

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

На правах рукописи

Попова Екатерина Валериевна

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

14.01.11-нервные болезни

Диссертация
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор А.Н.Бойко

МОСКВА 2019

Оглавление

Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	17
1.1. Историческая справка.....	17
1.2. Некоторые аспекты эпидемиологии рассеянного склероза.....	18
1.3. Эпидемиологические исследования первично-прогрессирующего рассеянного склероза.....	22
1.4. Этиология рассеянного склероза.....	24
1.5. Некоторые аспекты патогенеза первично-прогрессирующего рассеянного склероза.....	30
1.6. Клинико-МРТ критерии диагностики первично-прогрессирующего рассеянного склероза.....	32
1.7. Активный воспалительный рассеянный склероз (злокачественный рассеянный склероз): болезнь Марбурга, концентрический склероз Бало и псевдотуморозный рассеянный склероз – современные представления.....	34
1.8. Современная терапия рассеянного склероза.....	38
Глава 2. Характеристика материала и методов исследования.....	43
Глава 3. Собственные исследования.....	50
3.1. Клинико-демографические и фенотипические характеристики групп больных ППРС, АВРС и РРС.....	50
3.2. Распространенность активного воспалительного рассеянного склероза и первично-прогрессирующего рассеянного склероза	63
3.3. Сравнительный анализ вероятного воздействия социальных факторов на тип течения рассеянного склероза (ППРС, АВРС и РРС).....	66
3.4. Сравнительный анализ возможного воздействия миграционных процессов на формирование особенностей течения заболевания в группах	

ППРС, АВРС и РРС.....	70
3.5. Сравнительный анализ вредных факторов окружающей среды (длительной контакт с вредными веществами и материалами, наличие промышленных предприятий в районе проживания) между группами больных ППРС, АВРС и РРС.....	73
3.6. Сравнительный анализ возможного воздействия отягощенного семейного анамнеза в группах ППРС, АВРС и РРС.....	82
3.7. Сравнительный анализ возможного воздействия перенесенных заболеваний в разные возрастные периоды, сопутствующей инфекционной нагрузки и уровня пролактина больных ППРС, АВРС и РРС.....	87
3.8. Сравнительный анализ воздействия статуса курильщика в группах ППРС, АВРС и РРС.....	96
3.9. Сравнительный анализ влияния стрессового фактора внутри групп ППРС, АВРС и РРС.....	98
3.10. Сравнительный анализ факторов питания и источника питьевой воды между группами ППРС, АВРС и РРС.....	100
3.11. Сравнительный анализ генетических маркеров между группами больных ППРС, АВРС и РРС.....	109
3.12. Сравнение кластеризации факторов между группами ППРС, АВРС и РРС.....	121
3.13. Анализ ассоциации комбинаций аллелей, изучаемых полиморфизмов, и внешних факторов риска развития ППРС, РРС и АВРС.....	127
Заключение.....	132
Выводы.....	153
Практические рекомендации.....	155
Список сокращений.....	156
Список литературы.....	158
Приложение 1. Эпидемиологическая анкета.....	171

Приложение 2. Шкала оценки функциональных систем для инвалидизации при рассеянном склерозе.....	185
Приложение 3. Шкале Куртцке для оценки Рассеянного склероза: Расширенная шкала нарушений жизнедеятельности (EDSS).....	190
Приложение 4. Клинический случай.....	193

Введение

Актуальность проблемы

Рассеянный склероз (РС) является хроническим аутоиммунным воспалительным заболеванием, на ранних стадиях которого уже отмечаются и нейродегенеративные процессы в центральной нервной системе (ЦНС). Средний возраст дебюта приходится на возрастной период от 18 до 45 лет, хотя к настоящему времени и описаны детские формы и более поздние дебюты заболевания. РС является хроническим демиелинизирующим заболеванием ЦНС, в основе которого отмечается появление очаговых поражений типичного размера и локализации. В 1996 году была утверждена международная классификация, позволившая выделить разные типы течения рассеянного склероза [1]. Были даны определения основных видов рассеянного склероза: ремиттирующий РС (РРС), хронические прогрессирующие формы (первично-прогрессирующий РС, вторично-прогрессирующий РС, ремиттирующе-прогрессирующий РС). Вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) является следствием перехода из РРС через 10-15 лет, в связи с чем, количество данной категории больных достаточно существенно. Но у части больных сразу после первого клинического эпизода отмечается медленное нарастание неврологического дефицита без эпизодов ремиссий, что указывает на возможный первично-прогрессирующий тип течения заболевания (ППРС). В 2014 году опубликованы результаты пересмотра классификации, согласно которому выделяют теперь ремиттирующий и прогрессирующий РС [2]. Прогрессирующий РС включает как ВПРС, так и ППРС. И все выделенные формы течения (РРС, ВПРС, ППРС) могут протекать с активностью (как клинической в виде обострений, так и нейрорентгенологической). Также в настоящее время выделяют и злокачественные формы рассеянного склероза, отличающиеся от типично протекающего размерами очагового поражения (2 см и более в диаметре) и

трудностью курации. К данным формам относят концентрический склероз Бало (КСБ), болезнь Марбурга и псевдотуморозный РС (нейрорентгенологически характеризуются образованием больших очагов), где с самого начала отмечаются активные воспалительные иммунологически опосредованные реакции (активный воспалительный РС (АВРС)).

РС в настоящее время занимает одну из лидирующих позиций в отношении инвалидизации лиц молодого, трудоспособного возраста. Активно проводятся эпидемиологические исследования, позволяющие получать адекватное представление по распространенности и заболеваемости РС в разных странах. Так, например, к настоящему времени выявлена тенденция к повышению встречаемости на многих территориях. Это, вероятно, связано с улучшением качества диагностики, принятием единых диагностических критериев, стандартизацией методов проведения эпидемиологических исследований, внедрением препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), что увеличило количество пациентов с длительным течением заболеванием, а также с истинным увеличением заболеваемости.

Начиная с 1993 года, отмечается внедрение ПИТРС и группами международных экспертов разрабатываются протоколы ведения больных РС. Основная часть эпидемиологических исследований направлена именно на изучение РРС и ВПРС. Более того, вся патогенетическая терапия направлена на курацию в основном больных РРС. Но существуют и другие варианты течения, при которых с самого начала отмечается неуклонное прогрессирование неврологического дефицита без обострений заболевания (превалируют нейродегенеративные процессы над воспалительными – первично-прогрессирующий РС) или наоборот, бурные воспалительные реакции в ЦНС с образованием очаговых изменений в головном мозге 2 см и более (злокачественные, труднокурабельные формы РС), приводящие к сложностям в лечении данной категории пациентов – активный воспалительный РС (АВРС).

Частота встречаемости ППРС по разным зарубежным литературным источникам составляет от 7,9% до 21,7% от общей популяции больных РС [3,4]. Возраст дебюта ППРС в среднем на 10 лет позже, чем РС [4]. Также отмечается равная частота дебютов, как у женщин, так и у мужчин, и практически не встречается в детском возрасте.

В отношении частоты встречаемости злокачественных форм РС в настоящее время нет никаких литературных данных. Известно, что ранее злокачественные варианты РС диагностировались посмертно, но с момента внедрения в клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ) случаи злокачественного РС стали диагностироваться прижизненно и на протяжении последних 15 лет в литературе все чаще встречаются описания клинических случаев с доброкачественным течением и благоприятным прогнозом.

Таким образом, этиологические, эпидемиологические и патогенетические аспекты ППРС на территории РФ и АВРС не только в России, но и в других странах недостаточно изучены. В связи с тем, что регистрируются все более современные ПИТРС, становится очевидным необходимость персонифицированного подхода к терапии с целью минимизации рисков инвалидизации пациентов. Прогнозирование типа течения РС на этапе дебюта может способствовать реализации именно персонифицированной медицины.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время достаточно активно ведутся исследования генетических маркеров заболевания и доказано, что нет одного гена РС. Наиболее устойчивые ассоциации PPC выявлены с DR2 гаплотипом DRB1*1501, находящемся на 6-й хромосоме. Также, в отношении PPC, имеет значение полиморфизм генов IL2RA (CD25, 5-я хромосома) и IL-7RA (10-я хромосома), неоднократно получены ассоциации для генов, локализованных на 1-й хромосоме (SH2D2A, FAS ligand), на 6-й хромосоме (CD24), на 7-й хромосоме (TAC1, PAI-I), на 11-й хромосоме (UCP2) и 17-й хромосоме (RANTES (CCL5), CCL3 (MIP-1 alpha, SCYA3)) [5,6,7,8].

При изучении генетических аспектов возникновения ППРС рядом работ было продемонстрировано, что и ППРС и РРС могут возникать у однояйцевых близнецов. Более глубокий анализ иммуногенетики показал, что риски развития ППРС, также как и РРС, связаны с главным комплексом гистосовместимости 2 класса, а именно, имеется высокая корреляция с DR2 гаплотипом DRB1*1501 главного комплекса гистосовместимости 2 класса на 6-й хромосоме [9, 10, 11]. При более детальном изучении генетических маркеров ППРС выявлено, что имеется нарушение экспрессии гена Т-клеточной пролиферации (IL7R) у больных ППРС, но эти данные в настоящее время пока требуют более детальной проверки [12].

Несмотря на достаточно активное изучение эпидемиологии и генетики рассеянного склероза, многие вопросы так и остаются до конца не выясненными, так как основная масса работ посвящена именно РРС. Остается так и не ясным клинико-эпидемиологические аспекты АВРС и ППРС.

Цель исследования

Выявление комплекса факторов, влияющих на риски 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

Проведенный сравнительный анализ клинико-эпидемиологических характеристик активного воспалительного РС (АВРС) и первично-прогрессирующего РС (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 РРС, выделены особенности каждого типа течения, определяющие прогноз. У больных РРС 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 РРС 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.

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 результатов исследования

Обработка полученных данных проводилась при помощи программного обеспечения 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 оценку отклонения частот от равновесия Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 . 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 значение p было меньше 0,05. Оценку возможного комбинированного воздействия факторов проводили при помощи программного обеспечения APSampler. Алгоритм APSampler использует статистический метод Монте Карло по схеме марковских цепей для поиска сочетаний признаков, носительство которых значимо ассоциировано с тем или иным состоянием. 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.

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.

Соответствие диссертации паспорту научной деятельности

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.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Полученные данные внедрены в работу врачей межокружного 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 ГБОУ ВПО «Российский Научно-Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И.Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

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.

Структура и объем диссертации

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.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Историческая справка

Рассеянный склероз относится к хроническим аутоиммунным заболеваниям с характерным многоочаговым поражением ЦНС, приводящим к инвалидизации пациента. Данное заболевание привлекает внимание достаточно давно. Так, например, одно из самых ранних описаний относится к XIV веку – данным заболеванием страдала святая Лидвинда Шидамская, проживавшая в Голландии. Согласно сохранившимся до наших дней историческим документам, эта женщина страдала «изнурительным заболеванием», которое по описанию очень похоже на рассеянный склероз [13]. Дебют заболевания у святой Лидвинды развился в возрасте 16 лет, после чего, согласно историческим источникам, отмечалось появление очаговой неврологической симптоматики в виде двигательных расстройств и невралгии тройничного нерва. Заболевание протекало стремительно, в связи с чем, к 19 годам у святой отмечался паралич ног и нарушение зрения. В последующем состояние Лидвинды медленно ухудшалось вплоть до смерти больной – святая умерла в возрасте 53 лет.

Сама же история активного изучения РС начинается позже – со второй половины XIX века - когда французский патологоанатом Ж. Крювелье в патологоанатомическом атласе впервые описал «пятнистый» склероз [14]. Клиническую картину впервые описал Жан Мартен Шарко в 1868 году, после чего заболевание было выделено в отдельную нозологическую форму. Именно Ж.М.Шарко принадлежит формирование классической для РС триады: молодой возраст, ремитирующее течение и многоочаговость (рассеянность) поражения головного и спинного мозга. Можно сказать, что именно с этого момента и начинается изучение эпидемиологии РС, которая выявила разную

распространенность заболевания как внутри государств, так и между странами [15].

Чуть позже, в 1878 году, Луисом Ранвье был открыт миелин, что и послужило причиной присвоения РС названия «демиелинизирующее заболевание». Слово «склероз» имеет историческое значение и отражает только завершающий этап формирования очага демиелинизации – «рубца» в месте воспаления. В 1948 году было опубликовано описание жизни князя Августа де Эсте – дата уже более современного документированного изложения естественного течения РС. В медицинской и художественной литературе XX века можно найти упоминание ряда случаев, подозрительных в отношении рассеянного склероза. Так, например, имеются основания утверждать, что РС страдали немецкий поэт Генрих Гейне и советский писатель Николай Островский [13]. Все эти исторические свидетельства указывают именно на ремиттирующий РС.

1.2. Некоторые аспекты эпидемиологии рассеянного склероза

Несомненно, работы, посвящённые изучению эпидемиологии РС, вносят существенный вклад в изучение заболевания, так как позволяют получить представления об истинном количестве больных и способствуют открытию новых направлений в изучении как этиологии, так патогенеза РС. Это в свою очередь является существенным заданием для развития новых методов лечения [16]. В середине XX века для улучшения качества сбора эпидемиологических данных и минимизации рисков потери информации были разработаны и внедрены унифицированные подходы к организации эпидемиологических исследований. Это позволяет получать достаточное количество объективной информации об истинном показателе распространенности РС как в целом мире, так и в Российской Федерации [17].

С 1948 по 1957 года на территории СССР, приемником которого является Российская Федерация, было проведено одно из первых крупных эпидемиологических исследований РС [18]. Согласно данному исследованию северо-западные территории нашей страны относятся к зоне высокого риска развития РС (более 50 случаев на 100000 населения). В ходе еще одной крупной работы в области эпидемиологии, результаты которой опубликованы в 2011 году, был выявлен рост показателей распространенности РС [19]. При анализе причин, лежащих в основе роста данного показателя, отмечено не только истинное увеличение заболеваемости, но и внедрение клинико-МРТ критериев постановки диагноза, увеличение количества доброкачественно протекающих случаев в связи с внедрением ПИТРС, принятие единых диагностических шкал, внедрение систематизации данных по единому образцу и уменьшение потерь информации, улучшение качества проведения эпидемиологических исследований, применение симптоматической и антибактериальной терапии, а также улучшение качества жизни и медико-трудовой адаптации больных, что увеличивает количество случаев с длительным течением заболевания.

При суммировании всей информации, полученной к настоящему времени в ходе многочисленных эпидемиологических исследований, выделяют три зоны, отличающиеся по частоте встречаемости РС: зона высокого риска (распространенность более 50 случаев на 100 000 населения) – страны Северной и Центральной Европы, северные штаты США, юг Канады, юг Австралии, Новая Зеландия; зона среднего риска (распространенность от 10 до 49 случаев на 100 000 населения) – страны Южной и Восточной Европы, южные штаты США, остальная часть Австралии; зона низкого риска (распространенность менее 10 случаев на 100 000 населения) – большинство территорий Южной и Центральной Америки, Африка и страны Океании [20]. Исходя из данных Российских учёных, большинство регионов нашей страны относятся именно к зонам среднего и высокого риска развития РС с показателями распространенности от 30 до 70 случаев на 100 000 населения [21]. К настоящему времени выделяют характерную «зональность» распространенности, что проявляется в более высокой частоте

встречаемости РС в зонах наиболее удаленных от экватора [22]. Имеются данные и об изменении риска развития РС среди мигрантов при смене зон проживания в зависимости от возраста переезда (до или после 15 лет). Проведенные к настоящему времени работы в области эпидемиологии указывают на то, что заболевание преимущественно встречается у лиц европейской расы. Однако проводятся исследования и среди представителей других рас. Россия является многонациональной страной, что позволяет изучать эпидемиологию РС в разных этнических группах. Так, например, к настоящему времени рядом российских исследователей было отмечено, что более низкие показатели распространенности РС отмечены у потомков тюркских и северно-кавказских народов, а также выходцев из азиатских стран [23,24, 25]. В тоже время, начиная с начала XXI века, обращают на себя внимания ряд исследований, указывающих на стирание «зональности», увеличение количества случаев РС в так называемых «свободных» этнических группах и в «нетипичных» возрастных группах (детский РС и поздние дебюты после 45 лет) [26, 27].

Учитывая столь разные показатели распространенности РС в разных регионах не только нашей страны, но и в других странах, становится интересен анализ миграционных путей с точки зрения истории (рисунок 1.1). Согласно всемирной истории, в начале I тысячелетия нашей эры на просторах Евразийского континента начались активные миграционные процессы, вызванные ростом населения племен (не стало хватать земель для ведения хозяйства), стремлением крупных племенных союзов к обогащению, всеобщим похолоданием. Массовая миграция племен продолжалась на протяжении II-VII веков, которая полностью изменила этнический облик всего континента, в историю вошла как великое переселение народов. В нем принимали участие германские и тюркские племена, славянские и финно-угорские народы. На современной Европейской части Российской Федерации переселение нашло свое отражение в миграции народов, населявших территории современных Скандинавских государств (Швеция, Норвегия, Финляндия) – путь «из варяг в греки», первое упоминание о котором появляется в «Повести временных лет» [28]. Изначально это был маршрут

набегов варягов в страны Европы, а также на Византию, а со временем стал торговым. Помимо этого варяги подселялись к славянским племенам - из варягов был призван Рюрик (первый князь древней Руси), преимущественно из варягов формировались княжеские дружины. Иными словами на протяжении длительного времени происходило массовое переселение выходцев с территории современных Скандинавских стран на территории древней Руси и их ассимиляция на бытовом и культурном уровне - варяги становятся русскими.

Еще один период в истории древней Руси, оказавший громадное влияние на развитие славянских народов - монголо-татарское иго. За 200 с лишним лет монгольского ига все сферы жизни русского общества претерпели глубокие изменения. Несмотря на утверждение, что из-за различия вероисповеданий русская народная масса с татарами не смешивалась (посредством браков), многочисленные случаи насилия со стороны монголо-татар над русскими женщинами, совместные браки дочерей русских князей и ордынских ханов приводили к ассимиляции русских и татар. Недаром существует поговорка: «Поскобли русского - и увидишь татарина».

Далее крупной вехой на пути продвижения славян на восток является присоединение Сибири и Дальнего Востока к России, начатое во время правления Ивана Грозного. Начавшись походом Ермака, нанесящим поражение последним татарским ханствам в Сибири, оно нашло свое продолжение в строительстве крепостей, городов и дорог, и, в конечном счете, в массовом переселении славянского населения из европейской части России в Сибирь и на Дальний Восток. Параллельно с этим происходило сближение переселенцев славян и коренных жителей на бытовом и культурном уровнях, что выразилось в распространении среди них христианства, оседлого образа жизни, заключении смешанных браков.

В последующем с началом бурного развития промышленности с начала 17 века миграция населения на территории современной России приобрела устойчивый характер в связи с востребованностью рабочей силы на вновь

открывающихся предприятиях. Примеры массового переселения: индустриализация в предвоенные годы, эвакуация промышленности на восток в 1941 году, освоение целинных земель.

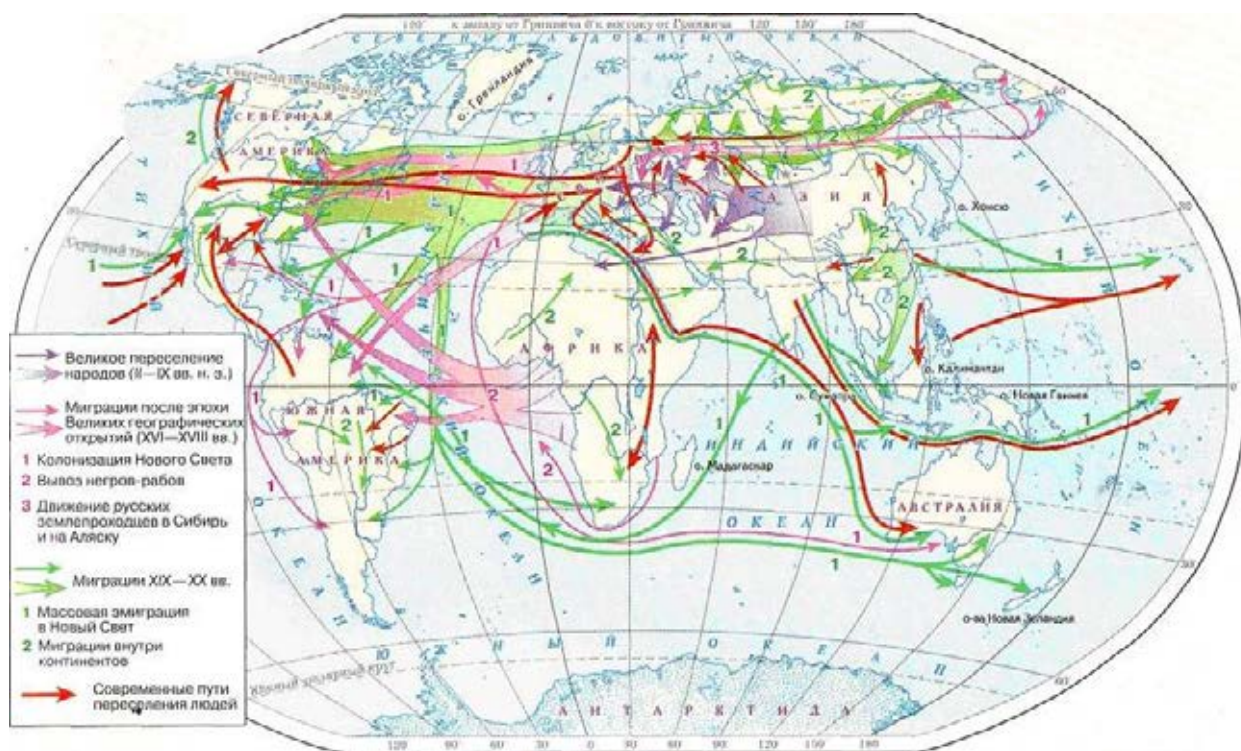


Рисунок 1.1 - Основные направления перемещения населения [28]

После столь пристального исторического изучения миграционных процессов становится понятен путь больного РС и его фенотипическая трансформация в больного ППРС.

1.3. Эпидемиологические исследования первично-прогрессирующего рассеянного склероза

Основная масса проведенных к настоящему времени эпидемиологических исследований посвящена РС без подразделения на типы течения. Лишь небольшой процент опубликованных зарубежных работ проводился с целью сравнения клинико-эпидемиологических характеристик ППРС и РС, ППРС и

ВПРС. Согласно полученным данным частота встречаемости первично-прогрессирующего рассеянного склероза составляет от 7,9% до 21,7% от общей популяции больных РС [3, 4]. Возрастной интервал дебюта ППРС находится между 37,3 и 42,7 годами, то есть в среднем первые признаки заболевания проявляются на 10 лет позже, чем РРС. Еще одним характерным демографическим отличием ППРС от РРС является равное соотношение мужчин и женщин, а также практически отсутствие встречаемости в детском возрасте.

Относительно недавно, в 2005 году, были опубликованы данные проведенного наблюдения за естественным течением РС у 2837 больных, проживающих в Великобритании, Колумбии и Канаде [29]. Именно ППРС был диагностирован в 12,4% случаев (352 больных). Средний возраст дебюта у данных больных ППРС был в 40 лет, также отмечалось практически равное соотношение мужчин и женщин, а длительность заболевания составляла в среднем 17 лет на момент исследования. Почти у 75% пациентов с ППРС уже через 7-8 лет от начала заболевания был отмечен выраженный неврологический дефицит с EDSS=6,0 баллов.

Годом позже группой французских ученых были опубликованы результаты более детального сравнительного анализа данных 1844 больных с ППРС и ВПРС. Впервые было подмечено, что возраст дебюта ППРС приходится в среднем на 40 лет как и возраст перехода РРС в ВПРС (тоже в среднем в 40 лет) [30]. Обратило на себя внимание и схожесть темпа прогрессирования заболевания в данных двух группах больных, хотя клинические характеристики дебюта заболевания сильно варьировали. Было отмечено, что прогрессирование неврологического дефицита происходит именно за счет поражения преимущественно в одной функциональной системе.

В 2016 году зарубежными коллегами были опубликованы результаты еще одного крупного эпидемиологического исследования, в ходе которого было зафиксировано снижение показателя распространенности ППРС среди общей популяции больных РС [31]. Это не могло остаться незамеченным, и был

проведен дополнительный анализ данных многих зарубежных регистров с целью выявления причин. В итоге было отмечено, что начиная с 1996 года и до 2000 года, в период активного внедрения ПИТРС, происходило неуклонное снижение частоты постановки диагноза ППРС у молодых пациентов и частые случаи ошибочной постановки диагноза ВПРС у возрастных больных. Однако это не единственные причины снижения показателя распространенности ППРС - было произведено изменение критериев постановки диагноза ППРС (повысилась их чувствительность и специфичность), а также улучшилась доступность медицинской помощи (внедрение новых методов обследования).

1.4. Этиология рассеянного склероза

Не смотря на столь пристальное внимание научного мира к данному заболеванию, точная причина развития РС так и не известна к настоящему времени. Согласно многочисленным исследованиям выделяют две группы этиологических факторов: наследственные факторы (генетические) и внешние факторы (географические, токсические, социальные, пищевые, инфекционные) [19]. И именно взаимодействию данных факторов между собой и отводится роль триггерного механизма. А вот вклад каждого отдельного фактора продолжает изучаться.

