*15(-)/15(-), PSMB9 rs17587*G/G, CLEC16A rs6498169*A/G, IL6 rs1800795*C/C и IL4 rs2243250*T/T. Также выделенное комбинированное влияние на риски развития ППРС сочетания IL17A rs227591*A/G и IL4 rs2243250*C/C.
6. Для АВРС выявлены две значимые комбинации аллелей, изучаемых полиморфизмов: IL6 rs1800795*G/G с CLEC16A rs6498169*A/A, а также сочетание наследственного фактора – полиморфизма IL4 rs2243250*C/C с внешним фактором - частыми острыми стрессовыми ситуациями в анамнезе.
7. Для РРС были выявлены 5 значимых комбинаций аллелей изучаемых полиморфизмов IL6 rs1800795*G/G, IL4 rs2243250*C/C, IL17A rs227591*A/G, CLEC16A rs6498169*A/A, PSMB9 rs17587*G/G и внешних факторов (особенности питания и контакт с вредными веществами).

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность результатов исследования обоснована достаточным объемом клинического материала, применением современных методов эпидемиологического, клинического, генетического обследования и статистического анализа. Диссертационное исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (№119 от 02.07.2012). Достоверность результатов подтверждена актом проверки первичной документации материалов диссертационной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.11 – Нервные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно 1, 4 пунктам паспорта специальности 14.01.11 - нервные болезни.

Внедрение результатов исследования

Полученные данные внедрены в работу врачей межклубного отделения рассеянного склероза и неврологического отделения ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ», неврологического отделения ГБУЗ «ГКБ №1 ДЗМ». Учитываются при планировании программы медико-социальной помощи больным и планировании бюджетных средств здравоохранения в указанных отделениях ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» и ГБУЗ «ГКБ №1 ДЗМ». Также полученные данные внедрены в образовательный процесс (студенты, ординаторы, аспиранты) кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертации и результаты исследований доложены на: всероссийском научно-практической конференции с международным участием «Демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы» (Россия, Ярославль, май, 2014), II-м конгрессе российского комитета исследователей рассеянного склероза (РОКИРС) (Россия, Ярославль, сентябрь, 2015), научно-практической видеоконференции в УРФО «Современные методы диагностики и лечения рассеянного склероза» (Россия, Тюмень, февраль 2016), XXI всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» (Россия, Санкт-Петербург, май 2016), всероссийской научно-практической конференции с международным участием «демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы. Редкие и атипичные формы» (Россия, Ярославль, май 2017), научно-практической конференции «Современная терапия больных рассеянным склерозом» (Россия, Санкт-Петербург, май 2017), научно-практической школе «Взгляд на рассеянный склероз через призму настоящего» (Россия, Казань, июнь 2017), III-й конгрессе российского комитета исследователей рассеянного склероза (РОКИРС) (Россия, Екатеринбург, сентябрь, 2018), межрегиональной научно-практической конференции «Современные аспекты клинической неврологии и нейрореабилитации» (Россия, Нижний Новгород, ноябрь, 2018). Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры

неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России 05 февраля 2019 года (протокол №21).

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в участии на всех этапах проведения научно-практического исследования, в сборе, систематизации, статистической обработке полученных результатов, написании автореферата и диссертации. Автору принадлежит определяющая роль в постановке задач, обосновании выводов и практических рекомендаций.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 61 печатные работы, из них 47 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов научных исследований, и 6 в зарубежных журналах.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 196 страницах печатного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы и приложений. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 18 рисунками. Библиографический указатель включает 17 отечественных и 127 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных в работе задач были обследованы 346 больных с достоверным диагнозом «рассеянный склероз». Все пациенты до обследования подписали информированное согласие пациента (утверждено на заседании Этического комитета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России № 119 02 июля 2012) после ознакомления и обсуждения всех возникших вопросов. После пациенты были разбиты на три основные группы:

1. Пациенты с типично протекающим РРС (группа сравнения) – 135 пациентов, из них женщин 71,85% (97 пациентов) и мужчин 28,15% (38 пациентов), средний возраст дебюта $29,22 \pm 7,58$ лет;

2. Пациенты с активным воспалительным РС (АВРС) - злокачественные формы РС с большими очагами по данным МРТ – 100 пациентов, из них женщин 73%(73 пациента) и мужчин 27% (27 пациентов), средний возраст дебюта $31,48 \pm 10,86$ лет (набор проводился в 2-х крупных российских центрах РС);

3. Пациенты с первично-прогрессирующим РС (ППРС) – 111 пациентов, из них женщин 46,85% (52 пациента) и мужчин 53,15% (59 пациентов), средний возраст дебюта $38,48 \pm 10,37$ лет (набор проводился в 4-х крупных российских центрах РС).

Для проведения анализа вовлеченности полиморфных вариантов генов иммунного ответа в патогенез ППРС было проведено сравнение генетического материала двух групп:

1. Пациенты с ППРС – 111 пациентов (59 мужчин и 52 женщины);
2. Здоровые индивиды - 234 здоровых добровольца без признаков неврологических заболеваний (90 мужчин, 144 женщины, средний возраст - 49.0 ± 20.1 лет) (предварительно также было предоставлено для ознакомления информированное согласие, утвержденное на заседании Этического комитета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России №119 02 июля 2012, которое подписывалось после обсуждения всех возникших вопросов).

На **начальном этапе** проводился сбор информации из базы данных Московского Городского Центра РС (МГЦРС) ГБУЗ «ГКБ №11 ДЗМ», который в 2014 году был реформирован в межкрупное отделение РС (МОРС) ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ». Набор больных с редким вариантом ППРС проводился также в 4-х крупных Российских центрах РС согласно единым критериям:

- Москва (МГЦРС и МОРС) – 48 больных;
- Новосибирск (Новосибирский областной центр РС и других аутоиммунных заболеваний нервной системы) – 9 больных;
- Тюмень (Тюменский областной Центр РС (МСЧ «Нефтяник»)) – 16 больных;
- Екатеринбург (кабинет РС областной клинической больницы) – 42 больных.

Набор пациентов с редким вариантом АВРС проводился в 2-х Российских центрах РС:

- Москва (МГЦРС и МОРС) – 69 больных;
- Тюмень (Тюменский областной Центр РС при МСЧ «Нефтяник») – 31 больной.

Для систематизации данных была разработана электронная карта больного в системе Microsoft Access, содержащая информацию о демографических данных пациентов, данных анамнеза заболевания (возраст и характер дебюта, длительность первой ремиссии, шкалу EDSS, возможные триггерные факторы, наследственный анамнез), данные дополнительных методов обследования (МРТ головного и спинного мозга, лабораторные показатели

(иммунологическое исследование на anti-HCV-1-IgG, anti-HCV-2-IgG, anti-CMV-IgG, EBNA-IgG, уровень сывороточного пролактина). Иммунологическое исследование крови на Anti-HSV-1-IgG и Anti-HSV-2-IgG проводилось при помощи ИФА. Иммунологическое исследование крови на EBNA и anti-CMV-IgG производилось количественным методом ELISA. При исследовании сывороточного пролактина производился расчет процента превышения нормы, так как уровень пролактина для разных фаз менструального цикла репродуктивного периода и менопаузы у женщин различен.

На **втором этапе** проводилось дополнительное амбулаторное наблюдение за больными. Для подтверждения диагноза РС использовались критерии MacDonald 2010 [Montalban X. et al., 2009]. Проводилось эпидемиологическое анкетирование, неврологическое обследование с применением шкал FS и EDSS, а так же генетическое обследование. Эпидемиологическая анкета, разработанная в 1997 году международной рабочей группой по изучению эпидемиологии РС Норвежской Академии наук и письменности, переведенная и дополненная на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РПФ (зав. кафедрой, академик РАН Е.И.Гусев), включает следующие пункты: демографические данные, информацию о месте проживания и профессиональной деятельности, медицинский анамнез, особенности питания и стиля жизни, контакт с животными. На основании полученных данных произведен расчет показателей описательной эпидемиологии (распространенности) АВРС и ППРС по отношению к общей популяции населения в регионах и аналитической эпидемиологии (внешние факторы риска). Нейровизуализационное исследование (МРТ головного мозга) проводилось на аппарате мощностью 1,5 Тл, по стандартной методике в T1 и T2 взвешенных изображениях с толщиной среза 5мм в трех плоскостях: саггитальной, фронтальной и аксиальной.

На **третьем этапе** проводился комплексный клиничко-генетический анализ с участием сотрудников кафедры молекулярной биологии и медицинской биотехнологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (зав. кафедрой. проф.О.О.Фаворова). ДНК для анализа выделяли из цельной венозной крови с использованием коммерческих наборов QIAamp DNA Blood MidiKit (Qiagen, Германия) или с помощью модифицированного метода экстракции смесью фенол-хлороформом. Для исследования было выбрано несколько генов и полиморфных участков, белковые продукты которых, согласно имеющимся публикациям, вносят вклад в патогенез РС (таблица 1).

Таблица 1 - Характеристика выбранных генов и полиморфных участков

Ген, локус	Полиморфный вариант	
	ID, нуклеотидная замена, локализация в гене	Эффект замены
1	2	3
IL4, 5q31	rs2243250, C>T, промоторная область	Носительство аллеля Т ведет к повышению уровня продукции IL4 в клеточной линии Т-лимфоцитов человека [Akkad D.et al., 2007]
IL6, 7p21	rs1800795, G>C, промоторная область	Аллель С способствует снижению экспрессии цитокина за счет формирования сайта связывания для репрессора в промоторной области гена IL6 [Fishman D.et al., 1998]
IL17A, 6p12	rs2275913, A>G,\ промоторная область	SNP расположен в участке связывания транскрипционного фактора NFAT в промоторной области гена IL17A, изменение нуклеотидной последовательности в котором ведет к снижению уровня продукции цитокина [Liu X.et al., 2004]
PSMB9, 6p21.3	rs17587, G>A, экзон 1	Наличие минорного аллеля А вызывает замену аргинина на гистидин в позиции 60 субъединицы 9 протеасомного комплекса [Huang P. et al., 2014].
CLEC16, 16p13.13	rs6498169, G>A, интрон 22	Носительство аллеля G коррелирует с повышенным уровнем экспрессии генов DEX1 и SOCS1 в тимусе [Leikfoss I.et al., 2013]
CLEC16 A-SOCS, 16p13.13	rs1640923, A>G, межгенная область	SNP находится в области неравновесного сцепления с rs6498169 и локусом, регулирующим экспрессию близлежащих генов, задействованных в функционировании иммунной системы [Zuvich R.et al., 2011]

Для генотипирования всех SNP кроме rs1640923 использовали ПЦР в реальном времени с конкурирующими TaqMan-зондами. Дизайн праймеров и TaqMan-зондов для анализа SNP в генах IL4 (rs2243250), IL6 (rs1800795) и CLEC16A (rs6498169) осуществляли с помощью онлайн-инструментов Primer 3 [<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/primer3/>]. Анализ SNP в генах IL17A (rs2275913) и PSMB9 (rs17587) осуществляли с использованием наборов (Thermo Fisher Scientific США). Генотипирование полиморфного варианта в межгенной области CLEC16A-SOCS1 (rs1640923) производили методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов продуктов ПЦР.

Статистический анализ полученных данных

Для статистической обработки полученных в ходе исследования клинико-эпидемиологических данных использовали программное обеспечение Statistica 6.0. Для выборочного среднего и выборочной указывался доверительный интервал 95%, уровень значимости $p < 0,05$. Для определения значений средних показателей и их отклонений использовали описательную статистику. Достоверность полученных различий полученных средних показателей, соответствующих нормальному закону распределения, оценивали при помощи t-теста Стьюдента. Для оценки непараметрических данных использовался критерий χ^2 . Также был проведен кластерный анализ с целью систематизации выявленных факторов по степени воздействия на особенности течения заболевания.