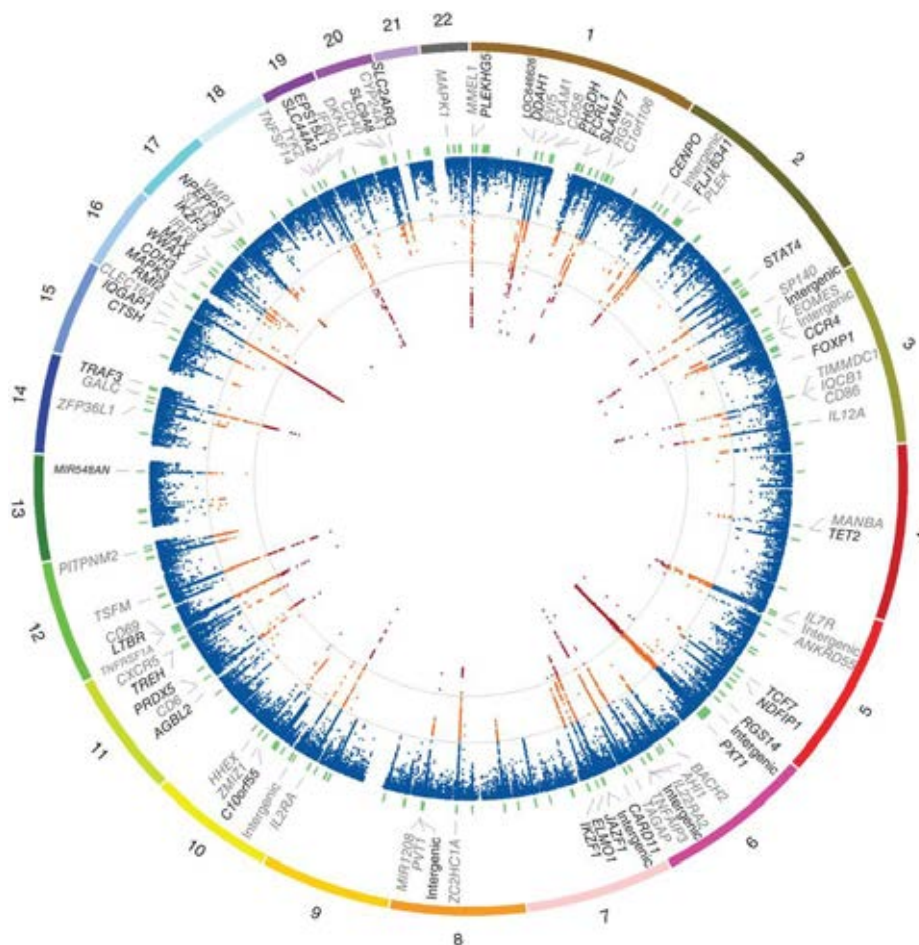
Известным фактом в настоящее время является то, что большую роль в этиологии РС играет взаимодействие внешних факторов и особенностей структуры большого количества генов, принимающих участие в регуляции иммунных процессов в организме. В настоящее время считается, что генетическая предрасположенность вносит свой вклад в развитие заболевания на 30%, а остальные 70% принадлежат негенетическим факторам. Но, к сожалению, современной медицине пока не удастся предсказать возникновение болезни по данным факторам.

Геном человека – это полный набор генов, упакованных в 23 пары хромосом, определяющих как наш внешний вид, так и наше внутреннее строение. Хромосомы для удобства обозначения пронумерованы по порядку от 1 до 22 (в порядке уменьшения размера). Половые хромосомы формируют 23-ю пару: две большие хромосомы X у женщин, а у мужчин одна большая X и одна маленькая Y (X хромосома расположена между 7-й и 8-й хромосомами, а Y хромосома – самая маленькая в геноме). Различные формы одного и того же гена, расположенные в одинаковых участках (локусах) гомологичных хромосом называют аллели. Совокупность аллелей на локусах одной хромосомы формируют гаплотип. Так, например, наиболее устойчивые ассоциации PPC выявлены с DR2 гаплотипом DRB1*1501, находящемся на 6-й хромосоме, что было выявлено еще в 1970 году [32].

В проведенных близнецовых исследованиях было показано, что у однояйцевых близнецов вероятность развития РС составляет 25%, а у двойняшек только 5% - то есть было доказано, что болезнь находится под генетическим контролем (у однояйцевых близнецов развивается чаще, чем у разнояйцевых) [33]. В отношении семейных случаев РС имеющиеся на сегодняшний момент времени наблюдения позволяют утверждать, что частота встречаемости не так велика (не более 5% случаев), а также отмечается тот факт, что чем более далекое родство, тем ниже риск развития заболевания. То есть, РС не передается по наследству, а наследуется именно генетическая предрасположенность к заболеванию, так как аллели, определяющие предрасположенность к РС, могут передаваться от родителей детям. В то же время генетическая предрасположенность к РС формируется несколькими генами (вклад по отдельности каждого мал). Также известно, что у каждого пациента за развитие заболевания могут отвечать разные комбинации генов [34].

Выделяют гены с сильным и слабым вкладом в развитие РС. Учитывая то, что для генетических исследований необходимо большое количество людей (тысячи) создаются международные консорциумы по изучению

предрасположенности к РС. В результате совершенствования и внедрения новых технологий к настоящему времени стал возможен поиск генов предрасположенности по всему геному – GWAS (genome-wide association study) – полногеномный поиск ассоциаций [35]. После 10 лет скрининга в рамках полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) в европейских популяциях был составлен генетический атлас РС, который на 2017 год включал 110 вариантов риска, не относящихся к главному комплексу гистосовместимости, принадлежащих к другим 103 генетическим локусам (рисунок 1.2) [36, 37]. Большая часть данных генов действительно имеет отношение к работе иммунной системы. И только всего несколько генов как факторы риска оказались общими для разных этнических групп. Это требует особого внимания для проведения дальнейших генетических исследований.



Кроме упомянутого выше HLA-DRB1, как фактора риска развития РС играют значение и другие гены: IL7RA, IL2RA, CD40, CD6, CLEC16A, TNFRSF1A, IRF8. В отношении же ремиттирующего РС еще и гены, локализованные на 1-й хромосоме (SH2D2A, FAS ligand), на 6-й хромосоме (CD24), на 7-й хромосоме (TAC1, PAI-I), на 11-й хромосоме (UCP2) и 17-й хромосоме (RANTES (CCL5), CCL3 (MIP-1 alpha, SCYA3)) [19].

При изучении генетических аспектов возникновения ППРС рядом работ было продемонстрировано, что и ППРС и РС могут возникать у однояйцевых близнецов. Более глубокий анализ иммуногенетики показал, что риски развития ППРС, также как и ремиттирующего РС, связаны с главным комплексом гистосовместимости 2 класса, а именно, имеется высокая корреляция с DR2 гаплотипом DRB1*1501 главного комплекса гистосовместимости 2 класса на 6-й хромосоме [9,10,38]. Более детальное изучение генетических маркеров ППРС показало, что имеется нарушение экспрессии гена Т-клеточной пролиферации (IL7R) у больных ППРС, но эти данные в настоящее время пока требуют более детальной проверки [12].

Выявление носительства еще не является подтверждением того, что заболевание разовьется – при наличии неблагоприятных аллелей каждого из этих генов отмечается только увеличение шансов заболеть не более чем в 2 раза. То есть, само определение генов предрасположенности к РС не вносит большой вклад в предсказание развития заболевания, но помогает определить его патогенетические механизмы, что в свою очередь способствует поиску новых мишеней для лечения. Однако не стоит забывать, что примерно 30% генов, связанных с рисками развития РС, также ассоциированы и с другими аутоиммунными заболеваниями. Вероятно, имеет значение сочетание как генетических, так и негенетических факторов риска в разной комбинации и степени воздействия. Также немало важное значение имеет и эпигенетическая регуляция [39,40]. Эпигенетические механизмы предназначены для передачи сигналов из внешней среды и определения генов, которые будут активными, а

какие нет. К эпигенетическим механизмам относят ковалентную модификацию ДНК и/или гистонов и действие малых регуляторных РНК.

К сожалению пока нет понимания всех тех механизмов взаимодействия факторов риска, отвечающих не только за развитие РС, но и за тяжесть течения и ответ на терапию. Это свойственно для всех заболеваний с полигенным типом наследования.

За последнее десятилетие представления об этиологии и патогенезе РС претерпели значительные изменения. К настоящему времени ни у кого не вызывает сомнения, что в этиологии РС существенную роль играют и внешние факторы. Среди наиболее вероятных внешних факторов, участвующих в запуске иммунопатологического процесса, традиционно перечисляются стресс, различные инфекции, интоксикации и особенности диеты.

Наиболее активно обсуждается персистирующая инфекция в ЦНС или в организме в целом, что может являться мощным триггером в отношении запуска иммунопатологического ответа как напрямую, так и через активацию каскада аутоиммунных процессов у пациентов с РС [41]. Однако, не смотря на пристальное изучение данного вопроса, остается не достаточно изученным вклад в развитие РС одного специфического вируса или совокупности вирусных агентов [42].

По результатам ряда ранее проведенных работ, одним из потенциальных кандидатов в качестве персистирующей инфекции, к которому на протяжении последних лет уделяется повышенное внимание, является вирус Эпштейн-Барр (EBV) [43,44,45,46]. Эпидемиологические исследования показывают достоверную связь между инфицированностью EBV и РС [47,48]. Отмечено, что более высокий уровень титров антител к EBV стойко определяется в сыворотке пациентов с РС по сравнению со здоровыми людьми [43]. Также известно, что высокие титры anti-EBNA у здоровых людей сильно связаны с высоким риском развития РС в будущем [49]. К настоящему времени достоверным фактом является то, что EBV

запускает ряд механизмов, приводящих к дестабилизации иммунных процессов, включающие молекулярную мимикрию, индукцию провоспалительных цитокинов и формирование клона В-клеток памяти. Хроническая персистенция EBV инфицированных В-клеток в ЦНС может инициировать каскад иммунопатологических реакций, вследствие чего и происходит повреждение ткани ЦНС у больного РС. Это подтверждается тем, что EBV-специфические CD8⁺ Т-клетки накапливаются в большом количестве в ликворе больных РС [50]. Персистирующая интратекальная В-клеточная активация является специфическим признаком при РС, а В-клетки и плазматические клетки являются неотъемлемой частью воспалительных инфильтратов в очагах в белом веществе головного мозга при РС [51,53]. У пациентов с прогрессирующим и злокачественным течением РС (при достаточно тяжелом воспалительном и нейродегенеративном процессах) описываются большие агрегации В-клеток в очагах [46,52,53].

Достаточно активно обсуждается и вклад гормональных факторов в развитии РС – как и другие аутоиммунные заболевания, РС существенно чаще встречается у женщин, чем у мужчин [54]. Более того, дисбаланс половых гормонов может являться триггером для реактивации EBV из латентного состояния, что приводит в свою очередь к увеличению экспрессии вирусных агентов и запуску иммунопатологических реакций [55].

В 2002 году рядом ученых было выдвинуто предположение о том, что иммунная и эндокринная системы взаимодействуют в том числе посредством активирующего влияния пролактина на выработку провоспалительных цитокинов [56]. В более поздний период, в 2009 году, были опубликованы данные по изучению уровня сывороточного пролактина у подростков с ремиттирующим РС [57]. Была продемонстрирована зависимость уровня пролактина от воспалительной активности очагов заболевания по данным МРТ, а именно, уровень сывороточного пролактина у подростков с наличием контраст-

накапливающих очагов на МРТ оказался достоверно выше, чем в группе с отсутствием активности по данным МРТ.

Ряд генетических исследований позволил выявить, 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 [58]. В связи с этим, становится понятным, что повышенный уровень пролактина в сыворотке крови может служить маркером предрасположенности к РС.

В итоге, в настоящее время РС считается мультифакториальным заболеванием, развивающееся при участии воздействия вирусов, факторов внешней среды и гормональных факторов, при исходном наличии генетической предрасположенности. Вклад каждого фактора оценивается по разному – считается, что генетические факторы влияют на заболеваемость, а факторы окружающей среды на возможные варианты клинических проявлений [59].

1.5. Некоторые аспекты патогенеза первично-прогрессирующего рассеянного склероза

В 2006 году опубликован литературный обзор по ряду проведенных ранее работ, в ходе которых было выявлено, что скорость и характер прогрессирования при ППРС и ВПРС схожи. В последующем это и послужило причиной для предположения ведущего механизма в патогенезе развития ППРС именно аксональной дегенерации, которая и лежит в основе накопления неврологического дефицита при ВПРС [60]. Ранее группой исследователей, во главе с Т. Revesz, было проведено гистологическое/ цитологическое исследование очага демиелинизации больного ППРС [61]. Учеными было отмечено существенно меньшее содержание воспалительных клеток в сравнении с очагом демиелинизации больного ВПРС. Эти данные, в сочетании с ранее проведенным

МРТ исследованием, показали, что при ППРС в меньшей степени происходит очаговое поражение белого вещества.

В очагах демиелинизации при ППРС отмечается потеря олигодендроцитов [62,63] и менее острое аксональное поражение, чем в очагах при РРС [64]. Группой исследователей указывается, что во внешне неизменном белом веществе больных как с ППРС, так и с ВПРС выявляется выраженная демиелинизация и диффузные изменения с активацией микроглии и аксональным повреждением, что в очередной раз указывает на схожесть протекающих процессов при двух данных типах течения РС [65]. Более того, и в корковом сером веществе также отмечаются процессы демиелинизации. При детальном морфологическом исследовании очагов демиелинизации у больных РРС обращают на себя внимание более значительные изменения белого вещества именно локального характера, то есть имеется четкое разграничение между пораженными участками белого вещества и не пораженными. Все это позволяет нам выделить четкие различия между РРС и ППРС, а именно, при ППРС отмечается более выраженные патологические изменения в виде диффузного аксонального повреждения в белом веществе и корковая демиелинизация в отличие от РРС, где имеется только локальное поражение в очаге демиелинизации.

Для объективизации атрофических процессов в ЦНС как проявления нейродегенерации, в настоящее время применяют МРТ-морфометрию. Атрофические процессы у больных ППРС и ВПРС обнаруживаются при помощи данной методики, как в головном мозге, так и в спинном мозге, уже на начальных этапах прогрессирования. Рядом исследований показана достоверная связь атрофических процессов с нарастанием инвалидизации.

Помимо локального, острого повреждения нейронов при воспалительных процессах, существуют, как упоминалось выше, еще и диффузные нейродегенеративные изменения в ЦНС больных РС. Проведение МР-спектроскопии и анализ изменения содержания N-ацетиласпартата (NAA)

позволяет выявить потерю нейронов и во внешне неизмененных белом и корковом сером веществе головного мозга. Одним из возможных объяснений диффузной нейрональной потери может служить именно вторичная валлеровская дегенерация как следствие очагового аксонального повреждения.

Отдельного внимания заслуживают данные, полученные при изучении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) у больных РС. В 2007 году были опубликованы результаты исследования по изучению состояния ГЭБ у больных ППРС и ВПРС [66]. Проводилось исследование внешне неизмененных белого и коркового серого вещества головного мозга на предмет признаков несостоятельности ГЭБ, которая была выявлена не только в активных очагах, но и в хронических неактивных очагах, а также во внешне неизмененных белом и корковом сером веществе головного мозга и при ППРС и при ВПРС. Полученные результаты также могут объяснять наличие у данной категории больных схожих диффузных изменений в ЦНС.

1.6. Клинико-MPT критерии диагностики первично-прогрессирующего рассеянного склероза

В настоящее время для улучшения диагностики РС внедрены клинико-MPT критерии постановки диагноза. Данные критерии периодически пересматриваются группой международных экспертов MAGNIMS. Во всех диагностических критериях ППРС выделяется как отдельная форма рассеянного склероза. В связи с тем, что нет никаких доказательств того, что нейровизуализационные характеристики больных ремиттирующими формами РС существенно отличаются от таковых у больных ППРС, экспертная группа MAGNIMS пришла к заключению, что применение единых критериев существенно облегчит диагностическое обследование больных с ППРС [67]. В 2009 году MPT критерии, характеризующие диссеминацию патологического процесса в пространстве и во времени, были предложены для диагностики как

ППРС, так и РРС, и более четко были изложены в виде модифицированных критериев Макдональда 2010 года [68,69]. Согласно данным критериям диссеминация патологического процесса в пространстве при ППРС определяется наличием 2-х из следующих 3-х критериев: наличие одного и более очагов в головном мозге в режиме T2, по крайней мере, в одной из трех типичных для РС локализаций (перивентрикулярно, юстокортикально, инфратенториально); наличие двух и более очагов в режиме T2 в спинном мозге; положительное исследование ликвора на олигоклональные антитела IgG.

Чувствительность применения критериев поражения спинного мозга и исследования ликвора на олигоклональные антитела IgG была проанализирована ретроспективно на примере когорты из 95 пациентов с ППРС [70]. В результате данного исследования критерий диссеминации патологического процесса в пространстве в 2016 году для спинного мозга был изменен с 2-х и более очагов на 1 и более очагов (при этом не важно, являются эти очаги клинически значимыми или нет), что существенно упростило данный критерий и повысило его чувствительность. В отношении олигоклональных IgG в ликворе как критерия диссеминации патологического процесса в пространстве группа экспертов MAGNIMS пришла к заключению, что данный критерий должен использоваться как для РРС, так и ППРС в сомнительных случаях [67].

В 2017 году группой МРТ экспертов в очередной раз проведен пересмотр клинико-МРТ критериев постановки диагноза РС [71]. Отдельным блоком были выделены критерии клинически изолированного синдрома (КИС), пересмотрены и в некоторой степени были упразднены некоторые пункты критериев диссеминации в пространстве и уточнены критерии диссеминации во времени для РРС, а также пересмотрены МРТ критерии диссеминации в пространстве для ППРС (таблица 1.1).

Таблица 1.1 - Таблица. МРТ критерии McDonald 2017 для РС

	Диссеминация в пространстве	Диссеминация во времени
РРС	Наличие очагов в <u>двух</u> из <u>четырёх</u> типичных локализаций (симптомные/асимптомные): • <u>≥1 очагов перивентрикулярно;</u> • <u>≥1 очага субкортикально/кортикально;</u> • <u>≥1 очага инфратенториально;</u> • <u>≥1 очага в спинном мозге.</u>	• Одновременное наличие очагов Gd+ и Gd- в любое время (симптомные/ асимптомные) Или • Новые очаги в T2-ВИ и/или Gd+ на последующей МРТ Или • Наличие в ликворе олигоклональных IgG
ППРС	Два из трех следующих критериев: • <u>≥1 очагов гиперинтенсивные в T2-ВИ (симптомные/ асимптомные) в 1 или более областях мозга, характерных для РС (перивентрикулярно, юстакортикально/субкортикально, инфратенториально);</u> • <u>≥ 2 очагов в T2-ВИ в спинном мозге (симптомные/асимптомные);</u> • <u>Наличие олигоклональных антител IgG в ликворе.</u>	Прогрессирование заболевания в течение 1 года (определяемое ретроспективно и проспективно) независимо от наличия или отсутствия клинических обострений.

1.7. Активный воспалительный рассеянный склероз (злокачественный рассеянный склероз): болезнь Марбурга, концентрический склероз Бало и псевдотуморозный рассеянный склероз – современные представления

Согласно последним представлениям к злокачественным формам РС (разновидность агрессивного РС) относятся фульминантные формы РС, характеризующиеся быстрым ухудшением состояния, практически монофазным течением с высоким риском летального исхода в течение короткого промежутка времени. При данных формах отмечается активные воспалительные реакции в ЦНС. Среди активного воспалительного РС выделяют: болезнь Марбурга, концентрический склероз Бало и псевдотуморозный РС [72].

Первое упоминание о концентрическом склерозе Бало (КСБ) принадлежит Марбургу в 1906 году. Но впервые данная злокачественная форма РС была официально описана как редкое демиелинизирующее заболевание с летальным исходом в 1928 году венгерским неврологом Д. Бало у молодого студента с развившимся при жизни правосторонним гемипарезом и оптическим невритом [73]. Ранее КСБ относился к посмертным диагнозам, но с момента внедрения в клиническую практику МРТ случаи КСБ стали диагностироваться прижизненно и на протяжении последних 15 лет в литературе все чаще встречаются описания клинических случаев с доброкачественным течением и благоприятным прогнозом.

КСБ в основном возникает у молодых людей, средний возраст которых составляет около 35 лет (от 3 до 62 лет). Среди пациентов в 2 раза чаще встречаются женщины, чем мужчины [74,75,76]. До относительно недавнего времени считалось, что КСБ может развиваться только у лиц желтой расы [74,75,77,78]. Однако в настоящее время описано достаточно большое число случаев развития данного заболевания и среди пациентов белой расы [75,77,78].

Клинически КСБ может проявляться как острой, так подострой неврологической симптоматикой в зависимости от объема и локализации поражения. Общемозговая симптоматика часто включает головную боль, когнитивные или поведенческие расстройства. Очаговая неврологическая симптоматика чаще проявляется гемипарезами, атаксией, дизартрией, афазией [74,75,79,80,81]. Совокупность общемозговой и очаговой неврологической симптоматики могут клиницистами ошибочно трактоваться как проявления острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ), инсульта, объемного образования, новообразования или абсцесса [75,77,79,80].

Рентгенологически КСБ характеризуется «кольцевидными» зонами демиелинизации с участками относительно сохранного миелина, что и позволяет достаточно легко дифференцировать его от других демиелинизирующих процессов при своевременно проведенной МРТ головного мозга [82,83].

Причина концентрического характера поражения при КСБ к настоящему времени остается до конца не ясной. В настоящее время преобладающей гипотезой является то, что воспалительная реакция распространяется радиально из «центральной точки», в которой отмечается нарушение ГЭБ [84]. Ведущим в патогенезе КСБ является повреждение олигодендроцитов в результате оксидантного стресса, что индуцируется рядом медиаторов и цитокинов, которые в свою очередь продуцируются активированными макрофагами и микроглией. В это же время, происходит повышение экспрессии гипоксией индуцируемого фактора (ФОМС) и белка теплового шока-70 (БТШ-70), которые в большой концентрации обнаруживаются в олигодендроцитах и астроцитах во внешне неизменном белом веществе, располагающимся в непосредственной близости от «кольца» демиелинизации [84]. Это приводит к повышению устойчивости к оксидантному стрессу олигодендроцитов. Данные механизмы и обуславливают формирование зон внешне неизменного белого вещества в виде так называемой «защиты» от демиелинизирующих процессов по краю поражения. Однако воспалительный процесс распространяется дальше и достигает участков с меньшей защитной концентрацией противовоспалительных медиаторов и происходит запускание процессов демиелинизации в новом кольце. А так как очаг поражения расширяется, чередуя кольца демиелинизации и внешне неизменного белого вещества, формируется «кольцевидный» очаг типичный для КСБ. В подтверждение наличия чередующихся ишемических процессов в концентрическом очаге могут служить показатели измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) при проведении диффузионно-взвешенной МРТ [85].

Типичные концентрические очаги часто возникают изолированно или на фоне уже имеющихся РИС или достоверного типичного РС. Ряд исследований показал, что КСБ в 53% случаев развивается уже на фоне типичных очагов демиелинизации, характерных для РС [79] – так называемый Бало-подобный очаг. В 42% случаев отмечается появление изолированного концентрического очага и только со временем появляются типичные для РС очаги демиелинизации – данный вариант относят к истинному КСБ. Однако такое деление относительно,

так как к настоящему времени нет точных критериев дифференциальной диагностики Бало-подобного очага и истинного КСБ. Более того, рядом авторов к настоящему времени описаны концентрические очаги КСБ не только на фоне РС, но и на фоне других заболеваний, таких как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, энцефалит, вызванный вирусом герпеса человека 6, нейрооптикомиелит и CADASIL [86,87,88,89]. Это в свою очередь позволяет предположить, что концентрический очаг возникает у изначально предрасположенных пациентов именно к такому центробежному распространению воспалительной реакции.

Псевдотуморозный РС, как следует из названия, часто сначала принимают за новообразования по данным МРТ головного мозга. Очаги при этом отличаются от типичных очагов демиелинизации при РС прежде всего размером (более 2 см в диаметре) и наличием умеренного отека (по данным биопсии), но имеются и типичные признаки, такие как контрастное усиление по типу полукольца [90].

Активное внедрение МРТ позволяет увидеть рентгенологически промежуточные этапы формирования очаговых изменений. Описаны случаи, когда классический концентрический узор очага при КСБ по данным МРТ головного мозга может не проявляться в начале заболевания и выявленные очаговые изменения имитируют ОРЭМ, новообразование или абсцесс. Это приводит к закономерному предположению, что КСБ и псевдотуморозный РС это промежуточные этапы одного и того же процесса [90].

Болезнь Марбурга также относится к фульминантным формам РС и характеризуется острым началом с преимущественным поражением ствола мозга, быстрым прогрессированием, отсутствием ремиссий. В самых тяжелых случаях летальный исход наступает через несколько месяцев с момента дебюта. По литературным данным средняя частота встречаемости данного заболевания не превышает 5% [91,92,93]. В настоящее время одной из причин данного варианта развития РС является одновременное сочетание как всех клеточных, так и гуморальных механизмов аутоиммунного воспаления. На МРТ головного мозга отмечается наличие множественных очагов демиелинизации различного размера,

наличие крупных очагов сливного характера за счет отека. Одна из характерных особенностей при данном заболевании – наличие очагов в стволе головного мозга. Преимущественно все очаги свежие, но по мере прогрессирования болезни в отличие от острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ), выявляются очаги различного возраста. Гистологически очаги характеризуются обширной демиелинизацией с массивной макрофагальной инфильтрацией, гибелью аксонов, выраженным отеком, участками некроза, присутствием гипертрофированных гигантских астроцитов. Воспалительная клеточная инфильтрация характерна не только для периваскулярных областей, но и повсеместно встречается в белом веществе мозга. При гистологическом исследовании отмечено, что очаги идентичны обнаруживаемым очагам в период обострения при классическом РС. Данный вариант течения РС может наблюдаться как с самого дебюта, так и сменять на определенном этапе классический вариант развития рассеянного склероза.

1.8. Современная терапия рассеянного склероза

С конца 90-х годов прошлого века достаточно активно и успешно стали применяться препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), позволяющие снизить активность заболевания как клинически, так и по данным МРТ, что, безусловно, приводит к замедлению прогрессирования инвалидизации больных.