Для статистической обработки полученных генетических данных использовали: отклонение частот аллелей/генотипов от равновесия Харди-Вайнберга оценивалось с помощью критерия χ^2 в онлайн-приложении SNPStats [http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats_web]. Анализ ассоциации исследуемых полиморфных участков с предрасположенностью к РС производился путем сравнения частот аллелей, частот встречаемости аллелей/генотипов исследуемых генов, в группах больных ПППС и здоровых индивидов. Различия частот оценивали с помощью четырехпольной таблицы сопряженности с использованием двустороннего критерия Фишера с применением программы GraphPad InStat. Силу ассоциаций выражали в отношении шансов (ОШ). Значимыми считались ассоциации, 95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ у которых не пересекал 1, а $p \leq 0,05$. Выбор комбинаций аллелей и генотипов и анализ их возможной ассоциации с заболеванием проводили с применением программного обеспечения APSampler [Kantarci O. et al., 2003]. Алгоритм APSampler использует статистический метод Монте Карло по схеме марковских цепей для поиска сочетаний признаков, носительство которых значимо ассоциировано с тем или иным состоянием (алгоритм находит сочетания признаков, частоты носительства которых сильно различаются в сравниваемых группах и уточняет значимость этих различий с помощью стандартных статистических критериев). Статистическая значимость выявленных сочетаний валидируется с помощью точного критерия Фишера с поправкой на множественные сравнения Бенджамини-Хохберга. Силу ассоциаций выражали в ОШ. Значимыми считались ассоциации, 95% ДИ для ОШ у которых не пересекал 1. Достоверность выявленных ассоциаций сочетаний аллелей с РС верифицировали с помощью точного критерия Фишера: ассоциации считали значимыми, если значение $p \leq 0,01$. Анализ неравновесного сцепления полиморфных вариантов,

расположенных в непосредственной близости друг к другу осуществляли с помощью алгоритма HaploView [<https://www.broadinstitute.org/haploview/haploview>].

При проведении статистической обработки данных и интерпретации полученных результатов учитывали современные международные требования к предоставлению результатов статистического анализа в статьях и диссертациях на соискание ученой степени.

Результаты исследования и их обсуждение

В соответствии с критериями в исследование были включены 100 пациентов с АВРС, 135 пациентов с типично протекающим РРС и 111 пациентов с ППРС (таблица 2).

Таблица 2 - Клинико-демографические характеристики и сравнение групп ППРС, АВРС и РРС (группа сравнения)

Тип течения Показатель	ППРС (111 пац) ж:м (52:59)	РРС (135 пац) ж:м (97:38)	АВРС (100 пац) ж:м (73:27)	РРСvs ППР t p	РРСvs АВРС t p	ППРСvsА ВРС t p
	1	2	3	4	5	6
Средний возраст дебюта, лет	38,48±10,37 (19-62)	29,22±7,58 (16-52)	31,48±10,86 (16-66)	-8,08 0,000000	-1,883 0,061	-4,79 0,000003
Средний балл EDSS на момент осмотра	4,86±1,35 (2,5-8,5)	2,07±0,72 (1,5-4,0)	2,81±1,01 (1,0-5,5)	-20,75 0,000000	-6,5181 0,000000	-12,40 0,000000
Зрительная функциональная система (ср. балл)	0,95±1,14 (0-4,0)	0,13±0,36 (0-2,0)	0,18±0,44 (0-2,0)	-7,89 0,000000	-1,0482 0,2956	-6,30 0,000000
Пирамидная функциональная система (ср. балл)	2,94±1,13 (0-6,0)	1,26±0,67 (0-3,0)	1,76±0,98 (0-4,0)	-14,45 0,000000	-4,6658 0,000005	-8,05 0,000000
Мозжечковая функциональная система (ср. балл)	2,55±0,76 (1,0-4,0)	0,89±0,69 (0-3,0)	1,42±0,99 (0-3,0)	-17,81 0,000000	-4,7765 0,0000003	-9,37 0,000000
Ствол (средний балл)	1,9±0,77 (0-4,0)	1,04±0,7 (0-3,0)	1,4±0,89 (0-3,0)	-9,10 0,000000	-3,4311 0,000711	-4,38 0,000019
Чувствительная функциональная система (ср. балл)	1,95±1,21 (0-4,0)	0,3±0,56 (0-2,0)	0,58±0,86 (0-3,0)	-14,08 0,000000	-3,0083 0,0029	-9,36 0,000000
Тазовые функции (ср.	1,7±1,1	0,2±0,5	0,46±0,7	-14,12	-3,2825	-9,66

1	2	3	4	5	6	7
балл)	(0-5,0)	(0-2,0)	(0-3,0)	0,000000	0,0012	0,000000
Когнитивные функции (ср. балл)	0,9±0,83 (0-4,0)	0,08±0,29 (0-1,0)	0,15±0,36 (0-1,0)	-10,79 0,000000	-1,4528 0,1476	-8,50 0,000000
Средняя длительность первой ремиссии (если было), мес	-	7,38±5,8 (1-36)	16,21±36,79 (1-300) (97 пац)	-	-2,7428 0,0066	-
Средняя длительность второй ремиссии (если было), мес	-	6,3±4,82 (1-23)	11,17±21,44 (1-144) (72 пац)	-	-2,5237 0,0124	-
Общее количество обострений (ср. показатель)	-	2,67±0,91 (2-7)	3,31±1,8 (2-12) (96 пац)	- -	-3,5693 0,00044	-
Средняя частота обострений в течение года до осмотра (если было)	-	1,56±0,62 (1-3)	1,81±1,02 (0-6) (84 пац)	-	-2,2893 0,023	-
Среднее время с момента дебюта заболевания и до достижения EDSS 3,0 балла, лет	3±1,89 (0,5-9) (106 пац – 95,5%)	3,47±1,88 (0,5-8) 17 пац – 12,59%)	2,67±3,38 (0,2-19) (41 пац – 41%)	0,91 0,3627	0,9203 0,3613	-0,8 0,4249
Среднее время с момента дебюта заболевания и до достижения EDSS 6,0 балла, лет	5±2,05 2-10) (32 пац – 46,85%)	-	-	-	-	-

Этническая принадлежность у всех пациентов была славянская. Соотношение по половому составу: в группе АВРС женщин 73% (73 пациентки) и мужчин 27% (27 пациентов), в группе РРС (группа сравнения) женщин 71,85% (97 пациенток) и мужчин 28,15% (38 пациентов), в группе ППРС женщин 46,85% (52 пациентки) и мужчин 53,15% (59 пациентов). Среди больных ППРС соотношение женщин и мужчин было равное в отличие от АВРС и РРС, где женщин в 2-2,5 раза больше. При проведении сравнительного анализа клинико-демографических характеристик больных ППРС, АВРС и РРС было выявлено, что

группа больных ППРС значимо была старше по возрасту клинического начала РС, чем группа больных с РРС ($p=0,00000$) и АВРС ($p=0,000003$). У больных ППРС имеет место более выраженный неврологический дефицит по сравнению с другими группами. Это связано в большей степени с нейродегенеративными процессами уже на начальных этапах развития заболевания именно у больных ППРС в сравнении с АВРС и РРС, где на начальных этапах заболевания преобладают локальные воспалительные реакции [Kutzelnigg A. et al., 2005; Fisher E. et al., 2008]. Чем позже дебют РС, тем меньше возможностей для реализации механизмов пластичности мозга и релокализации функции.

При РРС по сравнению с АВРС заболевание чаще начинается в виде зрительных нарушений ($\chi^2=39,03$, $p=0,0000$), чувствительных расстройств ($\chi^2=17,88$, $p=0,0000$) и реже в виде изолированного вовлечения пирамидной системы ($\chi^2=20,43$, $p=0,0000$) или полисимптомного дебюта ($\chi^2=36,96$, $p=0,0000$) (рисунок 1).

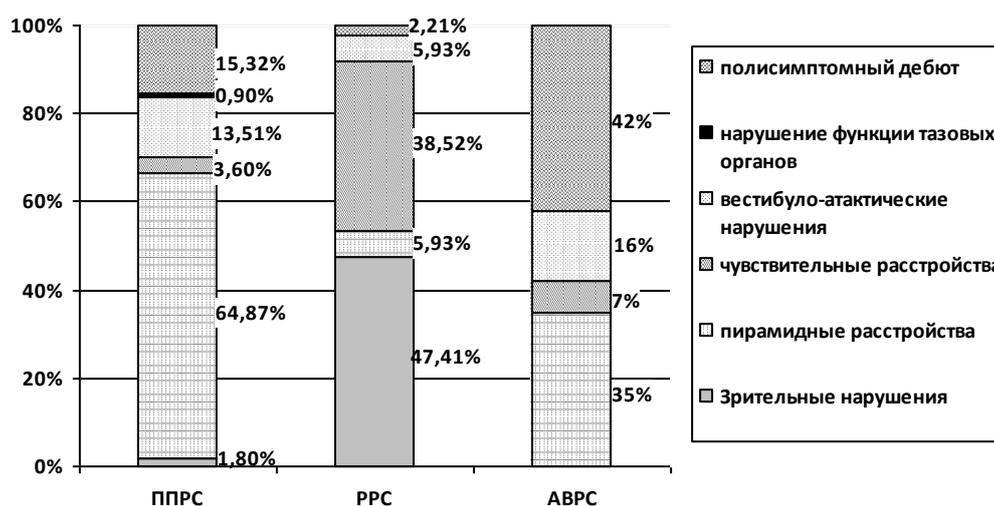


Рисунок 1. Сравнительная характеристика по симптомам в дебюте заболевания между группами ППРС, РРС и АВРС

Данные различия обусловлены площадью поражения ЦНС уже в начале заболевания, в основе чего лежит соотношение провоспалительных и противовоспалительных реакций иммунной системы. При начале ППРС в сравнении с РРС достоверно чаще отмечается вовлечение пирамидной системы ($\chi^2=47,57$, $p=0,0000$) или полисимптомное начало ($\chi^2=10,24$, $p=0,0014$). Реже в дебюте заболевания при ППРС по сравнению с РРС встречаются зрительные нарушения ($\chi^2=38,11$, $p=0,00000$) и чувствительные расстройства ($\chi^2=26,32$, $p=0,0000$). При сравнении пациентов с ППРС с группой больных АВРС отмечено достоверное преобладание изолированного вовлечения пирамидной системы ($\chi^2=6,27$,

$p=0,0123$), в отличие от АВРС, где чаще преобладает именно полисимптомный дебют ($\chi^2=10,47$, $p=0,0012$). Выявленные различия между симптомами в дебюте у больных с ППРС от больных с РС указывают на более диффузные поражения ЦНС, что проявляется в частых полисимптомных проявлениях. Частое вовлечение в дебюте пирамидной системы и менее частое - зрительной системы и чувствительной сферы указывает на возможные генетические отличия в двух данных группах.

Отмечены достоверные отличия АВРС от РС по длительности первой и второй ремиссии - в группе АВРС данный показатель выше. Однако частота обострений за 2 предшествующих года в группе АВРС была больше. При анализе медикаментозной тактики ведения данных двух групп пациентов было отмечено, что более длительная первая и вторая ремиссии при АВРС достигались за счет применения неселективной иммуносупрессии, чаще всего с применением митоксантрона. При болезни Марбурга иммуносупрессия была проведена в 100% случаев в самом начале заболевания, при КСБ в 16,67% случаев в начале и в 75% случаев через месяц после дебюта, при псевдотуморозном РС в 11,11% случаев через месяц после начала заболевания. Предполагается, что псевдотуморозные очаги демиелинизации являются промежуточным звеном при развитии очага КСБ [Hardy T. et al., 2016]. На этапе псевдотуморозного очага в большинстве случаев достаточно проведение только гормональной пульс-терапии, а в поздней стадии формирования очага КСБ практически всегда необходимо проведение еще и иммуносупрессии. В связи с этим можно сделать заключение, что более ранняя иммуносупрессия и при болезни Марбурга и при КСБ является необходимым условием для стабилизации пациента. При выявлении псевдотуморозных изменений на МРТ головного мозга можно попытаться отсрочить проведение иммуносупрессии, но обязательно проведение клинико-МРТ наблюдения для своевременного изменения тактики ведения.

В дальнейшем, по завершению иммуносупрессии, за счет больных АВРС не получавших ПИТРС, отмечалось увеличение частоты обострений в отличие от больных РС, которым назначалась патогенетическая терапия. Учитывая то, что в настоящее время нет официальных утвержденных протоколов лечения категории больных АВРС, тактика ведения в каждом конкретном случае индивидуальна. Выявленное в данной работе повышение активности заболевания спустя некоторое время указывает на необходимость рассматривать возможные варианты назначения ПИТРС для профилактики рисков последующих обострений, то есть в данном случае необходимо также назначать ПИТРС как можно раньше.

При дальнейшем изучении клинических различий между группами было выявлено, что через 3 года с момента начала заболевания среди больных ППРС 3,0 баллов по шкале EDSS достигли 95,5% пациентов, в отличие от больных РС (12,95%) и АВРС (41%). Через 5 лет с момента дебюта 46,85% больных ППРС имели балл инвалидизации 6,0. Основой этих различий является именно разность скорости нарастания первичных нейродегенеративных процессов, которая наиболее интенсивна при ППРС. При АВРС также отмечается более выраженный неврологический дефицит, но, в основе него уже лежит вторичная нейродегенерация как следствие активного воспалительного процесса.

При изучении фенотипических различий между тремя группами были выявлены различия по цвету радужной оболочки глаз: больным РС свойственен серый цвет по сравнению с больными ППРС ($\chi^2=9,01$, $p=0,0027$) и АВРС ($\chi^2=5,44$, $p=0,0197$). У больных ППРС в сравнении с больными АВРС чаще отмечался карий цвет радужной оболочки ($\chi^2=11,4$, $p=0,0007$), а при АВРС в сравнении с ППРС – зеленый ($\chi^2=10,26$, $p=0,0014$). Среди больных ППРС реже по сравнению с РС (группа сравнения) встречаются блондины ($\chi^2=8,47$, $p=0,0036$) и по сравнению с АВРС рыжие ($\chi^2=9,83$, $p=0,0017$). Выявленные различия указывают на преобладание «скандинавского» типа внешности у больных РС (группа сравнения), а для ППРС более южный тип внешности. Это определенно отображает генетическую предрасположенность к тому или другому типу течения РС.

В дальнейшем проводилось изучение распространенности вариантов течения РС. Было выявлено, что распространенность АВРС на 2016 год в городе Москва составила 0,56 на 100 000 населения и в Тюменской области в 2016 году – 0,83 на 100 000 населения (таблица 3).

Таблица 3 - Распространенность АВРС в Москве и Тюменской области

	Численность населения на январь 2016	Количество больных РС на 2016	Кол-во больных АВРС	Распространенность АВРС на 100 000 населения	% от общего кол-ва больных РС
Москва	12 330 126	7053	69	0,56	0,98%
Тюменская область	3 615 485	1326	31	0,83	2,34%

Для ППРС по городу Москве на 2016 год на 100 000 населения показатель распространенности был – 0,67 (1,18% от общего количества больных), в Новосибирской области 5,87 (7,55% от общего количества больных), в Тюменской области 1,44 (3,92% от

общего количества больных), в Свердловской области 12,6 (6,52% от общего количества больных) (таблица 4).

Таблица 4. Распространенность ППРС в 4-х регионах России

	Численность населения на январь 2016	Кол-во больных РС на 2016	Кол-во больных ППРС	Распространенность ППРС на 100 000 населения	% от общего кол-ва больных РС
Москва	12 330 126	7053	83	0,67	1.18%
Новосибирская область	2 762 237	2146	162	5,87	7.55%
Тюменская область	3 615 485	1326	52	1,44	3.92%
Свердловская область	1 428 268	2763	180	12,6	6.52%

По данным литературы, распространенность ППРС в мире составляет от 7,9% до 21,7% [Montalban X., 2005.]. Наши данные отличаются от опубликованных ранее в других популяциях, что и повлекло за собой более детальное изучение возможных причин такого несоответствия. В ходе исследования был выявлен целый ряд факторов, которые способствуют уменьшению официальной численности больных ППРС: поздняя диагностика в связи с поздним обращением пациентов к врачу-неврологу (симптоматика развивается исподволь, часто пациенты склонны не обращать на нее внимание); ошибочные диагнозы при первичном обращении пациента; недооценка предоставленных данных МРТ при обследовании; трудности в определении правильного типа течения (возможно это ВПРС, при котором пациент впервые обратился к врачу уже на этапе прогрессирования и при этом забыл первый клинический эпизод, который был много лет назад как дебют РС); большое искушение у врачей-неврологов поставить диагноз «ремиттирующе-прогрессирующее» течение РС с целью последующего назначения ПИТРС.

Аналогичная ситуация отмечена как причина уменьшения официально диагностированного ППРС и в ряде европейских стран [Westerlind H.et al., 2016]. Было выявлено, что именно с 1996 по 2000 год отмечается неуклонное снижение частоты постановки диагноза ППРС у молодых пациентов, что связывают с активным внедрением ПИТРС для лечения РС. Также к причинам заниженного показателя отнесли частую постановку диагноза вторично-прогрессирующий РС; изменение критериев постановки диагноза ППРС (повысилась их чувствительность и специфичность); улучшение доступности медицинской помощи (внедрение новых методов обследования). В итоге

происходило естественное повышение показателя распространенности РРС в связи с улучшенными критериями постановки диагноза и внедрением более современных методов диагностики. Но в тоже время отмечалось и занижение показателя для ППРС в связи с тем, что ошибочно диагностировался другой тип течения с целью назначения ПИТРС, так как до недавнего времени не было ни одного зарегистрированного препарата для патогенетической терапии ППРС, а лишение надежды пациента на стабилизацию заболевания является достаточно сильным психотравмирующим фактором. Однако, учитывая регистрацию в октябре 2017 года препарата окрелизумаб для лечения больных ППРС, ситуация может кардинальным образом перемениться и, зафиксированное снижение данного показателя, вероятно стабилизируется или будет отмечен прирост. С учетом регистрации нового препарата для терапии ППРС становится очевидным, что необходимо проведение пересмотра федерального регистра РС и внесение в него дополнительной информации касательно типа течения, что позволит отслеживать правильность назначения ПИТРС, что в свою очередь исключит нерациональное использование бюджетных средств.

Колебание показателя распространенности ППРС от региона к региону (в Москве 0,67, а в Свердловской области 12,6) способствовало более детальному изучению возможных факторов риска в каждом из изучаемых регионов. При изучении социальных факторов отмечено, что больные ППРС и РРС в сравнении с больными АВРС чаще были вторыми детьми ($t=-2,25$, $p=0,0252$ и $t=-3,2987$, $p=0,0011$ соответственно). Хотя возраст родителей в период рождения пациентов не имел статистических различий между группами, но очевидным является тот факт, что более поздний возраст родителей в целом при деторождении является фактором риска для детей в отношении рисков генетических заболеваний. Так, например, известно, что примерно в 95% случаев хромосомные синдромы обусловлены ошибочным распределением хромосом при формировании яйцеклетки [Dennis S. et al., 2001]. Одним из значимых факторов риска для повышения степени вероятности является именно возраст женщины. Так, например, вероятность хромосомной аномалии для 20-25-летних женщин составляет 1:1300, для 30-летних - 1:750, для 35-летних - 1:300, для 40-летних - 1:80, а для 45-летних 1:5. В итоге, можно сделать заключение, что более поздний возраст матерей при деторождении может являться фактором риска у пациентов с ППРС и АВРС в формировании генетической предрасположенности, которое в последующем и определяет тип течения заболевания.

При анализе показателя уровня образования пациента и родителей пациента было отмечено, что в группе ППРС по сравнению с группами РРС (группа сравнения) и АВРС достоверно меньше отмечалось пациентов с высшим гуманитарным образованием ($\chi^2=14,16$,

$p=0,0002$ и $\chi^2=12,43$, $p=0,0004$, соответственно) и больше пациентов со средним специальным образованием ($\chi^2=23,57$, $p=0,0000$ и $\chi^2=10,12$, $p=0,0015$, соответственно). Среди отцов пациентов в группе ППРС чаще отмечалось образование не больше начальной школы и средней школы по сравнению с группой РС (группа сравнения) ($\chi^2=15,98$, $p=0,0001$ и $\chi^2=4,77$, $p=0,0289$, соответственно) и не больше начальной школы по сравнению с группой АВРС ($\chi^2=4,49$, $p=0,0342$). В группе же РС (группа сравнения) по сравнению с ППРС и АВРС чаще у отцов пациентов было высшее техническое образование ($\chi^2=4,10$, $p=0,0429$ и $\chi^2=4,37$, $p=0,0367$, соответственно) и высшее гуманитарное образование по сравнению с группой ППРС ($\chi^2=11,94$, $p=0,0006$). Также у отцов больных АВРС чаще было высшее гуманитарное образование по сравнению с отцами группы больных ППРС ($\chi^2=17,99$, $p=0,0000$). В ходе анализа уровня образования матерей пациентов было отмечено, что в группе ППРС в сравнении с группой РС (группа сравнения) чаще отмечалось образование на уровне начальной школы и средней школы ($\chi^2=11,7$, $p=0,0006$ и $\chi^2=5,41$, $p=0,02$, соответственно). Более часто встречалось среднее специальное образование у матерей больных АВРС по сравнению с РС (группа сравнения) ($\chi^2=4,93$, $p=0,0264$). Высшее гуманитарное и высшее техническое образование было у матерей пациентов из группы РС (группа сравнения) по сравнению с группой АВРС ($\chi^2=5,98$, $p=0,0145$ и $\chi^2=7,65$, $p=0,0057$, соответственно) и высшее гуманитарное по сравнению с группой ППРС ($\chi^2=5,34$, $p=0,0208$).

Согласно опубликованным ранее работам, проведенным группой авторов во главе с F. Patti, больные РС с высшим образованием имеют более высокий уровень качества жизни связанного со здоровьем, в отличие от больных со средним образованием. Это объясняется тем, по мнению авторов, что наличие высшего образования позволяет больному более адекватно воспринять и отнестись к заболеванию, а в последующем, лучше справиться с ним [Patti F. et al., 2007]. Соответственно, более низкий уровень образования среди больных ППРС и в их семьях может являться одним из факторов, приводящих к большей инвалидизации больных в связи с их более поздним обращением за медицинской помощью. И действительно, согласно нашим данным, одной из причин поздней постановки диагноза ППРС является в том числе и несвоевременное обращение пациента к врачу.

В проведенном исследовании особое внимание уделялось наличию длительного контакта с вредными веществами и материалами. В возрасте до 15 лет было выявлено только различие по фактору «длительная работа с ЭВМ» - чаще отмечался у больных РС (группа сравнения) по сравнению с ППРС ($\chi^2=4,71$, $p=0,03$). В возрасте после 15 лет среди больных РС по сравнению с ППРС и АВРС отмечалось более частое наличие фактора «длительная работа с ЭВМ» ($\chi^2=15,29$, $p=0,0001$ и $\chi^2=7,61$, $p=0,0058$), а только с группой ППРС отличие

было выявлено в превалировании частоты воздействия фактора «длительное воздействие бензина и других нефтепродуктов» ($\chi^2=6,18$, $p=0,0129$). Особое внимание заслуживает преобладание воздействия фактора «длительное воздействие металла» среди больных ППРС в данном возрастном периоде по сравнению с РРС ($\chi^2=7,3$, $p=0,0069$) (рисунок.2).

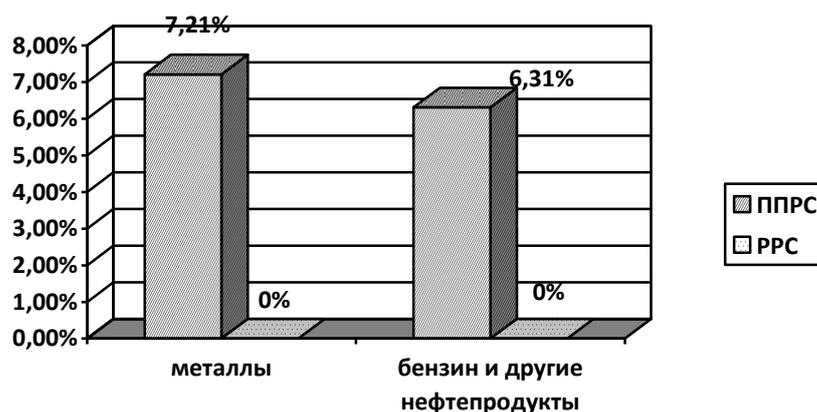


Рисунок 2. Повышение риска ППРС при длительном контакте с вредными внешними факторами (металлы, бензин и другие нефтепродукты) в возрасте старше 15 лет

Все эти выявленные различия могут свидетельствовать, что РС является «болезнью цивилизации», которая связана с воздействием вредных внешних факторов. Длительное воздействие может привести не только к нарушению иммунорегуляции, которая и лежит в основе развития данного заболевания, но и определять степень выраженности нейродегенеративных изменений, приводящих к разному типу течения заболевания.