Основная масса ПИТРС разработана в основном для РРС. В связи с чем, четкое разделение на типы течения РС помогает определиться с прогнозом заболевания уже на этапе постановки диагноза, а также выбрать наиболее правильную тактику ведения больного. Так, например, в 2000 году были опубликованы данные относительно неэффективности, полученные в ходе клинического исследования применения Интерферон бета-1а в дозировке 30 мкг и 60 мкг внутримышечно у пациентов с ППРС в сравнении с плацебо [94]. Позже, в 2009 году, группой авторов была опубликована аналогичная информация и в

отношении и Интерферон бета-1b [95]. Также были предприняты попытки применения препарата Глатирамера ацетат у больных с ППРС – в ходе исследования PROMiSe каких-либо значимых отличий с группой плацебо ни по одному из критериев эффективности выявлено не было [96].

Неуспешные попытки применения инъекционных препаратов ПИТРС первой линии у больных с ППРС, позволило выделить большую группу пациентов, требующих пересмотреть направления, в которых развивается патогенетическая терапия. Так, в последующем, большая надежда была возложена на препарат Финголимод, в связи с тем, что в ходе ряда клинических исследований у больных с РС было зарегистрировано замедление атрофических процессов в ЦНС на фоне данной терапии. Однако, в ходе исследования INFORMS, была продемонстрирована неэффективность препарата Финголимод для лечения больных ППРС [97].

При ППРС отмечается значимое вовлечение «цитокинового сигнального пути», ключевую роль в реализации которого играют гены CCL5 и CXCL13 [98]. Итогом данных каскадных реакций является, в том числе, и повышенная миграционная активность клеток иммунной системы. Хроническая несостоятельность ГЭБ в сочетании с повышенной миграционной активностью лимфоцитов при ППРС и являются в настоящее время предметом пристального внимания для разработки патогенетической терапии данной формы заболевания. Вероятно, именно этой особенностью патогенеза и можно объяснить всю не успешность ранее применяемых лекарственных препаратов в ходе клинических исследований у больных ППРС (глатирамера ацетат, бета интерфероны, митоксантрон, финголимод).

Одним из современных и весьма успешных направлений в плане терапии пациентов с РС в настоящее время является разработка моноклональных антител, которые достаточно успешно применяются при агрессивном течении РС. Попытка применения препарата Ритуксимаб (химерное анти-CD20 моноклональное антитело) у больных ППРС в ходе клинического исследования

OLYMPUS в сравнении с плацебо показала, что у более молодых пациентов с более короткой длительностью заболевания и наличием активных очагов по данным МРТ в начале терапии отмечается положительная динамика на фоне лечения в виде снижения степени воспалительных реакций, что возможно связано с В-клеточной деплецией [99].

В сентябре 2015 года были опубликованы обнадеживающие данные еще в отношении одного моноклонального антитела – Окрелизумаб (гуманизированное анти-CD20 моноклональное антитело) [100]. В исследовании ORATORIO препарат Окрелизумаб показал свою хорошую переносимость и высокую эффективность в виде значительного снижения рисков прогрессирования инвалидизации на 12 неделю (на 24%) и на 24 неделю (на 25%) применения в дозировке 600 мг внутривенно каждые 24 недели по сравнению с плацебо. В настоящее время препарат применяется для лечения как РРС, так и ППРС и ВПРС с признаками активности во всем мире (в октябре 2017 года препарат зарегистрирован на территории РФ).

Полученные результаты в отношении эффективности моноклональных антител дают надежду достаточно большой группе больных с ППРС на изменение ранее негативного прогноза на позитивный. Но, не смотря на позитивные тенденции в патогенетической терапии, для всех остается очевидным, что, как и при РРС, лечение больных с ППРС должно начинаться на ранних этапах развития заболевания, что требует достаточно серьезного подхода к диагностическим алгоритмам при постановке диагноза.

Регистрируемые случаи активного воспалительного РС (КСБ и болезнь Марбурга) заставляют задуматься о тактике медикаментозного ведения и этой категории больных. В связи с относительной малочисленностью группы пациентов и связанное с этим недостаточное количество информации общепринятого протокола ведения к настоящему времени не разработано. В острый период, согласно международному консенсусу специалистов (основанный на данных публикаций), необходимо применять гормональную пульс-терапию в

качестве первой линии и плазмаферез в качестве второй [85,101]. Применение цитостатической терапии препаратами митоксантрон, циклофосфамид и азатиоприн должны рассматриваться в индивидуальном порядке. Также опубликованы данные о применении препарата Алемтузумаб у пациента с неэффективностью получаемых ранее гормональной пульс-терапии, плазмафереза и циклофосфамида [88]. В настоящее время, по мнению многих специалистов, при наличии критериев диссеминации в пространстве и времени (при выполнении критериев постановки РС) для предотвращения в последующем рецидивов заболевания необходимо применять препараты, изменяющие течение РС [77]. Но данная точка зрения не подкреплена результатами рандомизированных многоцентровых исследований, так как когорта данной категории больных малочисленна. В ряде публикаций упоминается о применении в качестве патогенетической терапии препаратов бета интерферона [88,101,102]. Опубликованы данные по успешному применению препарата натализумаб у пациента с Бало-подобным очагом демиелинизации на фоне достоверного ремитирующего РС [102]. Также возникает вопрос в отношении дальнейшей тактики ведения пациентов при выявлении у них только радиологических проявлений болезни (клинически протекающих бессимптомно).

С учетом появления все более новых и эффективных препаратов, изменяющих течение РС, встает вопрос о тактике ведения больных разными формами РС, о NEDA (отсутствие активности заболевания клинически, рентгенологически и прогрессирования инвалидизации). В связи с этим разрабатываются протоколы ведения больных, критерии оценки эффективности применяемых препаратов (в том числе и в РФ).

Проведенный анализ международной литературы показал, что изучение эпидемиологии, этиологии и патогенеза рассеянного склероза проводится достаточно активно и успешно. Учитывая существенное превалирование пациентов с РРС над другими типами течения достаточно логичным является то,

что и основная масса разрабатываемых препаратов нацелена именно на данную категорию больных. Но недостаточное изучение особенностей эпидемиологии, этиологии и патогенеза отдельных форм РС, таких как ППРС и АВРС, приводит в итоге к тому, что к настоящему времени так и не разработаны четкие алгоритмы ведения данной категории больных.

Таким образом, актуальным является проведение сравнительного клинико-эпидемиологического анализа между больными с РРС и атипичным РС (ППРС и АВРС). Изучению данных аспектов и посвящена данная работа.

Глава 2. Характеристика материалов и методов 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 ремиттирующим РС (группа контроля) – 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 – 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 Рассеянного Склероза (ГБУЗ «ГКБ №11 ДЗМ»), в последующем в 2014 году реформированном в межокружное отделение рассеянного склероза ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ». Опираясь на международные данные по изучению распространенности первично-прогрессирующего РС среди всей популяции больных РС (составляет до 10-15%) набор пациентов для увеличения достоверности планируемых результатов проводился в 4-х крупных Российских центрах рассеянного склероза:

- Москва (МГЦРС, в последующем межокружное отделение рассеянного склероза при ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ») – 48 больных;
- Новосибирск (Новосибирский областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы) – 9 больных;
- Тюмень (Тюменский областной Центр рассеянного склероза (МСЧ «Нефтяник»)) – 16 больных;
- Екатеринбург (кабинет рассеянного склероза областной клинической больницы) – 42 больных.

Набор пациентов с АВРС (злокачественные формы РС с большими очагами по данным МРТ) в связи с малочисленностью исходной выборки согласно базе данных МГЦРС (в последующем МОРС ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ») для увеличения достоверности планируемых результатов проводился в 2-х крупных Российских центрах рассеянного склероза:

- Москва (межокружное отделение рассеянного склероза при ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ») – 69 больных;
- Тюмень (Тюменский областной Центр рассеянного склероза (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. 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 амбулаторное обследование больных. Для подтверждения диагноза использовались международные критерии MacDonald 2010 [68]. Кроме того проводилось эпидемиологическое анкетирование (анкета, разработанная международной рабочей группой по изучению эпидемиологии РС в мире Норвежской Академии наук и письменности, переведенная и дополненная на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России) (приложение 1), неврологическое обследование с применением шкал FS и EDSS (приложения 2 и 3) а так же генетическое обследование (на базе кафедры молекулярной биологии и медицинской биотехнологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России).

Эпидемиологическая анкета, разработанная в 1997 году международной рабочей группой по изучению эпидемиологии РС в мире Норвежской Академии наук и письменности, переведенная и дополненная на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России, включает следующие пункты: демографические данные, информацию о месте проживания и профессиональной деятельности, медицинский анамнез, особенности питания и стиля жизни, контакт с животными.

Шкала FS разработана в 50-х годах прошлого столетия J.F.Kurtzke для оценки степени вовлеченности в патологический процесс при РС функциональных систем. Данная шкала состоит из 8 пунктов оценки неврологического статуса: пирамидные нарушения, мозжечковые нарушения, стволовые нарушения, чувствительные расстройства, тазовые расстройства, зрительные нарушения и психические расстройства. Степень поражения функциональных систем оценивается от 0 до 5-6 баллов, где 0 – это норма.

Шкала EDSS разработана для суммарной оценки степени неврологического дефицита и влияния выявленного дефицита на жизнедеятельность больного. Данная шкала позволяет регистрировать даже незначительные изменения в динамике состояния больного. Градация проводится от 0 баллов (норма) до 10 баллов (смерть в результате рассеянного склероза) с шагом 0.5 баллов.

На **третьем этапе** проводился комплексный анализ полученных данных с участием группы генетиков, возглавляемой проф. Фаворовой О.О. (кафедра молекулярной биологии и медицинской биотехнологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России).

На основании полученных данных произведен расчет показателя распространенности АВРС и ППРС по отношению к общей популяции больных РС в регионе. Произведена оценка следующих показателей: средний возраст на момент дебюта, характер дебюта, средняя длительность первой ремиссии, средняя длительность второй ремиссии (если применимо), степень неврологического дефицита (с учетом шкал FS и EDSS) и скорость прогрессирования заболевания.

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.

Генетический анализ: 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, которые согласно имеющимся зарубежным публикациям вносят вклад в патогенез рассеянного склероза. Характеристика каждого из выбранных для анализа гена и полиморфного участка представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - 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 [103].
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 [104].
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 [105].
PSMB9, 6p21.3	rs17587, G>A, экзон 1	Наличие минорного аллеля А вызывает замену аргинина на гистидин в позиции 60 субъединицы 9 протеасомного комплекса [106].
CLEC16, 16p13.13	rs6498169, G>A, интрон 22	Носительство аллеля G коррелирует с повышенным уровнем экспрессии генов DEX1 и SOCS1 в тимусе [107].
CLEC16	rs1640923, A>G,	SNP находится в области неравновесного сцепления

1	2	3
A-SOCS, 16p13.13	межгенная область	с rs6498169 и локусом, регулирующим экспрессию близлежащих генов, задействованных в функционировании иммунной системы [108]

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 [109]. 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.

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 [110]. Анализ ассоциации исследуемых полиморфных участков с предрасположенностью к РС производился путем сравнения частот аллелей, частот встречаемости аллелей/генотипов исследуемых генов, в группах больных

ППРС 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 значение p было меньше 0,05. Выбор комбинаций аллелей и генотипов и анализ их возможной ассоциации с заболеванием проводили с применением программного обеспечения APSampler [111]. 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 валидирует 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 было меньше 0,01. Анализ неравновесного сцепления полиморфных вариантов, расположенных в непосредственной близости друг к другу осуществляли с помощью алгоритма HaploView [112].

Глава 3. Собственные исследования

3.1. Клинико-демографические и фенотипические характеристики групп больных ППРС, АВРС и РРС

В соответствие с критериями включения исследованием были охвачены следующие категории пациентов с РС: 100 пациентов с АВРС (злокачественный РС с большими очагами в головном мозге по данным МРТ), 135 пациентов с типично протекающим РРС (группа контроля) и 111 пациентов с ППРС (среди пациентов с ППРС 7 пациентов (6,31%) ранее наблюдались с диагнозом радиологически изолированный синдромом (РИС). Критериями постановки диагноза РИС в настоящее время является характерная для рассеянного склероза картина МРТ и отсутствие клинических и анамнестических данных за заболевание. Выборка проводилась по факту постановки диагнозов ППРС, АВРС и РРС (группа контроля), подтвержденных клинически и нейровизуализационно. Учету подлежали все больные в период 2012-го по 2016г. Этническая принадлежность у всех обследуемых была славянская. Соотношение по половому составу было отмечено следующее: в группе АВРС женщин 73% (73 пациентки) и мужчин 27% (27 пациентов), в группе РРС (группа контроля) 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) (таб. 3.1). В группе РРС (группа контроля) и АВРС женщины преобладали примерно 2,5 раза, а соотношение в группе ППРС между мужчинами и женщинами составляло 1:1.

Группа больных ППРС значимо была старше по возрасту дебюта, чем группах больных с РРС (группа контроля) ($t=-8,08$, $p=0,000000$) и АВРС ($t=-4,79$, $p=0,000003$). Более тяжелый неврологический дефицит по шкале EDSS был выявлен в группе ППРС по сравнению и с АВРС ($t=-12,40$, $p=0,000000$), и с РРС (группа контроля) ($t=-20,75$ $p=0,000000$), что в основном достигалось за счет более

грубого поражения практически всех функциональных систем. Аналогичная ситуация отмечена и при сравнении группы больных АВРС и РРС (группа контроля) ($t=-6,5181$, $p=0,00000$). При более детальном сравнительном анализе клинико-демографических показателей внутри каждой группы между мужчинами и женщинами было отмечено, что у женщин с ППРС отмечается большая вовлеченность ментальной функциональной системы в инвалидизацию в отличие от мужчин ($t=2,5186$, $p=0,0132$) (таблицы 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4). Более выраженный неврологический дефицит у больных с ППРС связан с нейродегенеративными процессами уже на начальных этапах развития заболевания.

В группе ППРС, с учетом особенностей течения, оценка ремиссий и частоты обострений проведена быть не могла, поэтому данные показатели оценивались только в группах АВРС и РРС (группа контроля). Отмечены более длительные первая и вторая ремиссии в группе АВРС ($t=-2,7428$, $p=0,0066$ и $t=-2,5237$, $p=0,0124$, соответственно), но с течением времени в этой же группе зафиксированы более частые обострения ($t=-2,2893$, $p=0,023$). В связи с этим, для более детального изучения полученных результатов был проведен ретроспективный анализ медикаментозной терапии АВРС (7 пациентов б.Марбурга, 12 пациентов с КСБ и 81 пациент с псевдотуморозным дебютом РС). Всем пациентам проводилась гормональная пульс-терапия препаратом метилпреднизолон 1000 мг в/в капельно №5-7 в остром периоде с последующим решением вопроса о дальнейшей тактике ведения.

При болезни Марбурга всем пациентам (7 человек) также в острый период проводилась неселективная иммуносупрессия препаратом митоксантрон. Повторное введение препарата митоксантрон через месяц после первого курса понадобилось в 42,86% случаев (3 пациента) в связи с продолжающимся прогрессированием заболевания в виде нарастающей активности по данным МРТ головного мозга и прогрессированием неврологического дефицита. В начале заболевания также было проведено 5 сеансов плазмафереза в 14,29% случаев (1 пациент) в связи с недостаточностью проводимой гормональной пульс-терапии.

Одному пациенту (14,29%) проведена терапия полной дозой митоксантрона исходя из предельно допустимой дозировки, рассчитанной по формуле (1):

$$S = \sqrt{\frac{\text{рост(см)} \times \text{вес(кг)}}{3600}} \quad (1)$$

Максимальная кумулятивная доза не превышала 140 мг/м². В последующем в 14,29% случаев (1 пациент) назначена терапия препаратом глатирамера ацетат и в 85,71% случаев (6 пациентов) назначена терапия препаратом бета интерферон. Пациенты на сегодняшний день стабильны.

При КСБ (12 пациентов) в острый период неселективная иммунносупрессия препаратом митоксантрон 20 мг была проведена в 16,67% случаев (2 пациента), а через 1 месяц после завершения гормональной пульс-терапии в связи с выявленной отрицательной динамикой по данным МРТ головного мозга в виде продолженного накопления контраста очагами демиелинизации была проведена однократно в 75% случаев (9 пациентов). В 8,33% случаев (1 пациент) в начальном периоде заболевания было проведено 5 сеансов плазмафереза в связи клинической неэффективностью гормональной пульс-терапии. В последующем в 16,67% случаев (2 пациента) назначена терапия препаратом глатирамера ацетат в связи с появлением отрицательной динамики по данным МРТ головного мозга в виде появления типичных очагов демиелинизации. Остальные пациенты – 83,33% (10 пациентов) – никакой терапии ПИТРС не получали, находились под клинικο-МРТ наблюдением и к моменту сбора информации, активность заболевания отмечалась у 8 пациентов из 10.

При псевдотуморозном РС (81 пациент) иммунносупрессия в остром периоде никому не проводилась, но в 23,46% (19 пациентов) случаев проведено 5 сеансов плазмафереза. Через месяц после завершения гормональной пульс-терапии проведена иммунносупрессия в 11,11% (9 пациентов) случаев в связи с

выявленной отрицательной динамикой по данным МРТ и нарастанием неврологического дефицита. В последующем части пациентам были назначены ПИТРС: в 19,75%(16 пациентов) случаев глатирамера ацетат, 39,51%(32 пациента) случаев бета интерферон и в 21,24% (1 пациент) случаев натализумаб. Состояние пациентов, получающих ПИТРС, стабильное, отрицательной динамики ни по данным МРТ, ни клинически не было выявлено. Активность заболевания отмечалась у пациентов, не получающих ПИТРС (32 пациента).

Проведенный ретроспективный анализ терапии в совокупности с данными о более частых обострениях и длительными первой и второй ремиссиями может указывать на то, что с течением времени неселективная иммунносупрессия от примененной терапии заканчивается у больных с АВРС и отмечается проявление активности заболевания. А в группе с РРС (группа контроля) как раз начинают работать назначенные после постановки диагноза ПИТРС, эффективность у которых развивается с течением некоторого времени. Это указывает на то, что для больных АВРС не достаточно проведение неселективной иммунносупрессии в начале заболевания – необходимо проводить и подбор ПИТРС сразу после или изначально применять препараты ПИТРС 2-й линии с селективной иммунносупрессией.

При оценке среднего времени с момента дебюта до инвалидизации 3,0 баллов по шкале EDSS не было выявлено никаких значимых различий между тремя группами – в среднем данный показатель соответствовал 3 годам. Но следует отметить, что в группе ППРС 95,5% пациентов через 3 года от дебюта заболевания достигли данного показателя, в отличие от больных РРС (группа контроля) (12,59% пациентов) и АВРС (41% пациентов) ($\chi^2=57,06$, $p=0,00000$ и $\chi^2=13,80$, $p=0,0002$, соответственно). При сравнении данного показателя между группами больных с РРС (группа контроля) и АВРС также отмечено, что в группе с АВРС больше пациентов инвалидизировались до 3,0 баллов за 3 года ($\chi^2=14,75$, $p=0,00001$). В основе данных различий лежит скорость нарастания первичной нейродегенерации, которая более интенсивно протекает именно у больных ППРС,

что подтверждается при дальнейшем анализе полученных данных - уже через 5 лет от начала заболевания инвалидизировано до 6,0 баллов по шкале EDSS 46,85% пациентов с ППРС. В группе же АВРС большее количество пациентов с баллом 3,0 по шкале EDSS связано именно с вторичной нейредегенерацией как последствием агрессивного воспаления в дебюте заболевания (то есть остаточные явления после дебюта).

В настоящее время общепринятым мнением специалистов является то, что наиболее часто дебют РС является полисимптомным. В данном исследовании был также проанализирован тип дебюта при АВРС, ППРС и РРС (группа контроля) (таблица 3.1.5). При оценке характера дебюта между группами было выявлено, в группе ППРС в сравнении с РРС (группа контроля) чаще начало заболевания в виде изолированного вовлечения пирамидного тракта ($\chi^2=47,57$, $p=0,0000$) и полисимптомного дебюта ($\chi^2=10,24$, $p=0,0014$), а в сравнении с АВРС чаще пирамидные расстройства ($\chi^2=6,27$, $p=0,0123$). В группе АВРС в сравнении с ППРС чаще отмечался полисимптомный дебют ($\chi^2=10,47$, $p=0,0012$), а с группой РРС (группа контроля) чаще пирамидные нарушения ($\chi^2=20,43$, $p=0,0000$), вестибуло-атактические расстройства ($\chi^2=4,19$, $p=0,0406$) и полисимптомный дебют ($\chi^2=36,96$, $p=0,0000$). В группе РРС (группа контроля) в сравнении с ППРС и АВРС чаще отмечался дебют в виде зрительных нарушений ($\chi^2=38,11$, $p=0,0000$ и $\chi^2=39,03$, $p=0,0000$, соответственно) и чувствительных расстройств ($\chi^2=26,32$, $p=0,0000$ и $\chi^2=17,88$, $p=0,0000$, соответственно).

Данные статистические отличия АВРС от двух других групп обусловлены площадью поражения ЦНС уже в начале заболевания, в основе чего лежит соотношение провосполительных и противовоспалительных реакций иммунной системы. Выявленные различия между симптомами в дебюте у больных с ППРС от больных с РРС (группа контроля) указывают на более диффузные поражения ЦНС, что проявляется в более частом полисимптомном дебюте. Более же частое вовлечение в дебюте пирамидной системы и менее частое вовлечение зрительной системы и чувствительной сферы еще раз наталкивают на размышление о

генетических отличиях в двух данных группах. Отличия, выявленные между ППРС и АВРС, также вероятно имеют генетическое обоснование.

Благодаря анкетированию пациентов (приложение 1) были собраны фенотипические данные (цвет радужной оболочки и цвет волос), при анализе которых обращает на себя внимание, что пациентам с РРС (группа контроля) более свойственен серый цвет радужной оболочки по сравнению с пациентами с ППРС и АВРС ($\chi^2=9,01$, $p=0,0027$ и $\chi^2=5,44$, $p=0,0197$, соответственно) (таблица 3.1.6). Больным ППРС в сравнении с РРС (группа контроля) более характерен карий цвет радужной оболочки ($\chi^2=11,40$, $p=0,0007$), а пациентам с АВРС по сравнению с ППРС зеленый цвет радужной оболочки ($\chi^2=10,26$, $p=0,0014$). Среди пациентов с РРС (группа контроля) чаще встречаются блондины, чем среди больных ППРС ($\chi^2=8,47$, $p=0,0036$), а среди больных АВРС чаще встречаются рыжеволосые по сравнению с больными ППРС ($\chi^2=9,83$, $p=0,0017$). Учитывая все выявленные особенности можно достоверно сказать, что среднестатистическому больному российской популяции больных РРС (группа контроля) характерен «скандинавский тип внешности», а больные ППРС и АВРС фенотипически отличаются, что может отображать генетическую предрасположенность к тому или другому типу течения РС.

В дальнейшем проводилось клинико-эпидемиологическое исследование между группами больных ППРС, РРС (группа контроля) и АВРС как в кардинально противоположных группах по активности иммунологических реакций, лежащих в основе развития заболеваний.