При изучении влияния фактора «наличие промышленных предприятий в районе проживания» выявлено, что в группах больных ППРС и АВРС в сравнении с группой РРС (группа сравнения) в возрасте до 15 лет отмечено достоверное преобладание воздействия металлургического фактора ($\chi^2=12,72$, $p=0,0004$ и $\chi^2=4,44$, $p=0,0351$, соответственно), а в возрасте после 15 лет - только в группе ППРС сохранялось данное превалирование по сравнению с РРС ($\chi^2=14,9$, $p=0,0001$) (рисунок 3). Также в возрасте до 15 лет достоверно большая часть больных ППРС проживала вблизи нефтеперерабатывающих производств. Выявленное достоверное преобладание фактора «металлургической промышленности» и «нефтеперерабатывающих предприятий» среди больных ППРС, а также существенное превалирование распространенности данной категории больных в ряде регионов, побудило прицельно рассмотреть расположение данных предприятий на карте страны.

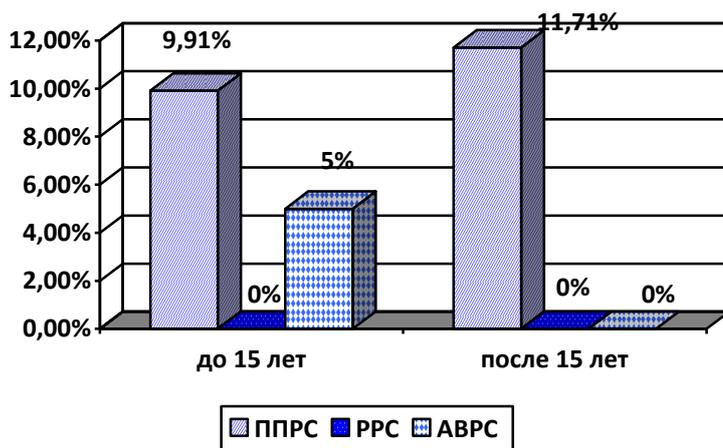


Рисунок 3. Риски ППРС и АВРС в сравнении с РРС при длительном проживании пациентов вблизи металлургических производств в возрасте до 15 лет и после 15 лет

При использовании информационной системы «2ГИС» представилось возможным определить наличие большого количества указанных предприятий в черте городской застройки городов Новосибирск, Тюмень и Екатеринбург (в черте каждого города отмечено расположение более 10 нефтеперерабатывающих и металлургических предприятий). В отличие от данных регионов в Москве металлургических и нефтеперерабатывающих предприятий в черте города нет. Сопоставив данные распространенности ППРС, выделение «металлургическое предприятие» и «нефтеперерабатывающее предприятие» как факторов риска для ППРС, можно утверждать, что более низкая распространенность ППРС в Москве может быть связана в том числе и с экологическими характеристиками зоны проживания.

Определенный вклад в риск развития РС несет и отягощенный семейный анамнез. В связи с этим, был проведен анализ различий между частотой встречаемости разных заболеваний у родителей пациентов всех трех групп. В группе АВРС в сравнении с РРС и ППРС в семьях чаще встречались случаи бронхиальной астмы ($\chi^2=4,56$, $p=0,0327$ и $\chi^2=6,12$, $p=0,0133$ соответственно) и онкологические заболевания ($\chi^2=7,58$, $p=0,0059$ и $\chi^2=13,28$, $p=0,0003$, соответственно), что в свою очередь может указывать на изначально имеющуюся генетическую предрасположенность в семьях данной группы больных к патологической иммунной нестабильности. В семьях ППРС в сравнении с РРС (группа сравнения) чаще встречались случаи хронических заболеваний печени ($\chi^2=3,94$, $p=0,0470$), которая как известно активно участвует в обменных процессах, кроветворении, нейтрализует действие токсических веществ, и рассеянный склероз ($\chi^2=5,06$, $p=0,0245$). Наблюдаемые разной

степени иммунологические реакции в семьях трех групп, может указывать на разную иммунную предрасположенность, обусловленную генетическими различиями.

Также проведен анализ частоты встречаемости разнообразных заболеваний у самих пациентов. Было отмечено, что в группе больных АВРС в сравнении с ППРС и РРС преобладают пациенты, переболевшие коклюшем в возрастных интервалах до 7 лет ($\chi^2=7,17, p=0,0074$ и $\chi^2=21,61, p=0,0000$, соответственно) и с 7 до 15 лет ($\chi^2=16,56, p=0,0000$ и $\chi^2=23,27, p=0,0000$, соответственно). Коклюш вызывается бактерией *Bordetella Pertussis*, субклиническая колонизация которой назофарингеальных путей может являться триггерным механизмом для развития РС (токсин данной бактерии использовался достаточно активно в середине прошлого века в лабораториях для развития у лабораторных мышей экспериментального энцефаломиелита) [Rubin K. et al., 2016]. Возможно, бессимптомное носительство данного инфекционного агента после перенесенного заболевания или после проведенной не корректной вакцинации может служить фактором риска для формирования гиперергической реакции иммунной системы, которая и наблюдается у пациентов с АВРС.

Также было выявлено преобладание более часто перенесенного инфекционного мононуклеоза в возрасте от 7 до 15 лет в группах АВРС ($\chi^2=5,68, p=0,0172$) и ППРС ($\chi^2=6,18, p=0,0129$) в сравнении с РРС. Вирус Эпштейн-Барр тропен к В-лимфоцитам, а в патогенезе ППРС и АВРС акцент именно на В-клетки (нейродегенерация при одном и более агрессивные иммунологические процессы при другом). После 15 лет в группе РРС в сравнении с ППРС чаще отмечались острые тонзиллиты ($\chi^2=5,92, p=0,015$), возбудитель которого β -гемолитический стрептококк группы А может в совокупности повышать риски развития РС, но, вероятно, может влиять и на формирование типа течения.

В ходе проведенного сравнительного анализа было выявлено, что реактивность иммунной системы в отношении герпетической инфекции (Anti-HSV-2-IgG, anti-CMV-IgG и EBNA-IgG) у больных ППРС достоверно ниже как по сравнению с больными АВРС ($t=7,19, p=0,000000, t=6,75, p=0,000000$ и $t=10,53, p=0,000000$, соответственно), так и РРС (группа сравнения) ($t=14,98, p=0,000000, t=10,50, p=0,000000$ и $t=10,81, p=0,000000$ соответственно). У больных АВРС по сравнению с данными группы больных РРС также отмечена большая реактивность иммунной системы в отношении anti-HSV-1-IgG ($t=-5,0028, p=0,000001$) и меньшая в отношении Anti-HSV-2-IgG, anti-CMV-IgG и EBNA-IgG ($t=2,4275, p=0,0163, t=4,2094, p=0,000042$ и $t=2,9538, p=0,0036$ соответственно). Это может быть обусловлено врожденными различиями иммунологического реагирования у больных данных групп, что проявляется в последующем и в разной степени выраженности иммунологических реакций. Помимо этого, вирусные инфекции обладают непосредственным цитопатическим действием

и могут значительно модулировать иммунологические реакции, приводить к срыву толерантности к антигенам нервных клеток, что может приводить к повышению риска развития хронического воспалительного аутоиммунного заболевания.

При исследовании показателя пролактина было выявлено, что его уровень в сыворотке крови пациентов достоверно ниже у больных с ППРС, чем при РРС (группа сравнения) ($t=3,94$, $p=0,000128$) и АВРС ($t=6,23$, $p=0,000000$). А у больных АВРС данный показатель превышал РРС ($t=-3,4013$, $p=0,00084$). Учитывая, что для женщин в разные фазы менструального цикла характерны разные нормы, то в последующем проводилось сравнение процента превышения верхней границы нормы. Выявлен достоверно меньший процент превышения нормы у больных ППРС по сравнению с другими группами, а при АВРС - значительное превышение показателя по сравнению с РРС. Известно, что ген, кодирующий выработку пролактина, располагается на 6p-хромосоме около 11-го теломера HLA-DRB1, а гены, кодирующие рецепторы к пролактину, на 5p-хромосоме в районе 12-13-х теломеров, которые ассоциированы в различных популяциях с РС [Azar S.T. et al., 1999]. Предполагалось, что повышенный уровень пролактина в сыворотке крови может служить маркером предрасположенности к РС. Были опубликованы данные по изучению уровня сывороточного пролактина у подростков с ремиттирующим РС [Гольцова Н.В., 2009]. В ходе данной работы было показано, что имеется прямая достоверная зависимость уровня пролактина от воспалительной активности очагов заболевания по данным МРТ (уровень сывороточного пролактина у подростков с наличием контраст-накапливающих очагов на МРТ оказался достоверно выше, чем в группе с отсутствием активности по данным МРТ). По данным нашего исследования можно сделать заключение, что имеется прямая достоверная зависимость уровня пролактина от степени выраженности воспаления – минимальный у больных ППРС и максимальный у больных АВРС.

Применяемая эпидемиологическая анкета большое внимание уделяет выявлению воздействия стрессового фактора на риски развития заболевания. Было отмечено преобладание при РРС стрессового фактора в возрасте до 15 лет в сравнении с ППРС ($\chi^2=8,09$, $p=0,0045$), а после 15 лет в сравнении с ППРС ($\chi^2=7,16$, $p=0,0075$) и АВРС ($\chi^2=4,02$, $p=0,0450$). Это указывает на то, что для разных типов течения необходимо разной степени выраженности воздействия тех или иных факторов для дестабилизации иммунной системы, что в очередной раз указывает на разную генетическую предрасположенность.

Характер питания также вносит определенный вклад в формирование рисков развития РС, в связи с чем, в ходе данного исследования было проведено изучение особенностей питания пациентов до развития заболевания. При сравнении характеристик питания в

данных трех группах было выявлено более частое употребление молочных продуктов до 15 лет в группе ППРС в сравнении с АВРС ($\chi^2=4,60$, $p=0,0320$) и РРС в сравнении с АВРС ($\chi^2=4,02$, $p=0,0451$). Известно, что около четверти населения земли имеет частичную или полную непереносимость молока животного происхождения. Возникает эта плохая переносимость из-за сверхчувствительности к белкам молока, которые становятся аллергенами для организма. В результате употребления молочного белка данной категорией больных происходит формирование иммунного ответа, что приводит к развитию аллергических реакций, то есть происходит дестабилизация иммунных реакций.

Кофе, какао и шоколад в возрасте после 15 лет более часто употреблялись больными ППРС и РРС в сравнении с АВРС ($\chi^2=5,53$, $p=0,0187$ и $\chi^2=4,81$, $p=0,0282$, соответственно). Употребление в большом количестве кофеин-содержащих продуктов может приводить к стимуляции симпатической нервной системы, что в свою очередь приводит к стимуляции выработки кортизола («гормон стресса»). Кортизол влияет на функционирование иммунной системы (приводит к колебаниям уровня сахара в крови, повышению уровня холестерина и триглицеридов, что в совокупности имеет подавляющее действие на иммунную систему). Все данные эффекты кофеина могут способствовать в сочетании с другими факторами развитию иммунной десенсибилизации, на фоне которой в последующем может дебютировать РС.

Анализируя источник питьевой воды до 15 лет отмечено, что больные АВРС реже чем ППРС употребляли воду из скважины ($\chi^2=3,98$, $p=0,0461$), а больные РРС реже использовали воду из колодца в сравнении с ППРС ($\chi^2=13,17$, $p=0,0003$) и АВРС ($\chi^2=5,07$, $p=0,0243$). После 15 лет больные АВРС также реже использовали воду из скважины в сравнении с пациентами с ППРС. Сравнивая характеристики питания в данных двух группах были выявлены различия по употреблению копченостей, яиц, молочных и кофеинсодержащих продуктов, а также по источникам водоснабжения. Выявленные отличия указывают на определенный вклад особенностей питания в развитие не только самого заболевания, но и типа течения, что, вероятнее всего, опосредуется через особенности формирования иммунитета под действием данного фактора в детском и подростковом периодах.

Большая часть работы была посвящена изучению генетических различий между больными ППРС, РРС и АВРС, так как известно, что РС относится к полигенным заболеваниям с важным участием эпигенетических факторов. Одним из важнейших эпигенетических механизмов является метилирование ДНК в составе CpG-динуклеотидов в позиции C5 цитозинового кольца. Метилирование скоплений (островков) таких CpG-сайтов, которые как правило расположены в промоторных областях генов, и их фланкирующих

областей приводит к подавлению экспрессии генов, в которых они располагаются. Метилирование участвует во многих процессах, связанных с развитием и формированием всех органов и систем в организме, играет важную роль в клеточной дифференцировке. Метильные группы присоединяются к цитозиновым основаниям, не разрушая и не изменяя ДНК, но влияя на активность соответствующих генов. Существует и обратный процесс – деметилирование, при котором метильные группы удаляются и первоначальная активность генов восстанавливается.

В исследование определения уровня метилирования были включены индивиды русской этнической принадлежности в возрасте от 28 до 58 лет: 14 больных РС (9 женщин и 5 мужчин); 8 больных ППРС (6 женщин и 2 мужчин); 8 здоровых лиц (6 женщин и 2 мужчин). Все индивиды давали информированное согласие на проведение генетических исследований. За группу контроля в данном исследовании были взяты здоровые лица.

В ходе проведенного исследования было выявлено 136 дифференциально метилированных CpG сайтов (ДМС), наблюдавшихся при одном или более попарном сравнении групп – ППРС, РС и здоровый контроль (рисунок 4).

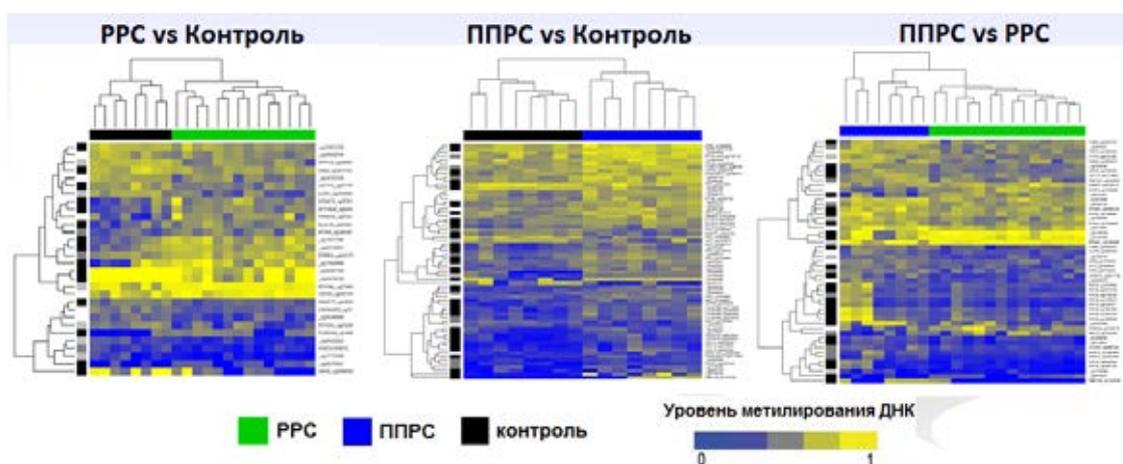


Рисунок 4. Карты интенсивности сигналов дифференциально метилированных CpG сайтов (ДМС) у больных с разными типами течения РС.

Наблюдается четкое объединение образцов ДНК больных каждой из сравниваемых групп в обособленный кластер. Обнаруживается повышенный уровень метилирования ДНК в образцах больных ППРС по сравнению как с контролями, так и с РС.

При сравнении профилей метилирования ДНК больных РС и ППРС и контролей показано, что ППРС характеризуется большими изменениями в паттерне метилирования

ДНК, более высоким уровнем метилирования ДНК и более частой локализацией ДМС в функционально важных областях генома по сравнению с РРС (рисунок 5).

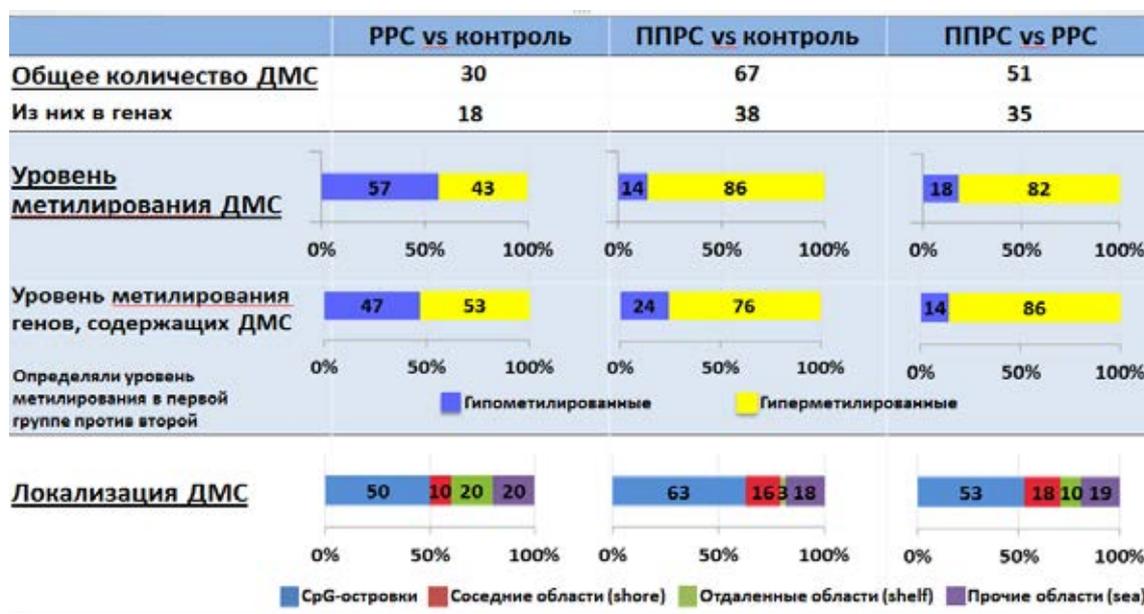


Рисунок 5. Характеристика выявленных ДМС: общее количество, уровень их метилирования и локализация, в зависимости от типа течения РС.

При всех сравнениях различия в метилировании затрагивают гены, которые кодируют белки, участвующие в развитии иммунного ответа, а также в регуляции генной экспрессии. Кроме того, в случае РРС более выражены изменения в метилировании генов, вовлеченных в демиелинизацию нейронов, а в случае ППРС – в нейродегенерацию. Прямое сравнение РРС и ППРС между собой подтвердило эти выводы и позволило выявить новые группы ДМС-содержащих генов, которые различают формы между собой. Эти гены участвуют в деградации белков и межклеточной адгезии. В ходе работы впервые показано вовлечение метилирования ДНК как эпигенетического механизма в формирование клинически различных форм РС, причем для ППРС метилирование, судя по всему, приводит к подавлению экспрессии большего числа генов.

Учитывая полученные фенотипические различия между пациентами с ППРС и другими группами (РРС и АВРС) был проведен анализ вовлеченности полиморфных вариантов генов иммунного ответа в патогенез ППРС. Для этого были выбраны:

1. Гены цитокинов - гены, кодирующие интерлейкины (IL) - IL4 (rs2243250), IL6 (rs1800795) и IL17A (rs2275913), изменение уровня экспрессии которых обнаруживается у больных ППРС;

2. Гены, участвующие в процессировании - ген PSMB9 (rs17587), который кодирует одну из субъединиц протеасомного комплекса, участвующего в процессировании антигенов;
3. Гены, участвующие в презентации антигенов антиген-презентирующими клетками (АПК) - ген CLEC16A (rs6498169 - в недавних исследованиях обнаружена значимая ассоциация с риском развития РС), белковый продукт которого, член А семейства 16 белков с С-лектиновым доменом (C-type lectin domain family 16 member A), участвует в формировании и транспорте HLA II-позитивных поздних эндосом в перинуклеарную область и необходим для презентации антигенов АПК;
4. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в соседней межгенной области CLEC16A-SOCS1 (rs1640923 - в недавних исследованиях обнаружена значимая ассоциация с риском развития РС).

Был проведен анализ данных 111 пациентов с ППРС (59 мужчин и 52 женщины) в сравнении с материалом, полученным от контрольной группы из 234 здоровых добровольца без признаков неврологических заболеваний (90 мужчин, 144 женщины, средний возраст – $49,0 \pm 20,1$ лет). Все включенные в группу сравнения здоровые индивиды являлись этническими русскими как и основная группа больных ППРС.

Были определены частоты аллелей и генотипов всех выбранных для анализа SNP в группах больных ППРС и здоровых индивидов. В группе контроля распределение генотипов всех полиморфных локусов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга для всех SNP. В группе больных ППРС отклонение от равновесия было зафиксировано для полиморфизма rs17587 в гене PSMB9 ($p=0,014$), что может объясняться вовлечением этого SNP в патогенез заболевания.

В настоящее время активно проводятся исследования, нацеленные на выявление генетических маркеров предрасположенности к РС в разных популяциях, в том числе активно изучается участие полиморфных генов IL4, IL6, IL17A, PSMB9, CLEC16A и межгенной области CLEC16A-SOCS. Нами был впервые проведен анализ ассоциации носительства полиморфных вариантов генов IL4, IL6, IL17A, PSMB9, CLEC16A и межгенной области CLEC16A-SOCS1 с предрасположенностью к ППРС. Для анализа ассоциации аллельного полиморфизма генов иммунного ответа с предрасположенностью к ППРС рассматривались три основные модели наследования [Huang P.et al., 2014]: доминантная модель предполагает разделение исследуемых групп на носителей и не носителей мажорного гомозиготного генотипа с их последующим сравнением; рецессивная – на носителей и не носителей минорного гомозиготного генотипа; сверхдоминантная – на носителей и не носителей гетерозиготного генотипа.

Носительство мажорного генотипа IL4*C/C достоверно значимо коррелировало с высоким риском развития ППРС ($p=0,0050$, ОШ [95% ДИ] = 2,09 [1,25-3,49]), что соответствует доминантной генетической модели. Использование сверхдоминантной модели в данном случае тоже позволило выявить значимую корреляционную связь: гетерозиготный генотип IL4*C/T достоверно чаще встречался в группе контроля ($p=0,030$, ОШ [95% ДИ] = 0,55[0,32-0,95]). Более того, значимость ассоциации, полученной с использованием доминантной генетической модели, оказывается на порядок выше. IL-4 (один из важнейших противовоспалительных цитокинов, продуцируемый, в основном Th2-лимфоцитами) участвует в ингибировании клеточного иммунного ответа во многом за счет подавления активности Th1-клеток [Snapper C.M.et al., 1988]. Также данный цитокин вовлечен в процессы репарации поврежденных тканей [Mills C.D.et al., 2012]. В экспериментах *in vitro* показано, что носительство генотипа C/C гена IL4 ведет к снижению уровня продукции IL4 в клеточной линии Т-лимфоцитов человека [Sambrook J.et al., 2001]. Полученная ассоциация может быть следствием пониженного уровня экспрессии гена IL4 у носителей этого генотипа, что, вероятно, способствует активации аутоиммунных воспалительных реакций при ППРС. У больных АВРС достоверно чаще встречался гетерозиготный генотип IL4*C/T в сравнении с данными ППРС ($\chi^2=3,81$, $p=0,050$).