Таблица 3.1.1 - Клинико-демографические характеристики и сравнение групп ППРС, АВРС и РРС (группа контроля)

	ППРС (111 пац) ж:м (52:59)	РРС (группа контроля) (135 пац) ж:м (97:38)	АВРС (100 пац) ж:м (73:27)	PPCvsППР		PPCvsABPC		ППРСvsABPC	
				t	p	t	p	t	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
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 (средний 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 (средний 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 (средний 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 (средний 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 (средний балл)	1,7±1,1 (0-5,0)	0,2±0,5 (0-2,0)	0,46±0,7 (0-3,0)	-14,12	0,000000	-3,2825	0,0012	-9,66	0,000000
Ментальная функциональная система (средний 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 применимо), мес	-	7,38±5,8 (1-36)	16,21±36,79 (1-300)	-	-	-2,7428	0,0066	-	-

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
			(97 пац)						
Средняя длительность второй ремиссии (если применимо), мес	-	6,3±4,82 (1-23)	11,17±21,44 (1-144) (72 пац)	-	-	-2,5237	0,0124	-	-
Общее количество обострений (средний 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 применимо)	-	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%)	-	-	-	-	-	-	-	-

*достоверное значение при уровне значимости $p \leq 0,05$

Таблица 3.1.2 - Клинико-демографические характеристики в группе АВРС в зависимости от пола

	АВРС (100 пациентов)		Ж vs М	
	Женщины (n=73)	Мужчины (n=27)	t	p
Средний возраст дебюта, лет	31,12±11,27	32,44±9,79	-0,5383	0,5916
Средний балл EDSS на момент осмотра	2,8±1,05	2,83±0,92	-0,1694	0,8658
Зрительная функциональная система (средний балл)	0,19±0,43	0,15±0,46	0,4431	0,6586
Пирамидная функциональная система (средний балл)	1,81±0,92	1,63±1,12	0,8112	0,4192
Мозжечковая функциональная система (средний балл)	1,48±0,99	1,26±0,98	0,9908	0,3242
Ствол (средний балл)	1,36±0,86	1,52±0,96	-0,8106	0,4195
Чувствительная функциональная система (средний балл)	0,59±0,89	0,56±0,75	0,173	0,8629
Тазовые функции (средний балл)	0,47±0,71	0,44±0,69	0,134	0,8937
Ментальная функциональная система (средний балл)	0,15±0,36	0,15±0,36	0,0312	0,9752
Средняя длительность первой ремиссии (если применимо), мес	12,8±23,14	25,5±59,82	-1,5154	0,1329
Средняя длительность второй ремиссии (если применимо), мес	12,45±24,54	7,58±7,37	0,8487	0,3989
Общее количество обострений (средний показатель)	3,27±1,89	3,42±1,58	-0,3647	0,7162
Средняя частота обострений в течение года до осмотра, (если применимо)	1,73±0,93	2,05±1,25	-1,2629	0,2102
Среднее время с момента дебюта заболевания и до достижения EDSS 3,0 балла, лет	2,57±3,43 (31 пац)	2,95±3,39 (10 пац)	-0,3019	0,7643
Среднее время с момента дебюта заболевания и до достижения EDSS 6,0 балла, лет	-	-	-	-

*достоверное значение при уровне значимости $p \leq 0,05$

Таблица 3.1.3 - Клинико-демографические характеристики в группе РРС (группа контроля) в зависимости от пола

	РРС (135 пациентов) (группа контроля)		Ж vs М	
	Женщины (n=97)	Мужчины (n=38)	t	p
Средний возраст дебюта, лет	29,01±7,23	29,74±8,49	-0,4995	0,6183
Средний балл EDSS на момент осмотра	2,06±0,71	2,11±0,73	-0,3535	0,7242
Зрительная функциональная система (средний балл)	0,09±0,47	0,21±0,47	-1,7478	0,083
Пирамидная функциональная система (средний балл)	1,27±0,59	1,24±0,85	0,2429	0,8084
Мозжечковая функциональная система (средний балл)	0,96±0,69	0,74±0,69	1,6822	0,0949
Ствол (средний балл)	1,07±0,73	0,97±0,64	0,7335	0,4646
Чувствительная функциональная система (средний балл)	0,31±0,55	0,29±0,57	0,1875	0,8516
Тазовые функции (средний балл)	0,24±0,54	0,11±0,39	1,4002	0,1638
Ментальная функциональная система (средний балл)	0,09±0,29	0,08±0,27	0,2522	0,8013
Средняя длительность первой ремиссии (если применимо), мес	7,27±5,77	7,66±5,94	-0,3501	0,7268
Средняя длительность второй ремиссии (если применимо), мес	6,09±4,43	6,84±5,75	-0,8106	0,4191
Общее количество обострений (средний показатель)	2,71±0,94	2,55±0,86	0,9065	0,3663
Средняя частота обострений в течение года до осмотра, (если применимо)	1,53±0,65	1,63±0,54	-0,8926	0,3737
Среднее время с момента дебюта заболевания и до достижения EDSS3,0 балла, лет	3,54±2,04 (12 пац)	3,3±1,64 (5 пац)	0,2339	0,8183
Среднее время с момента дебюта заболевания и до достижения EDSS6,0 балла, лет	-	-	-	-

*достоверное значение при уровне значимости $p \leq 0,05$

Таблица 3.1.4 - Клинико-демографические характеристики в группе ППРС в зависимости от пола

	ППРС (111 пациентов)		Ж vs М	
	Женщины (n=52)	Мужчины (n=59)	t	p
Средний возраст дебюта, лет	38,52±10,94	38,44±9,95	0,0396	0,9685
Средний балл EDSS на момент осмотра	4,93±1,51	4,79±1,19	0,5562	0,5792
Зрительная функциональная система (средний балл)	1,15±1,19	0,76±1,07	1,818	0,0718
Пирамидная функциональная система (средний балл)	3,14±1,21	2,76±1,04	1,7457	0,0837
Мозжечковая функциональная система (средний балл)	2,48±0,75	2,61±0,77	-0,8947	0,3729
Ствол (средний балл)	1,9±0,69	1,89±0,85	0,0375	0,9702
Чувствительная функциональная система (средний балл)	2,09±1,21	1,81±1,21	1,2283	0,2219
Тазовые функции (средний балл)	1,79±1,19	1,63±1,02	0,7694	0,4433
Ментальная функциональная система (средний балл)	1,12±0,98	0,73±0,61	2,5186	0,0132
Средняя длительность первой ремиссии (если применимо), мес	-	-		
Средняя длительность второй ремиссии (если применимо), мес	-	-		
Общее количество обострений (средний показатель)	-	-		
Средняя частота обострений в течение года до осмотра, (если применимо)	-	-		
Среднее время с момента дебюта заболевания и до достижения EDSS3,0 балла, лет	3,24±1,76 (49 пац)	2,83±2,0 (57 пац)	1,089	0,2787
Среднее время с момента дебюта заболевания и до достижения EDSS6,0 балла, лет	5,38±1,91 (16 пац)	4,63±2,17 (16 пац)	1,0372	0,3079

*достоверное значение при уровне значимости $p \leq 0,05$

Таблица 3.1.5 - Сравнительная характеристика по симптомам в дебюте заболевания между группами АВРС, ППРС и РРС (группа контроля)

	ППРС (111 пац)	РРС (группа контроля) (135 пац)	АВРС (100 пац)	РРСvsППР		РРСvsАВРС		ППРСvsАВРС	
				Pearson Chi- square	p	Pearson Chi- square	p	Pearson Chi- square	p
Зрительные нарушения	1,8%(2пац)	47,41%(64пац)	0	38,11	0,0000	39,03	0,0000	0,39	0,5320
Пирамидные расстройства	64,87%(72пац)	5,93%(8пац)	35%(35пац)	47,57	0,0000	20,43	0,0000	6,27	0,0123
Чувствительные расстройства	3,6%(4пац)	38,52%(52пац)	7%(7пац)	26,32	0,0000	17,88	0,0000	0,55	0,4583
Вестибуло-атактические нарушения	13,51%(15пац)	5,93%(8пац)	16%(16пац)	2,65	0,1034	4,19	0,0406	0,19	0,6606
Нарушения функции тазовых органов	0,9%%(1пац)	0	0	0,01	0,9253			0,00	0,9547
Полисимптомный дебют	15,32%(17пац)	2,21%(3пац)	42%(42пац)	10,24	0,0014	36,96	0,0000	10,47	0,0012

*Chi-square, при значениях менее 10 применялась Yates correlated chi—square

** Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p<0,05$ составляет 3, 841

Таблица 3.1.6 - Сравнительная характеристика цвета радужки и цвета волос больных ППРС, АВРС и РРС (группа контроля)

		ППРС (111пац)	РРС (группа контроля) (135пац)	АВРС (100пац)	РРСvsППРС		РРСvsАВРС		ППРСvsАВРС	
					Pearson Chi-square	p	Pearson Chi- square	p	Pearson Chi- square	p
Цвет радужной оболочки	Голубой	24,32% (27пац)	17,04% (23пац)	20% (20пац)	1,32	0,2513	0,23	0,6289	0,36	0,5474
	Серый	24,32% (27пац)	52,59% (71пац)	29% (29пац)	9,01	0,0027	5,44	0,0197	0,34	0,5587
	Зеленый	9,01% (10пац)	14,07% (19пац)	30% (30пац)	1,19	0,2750	5,69	0,0170	10,26	0,0014
	Карий	42,34% (47пац)	16,3% (22пац)	21% (21пац)	11,40	0,0007	0,58	0,4448	5,71	0,0169
Цвет волос	Черный	19,82% (22пац)	11,11% (15пац)	8% (8пац)	2,65	0,1033	0,25	0,6174	3,76	0,0524
	Русый	63,96% (71пац)	58,52% (79пац)	58% (58пац)	0,18	0,6684	0,00	0,9674	0,19	0,6626
	Темно-русый	13,51% (15пац)	10,37% (14пац)	10% (10пац)	0,46	0,4997	0,30	0,5823	0,49	0,4835
	Блондин	0,91% (1пац)	11,85% (16пац)	7% (7пац)	8,47	0,0036	0,82	0,3659	3,49	0,0619
	Рыжий	1,8% (2пац)	8,15% (11пац)	16% (16пац)	3,31	0,0687	2,74	0,0979	9,83	0,0017

*Chi-square, при значениях менее 10 применялась Yates correlated chi—square

** Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 3, 841

3.2. Распространенность активного воспалительного рассеянного склероза и первично-прогрессирующего рассеянного склероза

Ранее неоднократно проводились эпидемиологические исследования заболеваемости и распространенности РС в разных регионах РФ и Москве в целом, однако, ни одно эпидемиологическое исследование не включало данные по распространенности именно АВРС и ППРС. Для более детального сравнительного исследования было проведено эпидемиологическое исследование распространенности АВРС и ППРС (согласно опубликованным ранее данным показатель распространенность РС в РФ варьирует в разных регионах от 25 до 70 случаев на 100000 населения)[21].

Одним из основных показателей эпидемиологического состояния заболевания является распространенность. Набор пациентов с АВРС в связи с малочисленностью исходной выборки согласно базе данных МОРС ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» для увеличения достоверности планируемых результатов проводился в 2-х крупных Российских центрах рассеянного склероза:

- Москва (межокружное отделение рассеянного склероза при ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ») – 69 больных;
- Тюмень (Тюменский областной Центр рассеянного склероза (МСЧ «Нефтяник»)) – 31 больной.

Численность населения в городе Москва на январь 2016 года составляла 12 330 126 человек. Больных РС по городу на январь 2016 год насчитывалось 7053 человека. После проведенного детального исследования данного показателя было выявлено, что распространенность АВРС в Москве на 2016 год равнялась 0,56 на 100 000 населения (таблица 3.2.1).

Численность населения в Тюменской области на январь 2016 года составляла 3 615 485 человек, а больных РС - 1326 человек. На момент

исследования было зарегистрировано 31 случаев АВРС на январь 2016, что соответствовало на тот момент времени распространенности 0,83 на 100 000 населения.

Среди больных РС около 10-15% имеют первично-прогрессирующее течение заболевания. В связи с этим, набор пациентов с ППРС для увеличения достоверности планируемых результатов проводился в 4-х крупных Российских центрах рассеянного склероза:

- Москва (межотделное отделение рассеянного склероза при ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ») – 48 больных;
- Новосибирск (Новосибирский областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы) – 9 больных;
- Тюмень (Тюменский областной Центр рассеянного склероза (МСЧ «Нефтяник»)) – 16 больных;
- Екатеринбург (кабинет рассеянного склероза областной клинической больницы) – 42 больных.

После проведенного детального исследования показателя распространенности ППРС было выявлено, что данный показатель по разным регионам РФ отличается, а именно отмечается выраженное меньшее количество больных с ППРС по городу Москве (распространенность на 100 000 населения – 0,67), чуть больший показатель в Тюменской области (1,44 на 100 000 населения), затем в Новосибирской области (5,87 на 100 000 населения) и наибольший показатель зафиксирован в Свердловской области (12,6 на 100 000 населения) (таблица 3.2.2).

В Москве зафиксированы более низкие показатели распространенности как ППРС, так и АВРС, что можно связать в том числе и с тем, что в Москве по сравнению с другими регионами отмечаются более высокие миграционные процессы – Москва является столицей страны, куда всегда отмечался приток трудовых ресурсов и достаточно большое количество больных с РС, внесенных в

Федеральный Регистр по РС имеют временную регистрацию в городе Москве. Также нельзя исключить и воздействие более неблагоприятного фона экологических показателей в промышленных регионах, что детально будет анализироваться далее.

Таблица 3.2.1 - Сравнительная характеристика распространенности АВРС в 2-х крупных Российских центрах РС

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

Таблица 3.2.2 - Сравнительная характеристика распространенности ППРС 4-х крупных Российских центрах РС

	Численность населения на январь 2016	Кол-во больных РС в Федеральном Регистре на 2016	Кол-во больных ППРС	Распространенность ППРС на 100 000 населения	% от общего кол-ва больных
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%

3.3. Сравнительный анализ вероятного воздействия социальных факторов на тип течения рассеянного склероза (ППРС, АВРС и РРС)

Средний возраст отцов при рождении обследуемых пациентов составил: в группе АВРС $29,28 \pm 5,37$, в группе ППРС $29,45 \pm 6,23$ и в группе РРС (группа контроля) $29,73 \pm 5,64$ (таблица 3.3.1). Средний возраст матерей в момент рождения пациентов составил: в группе АВРС $27,08 \pm 4,54$, ППРС $27,21 \pm 5,8$ и группе РРС (группа контроля) $26,69 \pm 4,99$. Полученные результаты указывают на то, что каких-либо статистически значимых отличий между всеми группами по данным показателям выявлено не было.

По очередности рождения было отмечено, что больные с ППРС и АВРС чаще являлись вторыми детьми ($t=-2,25$, $p=0,0252$ и $t=-3,2987$, $p=0,0011$, соответственно).

При анализе показателя уровня образования пациента и родителей пациента было отмечено, что в группе ППРС по сравнению с группами РРС (группа контроля) 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) (таблица 3.3.2).

Среди отцов пациентов в группе ППРС чаще отмечалось образование не больше начальной школы и средней школы по сравнению с группой РРС (группа контроля) ($\chi^2=15,98$, $p=0,0001$ 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 РРС (группа контроля) 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 РРС (группа контроля) чаще отмечался уровень образования 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 РРС (группа контроля) ($\chi^2=4,93$, $p=0,0264$). Высшее гуманитарное и высшее техническое образование было у матерей пациентов из группы РРС (группа контроля) 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 ($\chi^2=5,34$, $p=0,0208$).

Выявленные отличия по уровню образования в семьях пациентов (отмечен более низкий уровень образования именно в семьях ППРС и АВРС по сравнению с РРС (группа контроля)) с совокупностью достоверно более частым рождением пациентов в группах ППРС и АВРС именно вторыми по счету, может указывать на некоторые более социально неблагоприятные условия для жизни пациентов в период до развития заболевания, что, безусловно, может служить фактором риска не только дебюта РС, но и участвовать в формировании особенностей течения.

Таблица 3.3.1 - Сравнение возраста родителей и очередности рождения между группами АВРС, ППРС и РРС

	ППРС (111 пац)	РРС (группа контроля) (135 пац)	АВРС (100 пац)	РРСvsППР		РРСvsАВРС		ППРСvsАВРС	
				t	p	t	p	t	p
Средний возраст отца пациента на момент рождения, лет	29,45±6,23 (20-45)	29,73±5,64 (16-45)	29,28±5,37 (19-45)	0,37	0,7093	0,6216	0,5348	-0,21	0,8325
Средний возраст матери пациента на момент рождения, лет	27,21±5,8 (16-42)	26,69±4,99 (17-40)	27,08±4,54 (16-40)	-0,75	0,4528	-0,6168	0,5379	-0,18	0,8606
Каким по счету ребенком в семье является пациент (средний показатель)	1,74±1,28 (1-9)	1,47±0,53 (1-3)	1,76±0,83 (1-4)	-2,25	0,0252	-3,2987	0,0011	-0,14	0,8875

*достоверное значение при уровне значимости $p \leq 0,05$

Таблица 3.3.2 - Сравнительный анализ уровня образования в группах АВРС, ППРС и РРС

		ППРС (111пац)	РРС (группа контроля) (135пац)	АВРС (100пац)	РРСvsППРС		РРСvsАВРС		ППРСvsАВРС	
					Pearson Chi-square	p	Pearson Chi-square	p	Pearson Chi-square	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Образование пациента	Высшее гуманитарное	21,62% (24 пац)	57,78% (78 пац)	57% (57 пац)	14,16	0,0002	0,00	0,9506	12,43	0,0004
	Высшее техническое	21,62% (24 пац)	27,41% (37 пац)	17% (17пац)	0,66	0,4158	2,23	0,1350	0,49	0,4860
	Среднее специальное	45,05% (50 пац)	9,63% (13 пац)	17% (17 пац)	23,57	0,0000	2,15	0,1427	10,12	0,0015
	Средняя школа	9,91% (11 пац)	5,19% (7 пац)	8% (8 пац)	1,14	0,28853	0,30	0,5834	0,04	0,8396

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	Начальная школа	1,8% (2 пац)	0	0	0,7	0,4013			0,39	0,5320
	Неоконченное высшее	0	0	1% (1пац)			0,02	0,8840	0,00	0,9622
Образование отца пациента	Высшее гуманитарное	9,01% (10 пац)	32,59% (44 пац)	41% (41пац)	11,94	0,0006	0,82	0,3659	17,99	0,0000
	Высшее техническое	11,71% (13 пац)	23,7% (32 пац)	11% (11пац)	4,10	0,0429	4,37	0,0367	0,02	0,8847
	Среднее специальное	45,95% (51 пац)	35,56% (48 пац)	35% (35пац)	1,16	0,2818	0,00	0,9514	1,10	0,2932
	Средняя школа	18,92% (21 пац)	8,15% (11 пац)	9% (9пац)	4,77	0,0289	0,00	0,9816	2,54	0,1107
	Начальная школа	14,41% (16 пац)	0	4% (4пац)	15,98	0,0001	3,20	0,0736	4,49	0,0342
Образование матери пациента	Высшее гуманитарное	7,21% (8 пац)	20% (27 пац)	7% (7пац)	5,34	0,0208	5,98	0,0145	0,05	0,8312
	Высшее техническое	19,82% (22 пац)	31,11% (42 пац)	12% (12пац)	2,39	0,1218	7,65	0,0057	1,73	0,1888
	Среднее специальное	42,34% (47 пац)	40,74% (55 пац)	67% (67пац)	0,03	0,8704	4,93	0,0264	3,84	0,0502
	Средняя школа	19,82% (22 пац)	8,15% (11 пац)	12% (12пац)	5,41	0,02	0,79	0,3743	1,73	0,1888
	Начальная школа	10,81% (12 пац)	0	2% (2пац)	11,7	0,0006	0,84	0,3593	4,55	0,330

*Chi-square, при значениях менее 10 применялась Yates correlated chi—square

** Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 3, 841

3.4. Сравнительный анализ возможного воздействия миграционных процессов на формирование особенностей течения заболевания в группах ППРС, АВРС и РРС

Согласно проведенному анкетированию больных каких-либо значимых отличий между пациентами ППРС и РРС (группа сравнения) по частоте переездов между северными и южными регионами отмечено не было (таблица 3.4.1). Аналогичные данные были получены и при сравнении данных между группами АВРС и РРС (группа контроля). При сравнении данных ППРС и АВРС было выявлено, что достоверно чаще из более северных регионов в южные переезжали в возрасте до 15 лет именно пациенты из группы АВРС ($\chi^2=4,40$, $p=0,0359$).

При анализе показателя миграции в возрасте после 15 лет между группами пациентов АВРС и РРС (группа контроля), а также между группами ППРС и АВРС выявлено не было каких-либо различий. В группе ППРС были отмечены более частые переезды больных из более южных регионов по сравнению с данными из группы РРС (группа контроля) ($\chi^2=4,32$, $p=0,0377$).

Согласно общеизвестным эпидемиологическим данным риски развития заболевания становятся свойственными той зоне, куда пациент с РС мигрировал до 15 лет, а после 15 лет переносятся из зоны миграции. Выявленные особенности при миграции до 15 лет именно в группе АВРС может указывать на сбой иммунологических процессов адаптации, что в свою очередь совместно с рядом других факторов может приводить к формированию гиперактивных иммунологических реакций, которые мы наблюдаем у больных АВРС. В тоже время, зафиксированные более частые случаи переезда из зон с низким риском в зоны более высокого риска развития РС именно больных ППРС после 15 лет, когда иммунологические реакции уже сформированы, еще раз указывает на то, что данная группа больных отличается от всей популяции больных РС

превалированием именно нейродегенеративных процессов, на которые выявленные ранее законы зональности не распространяются.

Таблица 3.4.1 - Сравнительный анализ миграционных процессов в группах ППРС, АВРС и РРС

		ППРС (111пац)	РРС (группа контроля) (135пац)	АВРС (100пац)	PPCvsППРС		PPCvsABPC		ППРСvsABPC	
					Pearson Chi-square	p	Pearson Chi-square	p	Pearson Chi-square	p
Место жительства до 15 лет	Не меняли	91,89% (102 пац)	91,11% (123 пац)	89% (89 пац)	0	0,9633	0,01	0,9027	0,03	0,8731
	Переехали из более северных регионов	0,9% (1 пац)	5,19% (7 пац)	8% (8 пац)	2,15	0,1424	0,30	0,5834	4,40	0,0359
	Переехали из более южных регионов	7,21% (8 пац)	3,7% (5 пац)	3% (3 пац)	0,76	0,38832	0,01	0,9368	0,99	0,3200
Место жительства после 15 лет	Не меняли	86,49% (96 пац)	93,33% (126 пац)	87% (87 пац)	0,17	0,6828	0,13	0,7143	0,00	0,9767
	Переехали из более северных регионов	5,41% (6 пац)	5,19% (7 пац)	6% (6 пац)	0,05	0,8313	0,00	0,9741	0,01	0,9035
	Переехали из более южных регионов	8,11% (9 пац)	1,48% (2 пац)	4% (4 пац)	4,32	0,0377	0,58	0,4471	0,77	0,3789

*Chi-square, при значениях менее 10 применялась Yates correlated chi—square

** Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 3, 841

3.5. Сравнительный анализ вредных факторов окружающей среды (длительной контакт с вредными веществами и материалами, наличие промышленных предприятий в районе проживания) между группами больных ППРС, АВРС и РРС

Воздействие фактора «длительный контакт с вредными веществами» согласно используемой анкете разделен на 3 части: до 15 лет, после 15 лет до заболевания и в период болезни (таблица 3.5.1). При детальном анализе полученных данных за период «до 15 лет» значимые отличия были выявлены только между группой ППРС и РРС (группа сравнения) в отношении фактора «длительная работа с ЭВМ», а именно, в группе РРС (группа сравнения) достоверно большее количество пациентов имели данный фактор ($\chi^2=4,71$, $p=0,03$). Каких-либо отличий между группами ППРС и АВРС, АВРС и РРС (группа сравнения), а также между группами ППРС и РРС (группа сравнения) по другим факторам выявлено не было.

В период с 15 лет и до развития заболевания в группе РРС (группа сравнения) достоверно чаще отмечалось воздействие фактора «длительная работа с ЭВМ» по сравнению с группой ППРС и АВРС ($\chi^2=15,29$, $p=0,0001$ и $\chi^2=7,61$, $p=0,0058$, соответственно), а с группой ППРС по фактору «длительное воздействие бензина и других нефтепродуктов» ($\chi^2=6,18$, $p=0,0129$). В группе ППРС выявлено более частое присутствие фактора «длительное воздействие металла» по сравнению с данными группы РРС (группа сравнения) ($\chi^2=7,3$, $p=0,0069$). Каких-либо других отличий между группами выявлено не было.

В период заболевания вредное воздействие факторов окружающей среды также может сказываться негативно и накладывать отпечаток на особенности его течения. В связи с чем, нами был проанализирован и этот период. Согласно полученным данным отмечено, что «длительная работа с ЭВМ» также негативно

сказывается на течение РРС (группа сравнения) по сравнению с ППРС и АВРС ($\chi^2=6,2$, $p=0,0128$ и $\chi^2=3,97$, $p=0,0463$, соответственно). В отношении пациентов с ППРС также было отмечено более сильное воздействие фактора «длительный контакт с бензином и другими нефтепродуктами» по сравнению с РРС (группа сравнения) ($\chi^2=3,93$, $p=0,0473$). Более никаких отличий выявлено не было между группами.

Проведенный анализ позволил выявить достоверное преобладание влияния длительной работы с ЭВМ именно на риски развития РРС (группа сравнения) по сравнению с ППРС и АВРС как до 15 лет, так и с 15 лет до заболевания, а также отмечается негативное влияние на течение заболевания РРС и в последующем. Обращает на себя внимание и более значимое влияние таких факторов как «длительный контакт с металлами» и «длительный контакт с нефтью и другими нефтепродуктами» в возрасте с 15 лет до развития заболевания ППРС. После постановки диагноза ППРС также отмечается продолженное негативное влияние фактора «длительный контакт с нефтью и другими нефтепродуктами».

В качестве вредных факторов окружающей среды также рассматриваются и наличие промышленных предприятий в районе проживания (до 5 км) (таблица 3.5.2). Данный фактор был по аналогии с предыдущим разбит на три периода: до 15 лет, с 15 лет до заболевания и в период болезни. Согласно полученным данным в период до 15 лет в группе больных ППРС отмечалось более частое проживание по сравнению с РРС (группа сравнения) в районе «металлургического производства», а также нескольких производств, таких как «металлургическое+пищевое+химическое производства» ($\chi^2=12,72$, $p=0,0004$ и $\chi^2=3,93$, $p=0,0473$, соответственно). Среди больных с АВРС в возрасте до 15 лет также отмечалось более частое по сравнению с больными РРС (группа сравнения) проживание в районе «металлургического производства» ($\chi^2=4,44$, $p=0,0351$). Каких-либо других отличий между группами выявлено не было.

В возрастные периоды от 15 лет до заболевания и в период заболевания в группе больных ППРС по сравнению с группой РРС (группа сравнения) также

отмечалось более частое проживание вблизи «металлургического производства» ($\chi^2=14,90$, $p=0,0001$ и $\chi^2=9,41$, $p=0,0020$, соответственно). Каких-либо других значимых отличий между группами больше выявлено не было.

Учитывая доказанное негативное влияние вредных факторов окружающей среды можно говорить, что РС является «болезнью цивилизации», которая связана с воздействием вредных факторов в том числе. Длительное воздействие вредных факторов в совокупности с другими воздействиями может привести к нарушению иммунорегуляции, которая и лежит в основе развития данного заболевания. У разных больных отмечается разная по интенсивности аутоиммунная агрессия в отношении ЦНС, что позволяет сделать заключение о необходимости для каждого больного разной степени воздействия запускающего фактора, что в свою очередь может определять и степень выраженности иммунологических нарушений, приводящих к разному типу течения заболевания. В данном случае особым образом обращает на себя внимание именно «длительное воздействие металлов» и «проживание вблизи металлургического производства» во временной период до развития заболевания, а также выделение фактора «длительного воздействия нефти и других нефтепродуктов» именно в группе больных ППРС, что заставляет задуматься о вкладе указанных факторов в развитие данного типа течения. Не стоит забывать, что согласно проведенному эпидемиологическому исследованию именно в регионах РФ, где находятся металлургические и нефтеперерабатывающие производства, и отмечен больший процент больных ППРС.