В отношении минорного генотипа CLEC16A*G/G также была обнаружена достоверная значимая ассоциация с высоким риском развития ППРС ($p=0,0083$, ОШ [95% ДИ] = 2,20 [1,23-3,93]), что соответствует рецессивной генетической модели. Для остальных полиморфных вариантов значимых одиночных ассоциаций с развитием ППРС выявлено не было. Обнаружение данной ассоциации носительства генотипа CLEC16AG/G с предрасположенностью к развитию ППРС согласуется как с результатами анализа проведенного ранее у русских больных РС [Bashinskaya V.et al., 2015], так и с данными полученными другими исследователями для больных РС европеоидного происхождения [Halfer D.A. et al., 2007; Mero I.et al., 2010; Nischwitz S. et al., 2010]. Все это говорит о вовлечении полиморфизма гена CLEC16A (rs6498169) в формирование предрасположенности к РС, независимо от его формы.

В последующем был проведен мультилокусный анализ с использованием программного обеспечения APSampler для выявления сочетаний аллелей/генотипов исследуемых полиморфных локусов, ассоциированных с предрасположенностью к ППРС [Huang P.et al., 2014]. Выявлена достоверная значимая ассоциация с ППРС двух биаллельных сочетаний (CLEC16A*G/G+PSMB9*G) и (IL4*C/C+PSMB9*G), которые помимо SNP в генах CLEC16A и IL4, связанных с ППРС по одиночке, содержат также аллель G полиморфного

варианта гена PSMB9 ($p=0,0012$, ОШ [95% ДИ] =2,68 [1,46-4.92] и $p=0,0016$, ОШ [95% ДИ] =2,18 [1,31-3,63], соответственно), существенно повышающий уровень значимости наблюдаемой ассоциации.

Далее был проведен анализ возможного неравновесного сцепления полиморфных вариантов в гене CLEC16A и соседней межгенной области CLEC16A-SOCS1, находящихся в одном регионе шестнадцатой хромосомы 16p13.13, а также SNP генов PSMB9 и IL17A, расположенных в регионах шестой хромосомы 6p12 и 6p21.3, соответственно. Относительно высокое значение D' обнаруживается только для полиморфизмов в области 16p13.13. Однако значения r^2 для обеих пар SNP были менее 0,1.

Для проведения сравнительного анализа между группами ППРС, АВРС и РРС (группа сравнения для ППРС и АВРС в последующем) были выбраны те же полиморфные варианты генов, по которым проводилось сравнение больных ППРС и здоровых добровольцев ранее: гены цитокинов (гены, кодирующие IL - IL4 (rs2243250), IL6 (rs1800795) и IL17A (rs2275913)); гены, участвующие в процессировании (ген PSMB9 (rs17587)); гены, участвующие в презентации антигенов антиген-презентирующими клетками (ген CLEC16A (rs6498169); однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в соседней межгенной области CLEC16A-SOCS1 (rs1640923).

Согласно проведенному анализу в группе больных АВРС по сравнению с ППРС достоверно чаще встречался гетерозиготный генотип IL4*C/T ($\chi^2=3,81, p=0,050$). Носительство аллеля Т приводит к повышенному синтезу IL4 в клеточной линии Т-лимфоцитов человека. Также значимые различия были выявлены и по гену PSMB9 – в группе больных АВРС чаще отмечался гомозиготный генотип PSMB9*A/A, чем в группе больных ППРС ($\chi^2=4,52, p=0,0336$). Наличие минорного аллеля А вызывает замену аргинина на гистидин в позиции 60 субъединицы 9 протеасомного комплекса, что влияет на эффективность процессинга антигенов.

Используя алгоритм APSampler с целью определения значимых ассоциаций с риском развития ППРС, АВРС или РРС комбинаций аллелей, изученных полиморфизмов, и внешних факторов, был выявлен ряд особенностей (рисунки 6,7 и 8):

1. **IL6 rs1800795*C/C** для **РРС** (группа сравнения) в комбинации с частым употреблением «кофе, какао и шоколада до 15 лет» (ОШ=4,91892 [2,18700 – 11,06342], $p=0,00685$);
2. **IL6 rs1800795*G/G** для **АВРС** значимые сочетания с CLEC16A rs6498169*A/A (ОШ=11,90582 [3,85059 – 36,81210], $p=0,00646$); для **РРС** (группа сравнения) значимые комбинации с частым употреблением «молока и молочных продуктов до 15 лет» и частым употреблением яиц до 15 лет» (ОШ=3,21398 [1,77352 – 5,82441], $p=0,00844$);

3. **IL4 rs2243250*T/T** для **ППРС** значимые комбинации с преобладанием в рационе питания «животного белка до 15 лет» (ОШ=3,88235 [1,86764 – 8,07044], p=0,00331); для **АВРС** значимая комбинация с наличием «острой стрессовой ситуации после 15 лет» (ОШ=9,0 [2,58505 – 31,33399], p=0,00125);
4. **IL4 rs2243250*C/C** для **ППРС** значимое сочетание с наличием «промышленных предприятий в районе проживания (до 5 км) до и после 15 лет» (нефтеперерабатывающие и металлургические) (ОШ=3,65659 [1,83978 - 7,26754], p=0,00053), в сочетании с **IL17A rs227591*A/G** (ОШ=3,10972 [1,44780 – 6,67934], p=0,0057); для **PPC** (группа сравнения) в сочетании с частым «употреблением молочных продуктов до 15 лет» (ОШ=3,10972 [1,44780 – 6,67934], p=0,0057);
5. **IL17A rs227591*A/G** для **ППРС** значимое сочетание с наличием «промышленных предприятий в районе проживания (до 5 км) до и после 15 лет» (нефтеперерабатывающие и металлургические) (ОШ=3,97187 [1,92676 – 8,18775], p=0,00044); для **PPC** (группа сравнения) с преимущественным «приготовлением пищи на животном масле до 15 лет» и частым «употреблением молочных продуктов до 15 лет» (ОШ=5,93103 [2,32838 – 15,10797], p=0,00025), в комбинации с «изменением места жительства до 15 лет» (ОШ=3,12648 [1,72195 – 5,67665], p=0,00053);
6. **CLEC16A rs6498169*A/A** для **PPC** (группа сравнения) значим в комбинации с наличием «длительного контакта с вредными веществами до 15 лет (ЭВМ)» и преобладанием в рационе питания преимущественно «мясных продуктов 15 лет» (ОШ=3,60563 [1,98839 – 6,53826] p=0,00575);
7. **CLEC16A rs6498169*A/G** для **ППРС** значимая комбинация с наличием «промышленных предприятий в районе проживания (до 5 км) до и после 15 лет» (нефтеперерабатывающие и металлургические) (ОШ=5,61932 [2,19842 – 14,36337], p=0,0004);
8. **PSMB9 rs17587*G/G** для **ППРС** значимая комбинация с наличием «промышленных предприятий в районе проживания (до 5 км) после 15 лет» (нефтеперерабатывающие и металлургические) (ОШ=3,43958 [1,84873 – 6,39937], p=0,00032); для **PPC** (группа сравнения) значимое сочетание с «изменением места жительства до 15 лет» (ОШ=3,07873 [1,74131 – 5,55334], p=0,00039), с «приготовлением пищи на животном масле до 15 лет» и частым «употреблением молочных продуктов до 15 лет» (ОШ=4,61483 [1,98850 – 10,70988], p=0,00058), с наличием «длительного контакта с вредными веществами после 15 лет (ЭВМ)»;
9. **HLA-DRB1 rs3135388*15(-)/15(-)** для **ППРС** значимая комбинация с наличием «промышленных предприятий в районе проживания (до 5 км) до 15 лет»

(нефтеперерабатывающие и металлургические предприятия) и частым употреблением «молока и молочных продуктов до 15 лет» (ОШ=4,2 [2,25246 – 7,83144], $p=0,00015$).

Отдельно проведено определение показателя отношения шансов (ОШ) для таких факторов риска как герпетическая инфекция и коклюш:

1. Перенесенная **герпетическая инфекция** значима как фактор риска для развития **АВРС** (ОШ=1,704 [1,001 – 2,899], $p<0,005$);

2. Перенесенный в анамнезе **коклюш** является фактором риска для развития как **ППРС** (ОШ=10,408 [1,281 – 84,542], $p<0,005$), так и для **АВРС** (ОШ=1,024 [13,589 – 751,994], $p<0,005$).



Рисунок 6. Анализ ассоциации комбинаций аллелей, изучаемых полиморфизмов, и внешних факторов риска развития ПРС

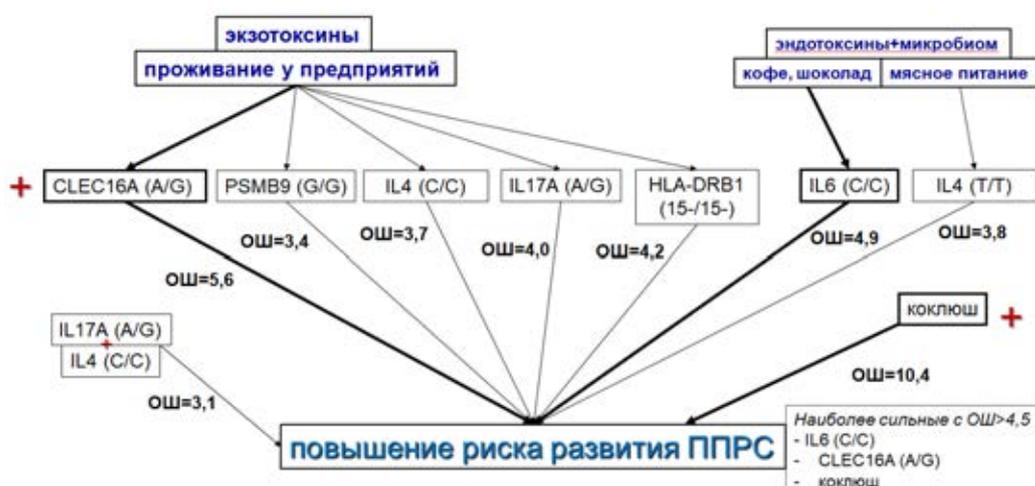


Рисунок 7. Анализ ассоциации комбинаций аллелей, изучаемых полиморфизмов, и внешних факторов риска развития ППРС

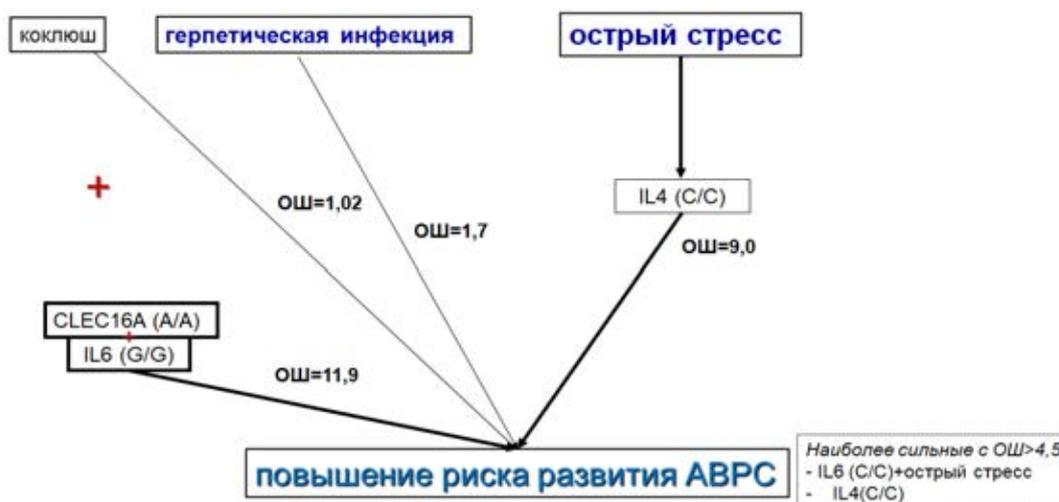


Рисунок 8 - Анализ ассоциации комбинаций аллелей, изучаемых полиморфизмов, и внешних факторов риска развития АВРС

В данном исследовании впервые была выявлена ассоциация носительства генотипов IL4(rs2243250)*C/C и CLEC16A(rs6498169)*G/G с предрасположенностью к развитию ППРС у русских больных. К настоящему времени проведено всего несколько исследований ассоциации различных полиморфных вариантов гена IL4 с развитием ППРС, при этом SNP rs2243250 изучался только в одной из работ. Проведенная в США работа на примере 12 пациентов показала, что SNP rs2243250 не связан с ППРС, в то время как аллель T-полиморфного варианта rs2070874*C в первом экзоне гена IL4 у больных ППРС встречался существенно чаще чем у больных ПРС [Kantarci O.Y.et al., 2003]. Малочисленность выборки (12 пациентов) не позволяет говорить о достоверности полученных результатов. В более позднем исследовании на выборке больных из Северной Ирландии (95 человек) по второму полиморфизму была показана обратная ассоциация: у больных ППРС значительно чаще встречался аллель rs2070874*C как изолировано, так и в составе сочетания с аллелем B2 интронного полиморфизма числа tandemных повторов [Suppiah V.et al., 2005].

Недавний проведенный мета-анализ данных четырех опубликованных работ о связи полиморфного варианта rs2243250 гена IL4 с предрасположенностью к ПРС выявил значимую ассоциацию мажорного генотипа IL4 rs2243250*C/C с высоким риском ПРС [Zhang Z.et al., 2016]. В одной из включенных мета-анализ работ отсутствуют данные об этносе пациентов и здоровых контролей [Kantarci O.Y.et al., 2003], а другой анализировали ассоциацию rs2243250 с ПРС у больных из Ирана [Arababadi M.K.et al., 2012]. Все это может вносить достаточно существенный вклад в генетические отличия от популяций Европы. Данная ассоциация не была обнаружена у русских больных ПРС при семейном анализе

(работа также включена в мета-анализ) [Makarycheva O.Yu.et al., 2011]. Таким образом, ассоциация SNP rs2243250 гена IL4 с РС до сих пор остается спорной, а полученные российскими исследователями результаты позволяют предположить, что данный полиморфизм у русских больных связан с риском развития ППРС, но не с РС.

Ассоциация SNP rs6498169 с РС может быть обусловлена функциональным значением гена CLEC16A, белковый продукт которого экспрессируется в основном в клетках иммунной системы, включая дендритные клетки, В-лимфоциты, NK-клетки [<http://symatlas.gnf.org/SymAtlas>] и выступает как важнейший регулятор презентации антигенов молекул HLA класса II в АПК [Van Luijn M.et al., 2015]. В ходе проведенного исследования не было выявлено значимой ассоциации SNP в гене CLEC16A-SOCS1 (rs1640923) с риском развития ППРС при его сцеплении с полиморфизмом гена CLEC16A (rs6498169), вовлеченном в формирование предрасположенности к ППРС. Это может объясняться как истинным отсутствием ассоциации, так и нехваткой статистической мощности, вызванной малым размером исследуемой выборки больных ППРС и низкой частотой встречаемости минорного генотипа (2,6% в группе здоровых контролей). Таким образом, роль этого полиморфного варианта в патогенезе ППРС еще необходимо изучать.

Подводя итог изучения влияния и связи внешних факторов с особенностями клинико-демографических, генетических показателей и типом течения, можно сделать вывод о том, тип течения заболевания зависит от генетически обусловленных сформированных особенностей иммунного реагирования. Для каждого типа течения необходим не только разный набор запускающих факторов и разная комбинация генетических маркеров, но и разная степень воздействия. Так, для АВРС характерны гиперергические реакции, что и обуславливает необходимость уже на начальных этапах применять цитостатическую терапию, что должно лечь в основу алгоритма лечения данного типа течения. Для ППРС выявлены специфические гены, которые обуславливают превалирование нейродегенеративных изменений уже с самого начала заболевания. Именно этим и обусловлена не успешность всех попыток ранее в отношении применения ППРС для лечения ППРС. Но также важно отметить, что именно сочетание внутренних и внешних факторов в разных комбинациях приводят к формированию типа течения заболевания, в том числе – особых форм течения. Изучение особенностей при каждом типе течения позволяют сформировать профиль пациента и в последующем, в зависимости от профиля, более адекватно проводить подбор патогенетической терапии. Ведущим подходом в терапии РС в настоящее время является как можно раннее назначение соответствующей терапии с целью минимизации безвозвратных потерь нервной ткани. Имея разработанные модели пациентов

ППРС, АВРС и РРС с учетом клинико-демографических, эпидемиологических и генетических особенностей, определяющих специфику формирования типа течения, можно было бы уже на этапе постановки диагноза РИС разрабатывать индивидуальный оптимальный терапевтический алгоритм.

ВЫВОДЫ:

1. В основе разных показателей распространенности ППРС (0,67 – 12,6 на 100 000 населения) и АВРС (0,56 – 0,83 на 100 000 населения) в разных городах России может лежать разная экологическая обстановка.
2. В начале РС все три типа течения имеют отличительные фенотипические различия в первичной неврологической симптоматике: при РРС чаще отмечается заинтересованность зрительного нерва и чувствительной функциональной системы, в отличие от ППРС и АВРС, где достоверно чаще встречается поражение пирамидных трактов или полисимптомный дебют. ППРС и АВРС также значимо по симптоматике в дебюте отличаются между собой, а именно, при ППРС чаще изолировано затрагивается пирамидная функциональная система, тогда как при АВРС чаще отмечается именно полисимптомный дебют.
3. Возможная причина формирования разных типов течения РС, таких как ППРС и РРС - процесс метилирования генов: у больных РРС более выражены изменения в метилировании генов, вовлеченных в демиелинизацию, а у больных ППРС – в нейродегенерацию. Метилирование ДНК может рассматриваться как эпигенетический механизм формирования клинически различных форм РС.
4. При формировании ППРС чаще выявляется сочетание следующих генетических маркеров с факторами внешней среды (экзотоксины, особенности питания, проживание в зоне промышленных предприятий): IL4 rs2243250*C/C, IL17A rs227591*A/G, HLA-DRB1 rs3135388*15(-)/15(-), PSMB9 rs17587*G/G, CLEC16A rs6498169*A/G, IL6 rs1800795*C/C, IL4 rs2243250*T/T, а также сочетание IL17A rs227591*A/G с IL4 rs2243250*C/C. Все это может приводить к формированию нарушения метаболизма нервной ткани, в том числе миелина, и более раннему началу нейродегенерации.
5. Ведущее значение для формирования АВРС имеют две комбинации аллелей изучаемых полиморфизмов и внешних факторов: сочетание IL6 rs1800795*G/G с CLEC16A rs6498169*A/A и сочетание IL4 rs2243250*C/C с частыми острыми стрессовыми ситуациями в анамнезе.
6. Ведущее значение для развития РРС имеют комбинации аллелей, изучаемых полиморфизмов, с внешних факторов (особенности питания и контакт с вредными

веществами): IL6 rs1800795*G/G, IL4 rs2243250*C/C, IL17A rs227591*A/G, CLEC16A rs6498169*A/A, PSMB9 rs17587*G/G. При РС представлен полиморфизм генов, продукты которых связаны и с нейродегенерацией, и с воспалением, в отличие от ППРС и АВРС, где в одном случае превалирует нейродегенерация, а в другом выраженное аутоиммунное воспаление.

7. Отягощенный анамнез в отношении частых герпетическими инфекциями связан с повышенным риском развития АВРС, а коклюшная инфекция – и с АВРС, и с ППРС, как и семейный анамнез по онкологическим заболеваниям и бронхиальной астме при АВРС, что указывает на предрасположенность к особым вариантам иммунного реагирования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленные особенности дебюта при ППРС, АВРС и РС могут использоваться для прогнозирования типа течения РС на начальных этапах заболевания и формированию адекватного алгоритма ведения каждого конкретного пациента.
2. Выявленные специфические сочетания внешних факторов и генетических маркеров для каждого типа течения (ППРС и АВРС в сравнении друг с другом и с группой сравнения - РС) позволяют прогнозировать возможный тип течения заболевания при трансформации радиологически изолированного синдрома (РИС) и клинически изолированного синдрома (КИС).
3. Выявление повторных случаев РС в семье должно способствовать формированию большей настороженности в отношении развития именно атипичных форм, таких как ППРС, дальнейшему поиску наследственных и внешних факторов риска РС.
4. Прогнозирование типа течения на этапе РИС/КИС позволяет формировать алгоритм терапии с учетом особенностей патогенетических механизмов развития патологического процесса при РС: при превалировании нейродегенерации применение нейропротекторов и анти-В-клеточной терапии, а при активном воспалительном процессе – селективную иммуносупрессию и иммунореконституцию.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

По теме научной работы опубликовано 61 статья, из них в журналах ВАК 47, в зарубежных журналах 6.

1. Popova, E. MiRNAs from DLK1-DIO3 Imprinted Locus at 14q32 are Associated with Multiple Sclerosis: Gender-Specific Expression and Regulation of Receptor Tyrosine Kinases Signaling./ Popova E.; Baulina N.; Osmak G. et al.//Cells. – 2019. – N 8 – p 133 (scopus);

2. Попова, Е.В. Применение препарата алемтузумаб после неселективной иммуносупрессии у больного с высокоактивным быстро прогрессирующим ремитирующим рассеянным склерозом/ Попова Е.В.// **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.** – 2019. – N 2 (2) – С 116-120;
3. Попова, Е.В. Псевдотуморозный рассеянный склероз и концентрический склероз Бало – разные временные точки одного заболевания?/ Е.В. Попова, В.В. Брюхов, М.В. Кротенкова и др.// **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.** –2018.-N 8(2) – С.155;
4. Попова, Е.В. Особенности течения первично-прогрессирующего рассеянного склероза в российской популяции пациентов./ Е.В. Попова, Л.Н. Антипова, Н.Н. Бабичева и др.// **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.** -2018.-N 8(2) –С.155;
5. Попова, Е.В. Левомизол-индуцированный острый демиелинизирующий процесс в ЦНС./ Е.В. Попова, В.В. Брюхов, О.Е. Коновалова и др.// **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.**-2018.-N 8(2) - С.154;
6. Попова, Е.В. Участие микроРНК в иммунопатогенезе рассеянного склероза./ Е.В. Попова, О.Г. Кулакова, Н.М. Баулина и др.// **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.**-2018.-N 8(2) – С.147;
7. Попова, Е.В. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз в России: медико-социологическое исследование с участием пациентов и неврологов. /Попова Е.В., Власов Я.В., Чураков М.В. и др.// **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.**-2018.-N 8(2) - С40-46;
8. Попова, Е.В. Радиологически изолированный синдром – возможная доклиническая стадия первично-прогрессирующего рассеянного склероза./Попова Е.В., Брюхов В.В., Бойко А.Н. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.**-2018.-N 8(2) - С35-39;
9. Попова, Е.В. Улучшение показателей качества жизни больных рассеянным склерозом за 15-летний период./Попова Е.В., Бойко О.В., Татарина М.Ю. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.**-2018.-N 8(2) - С23-28;
10. Попова, Е.В. Рассеянный склероз и беременность: современное состояние проблемы./Попова Е.В.//Журнал актуальные вопросы женского здоровья. – 2018. –N 10 - С27-37;
11. Попова, Е.В. Атипичный рассеянный склероз, вариант Марбурга: клинический случай и обзор./Попова Е.В., Брюхов В.В., Бойко А.Н. и др.//Международный неврологический журнал.-2018.-N 2(96) - С76-81;