Таблица 3.5.1 - Сравнительная характеристика данных по длительности контакта с вредными веществами между ППРС, АВРС и РРС

		ППРС (111пац)	РРС (группа контроля)) (135пац)	АВРС (100пац)	РРСvsППРС		РРСvsАВРС		ППРСvsАВРС	
					Pearson Chi- square	p	Pearson Chi- square	p	Pearson Chi- square	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Длительный контакт с вредными веществами до 15 лет	Не было	97,3% (108 пац)	78,52% (106 пац)	94% (94 пац)	1,31	0,2522	0,86	0,3524	0,03	0,8612
	Длительная работа с ЭВМ	0	5,93% (8 пац)	3% (3 пац)	4,71	0,03	0,48	0,4893	1,51	0,2191
	Длительная работа с ЭВМ+краски+органические растворители	0	2,22% (3 пац)	0	0,96	0,3278	0,80	0,3707		
	краски	0	3,7% (5 пац)	1% (1 пац)	2,42	0,2296	0,72	0,3953	0,00	0,9622
	Бензин и др.нефтепродукты+краски+органичес кие растворители+ядохимикаты	0	4,44% (6 пац)	0	3,18	0,0745	2,79	0,0950		
	Бензин и другие нефтепродукты+краски	0	2,22% (3пац)	1% (1пац)	0,96	0,3278	0,04	0,8459	0,00	0,9622
	радиация	0	2,96% (4 пац)	0	1,68	0,1955	1,44	0,2303		
	Бензин и др.нефтепродукты	0,9% (1 пац)	0	1% (1 пац)	0,01	0,9253	0,02	0,8840	0,41	0,5235
	Органические растворители	0,9% (1 пац)	0	0	0,01	0,9253			0,00	0,9547
	Другие химические реагенты+удобрения+ядохимикаты	0,9% (1пац)	0	0	0,01	0,9253			0,00	0,9547
Длительный	Не было	63,06%	57,04%	74%	0,23	0,6308	1,55	0,2137	0,55	0,4597

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
контакт с вредными веществами с 15 лет до болезни		(70пац)	(77пац)	(74пац)						
	Длительная работа с ЭВМ	10,81% (12пац)	39,26% (53пац)	17% (17пац)	15,29	0,0001	7,61	0,0058	1,29	0,2567
	металлы	7,21% (8пац)	0	1% (1пац)	7,3	0,0069	0,02	0,8840	2,23	0,0722
	краски	2,7% (3пац)	3,7% (5пац)	4% (4пац)	0,00	0,9479	0,05	0,8175	0,02	0,9017
	кислоты	0	0	1% (1пац)			0,02	0,8840	0,00	0,9622
	щелочи	1,8% (2пац)	0	0	0,7	0,4013			0,39	0,5320
	удобрения	3,6% (4пац)	0	0	2,82	0,0932			1,9	0,1686
	Бензин и др.нефтепродукты	6,31% (7пац)	0	2% (2пац)	6,18	0,0129	0,84	0,3593	1,3	0,2536
	Органические растворители	0,9% (1пац)	0	1% (1пац)	0,01	0,9253	0,02	0,8840	0,41	0,5235
	Другие химические реагенты	3,6% (4пац)	0	0	2,82	0,0932			1,9	0,1686
Длительный контакт с вредными веществами во время болезни	Не было	79,28% (88пац)	68,89% (93пац)	84% (84пац)	0,51	0,4741	0,98	0,3216	0,08	0,7785
	Длительная работа с ЭВМ	9,91% (11пац)	24,44% (33пац)	12% (12пац)	6,2	0,0128	3,97	0,0463	0,19	0,6630
	Удобрения+ядохимикаты	0,9% (1пац)	0	0	0,01	0,9253			0,00	0,9547
	краски	1,8% (2пац)	1,48% (2пац)	2% (3пац)	0,1	0,7551	0,10	0,7464	0,16	0,6877
	Бензин и др.нефтепродукты+удобрения+ядохимикаты	0,9% (1пац)	0	0	0,01	0,9253			0,00	0,9547
	Бензин и др.нефтепродукты	4,5% (5пац)	0	1% (1пац)	3,93	0,0473	0,02	0,8840	1,15	0,2833
	Бензин и	0	2,22%	0	0,96	0,3278	0,80	0,3707		

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	др.нефтепродукты+длительная работа с ЭВМ+др.химические реагенты+краски+органические реагенты		(3пац)							
	Бензин и др.нефтепродукты+длительная работа с ЭВМ	0	1,48% (2 пац)	0	0,32	0,5726	0,24	0,6210		
	Бензин и др.нефтепродукты+краски+органические красители	0,9% (1пац)	0	0	0,01	0,9253			0,00	0,9547
	Другие химические реагенты	1,8% (2пац)	1,48% (2пац)	0	0,1	0,7551	0,24	0,6210	0,39	0,5320

*Chi-square, при значениях менее 10 применялась Yates correlated chi—square

** Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 3, 841

Таблица 3.5.2 - Сравнительная характеристика данных по контакту с вредными факторами окружающей среды – промышленные предприятия в районе проживания

		ППРС (111пац)	РРС (группа контроля) (135пац)	АВРС (100пац)	PPCvsППРС		PPCvsABPC		ППРСvsABPC	
					Pearson Chi-square	p	Pearson Chi-square	p	Pearson Chi-square	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Промышленные предприятия в районе проживания (до 5 км) до 15	Не было	62,16% (69пац)	79,26% (107пац)	77% (77пац)	1,47	0,2256	0,02	0,8847	0,99	0,3206
	Атомные станции	0,9% (1пац)	1,48% (2пац)	0	0,03	0,8604	0,24	0,6210	0,00	0,9547
	Электростанции	0,9% (1пац)	0	0	0,01	0,9253			0,00	0,9547

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
лет	Пищевые+электростанции	0,9% (1пац)	3,7% (5пац)	1% (1пац)	0,94	0,3320	0,72	0,3953	0,41	0,5235
	ЖБИ+нефтеперерабатывающие	0,9% (1пац)	0	0	0,01	0,9253			0,00	0,9547
	Металлургические+пищевые+химические	4,5% (5пац)	0	0	3,93	0,0473			2,71	0,0996
	ЖБИ+металлургические+пищевые	3,6% (4пац)	3,7% (5пац)	0	0,09	0,7635	2,11	0,1467	1,9	0,1686
	нефтеперерабатывающие	0,9% (1пац)	1,48% (2пац)	2% (2пац)	0,03	0,8604	0,04	0,8328	0,01	0,9350
	пищевые	0,9% (1пац)	1,48% (2пац)	4% (4пац)	0,03	0,8604	0,58	0,4471	0,98	0,3225
	ЖБИ	3,6% (4пац)	4,44% (6пац)	4% (4пац)	0,00	0,9960	0,03	0,8676	0,05	0,8292
	химические	8,11% (9пац)	4,44% (6пац)	5% (5пац)	0,73	0,3922	0,01	0,9031	0,33	0,5676
	ЖБИ+металлургические+химические	0	0	1% (1пац)			0,02	0,8840	0,00	0,9622
	Нефтеперерабатывающие+химические	2,7% (3пац)	0	1% (1пац)	1,72	0,1891	0,02	0,8840	0,15	0,7015
	металлургические	9,91% (11пац)	0	5% (5пац)	12,72	0,0004	4,44	0,0351	0,98	0,3229
Промышленные предприятия в районе проживания (до 5 км) с 15 лет до болезни	Не было	54,05% (60пац)	77,04% (104пац)	77% (77пац)	2,95	0,0859	0,00	0,9981	2,58	0,1082
	Атомные станции	2,7% (3пац)	1,48% (2пац)	1% (1пац)	0,04	0,8354	0,07	0,7897	0,15	0,7015
	Электростанции	9,01% (10пац)	7,41% (10пац)	7% (7пац)	0,18	0,6735	0,02	0,8862	0,06	0,8092
	ЖБИ+нефтеперерабатывающие	1,8% (2пац)	0,74% (1пац)	0	0,03	0,8716	0,02	0,8771	0,39	0,5320
	металлургические	11,71% (13пац)	0	4% (4пац)	14,90	0,0001	3,20	0,0736	2,71	0,0995
	ЖБИ+металлургические	1,8%	0	0	0,7	0,4013			0,39	0,5320

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		(2пац)								
	Металлургические+пищевые+химические	3,6% (4пац)	0	1% (1пац)	2,82	0,0932	0,02	0,8840	0,58	0,4473
	ЖБИ+металлургические+пищевые	0,9% (1пац)	1,48% (2пац)	0	0,03	0,8604	0,24	0,6210	0,00	0,9547
	нефтеперерабатывающие	3,6% (4пац)	3,7% (5пац)	2% (2пац)	0,09	0,7635	0,12	0,7265	0,07	0,7905
	пищевые	1,8% (2пац)	0	3% (3пац)	0,7	0,4013	1,99	0,1588	0,01	0,9165
	ЖБИ	1,8% (2пац)	6,67% (9пац)	2% (2пац)	2,10	0,1469	1,67	0,1969	0,16	0,6877
	химические	3,6% (4пац)	1,48% (2пац)	3% (3пац)	0,4	0,5274	0,10	0,7464	0,02	0,8821
	ЖБИ+химические	3,6% (4пац)	0	0	2,82	0,0932			1,9	0,2686
Промышленные предприятия в районе проживания (до 5 км) в период болезни	Не было	67,57% (75пац)	90,37 (122пац)	87% (87пац)	2,23	0,1351	0,04	0,8436	1,46	0,2270
	Атомные станции	0,9% (1пац)	0	0	0,01	0,9253			0,00	0,9547
	Пищевые+Электростанции	0	2,96% (4пац)	2% (2пац)	1,68	0,1955	0,00	0,9737	0,59	0,4406
	ЖБИ+нефтеперерабатывающие+электростанции	5,41% (6пац)	1,48% (2пац)	0	1,71	0,1908	0,24	0,6210	3,54	0,0599
	металлургические	9,01% (10пац)	0	3% (3пац)	9,51	0,0020	1,99	0,1588	2,02	0,1554
	Металлургические+пищевые+химические	2,7% (3пац)	0	0	1,72	0,1891			1,1	0,2933
	Металлургические+химические	1,8% (2пац)	0	0	0,7	0,4013			0,39	0,5320
	ЖБИ+металлургические+пищевые	1,8% (2пац)	1,48% (2пац)	2% (2пац)	0,1	0,7551	0,04	0,8328	0,16	0,6877
	нефтеперерабатывающие	1,8% (2пац)	2,22% (3пац)	2% (2пац)	0,05	0,8211	0,12	0,7317	0,16	0,6877

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	пищевые	3,6% (4пац)	1,48% (2пац)	2% (2пац)	0,4	0,5274	0,04	0,8328	0,07	0,7905
	ЖБИ	1,8% (2пац)	0	1% (1пац)	0,7	0,4013	0,02	0,8840	0,01	0,9220
	химические	3,6% (4пац)	0	1% (1пац)	2,82	0,0932	0,02	0,8840	0,58	0,4473

*Chi-square, при значениях менее 10 применялась Yates correlated chi—square

** Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 3, 841

3.6. Сравнительный анализ возможного воздействияотягощенного семейного анамнеза в группах ППРС, АВРС и РРС

С целью выявления возможного вклада отягощенного семейного анамнеза в формирование особенностей течения РС был проведен анализ заболеваний по отцовской и материнской линии в семьях больных ППРС, АВРС и РРС (таблица 3.6.1). Согласно собранной информации по материнской линии в группе больных ППРС по сравнению с группой больных АВРС отмечено большее количество необремененных никакими заболеваниями семей ($\chi^2=5,33$, $p=0,0209$), что безусловно обращает на себя внимание с учетом того, что данные две группы кардинальным образом отличаются друг от друга по степени выраженности иммунологических реакций. Но среди семей, в которых все же были зафиксированы заболевания, в группе ППРС по сравнению с группой АВРС чаще встречалась ИБС ($\chi^2=4,3$, $p=0,0381$), а по сравнению с группой РРС (группа контроля) достоверно преобладали хронические заболевания печени и рассеянный склероз ($\chi^2=3,94$, $p=0,0470$ и $\chi^2=5,06$, $p=0,0245$, соответственно). Аллергические реакции существенно реже встречались в группе ППРС по сравнению с группой РРС (группа контроля) ($\chi^2=6,4$, $p=0,0114$). Обратил на себя внимание и тот факт, что в семьях больных АВРС по сравнению с РРС (группа контроля) и ППРС чаще встречались злокачественные опухоли ($\chi^2=7,58$, $p=0,0059$ и $\chi^2=13,28$, $p=0,0003$, соответственно) и бронхиальная астма ($\chi^2=4,56$, $p=0,0327$ и $\chi^2=6,12$, $p=0,0133$, соответственно).

При проведении анализа семейного анамнеза по отцовской линии отмечено, что в группе больных АВРС чаще чем в группе больных РРС (группа контроля) встречались семьи без каких-либо заболеваний ($\chi^2=6,68$, $p=0,0098$). А вот в группе ППРС по сравнению с группой РРС (группа контроля) реже отмечались случаи ОНМК и мигрени ($\chi^2=5,92$, $p=0,0150$ и $\chi^2=6,24$, $p=0,0125$, соответственно).

При более детальном рассмотрении всего спектра заболевания, которыми болели родственники пациентов, обращает на себя внимание, что в группе больных АВРС чаще отмечены случаи таких заболеваний как бронхиальная астма и онкологические заболевания, что в свою очередь может указывать на изначально имеющуюся генетическую предрасположенность в семьях данной группы больных к патологической иммунной нестабильности. Тоже самое можно сказать и в отношении того, что семьях больных РРС (группа контроля) чаще встречались случаи аллергических реакций по сравнению с данными группы ППРС, а с группой АВРС отличий по данному показателю выявлено не было. В тоже время, именно группа ППРС отличалась более частыми случаями регистрации в семье рассеянного склероза. Особое внимание заслуживает и тот факт, что по материнской линии отмечены более частые случаи хронических заболеваний печени (печень участвует в обменных процессах, кроветворении, нейтрализует действие токсических веществ и др.). Выявленные различия по данным заболеваниям в семьях больных может указывать на изначальную предрасположенность не только к разной степени выраженности дефекта иммунологических реакций, которые лежат в основе патогенеза заболевания, но и к различной интенсивности нейродегенерации, что мы и наблюдаем в исследуемых трех группах РС.

Таблица 3.6.1 - Сравнительный анализ перенесенных заболеваний в семьях пациентов ППРС, АВРС и РРС

		ППРС (111пац)	РРС (группа контроля) (135пац)	АВРС (100пац)	ППРС vs ППРС		ППРС vs АВРС		ППРС vs АВРС	
					Pearson Chi-square	p	Pearson Chi-square	p	Pearson Chi-square	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Болезни в семье по материнской линии	Болезни обмена веществ	0,9% (1пац)	3,7% (5пац)	5% (5пац)	0,94	0,3320	0,02	0,8888	1,75	0,1859
	Болезни крови	0	1,48% (2пац)	0	0,7	0,4013	0,24	0,6210		
	Хроническая болезнь печени	6,31% (7пац)	0	1% (1пац)	3,94	0,0470	0,02	0,8840	2,5	0,1136
	Болезнь Паркинсона	0,9% (1пац)	0	1% (1пац)	0,01	0,9253	0,02	0,8840	0,41	0,5235
	Рассеянный склероз	5,41% (6пац)	0	4% (4пац)	5,06	0,0245	3,20	0,0736	0,02	0,8938
	остеохондроз	29,73% (33пац)	21,48% (29пац)	31% (31пац)	1,31	0,2531	1,61	0,2048	0,02	0,8835
	Психические заболевания	0,9% (1пац)	0	0	0,01	0,9253			0,00	0,9547
	Ревматоидный артрит	5,41% (6пац)	3,7% (5пац)	7% (7пац)	0,09	0,7607	0,60	0,4369	0,03	0,8681
	Болезни щитовидной железы	11,71% (13пац)	8,89% (12пац)	14% (14пац)	0,43	0,5107	1,21	0,2706	0,19	0,6624
	ничем	14,41% (16пац)	17,78% (24пац)	9% (9пац)	0,37	0,5454	2,20	0,1378	5,33	0,0209
	Хроническая болезнь кишечника	1,8% (2пац)	1,48% (2пац)	1% (1пац)	0,1	0,7551	0,07	0,7897	0,01	0,9220
	Нервно-мышечные заболевания	0	1,48% (2пац)	0	0,32	0,5726	0,24	0,6210		
	Сахарный диабет	20,72% (23пац)	25,19% (34пац)	21% (21пац)	0,43	0,5134	0,35	0,5540	0,00	0,9678
	Язвенная болезнь желудка/12пк	4,51%(	9,63%(	6%	1,4	0,2359	0,48	0,4894	0,02	0,8781

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		5пац)	13пац)	(6пац)						
	Гипертоническая болезнь	45,05% (50пац)	40,74% (55пац)	43% (43пац)	0,18	0,6673	0,05	0,8239	0,03	0,8523
	ИБС	22,52% (25пац)	20,74% (28пац)	10% (10пац)	0,07	0,7860	3,58	0,0583	4,3	0,0381
	ОНМК	10,81% (12пац)	9,63% (13пац)	20% (20пац)	0,08	0,7830	3,81	0,0508	2,54	0,1112
	мигрень	6,31% (7пац)	7,41% (10пац)	11% (11пац)	0,00	0,9488	0,76	0,3839	0,76	0,3831
	Аллергические реакции	6,31% (7пац)	20% (27пац)	13% (13пац)	6,4	0,0114	1,43	0,2322	1,62	0,2036
	Хронические заболевания легких	1,8% (2пац)	1,48% (2пац)	0	0,1	0,7551	0,24	0,6210	0,39	0,5320
	Злокачественные опухоли	10,81% (12пац)	17,04% (23пац)	38% (38пац)	1,46	0,2266	7,58	0,0059	13,28	0,0003
	Бронхиальная астма	3,6% (4пац)	4,45% (6пац)	14% (14пац)	0,00	0,9960	4,56	0,0327	6,12	0,0133
	Хронические заболевания почек	4,51% (5пац)	8,89% (12пац)	8% (8пац)	1,02	0,3129	0,00	0,9889	0,5	0,4810
Болезни в семье по отцовской линии	Болезни обмена веществ	0	0	1% (1пац)			0,02	0,8840	0,00	0,9622
	Болезни крови	0	0	1% (1пац)			0,02	0,8840	0,00	0,9622
	Хроническая болезнь печени	1,8%(2пац)	0	0	0,7	0,4013			0,39	0,5320
	Болезнь Паркинсона	1,8% (2пац)	0	1% (1пац)	0,7	0,4013	0,02	0,8840	0,01	0,9220
	Рассеянный склероз	0	1,48% (2пац)	2% (2пац)	0,7	0,4013	0,04	0,8328	0,59	0,4406
	остеохондроз	11,71% (13пац)	5,93% (8пац)	10% (10пац)	1,57	0,2105	0,68	0,4089	0,13	0,7209
	Психические заболевания	0	0	1% (1пац)			0,02	0,8840	0,00	0,9622
	Ревматоидный артрит	1,8% (2пац)	1,48% (2пац)	6% (6пац)	0,1	0,7551	2,12	0,1450	1,38	0,2407
	Болезни щитовидной железы	0	0	2%(2пац)			0,84	0,1023	0,59	0,4406

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	ничем	32,43% (36пац)	45,19% (61пац)	22% (22пац)	1,82	0,1771	6,68	0,0098	1,64	0,1998
	Хроническая болезнь кишечника	0,9% (1пац)	1,48% (2пац)	1% (1пац)	0,03	0,8604	0,07	0,7897	0,41	0,5235
	Нервно-мышечные заболевания	1,8% (2пац)	3,7% (5пац)	1% (1пац)	0,23	0,6291	0,72	0,3953	0,01	0,9220
	Сахарный диабет	9,01% (10пац)	11,85% (16пац)	19% (19пац)	0,42	0,5157	1,7	0,1921	3,35	0,0672
	Язвенная болезнь желудка/12пк	8,12% (9пац)	5,93% (8пац)	2% (2пац)	0,14	0,7082	1,19	0,2760	2,51	0,1130
	Гипертоническая болезнь	29,73% (33пац)	22,96% (31пац)	32% (32пац)	0,85	0,3574	1,37	0,2423	0,07	0,7954
	ИБС	13,51% (15пац)	15,56% (21пац)	9% (9пац)	0,15	0,6969	1,25	0,2632	0,5	0,4809
	ОНМК	5,41%(6п ац)	17,78% (24пац)	12% (12пац)	5,92	0,0150	1,09	0,2955	1,75	0,1853
	мигрень	0	7,41% (10пац)	1% (1пац)	6,24	0,0125	3,58	0,0586	0,00	0,9622
	Аллергические реакции	1,8% (2пац)	5,93% (8пац)	9% (9пац)	1,55	0,2137	0,34	0,5610	3,68	0,0552
	Хронические заболевания легких	4,51% (5пац)	2,22% (3пац)	5% (5пац)	0,37	0,5415	0,57	0,4490	0,03	0,8707
	Злокачественные опухоли	18,92% (21пац)	15,56% (21пац)	21% (21пац)	0,34	0,5576	0,8	0,3701	0,1	0,7574
	Бронхиальная астма	3,6% (4пац)	5,19% (7пац)	4% (4пац)	0,07	0,7936	0,01	0,9252	0,02	0,8848
	Хронические заболевания почек	0,9% (1пац)	1,48% (2пац)	5% (5пац)	0,03	0,8604	1,28	0,2576	1,75	0,1859

*Chi-square, при значениях менее 10 применялась Yates correlated chi—square

** Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 3, 841

3.7. Сравнительный анализ возможного воздействия перенесенных заболеваний в разные возрастные периоды, сопутствующей инфекционной нагрузки и уровня пролактина больных ППРС, АВРС и РРС

В используемой эпидемиологической анкете большое внимание уделено инфекционным заболеваниям самого пациента, что связано именно с тем, что инфекционные агенты рассматриваются как одни из сильных триггерных факторов в развитии РС. Сбор данных был разделен на 3 возрастных периода: возраст до 7 лет, с 7 лет до 15 лет и с 15 лет и до развития заболевания (таблица 3.7.1).

В возрастной период до 7 лет обращает на себя внимание, что в группе больных РРС (группа контроля) по сравнению с данными групп ППРС и АВРС достоверно ниже было количество пациентов с перенесенным в анамнезе коклюшем ($\chi^2=4,02$, $p=0,0450$ и $\chi^2=21,61$, $p=0,0000$, соответственно). И как мы видим, данный показатель именно с группой больных АВРС более значимо отличается. Также данный показатель существенно выше в группе АВРС по сравнению с группой ППРС ($\chi^2=7,17$, $p=0,0074$).

В возрастном периоде с 7 до 15 лет было выявлено, что наиболее часто болеющими были именно больные из группы АВРС по сравнению с больными из группы ППРС и РРС (группа контроля) ($\chi^2=4,18$, $p=0,0410$ и $\chi^2=6,01$, $p=0,0143$, соответственно). Также как и в предыдущем возрастном периоде отмечены более частые случаи перенесенного коклюша в группе АВРС по сравнению с группами ППРС и РРС (группа контроля) ($\chi^2=16,56$, $p=0,0000$ и $\chi^2=23,27$, $p=0,0000$, соответственно). В отношении инфекционного мононуклеоза (возбудитель вирус Эпштейн-Барр) также были выявлены достаточно интересные данные, а именно, в группе РРС (группа контроля) достоверно реже отмечены случаи по сравнению с

больными из группы ППРС и АВРС ($\chi^2=6,18$, $p=0,0129$ и $\chi^2=5,68$, $p=0,0172$, соответственно).

В возрастном периоде с 15 лет до развития заболевания выявлено отличие по показателю острый тонзиллит (в 50% случаев основной возбудитель β -гемолитический стрептококк группы А) – больные группы РРС (группа контроля) чаще болели, чем больные из группы ППРС ($\chi^2=5,92$, $p=0,0150$).

Проведенный анализ позволил выявить в двух возрастных категориях (до 7 лет и с 7 лет до 15 лет) преобладание больных, переболевших коклюшем, в группе АВРС над ППРС и РРС (группа контроля). Коклюш вызывается бактерией *Bordetella Pertussis*, субклиническая колонизация которой назофарингеальных путей вероятно может являться триггерным механизмом для формирования более агрессивных иммунологических реакций, которые мы отмечаем именно при АВРС (токсин данной бактерии использовался с середины прошлого века в лабораториях для развития у лабораторных мышей экспериментального энцефаломиелита). Также о более реактивной иммунной системе в данной группе больных говорит и тот факт, что наиболее часто болеющими в возрасте с 7 до 15 лет были именно эти пациенты. Особое внимание заслуживает тот факт, что инфекционный мононуклеоз чаще встречался среди больных ППРС и АВРС в период с 7 до 15 лет, так как данный вирус тропен к репликации именно в В-лимфоцитах, а в патогенезе ППРС и АВРС акцент именно на В-клетки (нейродегенерация при одном и более агрессивные иммунологические процессы при другом). Другой инфекционный агент - β -гемолитический стрептококк группы А – в совокупности с другими факторами может приводить к развитию рассеянного склероза, но согласно данным исследования, вероятно, может влиять и на формирование типа течения.

Нами также был проведен анализ степени выраженности иммунологических реакций на герпетическую группу инфекций. Иммунологическое исследование крови на Anti-HSV-1-IgG и Anti-HSV-2-IgG проводилось при помощи ИФА и

показатели измерялись в индексе позитивности при следующих референтных значениях:

<0,9 – отрицательно

0,9-1,1 – сомнительно

>1,1 – положительно

Иммунологическое исследование крови на EBNA и anti-CMV-IgG производилось количественным методом с использованием следующих референтных значений:

<5 Ед/мл – отрицательно

>5 Ед/мл, но <20 Ед/мл – сомнительно

>20 Ед/мл- положительно

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 контроля) ($t=14,98$, $p=0,000000$, $t=10,50$, $p=0,000000$ и $t=10,81$, $p=0,000000$ соответственно) (таблица 3.7.2). У больных АВРС по сравнению с данными группы больных РРС (группа контроля) 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.

Учитывая имеющиеся к настоящему времени данные по взаимосвязи уровня пролактина с предрасположенностью к РС и активностью заболевания, был

проведен сравнительный анализ уровня пролактина между тремя исследуемыми группами. 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. При обработке полученных результатов ориентировались на следующие нормы:

1. Мужчины – 53-360 мМЕ/л
2. Женщины:
 - Фолликулиновая фаза – 98-784 мМЕ/л
 - Середина менструального цикла – 134-975 мМЕ/л
 - Лютеиновая фаза – 104-848 мМЕ/л

Выявлено, что уровень пролактина в сыворотке крови пациентов достоверно ниже у больных с ППРС в сравнении как с РРС (группа контроля), так и АВРС ($t=3,94$, $p=0,000128$ и $t=6,23$, $p=0,000000$ соответственно) (таб. 3.7.3). А у пациентов из группы АВРС данный показатель значительно превышал показатель в группе РРС (группа контроля) ($t=-3,4013$, $p=0,00084$). Учитывая то, что для женщин в разные фазы менструального цикла характерны разные нормы, в последующем проводилось сравнение процента превышения верхней границы нормы - был выявлен достоверно меньший процент превышения нормы у больных ППРС по сравнению с РРС (группа контроля) и АВРС ($t=7,39$, $p=0,000000$ и $t=10,88$, $p=0,000000$), а у пациентов с АВРС по сравнению с РРС (группа контроля) отмечено превышение данного показателя ($t=-5,271$, $p=0,000000$). Это может отображать степень активности воспалительных реакций, лежащих в основе патогенеза ППРС и других форм. Выявленные различия уровня пролактина в исследуемых группах указывает на разную степень активности иммунологических реакций, что указывает на разную интенсивность воспаления в данных трех группах.

Таблица 3.7.1 - Сравнительный анализ перенесенных заболеваний больными ППРС, АВРС и РРС в разные возрастные периоды

		ППРС (111пац)	РРС (группа контроля) (135пац)	АВРС (100пац)	PPCvsППРС		PPCvsABPC		ППРСvsABPC	
					Pearson n Chi- square	p	Pearson n Chi- square	p	Pearson Chi- square	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Перенесенные заболевания пациента в возрасте до 7 лет	Ничем не болел	20,72% (23пац)	18,52% (25пац)	14% (14пац)	0,13	0,7221	0,61	0,4348	1,16	0,2820
	Герпетическая инфекция	7,21% (8пац)	5,19% (7пац)	9% (9пац)	0,12	0,7241	0,65	0,4186	0,04	0,8508
	Корь	1,8% (24пац)	22,22% (30пац)	29% (29пац)	0,01	0,9278	0,83	0,3611	0,91	0,3403
	Краснуха	16,22% (18пац)	22,22% (30пац)	11% (11пац)	0,95	0,3304	3,59	0,0581	0,92	0,3379
	Ветряная оспа	52,25% (58пац)	51,85% (70пац)	61% (61пац)	0,00	0,9720	0,55	0,4586	0,46	0,4998
	Коклюш	6,31% (7пац)	0,74% (1пац)	22% (22пац)	4,02	0,0450	21,6 1	0,0000	7,17	0,0074
	Скарлатина	2,7% (3пац)	10,37% (14пац)	7% (7пац)	3,83	0,0503	0,35	0,5553	1,15	0,2829
	Острый Тонзиллит	15,32% (17пац)	25,19% (34пац)	19% (19пац)	2,39	0,1218	0,8	0,3706	0,36	0,5501
	Пневмония	1,8% (2пац)	3,7% (5пац)	2% (2пац)	0,23	0,6291	0,12	0,7265	0,16	0,6877
	Кишечные инфекции	7,21% (8пац)	1,48% (2пац)	5% (5пац)	3,40	0,0651	1,28	0,2576	0,12	0,7338
	отит	4,51% (5пац)	11,85% (16пац)	10% (10пац)	2,76	0,0965	0,16	0,6885	1,38	0,2397

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	Инфекционный мононуклеоз	21,62% (24пац)	18,52% (25пац)	13% (13пац)	0,24	0,6206	0,94	0,3327	1,91	0,1673
	Синуситы	2,7% (3пац)	7,41% (10пац)	8% (8пац)	1,62	0,2027	0,01	0,9276	1,77	0,1837
	пиелонефрит	2,7% (3пац)	2,22% (3пац)	1% (1пац)	0,03	0,8588	0,04	0,8459	0,15	0,7015
	цистит	0,9% (1пац)	2,22% (3пац)	0	0,09	0,7673	0,8	0,3707	0,00	0,9547
	дифтерия	0,9% (1пац)	0	0	0,01	0,9253			0,00	0,9547
Перенесенные заболевания пациента в возрасте с 7 до 15 лет	Ничем не болел	51,35% (57пац)	55,56% (75пац)	30% (30пац)	0,13	0,7174	6,01	0,0143	4,18	0,0410
	менингит	0,9% (1пац)	1,48% (2пац)	0	0,03	0,8604	0,24	0,6210	0,00	0,9547
	Герпетическая инфекция	9,01% (10пац)	14,82% (20пац)	19% (19пац)	1,51	0,2193	0,52	0,4720	3,35	0,0672
	Корь	2,7% (3пац)	0	0	1,72	0,1891			1,10	0,2933
	Гинекологические заболевания	0,9% (1пац)	1,48% (2пац)	0	0,03	0,8604	0,24	0,6210	0,00	0,9547
	гепатит	0,9% (1пац)	0	1% (1пац)	0,01	0,9253	0,02	0,8840	0,41	0,5235
	Краснуха	2,7% (3пац)	4,44% (6пац)	6% (6пац)	0,13	0,7208	0,04	0,8341	0,63	0,4280
	Ветряная оспа	7,21% (8пац)	8,89% (12пац)	12% (12пац)	0,04	0,8343	0,49	0,4830	0,71	0,3986
	Коклюш	0,9% (1пац)	0	21% (21пац)	0,01	0,9253	23,2 7	0,0000	16,56	0,0000
	Скарлатина	0,9% (1пац)	0	0	0,01	0,9253			0,00	0,9547
	Острый Тонзиллит	18,02% (20пац)	22,22% (30пац)	23% (23пац)	0,44	0,5062	0,01	0,9108	0,53	0,4661
	Пневмония	0	2,22%	2%	0,96	0,3278	0,12	0,7317	0,59	0,4406

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
			(3пац)	(2пац)						
	Кишечные инфекции	1,8% (2пац)	7,41% (10пац)	2% (2пац)	2,7	0,1006	2,18	0,1400	0,16	0,6877
	отит	2,7% (3пац)	5,93% (8пац)	3% (3пац)	0,73	0,3922	0,48	0,4893	0,08	0,7730
	Инфекционный мононуклеоз	6,31% (7пац)	0	6% (6пац)	6,18	0,0129	5,68	0,0172	0,04	0,8420
	Синуситы	2,7% (3пац)	8,89% (12пац)	3% (3пац)	2,68	0,1018	2,10	0,1470	0,08	0,7730
	пиелонефрит	1,8% (2пац)	1,48% (2пац)	2% (2пац)	0,10	0,7551	0,04	0,8328	0,16	0,6877
	цистит	2,7% (3пац)	1,48% (2пац)	2% (2пац)	0,04	0,8354	0,04	0,8328	0,02	0,8998
Перенесенные заболевания пациента в возрасте с 15 лет до заболевания	Ничем не болел	54,96% (61пац)	48,89% (66пац)	48% (48пац)	0,29	0,5932	0,01	0,9367	0,33	0,5682
	Инфекции глаз	0,9% (1пац)	2,22% (3пац)	0	0,09	0,7673	0,80	0,3707	0,00	0,9547
	Герпетическая инфекция	9,91% (11пац)	13,33% (18 пац)	18% (18пац)	0,54	0,4610	0,70	0,4014	2,20	0,1383
	Корь	1,8% (2пац)	2,22% (3пац)	0	0,05	0,8211	0,80	0,3707	0,39	0,5320
	Гинекологические заболевания	2,7% (3пац)	6,67% (9пац)	3% (3пац)	1,15	0,2833	0,82	0,3666	0,08	0,7730
	гепатит	0,9% (1пац)	0	2% (2пац)	0,01	0,9253	0,84	0,3593	0,01	0,9350
	Краснуха	0	1,48% (2пац)	1% (1пац)	0,32	0,5726	0,07	0,7897	0,00	0,9622
	Ветряная оспа	1,8% (2пац)	0	0	0,7	0,4013			0,39	0,5320
	Абсцессы	2,7% (3пац)	0	3% (3пац)	1,72	0,1891	1,99	0,1588	0,08	0,7730

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	Острый Тонзиллит	5,41% (6пац)	17,78% (24пац)	13% (13пац)	5,92	0,0150	0,72	0,3947	2,30	0,1294
	Пневмония	0,9% (1пац)	0	1% (1пац)	0,01	0,9253	0,02	0,8840	0,41	0,5235
	Кишечные инфекции	3,6% (4пац)	0	2% (2пац)	2,82	0,0932	0,84	0,3593	0,07	0,7905
	отит	1,8% (2пац)	0	3% (3пац)	0,7	0,4013	1,99	0,1588	0,01	0,9165
	пиелонефрит	3,6% (4пац)	2,22% (3пац)	2% (2пац)	0,06	0,8065	0,12	0,7317	0,07	0,7905
	Инфекционный мононуклеоз	0	1,48% (2пац)	1% (1пац)	0,32	0,5726	0,07	0,7897	0,00	0,9622
	Синуситы	4,51% (5пац)	2,96% (4пац)	2% (2пац)	0,08	0,7821	0,00	0,9737	0,36	0,5506
	цистит	0	2,96% (4пац)	2% (2пац)	1,68	0,1955	0,00	0,9737	0,59	0,4406

*Chi-square, при значениях менее 10 применялась Yates correlated chi—square

** Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 3, 841

Таблица 3.7.2 - Сравнительный анализ степени выраженности иммунологической реакции на группу герпетических инфекций между группами больных ППРС, АВРС, РРС

	ППРС (111 пац)	РРС (группа контроля) (135 пац)	АВРС (100 пац)	PPCvsППР		PPCvsABPC		ППPCvsABPC	
				t	p	t	p	t	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Средний индекс позитивности anti-HSV-1- IgG	1,33±1,22 (1,02-14,0)	1,27±0,08 (1,15-1,48)	1,35±0,1 (1,09-1,62) (61 пац)	-0,46	0,6448	-5,0028	0,000001	0,11	0,914

Средний индекс позитивности anti-HSV-2-IgG	1,18±0,06 (1,03-1,32)	1,3±0,06 (1,19-1,14)	1,27±0,11 (1,02-1,47) (61 пац)	14,98	0,000000	2,4275	0,0163	7,19	0,000000
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Anti-CMV-IgG (средний показатель), Ед/мл	179,739±48,004 (39,0-276)	826,29±647,23 (1,4-2976) (105 пац)	440,08±402,16 (125-1985) (61 пац)	10,50	0,000000	4,2094	0,000042	6,75	0,000000
EBNA-IgG (средний показатель), Ед/мл	195,18±56,144 (59-374)	974,71±757,71 (76-2985) (105 пац)	658,9±458,68 (154-2091) (61 пац)	10,81	0,000000	2,9538	0,0036	10,53	0,000000

*достоверное значение при уровне значимости $p \leq 0,05$

Таблица 3.7.3 - Сравнительный анализ показателя пролактина между группами больных ППРС, АВРС и РРС

	ППРС (111 пац)	РРС (группа контроля) (135 пац)	АВРС (100 пац)	PPCvsППР		PPCvsABPC		ППРСvsABPC	
				t	p	t	p	t	p
Пролактин (средний показатель), мМЕ/л	667,15±303,35 (391-1241) (41 пац)	929,93±382,74 (398-1872) (105 пац)	1148,8±427,54 (489-1984) (61 пац)	3,94	0,000128	-3,4013	0,00084	6,23	0,000000
Пролактин (% превышения), средний показатель)	20,85±7,38 (9-45) (41 пац)	42,94±18,53 (11-94) (105 пац)	59,84±22,09 (14-106) (61 пац)	7,39	0,000000	-5,271	0,000000	10,88	0,000000

*достоверное значение при уровне значимости $p \leq 0,05$

3.8. Сравнительный анализ воздействия статуса курильщика в группах ППРС, АВРС и РРС

В последнее время достаточно активно обсуждается курение как возможный фактор, способствующий развитию РС. Все три исследуемые группы были проанализированы на предмет курения (таблица 3.8.1). Выявлено, что курение до развития заболевания не приводит к повышенным рискам формирования каких-либо особенностей течения, но уже в период заболевания именно больные в группе АВРС достоверно чаще бросали курить по сравнению с больными РРС (группа контроля) и ППРС ($\chi^2=5,07$, $p=0,0243$ и $\chi^2=4,24$, $p=0,0395$, соответственно), больные ППРС чаще продолжали курить до 1 пачки в день по сравнению с больными АВРС ($\chi^2=4,68$, $p=0,0305$). Вероятно, это связано с тем, что пациент, перенесший впервые острый грубый неврологический дефицит (как при АВРС) психологически более готов к налаживанию здорового образа жизни, чем пациенты с медленно нарастающей неврологической симптоматикой, что зачастую приводит к позднему обращению за медицинской помощью и постановке правильного диагноза.

Таблица 3.8.1 - Сравнительный анализ фактора курения больными ППРС, АВРС и РРС

		ППРС (111пац)	РРС (группа контроля) (135пац)	АВРС (100пац)	PPCvsППРС		PPCvsABPC		ППРСvsABPC	
					Pearson Chi-square	p	Pearson Chi-square	p	Pearson Chi-square	p
Курение до 15 лет	Не курил никогда	93,69% (104пац)	93,33% (126пац)	92% (92пац)	0,00	0,9833	0,01	0,9397	0,01	0,9269
	Курил, но бросил	0,9% (1пац)	3,7% (5пац)	1% (1пац)	0,94	0,3320	0,72	0,3953	0,41	0,5235
	Курит до 1 пачки в день	4,5% (5пац)	2,96% (4пац)	6% (6пац)	0,08	0,7821	0,58	0,4444	0,02	0,8781
	Курит более пачки в день	0,9% (1 пац)	0	1% (1пац)	0,01	0,9253	0,02	0,8840	0,41	0,5235
Курение с 15 лет до болезни	Не курил никогда	51,35% (57пац)	65,19% (88пац)	57% (57пац)	1,26	0,2622	0,39	0,5329	0,20	0,6536
	Курил, но бросил	22,52% (25пац)	12,59% (17пац)	12% (12пац)	2,99	0,0840	0,01	0,9039	2,85	0,0917
	Курит до 1 пачки в день	22,52% (25пац)	16,3% (22пац)	23% (23пац)	1,03	0,3094	1,12	0,2893	0,00	0,9478
	Курит более пачки в день	3,6% (4пац)	4,44% (6пац)	8% (8пац)	0,00	0,9960	0,63	0,4281	1,01	0,3161
Курение в период болезни	Не курил никогда	67,57% (75пац)	71,11% (96пац)	65% (65пац)	0,07	0,7987	0,19	0,6655	0,03	0,8592
	Курил, но бросил	9,91% (11пац)	9,63% (13пац)	22% (22пац)	0,00	0,9467	5,07	0,0243	4,24	0,0395
	Курит до 1 пачки в день	19,82% (22пац)	16,3% (22пац)	7% (7пац)	0,36	0,5498	2,91	0,0881	4,68	0,0305
	Курит более пачки в день	2,7% (3пац)	23,96% (4пац)	5% (5пац)	0,07	0,7899	0,19	0,6671	0,23	0,6319

*Chi-square, при значениях менее 10 применялась Yates correlated chi—square

** Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 3, 841

3.9. Сравнительный анализ влияния стрессового фактора внутри групп ППРС, АВРС и РРС

Стресс является одним из триггеров в развитии заболевания РС. В связи с этим были проанализированы данные по наличию стрессовых ситуаций в каждой группе в разные возрастные периоды и проведен сравнительный анализ (таблица 3.9.1). Было отмечено, что в период до 15 лет у больных РРС (группа контроля) достоверно чаще отмечались стрессовые ситуации в семье по сравнению с пациентами с ППРС ($\chi^2=8,09$, $p=0,0045$). А в период с 15 лет до развития заболевания у больных РРС (группа контроля) более частые стрессовые ситуации на работе отмечались по сравнению и с пациентами с ППРС и с АВРС ($\chi^2=7,16$, $p=0,0075$ и $\chi^2=4,02$, $p=0,0450$, соответственно). В период после постановки диагноза наименьшая вероятность развития стрессовых ситуаций отмечалась у больных ППРС по сравнению с РРС (группа контроля) ($\chi^2=4,01$, $p=0,0453$), а в сравнении с АВРС наименее реже отмечена была на работе ($\chi^2=6,94$, $p=0,0084$).

Таблица 3.9.1 - Сравнительный анализ фактора «острая стрессовая ситуация» в группах ППРС, АВРС и РРС

		ППРС (111пац)	РРС (группа контроля) (135пац)	АВРС (100пац)	PPCvsППРС		PPCvsABPC		ППРСvsABPC	
					Pearson Chi-square	p	Pearson Chi-square	p	Pearson Chi-square	p
Стрессовая ситуация до 15 лет	Не было	88,29%(98пац)	69,63%(94пац)	82%(82пац)	1,51	0,2184	1,59	0,2071	0,04	0,8370
	Была в семье	11,71%(13пац)	30,37%(41пац)	18%(18пац)	8,09	0,0045	2,85	0,0915	1,23	0,2670
Стрессовая ситуация с 15 лет до болезни	Не было	49,55%(55пац)	37,78%(51пац)	42%(42пац)	1,36	0,2435	0,18	0,6674	0,45	0,5031
	Была в семье	27,03%(20пац)	20,74%(28пац)	25%(25пац)	0,19	0,6595	0,38	0,5402	0,99	0,3200
	Была на работе	12,61%(14пац)	30,37%(41пац)	16%(16пац)	7,16	0,0075	4,02	0,0450	0,37	0,5423
	Была в семье и на работе	10,81%(12пац)	11,11%(15пац)	17%(17пац)	0,00	0,9465	1,28	0,2582	1,29	0,2567
Стрессовая ситуация в период болезни	Не было	70,27%(78пац)	45,93%(62пац)	50%(50пац)	4,01	0,0453	0,13	0,7133	2,24	0,1344
	Была в семье	16,22%(18пац)	26,67%(36пац)	19%(19пац)	2,51	0,1131	1,18	0,2771	0,20	0,6567
	Была на работе	9,01%(10пац)	18,52%(25пац)	25%(25пац)	3,42	0,0643	0,93	0,3353	6,94	0,0084
	Была в семье и на работе	4,55(5пац)	8,89%(12пац)	6%(6пац)	1,02	0,3129	0,58	0,4448	0,02	0,8781

*Chi-square, при значениях менее 10 применялась Yates correlated chi—square

** Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p<0,05$ составляет 3, 841

3.10. Сравнительный анализ факторов питания и источника питьевой воды между группами ППРС, АВРС и РРС

Проведенное анкетирование пациентов выявило, что группы пациентов ППРС, АВРС и РРС (группа контроля) по питанию в возрасте до 15 лет, с 15 лет до заболевания и в период заболевания не имеют каких-либо различий (таблица 3.10.1). Аналогичная ситуация отмечена и в отношении фактора «приготовление пищи на животном или растительном масле» в разных возрастных периодах.

По фактору «употребление копченых продуктов» данные группы в возрастные периоды не отличились, но в период заболевания еженедельное употребление в группе РРС (группа контроля) статистически значимо превалировало над ППРС и АВРС ($\chi^2=7,22$, $p=0,0072$ и $\chi^2=0,0300$, соответственно).

Еженедельное употребление молочных продуктов в возрасте до 15 лет в группе АВРС значимо чаще отмечалось по сравнению с ППРС и РРС (группа контроля) ($\chi^2=12,12$, $p=0,0005$ и $\chi^2=4,02$, $p=0,0451$, соответственно), в отличие от пациентов ППРС, среди которых чаще употребление отмечалось по сравнению с АВРС употребление ежедневное ($\chi^2=4,60$, $p=0,0320$). С 15 лет до заболевания среди больных с ППРС и АВРС по сравнению с РРС (группа контроля) больше пациентов очень редко употребляли молочные продукты ($\chi^2=22,97$, $p=0,0000$ и $\chi^2=11,56$, $p=0,0007$, соответственно). По праздникам больные РРС (группа контроля) чаще употребляли молочные продукты по сравнению с ППРС и АВРС ($\chi^2=7,75$, $p=0,0054$ и $\chi^2=8,94$, $p=0,0028$, соответственно). Еженедельное употребление среди больных РРС по сравнению с ППРС также превалировало ($\chi^2=5,58$, $p=0,0182$). В группе АВРС также часто отмечалось еженедельное употребление молочных продуктов по сравнению с ППРС ($\chi^2=5,03$, $p=0,0249$). В период заболевания еженедельное употребление молочных продуктов среди больных РРС (группа контроля) отмечалось чаще по сравнению с данными ППРС

($\chi^2=4,70$, $p=0,0301$), также как и среди больных АВРС по сравнению с ППРС ($\chi^2=3,95$, $p=0,0470$).

Анализируя частоту употребления яиц различия были выявлены только в возрасте до 15 лет, а именно, ежедневное употребление более часто отмечалось в группе ППРС по сравнению с АВРС ($\chi^2=5,12$, $p=0,0236$).

Показатель «употребление кофе, какао и шоколада» также анализировался в разных возрастных интервалах. Было выявлено, что в период с 15 лет до заболевания употребление по праздникам чаще отмечалось среди больных АВРС по сравнению с ППРС и РРС (группа контроля) ($\chi^2=5,53$, $p=0,0187$ и $\chi^2=4,81$, $p=0,0282$, соответственно). В период заболевания очень редкое употребление отмечалось среди больных ППРС по сравнению с РРС (группа контроля) ($\chi^2=7,29$, $p=0,0069$). Более частое еженедельное употребление в данный возрастной интервал отмечалось среди больных РРС (группа контроля) по сравнению с ППРС и АВРС ($\chi^2=5,93$, $p=0,0149$ и $\chi^2=19,83$, $p=0,0000$, соответственно). Также больные ППРС еженедельно более часто употребляли кофе, какао и шоколад по сравнению с АВРС ($\chi^2=5,15$, $p=0,0232$). Пациенты с АВРС более часто употребляли ежедневно по сравнению с РРС (группа контроля) ($\chi^2=6,58$, $p=0,0130$).

Был проведен анализ источника питьевой воды в разные временные интервалы, согласно которому в возрасте до 15 лет больные АВРС реже чем ППРС употребляли воду из скважины ($\chi^2=3,98$, $p=0,0461$). Пациенты с РРС (группа контроля) достоверно реже использовали воду из колодца по сравнению с ППРС и АВРС ($\chi^2=13,17$, $p=0,0003$ и $\chi^2=5,07$, $p=0,0243$, соответственно). В период с 15 лет до заболевания и после постановки диагноза больные АВРС также реже использовали воду из скважины по сравнению с данными ППРС ($\chi^2=3,98$, $p=0,0461$ и $\chi^2=6,27$, $p=0,0123$, соответственно). В период заболевания смешанный источник питьевой воды (водопровод+скважина) отмечался в группе АВРС по сравнению с ППРС ($\chi^2=4,53$, $p=0,0334$). В отношении использования термически обработанной и сырой воды каких-либо различий между группами выявлено не было.

Сравнивая характеристики питания в данных двух группах были выявлены различия по употреблению копченостей, яиц, молочных и кофеинсодержащих продуктов, а также по источникам водоснабжения. Особенности питания в детском возрасте могут оказывать влияние на формирование иммунитета. Так, например, употребление в большом количестве кофеинсодержащих 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). Большое потребление кофеина приводит к стимуляции созревания лимфоцитов. Все данные эффекты кофеина могут способствовать в совокупности с другими факторами развитию иммунной десенсибилизации, на фоне которой в последующем и может дебютировать РС.