12. Попова, Е.В. Алгоритм лечения больного ремиттирующим рассеянным склерозом с субоптимальным ответом на примере клинического случая./Попова Е.В., Брюхов В.В., Бойко А.Н. и др.//**Медицинский совет.**-2018. – N 9 - С46-49;
13. Попова, Е.В. Окрелизумаб в лечении первично-прогрессирующего рассеянного склероза./Попова Е.В.//**Медицинский совет.**- 2018.-N 1 - С77-78;
14. Popova, E. Immune-related miRNA expression patterns in peripheral blood mononuclear cells differ in multiple sclerosis relapse and remission./Popova E., Baulina N., Kulakova O. et al.//*Journal of Neuroimmunology.* – 2018.- N 1- p67-76 (scopus);
15. Попова, Е.В. Harding-синдром – наследственная оптическая нейропатия Лебера и рассеянный склероз: клинический случай и обзор литературы./Попова Е.В., Брюхов В.В., Кротенкова М.В.//**Международный неврологический журнал.**- 2017. N 7(93) - С99-104;
16. Popova, E. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Russia./Popova E., Boyko A., Kobelt G. et al.//*Multiple Sclerosis.* – 2017. - N23(2_suppl) - p155-165 (scopus);
17. Попова, Е.В. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз: современное состояние проблемы своевременной постановки диагноза./Попова Е.В., Бойко А.Н., Барабанова М.А. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.**- 2017.-N 10(2) - С35-40;
18. Попова, Е.В. Поиск оптимальной патогенетической терапии рассеянного склероза: возможность повысить приверженность больных терапии, не снижая ее эффективности./Попова Е.В., Новикова К.В., Хачанова Н.В. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**- 2017.-N 10(2) - С48-52;
19. Попова, Е.В. Клинические рекомендации по применению препарата алемтузумаб (лемтрада)./ Попова Е.В., Алифирова В.М., Бисага Г.Н. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**- 2017. -N 2(2) – С 115-126;
20. Попова, Е.В. Полиморфные варианты генов иммунного ответа как факторы риска развития первично-прогрессирующего рассеянного склероза./Попова Е.В., Киселев И.С., Бойко А.Н. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**- 2017. –N 2(2) – С 14-21;
21. Попова, Е.В. Атипичный рассеянный склероз – концентрический склероз Бало: два клинических наблюдения и обзор./Попова Е.В., Брюхов В.В., Бойко А.Н., и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**- 2017. – N 2(2) - С 50-53;

22. Попова, Е.В. Клинические рекомендации по применению препарата диметилфумарат при ремиттирующе-рецидивирующем рассеянном склерозе./Попова Е.В., Алифирова В.М., Бойко А.Н. и др.// **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**- 2017.- N 1 - С 97-102;
23. Попова, Е.В. Таблетированные препараты для патогенетического лечения рассеянного склероза./Попова Е.В., Бойко А.Н., Гусев Е.И.//**Медицинский совет.**- 2017.- N 11 - С 40-43;
24. Попова, Е.В. Моноклональные антитела в терапии рассеянного склероза./Попова Е.В.//**Медицинский совет.**- 2017.- N 10 - С 65-68;
25. Попова, Е.В. Иммунологические предпосылки перевода с натализумаба на финголимод./Попова Е.В., Мельников М.В., Бойко А.Н. и др.// **Медицинский совет.**- 2017.-N 1 - С 80-83;
26. Попова, Е.В. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз как атипичный демиелинизирующий процесс./Попова Е.В., Брюхов В.В., Бойко А.Н. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**- 2016. – N 10(2) - С 42-46;
27. Попова, Е.В. Радиологически изолированный синдром (МРТ-критерии и тактика ведения больного)./Попова Е.В., Брюхов В.В., Кротенкова М.В. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**- 2016. – N 10(2) - С 52;
28. Попова, Е.В. Диметилфумарат в терапии ремиттирующего рассеянного склероза./Попова Е.В., Бойко А.Н., Орлова Е.В.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**- 2016. - N 10(2) - С 68-72;
29. Попова, Е.В. Опыт применения российского биоаналога интерферона бета-1в в лечении детского рассеянного склероза./Попова Е.В., Бойко А.Н., Быкова О.В. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**- 2016.- N 6 - С 73-75;
30. Попова, Е.В. Клинические рекомендации по применению препарата терифлуномид./Попова Е.В., Алифирова В.М., Бахтиярова К.З. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**- 2016.- N 10(2) - С 98-104;
31. Попова, Е.В. Полногеномный анализ метилирования ДНК мононуклеарных клеток крови больных различными формами рассеянного склероза./Попова Е.В., Кулакова О.Г., Кабилов М.Р. и др.//**Acta Naturae** (русскоязычная версия). - 2016. – N 3(30) - С 113-121;
32. Попова, Е.В. Терифлуномид – новый таблетированный препарат для лечения ремиттирующего рассеянного склероза (обзор)./Попова Е.В., Бойко А.Н., Давыдовская М.В. и др.//**Медицинский совет.** - 2016. - N 11 - С 57-61;

33. Попова, Е.В. Проблемы тактики ведения пациенток с рассеянным склерозом фертильного возраста./Попова Е.В., Шаранова С.Н., Бойко А.Н.//**Медицинский совет.** - 2016. – N 11 - С 62-66;
34. Попова, Е.В. О рассеянном склерозе в вопросах и ответах./Попова Е.В.//Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2016. - N 2 - С 58-60;
35. Попова, Е.В. Длительная терапия препаратом глатирамера ацетат: пути повышения приверженности./Попова Е.В., Бойко А.Н., Давыдовская М.В. и др.//Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum.- 2016.- N 1 - С 89-92;
36. Попова, Е.В. Вопросы тактики ведения больных с труднокурабельным ремиттирующим склерозом./Попова Е.В., Мельников М.В., Бойко А.Н. и др.//**Медицинский совет.**- 2015. - N 10 - С 63-65;
37. Попова, Е.В. Ретроспективный анализ течения беременности и родов у пациенток с рассеянным склерозом./Попова Е.В., Муравин А.И., Бойко А.Н. и др.//**Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.** - 2015. -N 3 - С 55-56;
38. Popova, E. Variants of MicroRNA Genes: Gender-Specific Associations with Multiple Sclerosis Risk and Severity./Popova E., Kiselev I., Bashinskaya V. et al.//*International Journal of Molecular Sciences.* – 2015. – N 16(8) – p 20067-20081 (scopus);
39. Попова, Е.В. Обоснование необходимости повышения качества применяемых в Российской Федерации препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС)./Попова Е.В., Власов Я.В.//**Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.** – 2015. – N 2(2) – С 57-60;
40. Попова, Е.В. Опыт применения биоаналогов β -интерферона бета-1a – синновекса и генфаксона-44 в Московском городском центре рассеянного склероза./Попова Е.В., Борец О.Г., Давыдовская М.В. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**- 2015. – N 2(2) - С 51-56;
41. Попова, Е.В. Результаты рандомизированного, открытого, многоцентрового, сравнительного исследования по изучению переносимости и безопасности препарата Гилениа (финголимод) у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (ГИМН)./Попова Е.В., Бойко А.Н., Бойко О.В.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**-2015.-N2(2)-С 45-50;

42. Попова, Е.В. Вирус Эпштейн-Барр в патогенезе рассеянного склероза (обзор)/Попова Е.В., Бойко А.Н., Хачанова Н.В. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** - 2014.- N 2(2) - С 29-34;
43. Попова, Е.В. Активация сигнального пути интерферонов типа 1 у больных рассеянным склерозом под воздействием российского аналога в-интерферона-1в (по данным транскрипционного профилирования)/Попова Е.В., Данилова Л.В., Кулакова О.Г. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** - 2014.- N 2(2) - С 72-77;
44. Попова, Е.В. МРТ паттерны и их влияние на оценку прогноза течения заболевания у больных с типичным ремиттирующим рассеянным склерозом./Попова Е.В., Мугутдинова Б.Т., Бойко А.Н. и др.//Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки.- 2014.- N 2(27) - С 74-80;
45. Попова, Е.В. Натализумаб в терапии рассеянного склероза: опыт применения в Московском городском центре рассеянного склероза./Попова Е.В., Бойко А.Н., Давыдовская М.В. и др.//**Медицинский совет.** - 2014.- N 10 - С 52-55;
46. Попова, Е.В. Финголимод в лечении ремиттирующего рассеянного склероза: опыт применения в Московском городском центре рассеянного склероза./Попова Е.В., Ялымов А.А., Бойко А.Н. и др.//**Медицинский совет.** - 2014.- N 5 - С 60-63;
47. Попова, Е.В. Ретроспективный анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом./Попова Е.В., Кукель Т.М., Муравин А.И. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** - 2013.- N 10(2) - С 52-56;
48. Попова, Е.В. Первые результаты объединенного общероссийского исследования по клинической генетике рассеянного склероза./Попова Е.В., Соколова Е.А., Малкова Н.А. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** - 2013. – N 2(2) - С. 6-9;
49. Попова, Е.В. Предварительные результаты наблюдательной программы «Совет» по применению препарата натализумаб для лечения больных ремиттирующим рассеянным склерозом./Попова Е.В., Давыдовская М.В., Брылев Л.В.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** - 2013. – N 2 – С 79-82;
50. Popova, E. Multiple sclerosis coping strategies: a new look in the disease modifying therapy (DMT) era./Popova E., Boyko A., Dibrivnaya K. et al.//*Mult.Scler.* - 2013.- N 19(74) – p 201-202 (scopus);
51. Попова, Е.В. Качество жизни пациентов, получающих длительную терапию ПИТРС первой линии: результаты общероссийского мультицентрового исследования с использованием опросника MUSIQOL./Попова Е.В., Бойко О.В., Бойко А.Н.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** - 2013.- N 10(2) - С 86-92;

52. Попова, Е.В. Опыт применения российского биоаналога интерферона бета-1в (инфибета) в Московском городском центре рассеянного склероза./Попова Е.В., Бойко А.Н., Давыдовская М.В. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**- 2013.- N 10(2) - С 93-96;
53. Popova, E.V. Association of SNPS of CD40 gene with multiple sclerosis in Russians./Popova E.V., Sokolova E.A., Aulchenko Y.S. et al.//*PLoS ONE.*- 2013.- N 4 - С e61032 (scopus);
54. Попова, Е.В. Острый рассеянный энцефаломиелит и рассеянный склероз: открытые вопросы дифференциальной диагностики на примере клинического случая./Попова Е.В., Мельников М.В., Бойко О.В. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**- 2012.- N 9(2) - С 52-58;
55. Попова, Е.В. Результаты сравнительного клинического исследования российского биоаналога в-интерферона-1в (инфибета)./Попова Е.В., Бойко А.Н., Васильев А.В. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**- 2012.- N 5 - С 56-61;
56. Попова, Е.В. Эффективность и переносимость глатирамера ацетата (копаксона) при длительном использовании: 10-летний опыт московского городского центра рассеянного склероза./Попова Е.В., Бойко А.Н., Давыдовская М.В. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**- 2012.- N 2 - С 86;
57. Попова, Е.В. Концентрический склероз Бало: редкое наблюдение и стабилизация при лечении./Попова Е.В., Серков С.В., Бойко А.Н. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**- 2012.- N 1 - С 90-93;
58. Попова, Е.В. Сравнение эффективности и переносимости бета-интерферона-1а для внутримышечного использования у взрослых и подростков с ремиттирующим рассеянным склерозом./Попова Е.В., Бойко А.Н., Батышева Т.Т. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**- 2012.- N 2(2) - С 98;
59. Попова, Е.В. Результаты клинического исследования препарата Инфибета (II–III фаза). Рекомендации по переводу пациентов с рассеянным склерозом на биоаналоги./Попова Е.В., Бойко А.Н., Васильев А.В. и др.//**Consilium Medicum.**- 2012.- N 2 - С 120-125;
60. Попова, Е.В. Опыт использования препарата ребиф в Московском городском центре рассеянного склероза./Попова Е.В., Бойко А.Н., Давыдовская М.В.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**- 2011.- N 2 (2) - С 68;
61. Попова, Е.В. Динамика качества жизни больных ремиттирующим рассеянным склерозом при проведении специфического лечения препаратами, изменяющими течение заболевания: сравнительное исследование в популяциях Москвы и

Новосибирска./Попова Е.В., Рябухина О.В., Воробьева О.В. и др.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**- 2010.- N 5 - С 67-70.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

EBNA	Антитела к вирусу Эпштейн-Барр
EBV	Вирус Эпштейн-Барр
EDSS	Expanded Disability Status Scale (расширенная шкала оценки степени инвалидизации)
FS	Бальная шкала оценки функциональных систем
ABPC	Активно воспалительный рассеянный склероз
ВАК	Высшая аттестационная комиссия
ДМС	Дифференциально метилированный CpG-сайт
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
КИС	Клинически изолированный синдром
КСБ	Концентрический склероз Бало
МГЦРС	Московский городской центр рассеянного склероза
МРТ	Магнитно-резонансная томография
ОШ	Отношение шансов
ПИТРС	Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
ППРС	Первично-прогрессирующий рассеянный склероз
РИС	Радиологически изолированный синдром
РОКИРС	Российский комитет исследователей рассеянного склероза
РРС	Ремитирующий рассеянный склероз
РС	Рассеянный склероз
ЦНС	Центральная нервная система