Таблица 3.10.1 - Сравнительный анализ факторов питания и источника питьевой воды между группами ППРС, АВРС и РРС

		ППРС (111пац)	РРС (группа контроля) (135пац)	АВРС (100пац)	РРСvsППРС		РРСvsАВРС		ППРСvsАВРС	
					Pearson Chi- square	p	Pearson Chi- square	p	Pearson Chi- square	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Питание до 15 лет	Смешанное питание	92,79% (103пац)	84,44% (114пац)	95% (95пац)	0,25	0,6138	0,38	0,5386	0,01	0,9055
	Смешанное питание с преобладанием молочных продуктов	0,9% (1пац)	4,44% (6пац)	0	1,52	0,2173	2,79	0,0950	0,00	0,9547
	Растительная пища	1,8% (2пац)	0	1% (1пац)	0,70	0,4013	0,02	0,8840	0,01	0,9220
	Смешанное питание с преобладанием мяса	4,5% (5пац)	6,67% (9пац)	3% (3пац)	0,17	0,6800	0,82	0,3666	0,04	0,8497
	Смешанное питание с преобладанием мяса и молочных продуктов	0	4,44% (6пац)	1% (1пац)	3,18	0,0745	1,22	0,2689	0,00	0,9622
Питание с 15 лет и до заболевания	Смешанное питание	93,69% (104пац)	90,37% (122пац)	94% (94пац)	0,04	0,8452	0,04	0,8361	0,00	0,9869
	Смешанное питание с преобладанием молочных продуктов	0,9% (1пац)	0	2% (2пац)	0,01	0,9253	0,84	0,3593	0,01	0,9350
	Растительная пища	0,9% (1пац)	0	1% (1пац)	0,01	0,9253	0,02	0,8840	0,41	0,5235
	Смешанное питание с преобладанием мяса	2,7% (3пац)	6,67% (9пац)	2% (2пац)	1,15	0,2833	1,67	0,1969	0,02	0,8998
	Смешанное питание с преобладанием мяса и молочных продуктов	1,8% (2пац)	2,96% (4пац)	1% (1пац)	0,03	0,8743	0,31	0,5802	0,01	0,9220
Питание в период заболевания	Смешанное питание	92,79% (103пац)	87,41% (118пац)	86% (86пац)	0,10	0,7479	0,01	0,9332	0,14	0,7051

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	Растительная пища	1,8% (2пац)	2,225 (3пац)	8% (8пац)	0,05	0,8211	2,76	0,0969	2,86	0,0907
	Смешанное питание с преобладанием мяса и молочных продуктов	1,8% (2пац)	3,7% (5пац)	4% (4пац)	0,23	0,6291	0,05	0,8175	0,27	0,6048
	Смешанное питание с преобладанием мяса	3,6% (4пац)	6,67% (9пац)	2% (2пац)	0,53	0,4662	1,67	0,1969	0,07	0,7905
Приготовление пищи до 15 лет	На растительном масле	74,77% (83пац)	78,52% (106)	86% (86пац)	0,06	0,8018	0,22	0,6426	0,46	0,4983
	На животном масле	25,23% (28пац)	21,48% (29пац)	14% (14пац)	0,30	0,5849	1,50	0,2205	2,80	0,0944
Приготовление пищи с 15 лет до заболевания	На растительном масле	88,29% (98пац)	88,89% (120пац)	88% (88пац)	0,00	0,9711	0,00	0,9584	0,00	0,9870
	На животном масле	11,71% (13пац)	11,11% (15пац)	12% (12пац)	0,02	0,8953	0,04	0,8508	0,00	0,9542
Приготовление пищи в период заболевания	На растительном масле	93,69% (104пац)	88,89% (120пац)	93% (93пац)	0,08	0,7764	0,06	0,8129	0,00	0,9701
	На животном масле	6,31% (7пац)	11,11% (15пац)	7% (7пац)	0,96	0,3270	0,56	0,4529	0,01	0,9305
Употребление копченых продуктов до 15 лет	Очень редко	72,07% (80пац)	72,59% (98пац)	71% (71пац)	0,00	0,9710	0,01	0,9135	0,00	0,9440
	По праздникам	17,12% (19пац)	17,78% (24пац)	14% (14пац)	0,01	0,9094	0,44	0,5078	0,28	0,5947
	еженедельно	10,81% (12пац)	9,63% (13пац)	15% (15пац)	0,08	0,7830	1,23	0,2666	0,64	0,4242
Употребление копченых продуктов с 15 лет до заболевания	Очень редко	57,66% (64пац)	46,67% (63пац)	61% (61пац)	0,93	0,3337	1,45	0,2290	0,06	0,8030
	По праздникам	22,52% (25пац)	29,63% (40пац)	18% (18пац)	0,93	0,3357	2,57	0,1092	0,44	0,5073
	еженедельно	17,12% (19пац)	23,7% (32пац)	21% (21пац)	1,06	0,3027	0,15	0,6962	0,35	0,5534
	ежедневно	2,75 (3пац)	0	0	1,72	0,1891			1,10	0,2933

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Употребление копченых продуктов в период заболевания	Очень редко	60,36% (67пац)	43,7% (59пац)	66% (66пац)	2,17	0,1412	3,45	0,0633	0,16	0,6868
	По праздникам	22,52% (25пац)	21,48% (29пац)	155 (15пац)	0,02	0,8753	1,10	0,2953	1,33	0,2496
	еженедельно	15,32% (17пац)	34,81% (47пац)	18% (18пац)	7,22	0,0072	4,71	0,0300	0,20	0,6581
	ежедневно	1,8% (2пац)	0	1% (1пац)	0,70	0,4013	0,02	0,8840	0,23	0,6281
Употребление молочных продуктов до 15 лет	Очень редко	22,52% (25пац)	11,85% (16пац)	11% (11пац)	3,54	0,0598	0,03	0,8568	3,52	0,0605
	По праздникам	0,9% (1пац)	1,48% (2пац)	0	0,03	0,8604	0,24	0,6210	0,00	0,9547
	еженедельно	22,52% (25пац)	36,3% (49пац)	58% (58пац)	2,99	0,0837	4,02	0,0451	12,12	0,0005
	ежедневно	54,05% (60пац)	50,37% (68пац)	31% (31пац)	0,10	0,7468	3,69	0,0547	4,60	0,0320
Употребление молочных продуктов с 15 лет до заболевания	Очень редко	25,23% (28пац)	1,48% (2пац)	15% (15пац)	22,97	0,0000	11,56	0,0007	2,26	0,1331
	По праздникам	0,9% (1пац)	11,11% (15пац)	0	7,75	0,0054	8,94	0,0028	0,00	0,9547
	еженедельно	35,14% (39пац)	60,74% (82пац)	61% (61пац)	5,58	0,0182	0,00	0,9842	5,03	0,0249
	ежедневно	38,74% (43пац)	26,67% (36пац)	24% (24пац)	2,08	0,1494	0,13	0,7206	2,76	0,0969
Употребление молочных продуктов в период заболевания	Очень редко	27,03% (30пац)	17,04% (23пац)	19% (19пац)	2,31	0,1288	0,10	0,7461	1,19	0,2754
	По праздникам	0,9% (1пац)	1,48% (2пац)	0	0,03	0,8604	0,24	0,6210	0,00	0,9547
	еженедельно	36,94% (41пац)	60,74% (82пац)	60% (60пац)	4,70	0,0301	0,00	0,9545	3,95	0,0470
	ежедневно	35,14% (39пац)	20,74% (28пац)	21% (21пац)	3,61	0,0573	0,00	0,9688	2,90	0,0884
Употребление яиц до	Очень редко	22,52%	14,07%	17%	2,05	0,1522	0,28	0,5984	0,67	0,4116

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
15 лет		(25пац)	(19пац)	(17пац)						
	По праздникам	3,6% (4пац)	4,44% (6пац)	1% (1пац)	0,00	0,9960	1,22	0,2689	0,58	0,4473
	еженедельно	56,76% (63пац)	67,41% (91пац)	77% (77пац)	0,68	0,4082	0,43	0,5130	1,95	0,1628
	ежедневно	17,12% (19пац)	14,07% (19пац)	5% (5пац)	0,32	0,5743	3,41	0,0649	5,12	0,0236
Употребление яиц с 15 лет до заболевания	Очень редко	23,42% (26пац)	14,07% (19пац)	19% (19пац)	2,45	0,1179	0,74	0,3904	0,40	0,5278
	По праздникам	4,5% (5пац)	4,44% (6пац)	2% (2пац)	0,08	0,7734	0,39	0,5319	0,36	0,5506
	еженедельно	56,76% (63пац)	70,37% (95пац)	73% (73пац)	1,08	0,2985	0,03	0,8573	1,31	0,2532
	ежедневно	15,32% (17пац)	11,11% (15пац)	6% (6пац)	0,73	0,3929	1,03	0,3101	2,99	0,0839
Употребление яиц в период заболевания	Очень редко	24,32% (27пац)	16,30% (22пац)	23% (23пац)	1,63	0,2011	1,12	0,2893	0,03	0,8591
	По праздникам	7,21% (8пац)	8,89% (12пац)	3% (3пац)	0,04	0,8343	2,10	0,1470	0,99	0,3200
	еженедельно	55,86% (62пац)	65,93% (89пац)	68% (68пац)	0,63	0,4281	0,02	0,8817	0,78	0,3780
	ежедневно	12,61% (14пац)	8,89% (12пац)	6% (6пац)	0,72	0,3959	0,27	0,6057	1,58	0,2087
Употребление кофе, какао и шоколада до 15 лет	Очень редко	49,55% (55пац)	46,67% (63пац)	56% (56пац)	0,07	0,7896	0,65	0,4199	0,27	0,6019
	По праздникам	3,6% (4пац)	8,89% (12пац)	11% (11пац)	1,72	0,1896	0,24	0,6259	2,80	0,0940
	еженедельно	28,83% (32пац)	28,15% (38пац)	17% (17пац)	0,01	0,9300	2,51	0,1131	2,59	0,1075
	ежедневно	18,02% (20пац)	16,3% (22пац)	16% (16пац)	0,09	0,7639	0,00	0,9587	0,11	0,7432
Употребление кофе, какао и шоколада с 15	Очень редко	36,94% (41пац)	22,96% (31пац)	21% (21пац)	3,12	0,0773	0,08	0,7745	3,55	0,0595

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
лет до заболевания	По праздникам	2,7% (3пац)	3,7% (5пац)	13% (13пац)	0,00	0,9479	4,81	0,0282	5,53	0,0187
	еженедельно	31,53% (35пац)	44,44% (60пац)	43% (43пац)	1,92	0,1660	0,02	0,8902	1,36	0,2430
	ежедневно	28,83% (32пац)	28,89% (39пац)	23% (23пац)	0,00	0,9939	0,60	0,4378	0,55	0,4602
Употребление кофе, какао и шоколада в период заболевания	Очень редко	36,94% (41пац)	17,04% (23пац)	30% (30пац)	7,29	0,0069	3,45	0,0634	0,56	2,4523
	По праздникам	1,8% (2пац)	3,7% (5пац)	6% (6пац)	0,23	0,6291	0,22	0,6358	1,38	0,2407
	еженедельно	28,83% (32пац)	52,59% (71пац)	13% (13пац)	5,93	0,0149	19,83	0,0000	5,15	0,0232
	ежедневно	32,43% (36пац)	26,67% (36пац)	51% (51пац)	0,53	0,4653	6,58	0,0103	3,11	0,0780
Источник питьевой воды до 15 лет	Водопровод	70,27% (78пац)	86,67% (117пац)	82% (82пац)	1,17	0,2804	0,08	0,7769	0,54	0,4618
	Скважина	8,11% (9пац)	5,19% (7пац)	1% (1пац)	0,37	0,5440	1,77	0,1831	3,98	0,0461
	Колодец	16,22% (18пац)	1,48% (2пац)	9% (9пац)	13,17	0,0003	5,07	0,0243	1,38	0,2398
	Водопровод+колодец	2,7% (3пац)	6,67% (9пац)	4% (4пац)	1,15	0,2833	0,30	0,5827	0,02	0,9017
	Водопровод+скважина	2,7% (3пац)	0	4% (4пац)	1,72	0,1891	3,20	0,0736	0,02	0,9017
Источник питьевой воды с 15 лет до заболевания	Водопровод	84,69% (94пац)	82,22% (111пац)	89% (89пац)	0,02	0,8765	0,17	0,6831	0,06	0,8058
	Скважина	8,11% (9пац)	5,19% (7пац)	1% (1пац)	0,37	0,5440	1,77	0,1831	3,98	0,0461
	Колодец	4,51% (5пац)	5,93% (8пац)	3% (3пац)	0,03	0,8536	0,48	0,4893	0,04	0,8497
	Водопровод+колодец	1,8% (2пац)	4,44% (6пац)	2% (2пац)	0,59	0,4439	0,39	0,5319	0,16	0,6877

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	Водопровод+скважина	0,9% (1пац)	2,22%(3пац)	5% (5пац)	0,09	0,7673	0,57	0,4490	1,75	0,1859
Источник питьевой воды в период заболевания	Водопровод	86,49% (96пац)	84,44% (114пац)	91% (91пац)	0,02	0,8992	0,15	0,6981	0,06	0,8002
	Скважина	10,81% (12пац)	5,19% (7пац)	1% (1пац)	1,64	0,2005	1,77	0,1831	6,27	0,0123
	Колодец	0	2,22% (3пац)	0	0,96	0,3278	0,80	0,3707		
	Водопровод+колодец	2,7% (3пац)	5,93% (8пац)	2% (2пац)	0,73	0,3922	1,19	0,2760	0,02	0,8998
	Водопровод+скважина	0	2,22% (3пац)	6% (6пац)	0,96	0,3278	1,19	0,2759	4,53	0,0334
Употребление термически обработанной воды до 15 лет	Кипяченая вода	85,59% 95пац)	93,33% (126пац)	83% (83пац)	0,22	0,6426	0,37	0,5439	0,02	0,8804
	Некипяченая вода	14,41% (16пац)	6,67% (9пац)	17% (17пац)	2,53	0,1114	4,05	0,0441	0,19	0,6594
Употребление термически обработанной воды с 15 лет до заболевания	Кипяченая вода	86,49% (96пац)	92,59% (125пац)	89% (89пац)	0,13	0,7147	0,04	0,8362	0,02	0,8870
	Некипяченая вода	13,51% (15пац)	7,41% (10пац)	11% (11пац)	2,02	0,1553	0,76	0,3839	0,24	0,6239
Употребление термически обработанной воды в период заболевания	Кипяченая вода	88,29% (98пац)	91,11% (123пац)	87% (87пац)	0,03	0,8659	0,06	0,8104	0,01	0,9419
	Некипяченая вода	11,71% (13пац)	8,89% (12пац)	13% (13пац)	0,43	0,5107	0,82	0,3650	0,06	0,8017

*Chi-square, при значениях менее 10 применялась Yates correlated chi—square; ** Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 3, 841

3.11. Сравнительный анализ генетических маркеров между группами больных ППРС, АВРС и РРС

Рассеянный склероз – комплексное полигенное заболевание в развитие которого вовлечены три взаимодействующих компонента: воздействие факторов внешней среды; индивидуальный генетический полиморфизм; эпигенетические механизмы. Одним из важнейших эпигенетических механизмов является метилирование ДНК в составе CpG-динуклеотидов в позиции С5 цитозинового кольца (рисунок 3.11.1). 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.

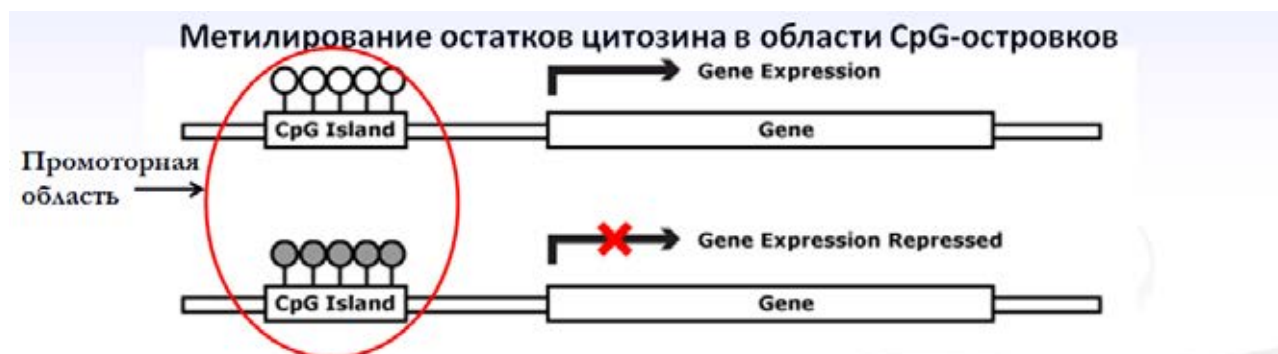


Рисунок 3.11.1 - Метилирование ДНК в промоторной области как механизм регуляции экспрессии гена

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 РРС (9 женщин и 5 мужчин); 8 больных ППРС (6 женщин и 2 мужчин); 8 здоровых индивидов (6 женщин и 2 мужчин). Все индивиды давали информированное согласие на проведение генетических исследований. За группу контроля в данном исследовании были взяты здоровые индивидуумы.

Выделение моноклеарных клеток крови проводили с помощью центрифугирования на градиенте фиколл-гипака; для получения геномной ДНК применяли наборы DNA Blood Midi Kit (Qiagen). Бисульфитную конверсию ДНК больных РРС и здоровых индивидов проводили при помощи набора EZ DNA Methylation-Gold Kit (Zymo Research) с последующим анализом уровня метилирования ДНК на сканере iScan (Illumina) с использованием чипов Infinium HumanMethylation450 BeadChip. Оценку уровня метилирования каждого CpG-сайта в образце проводили с помощью вычисления показателя бета (beta-value); CpG-сайт считали дифференциально метилированным (ДМС) при сравнении двух групп, если абсолютные величины разности средних по группам значений показателя бета были > 0.1 , а соответствующая величина $p < 0.01$. Для оценки величины p использовали t -тест Стьюдента, модифицированный по эмпирическому методу Байеса и предоставляемый пакетом limma в ПО R.

В ходе проведенного исследования было выявлено 136 дифференциально метилированных CpG сайтов (ДМС), наблюдавшихся при одном или более попарном сравнении групп – ППРС, РРС и здоровый контроль (рисунок 3.11.2). 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 РРС.

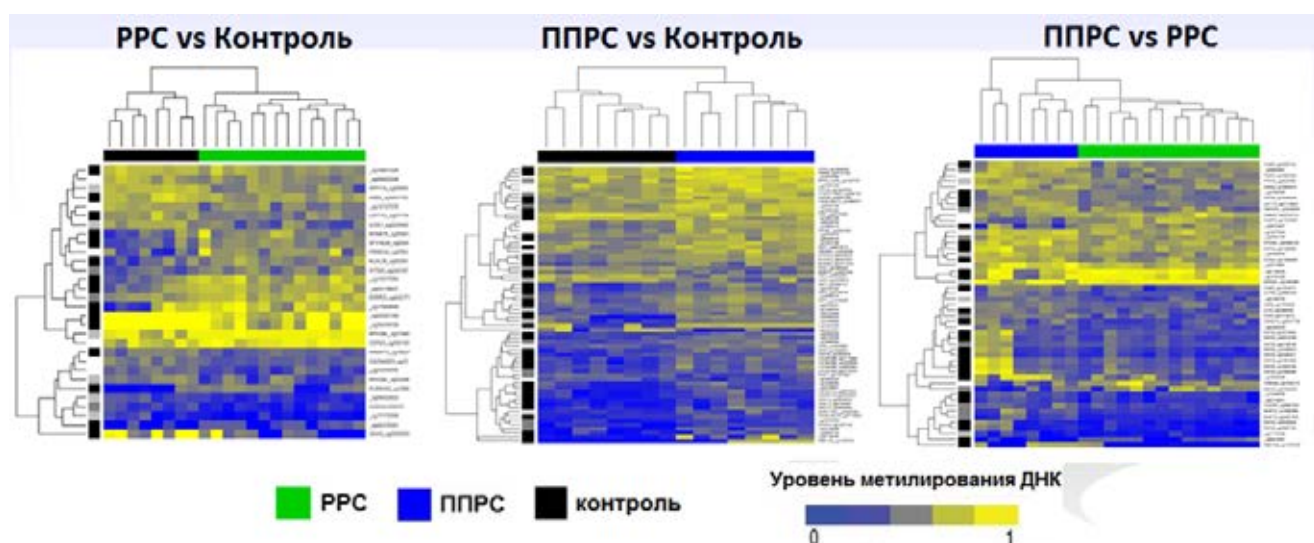


Рисунок 3.11.2 - Карты интенсивности сигналов дифференциально метилированных CpG сайтов (ДМС)

При сравнении профилей метилирования ДНК больных RPC и ППРС с контролями 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 RPC (рисунок 3.11.3).

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 RPC более выражены изменения в метилировании генов, вовлеченных в демиелинизацию нейронов, а в случае ППРС – в нейродегенерацию. Прямое сравнение RPC 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.

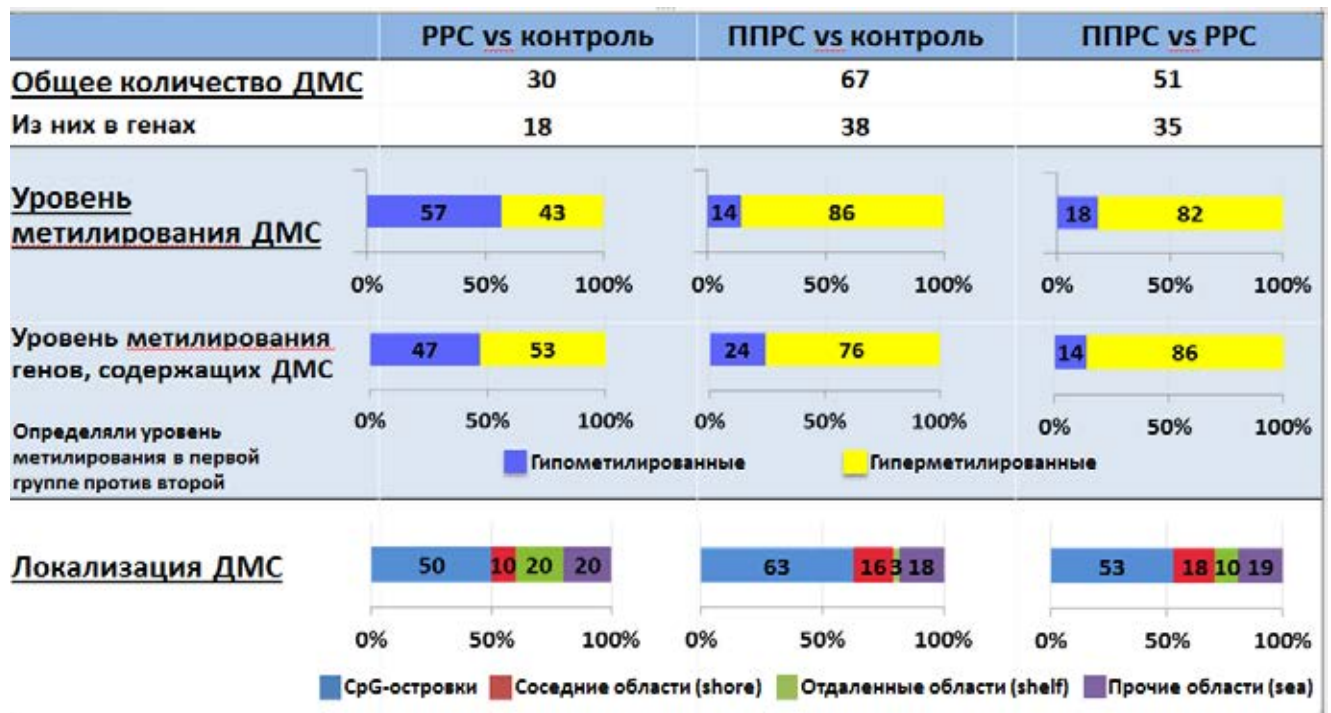


Рисунок 3.11.3 - Характеристика выявленных ДМС: общее количество, уровень их метилирования и локализация

Учитывая полученные фенотипические различия между пациентами с ППРС и другими группами (PPC и АВРС), а также данные по метилированию 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 ± 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 (таблица. 3.11.1). 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.

К настоящему времени достаточно активно проводятся исследования на выявление генетических маркеров предрасположенности к РРС, 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 (таблица 3.11.1). Для анализа ассоциации аллельного полиморфизма генов иммунного ответа с предрасположенностью к ППРС рассматривались три основные модели наследования [106]:

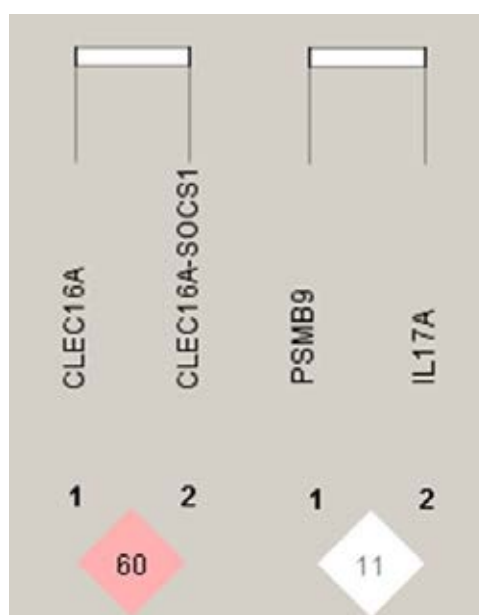
1. Доминантная модель предполагает разделение исследуемых групп на носителей и не носителей мажорного гомозиготного генотипа с их последующим сравнением;
2. Рecessивная – на носителей и не носителей минорного гомозиготного генотипа;
3. Сверхдоминантная – на носителей и не носителей гетерозиготного генотипа.

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 то же 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.

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 (таблица 3.11.1).

В последующем был проведен мультилокусный анализ с использованием программного обеспечения APSampler для выявления сочетаний аллелей/генотипов исследуемых полиморфных локусов, ассоциированных с предрасположенностью к ППРС [106] (таблица 3.11.2). 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 (рисунок 3.11.4). Однако значения r^2 для обеих пар SNP были менее 0,1.



Белым ромбом обозначена группа со слабым сцеплением ($D' < 1$, $LOD < 2$), розовым – группа со значительным сцеплением ($D' < 1$, $LOD > 2$), группы с сильным сцеплением ($D' = 1$, $LOD > 2$) на рисунке отсутствуют. Внутри цветных ромбов указано значение D' .

Рисунок 3.11.4 - Результаты анализа неравновесного сцепления между полиморфными вариантами в гене CLEC16A (rs6498169) и в межгенной области CLEC16A-SOCS1 (rs1640923) (локус 16p13.13), а также в генах PSMB9 (rs17587) и IL17A (rs2275913) (локусы 6p21.3 и 6p12, соответственно)

Для проведения сравнительного анализа между группами ППРС, АВРС и РРС (группа контроля 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 ИЛ -

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 ($\chi^2=3,81$, $p=0,050$) (таблица 3.11.3). 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.

Таблица 3.11.1 - Частоты генотипов исследуемых SNP в группах больных ППРС и здоровых индивидов

Ген (SNP)	Генотип	Носители(%)		Доминантная модель NN vs (Nn+nn): Значение p ОШ [95% ДИ]	Рецессивная модель nn vs (Nn+NN): Значение p ОШ [95% ДИ]	Сверхдоминантная модель Nn vs (NN+nn): Значение p ОШ [95% ДИ]
		Больные ППРС (n=111)	Контрольная группа (здоровые индивиды) (n=234)			
1	2	3	4	5	6	7
IL4 (rs2243250)	C/C	85(76.6)	141(61.0)	p=0.0050 2.09 [1.25-3.49]	p=0.13 0.37 [0.11-1.31]	p=0.030 0.55 [0.32-0.95]
	T/C	23(20.7)	74(32.1)			
	T/T	3(2.7)	16(6.9)			
	HWE	0.36	0.15			
IL6 (rs1800795)	G/G	41(37.0)	77(33.2)	p=0.54 1.18 [0.74-1.89]	p=0.40 0.76 [0.42-1.35]	p=0.91 1.03 [0.65-1.62]
	C/G	50(45.0)	103(44.4)			
	C/C	20(18.0)	52(22.4)			
	HWE	0.49	0.12			
IL17A (rs2275913)	G/G	38(34.5)	86(38.2)	p=0.55 0.85 [0.53-1.37]	p=0.74 0.85 [0.43-1.66]	p=0.35 1.25 [0.79-1.98]
	A/G	58(52.8)	106(47.1)			
	A/A	14(12.7)	33(14.7)			
	HWE	0.26	0.97			
PSMB9 (rs17587)	G/G	58(52.3)	128(57.4)	p=0.41 0.81 [0.51-1.28]	p=0.065 0.25 [0.06-1.13]	p=0.096 1.51 [0.96-2.41]
	A/G	51(46.0)	80(35.9)			

1	2	3	4	5	6	7
	A/A	2(1.7)	15(6.7)			
	HWE	0.014*	0.60			
CLEC16A (rs6498169)	A/A	34(30.9)	87(37.3)	p=0.28 0.75 [0.46-1.22]	p=0.0083 2.20 [1.23-3.93]	p=0.42 0.81 [0.51-1.28]
	A/G	49(44.6)	116(49.8)			
	G/G	27(24.5)	30(12.9)			
	HWE	0.27	0.36			
CLEC16A- SOCS1 (rs1640923)	A/A	78(70.3)	171(75.7)	p=0.29 0.76 [0.46-1.26]	p=1.00 0.67 [0.13-3.39]	p=0.22 1.40 [0.83-2.36]
	A/G	31(27.9)	49(21.7)			
	G/G	2(1.8)	6(2.6)			
	HWE	0.59	0.28			

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, HWE – значение p для теста на соответствие равновесию Харди-Вайнберга.

* – значимое отклонение от равновесия Харди-Вайнберга. Ассоциация полиморфных вариантов в исследуемых генах с ППРС анализировалась с применением трех моделей: доминантной (сравнение NN vs (Nn+nn)), рецессивной (nn vs (Nn+NN)) и сверхдоминантной (Nn vs (NN+nn)), где NN – частота носительства мажорного генотипа, nn – минорного генотипа, а Nn – гетерозиготного генотипа. В каждом случае для вычисления значения p использовался двухсторонний критерий Фишера. Значимые ассоциации выделены жирным шрифтом.

Таблица 3.11.2 - Сочетания аллелей/генотипов исследуемых генов, частоты носительства которых значимо различаются в группах больных ППРС и здоровых контролей.

Сочетание аллелей/генотипов	Носители(%) / не носители(%)		p	ОШ [95% ДИ]
	Больные ППРС (n=111)	Здоровые индивиды (контрольная группа) (n=234)		
CLEC16A*G/G + PSMB9*G	27(24.5)/ 83(75.5)	24(10.8)/ 198(89.2)	0.0012	2.68 [1.46-4.92]
IL4*C/C + PSMB9*G	84(75.7)/ 27(24.3)	130(58.8)/ 91(41.2)	0.0016	2.18 [1.31-3.63]

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3.11.3 - Сравнительный анализ между группами ППРС, АВРС и РРС вовлеченности полиморфных вариантов генов иммунного ответа в патогенез

ген	генотип	ППРС (111 пац)	РРС (группа контроля) (135пац)	АВРС (100 пац)	РРСvsППРС		РРСvsАВРС		ППРСvsАВРС	
					Pearson Chi-square	p	Pearson Chi-square	p	Pearson Chi-square	p
HLA-DRB1 rs3135388	15(+)/15(-)	41,44% (46 пац)	35,56% (48 пац)	29% (29 пац.)	0,40	0,5281	0,57	0,4494	1,70	0,1921
	15(-)/15(-)	51,35% (57 пац)	60,74% (82 пац)	66% (66 пац)	0,61	0,4343	0,15	0,6946	1,22	0,2694
	15(+)/15(+)	7,21% (8 пац)	3,7% (5 пац)	5% (5 пац)	0,76	0,3832	0,02	0,8888	0,12	0,7338
IL4 rs2243250	C/T	20,72% (23 пац)	33,33% (45 пац)	37% (37 пац)	2,78	0,0955	0,16	0,6860	3,81	0,050
	C/C	76,58% (85 пац)	62,96% (85 пац)	55% (55 пац)	0,96	0,3272	0,39	0,5343	2,24	0,1342
	T/T	2,7% (3 пац)	3,7% (5 пац)	8% (8 пац)	0,00	0,9479	1,12	0,2907	1,77	0,1837
IL6 rs1800795	C/C	18,02% (20 пац)	24,44% (33 пац)	23% (23 пац)	0,97	0,3256	0,04	0,8401	0,53	0,4661
	C/G	45,05% (50 пац)	48,15% (65 пац)	52% (52 пац)	0,09	0,7697	0,11	0,7358	0,35	0,5518
	G/G	36,94% (41 пац)	27,41% (37 пац)	25% (25 пац)	1,32	0,2511	0,10	0,7517	1,84	0,1752
PSMB9 rs17587	A/G	45,95% (51 пац)	37,04% (50 пац)	32% (32 пац)	0,83	0,3621	0,31	0,5768	1,88	0,1702
	G/G	52,25% (58 пац)	56,3% (76 пац)	58% (58 пац)	0,12	0,7304	0,02	0,8915	0,20	0,6518
	A/A	1,8% (2 пац)	6,67%(9 пац)	10% (10 пац)	2,10	0,1469	0,37	0,5405	4,52	0,0336
CLEC16A rs6498169	A/G	45,95% (51 пац)	51,11% (69 пац)	57% (57 пац)	0,22	0,6354	0,24	0,6238	0,83	0,3627
	A/A	30,63% (34 пац)	31,85% (43 пац)	30% (30 пац)	0,02	0,8818	0,05	0,8257	0,01	0,9420
	G/A	23,42% (26 пац)	17,04% (23 пац)	13% (13 пац)	1,04	0,3089	0,53	0,4654	2,63	0,1051
CLEC16A- SOCS1 rs1640923	A/A	70,27% (78 пац)	75,56% (102 пац)	78% (78 пац)	0,13	0,7136	0,03	0,8736	0,24	0,6214
	A/G	28,83% (32 пац)	24,44% (33 пац)	22% (22 пац)	0,35	0,5544	0,12	0,7299	0,77	0,3815
	G/G	0,9% (1 пац)	0%	0%	0,01	0,9253			0,00	0,9547
IL17A rs2275913	G/G	35,14% (39 пац)	40% (54 пац)	36% (36 пац)	0,28	0,5982	0,17	0,6763	0,01	0,9280
	A/G	52,25% (58 пац)	42,96% (58 пац)	51% (51 пац)	0,75	0,3853	0,54	0,4614	0,01	0,9183
	A/A	12,61% (14 пац)	17,04% (23 пац)	13% (13 пац)	0,69	0,4055	0,53	0,4654	0,01	0,9411

*Chi-square, при значениях менее 10 применялась Yates correlated chi—square; ** Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 3, 841

3.12. Сравнение кластеризации факторов между группами ППРС, АВРС и РРС

С целью выявления возможных различий по степени воздействия того или иного фактора на формирование типа течения РС (ППРС, АВРС и РРС (группа контроля)) проведен кластерный анализ внутри каждой группы. Кластерами являются однородные группы, которые имеют сходства по изучаемому признаку (в данном случае по типу течения РС). Вначале была проведена кластеризация генетических маркеров, согласно которой при ППРС отмечено выделение в отдельный кластер IL4rs2243250, PSMB9rs17587, IL6rs1800795, CLEC16A-SOCS1rs1640923 и IL17A rs2275913, в котором наиболее тесное взаимодействие отмечается между IL4rs2243250 и PSMB9rs17587 (рисунок 3.13.1). В группе больных АВРС соотношение данных генетическим маркеров выглядит другим образом: выделение отдельным кластером IL4 rs2243250, IL6 rs1800795, CLEC16A rs6498169, CLEC16A-SOCS1 rs1640923 и IL17A rs2275913, в котором наиболее тесное взаимодействие отмечено между IL4 rs2243250 и IL17A rs2275913 и между CLEC16A rs6498169 и CLEC16A-SOCS1 rs1640923 (рисунок 3.13.2). В группе РРС (группа контроля) был выделен кластер из IL4 rs2243250, PSMB9 rs17587 и CLEC16A-SOCS1 rs1640923 (рисунок 3.13.3).

Далее, был проведен более расширенный кластерный анализ с включением всех факторов, изучаемых в данной работе. В группе ППРС отмечено выделение в отдельный кластер совместно с IL4rs2243250 и PSMB9rs17587 такие факторы как «место жительства до 15 лет», «курение до 15 лет», «наличие острой стрессовой ситуации до 15 лет», «приготовление пищи до 15 лет», «приготовление пищи после 15 лет и до заболевания», «место жительства в возрасте после 15 лет до заболевания», «употребление копчений до 15 лет» и «употребление копчений с 15 лет до заболевания» (рисунок 3.13.4). Следующими по влиянию выделены IL6 rs1800795,

CLEC16A-SOCS1 rs1640923, «употребление кофе, какао и шоколада с 15 лет до заболевания», IL17A rs2275913, «наличие острой стрессовой ситуации с 15 лет до заболевания» и «курение с 15 лет до заболевания». CLEC16A rs6498169 выделен отдельным фактором.

В группе ABPC кластеризация распределение факторов по кластерам отмечалось иное. Отдельным кластером выделена группа IL4 rs2243250, IL17A rs227591, «употребление молока и молочных продуктов до 15 лет» и «употребление молока и молочных продуктов с 15 лет до заболевания» (рисунок 3.13.5). Следующий по влиянию выделен кластер, включающий CLEC16A rs6498169, CLEC16A-SOCS1 rs1640923, «наличие острой стрессовой ситуации до 15 лет», «приготовление пищи до 15 лет», «приготовление пищи с 15 лет до заболевания», «место жительства до 15 лет», «курение до 15 лет», «место жительства с 15 лет до заболевания», «употребление копчений до 15 лет» и «употребление копчений с 15 лет до заболеваний». Обращает на себя внимание, что в данном кластере CLEC16A-SOCS1 rs1640923 наиболее тесно скомбинирован с фактором «наличие острой стрессовой ситуации до 15 лет». IL6 rs1800795 и PSMB9 rs17587 группируются с выше перечисленными факторами уже на следующей ступени кластерного анализа.

Среди факторов риска развития PPC (группа контроля) также был проведен кластерный анализ, который показал, что в отдельную группу выделяются IL4 rs2243250, «длительный контакт с вредными веществами и материалами с 15 лет» и PSMB9 rs17587 (рисунок 3.13.6). В данном кластере обращает на себя внимание, что IL4 rs2243250 больше сопряжен именно с «длительный контакт с вредными веществами и материалами с 15 лет», а не с PSMB9 rs17587 как при ППРС или с IL17A rs227591 как при ABPC. В отдельный кластер сгруппированы CLEC16A-SOCS1 rs1640923, «место жительства после 15 лет», «курение до 15 лет», «приготовление пищи до 15 лет», «приготовление пищи с 15 лет до заболевания», «место жительства до 15 лет» и «употребление копченостей до 15 лет». Следующим этапом

отмечается воздействие отдельно IL17A rs227591, IL6 rs1800795 и CLEC16A rs6498169.

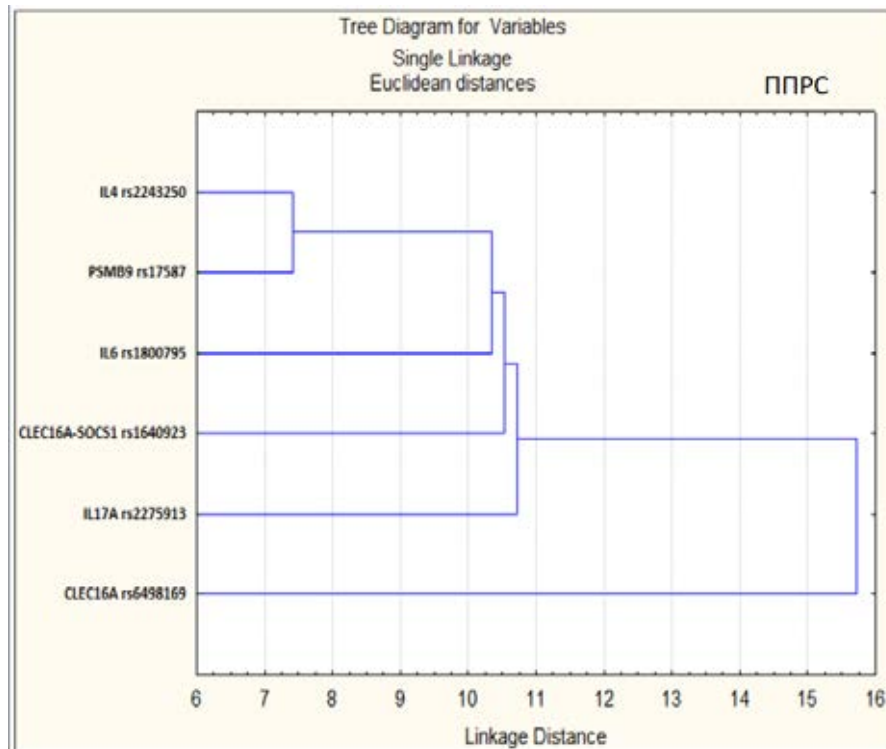


Рисунок 3.12.1 - Дендрограмма соотношения генетических маркеров ППРС

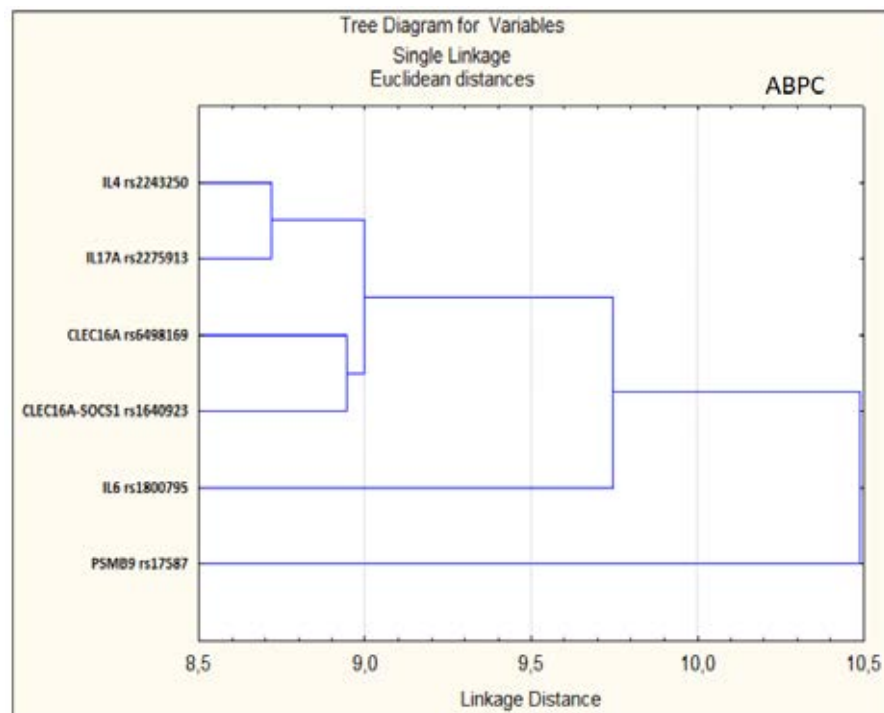


Рисунок 3.12.2 - Дендрограмма соотношения генетических маркеров АВРС

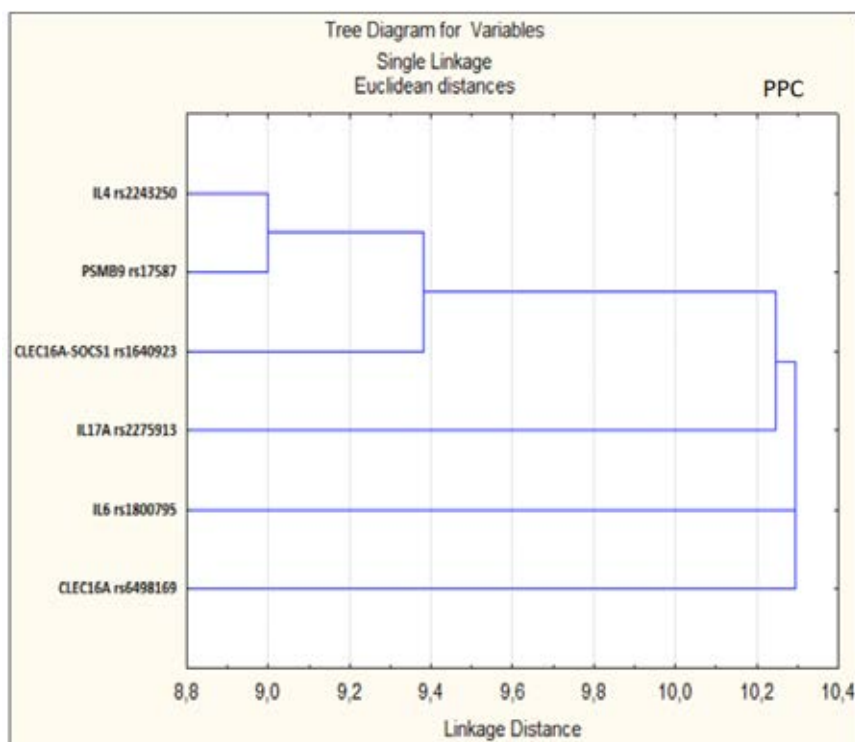


Рисунок 3.12.3 - Дендрограмма соотношения генетических маркеров PPC

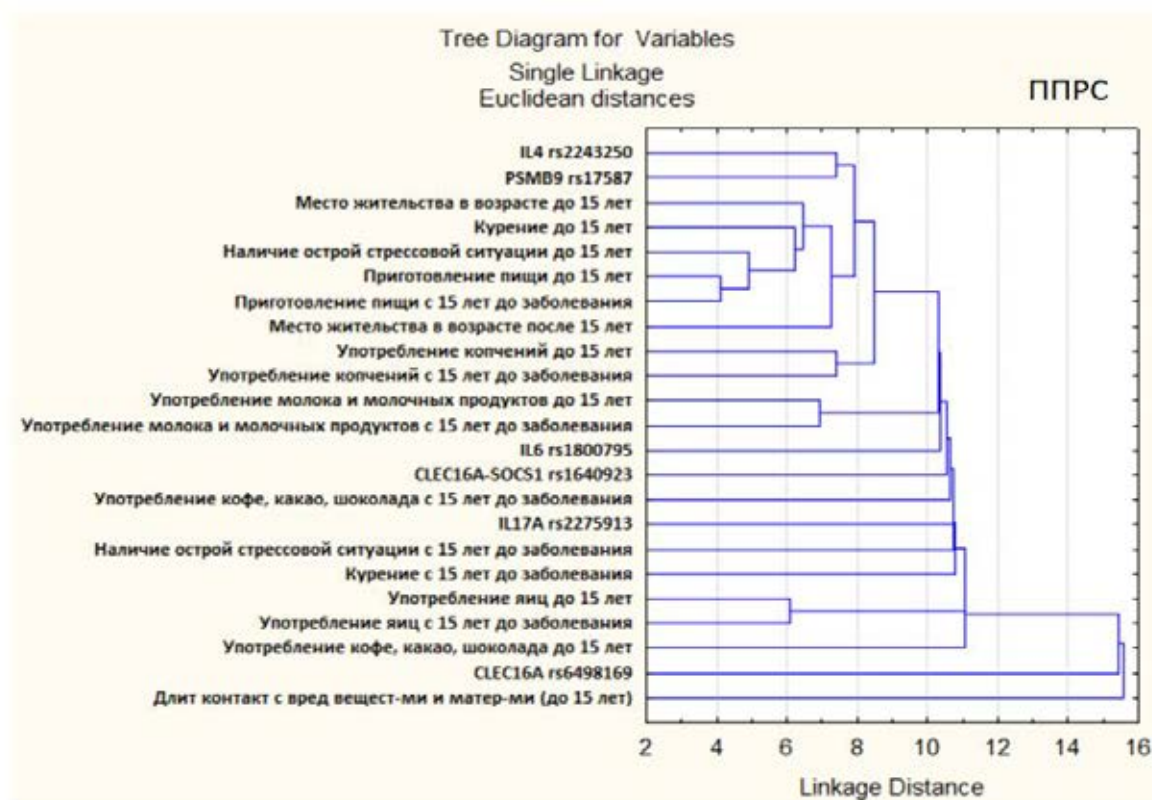


Рисунок 3.12.4 - Дендрограмма соотношений факторов риска формирования ППРС

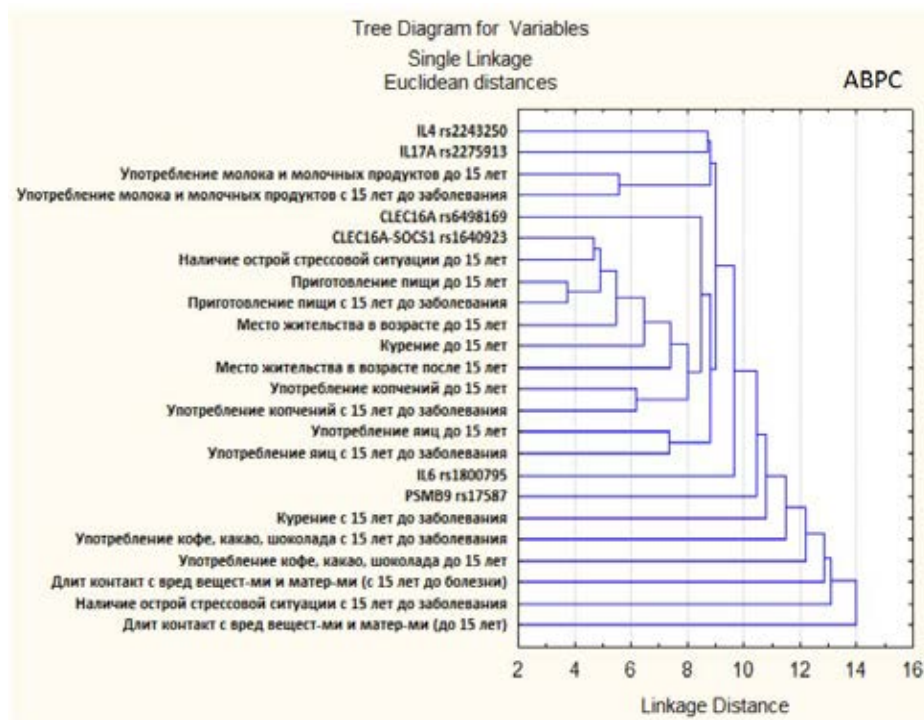


Рисунок 3.12.5 - Дендрограмма соотношения факторов риска формирования ABPC

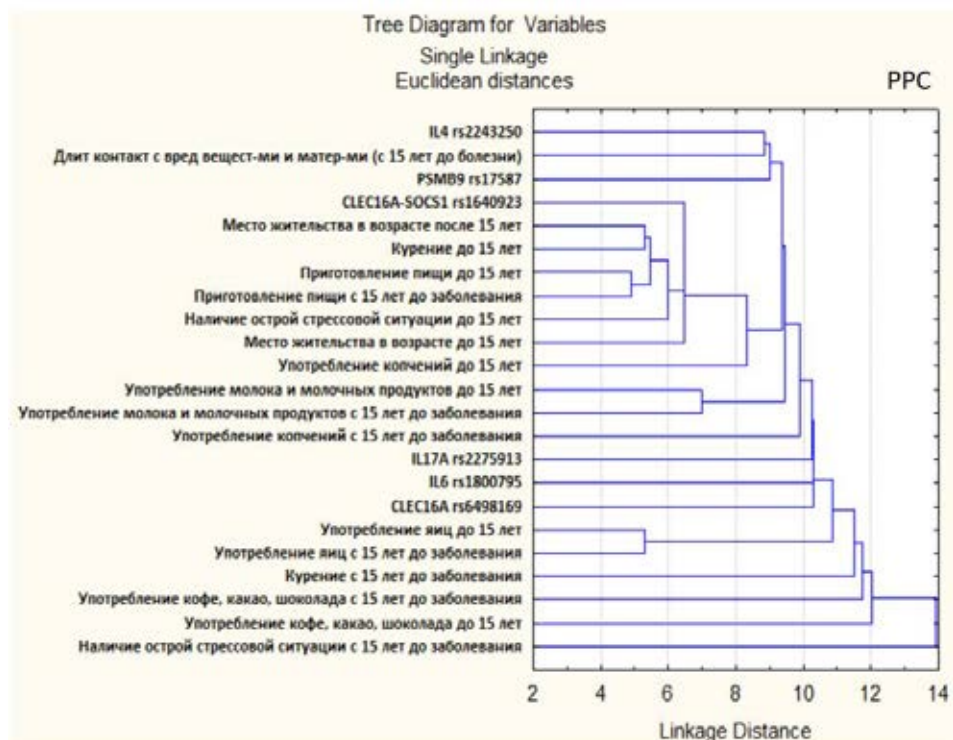


Рисунок 3.12.6 - Дендрограмма соотношения факторов риска формирования PPC

3.13. Анализ ассоциации комбинаций аллелей, изучаемых полиморфизмов, и внешних факторов риска развития ППРС, РРС и АВРС

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 3.13.1, 3.13.2, 3.13.3):

1. **IL6 rs1800795*C/C** для **РРС** (группа контроля) 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 контроля) 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 **РРС** (группа контроля) 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 контроля) 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 контроля) 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 контроля) 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], $p<0,005$).

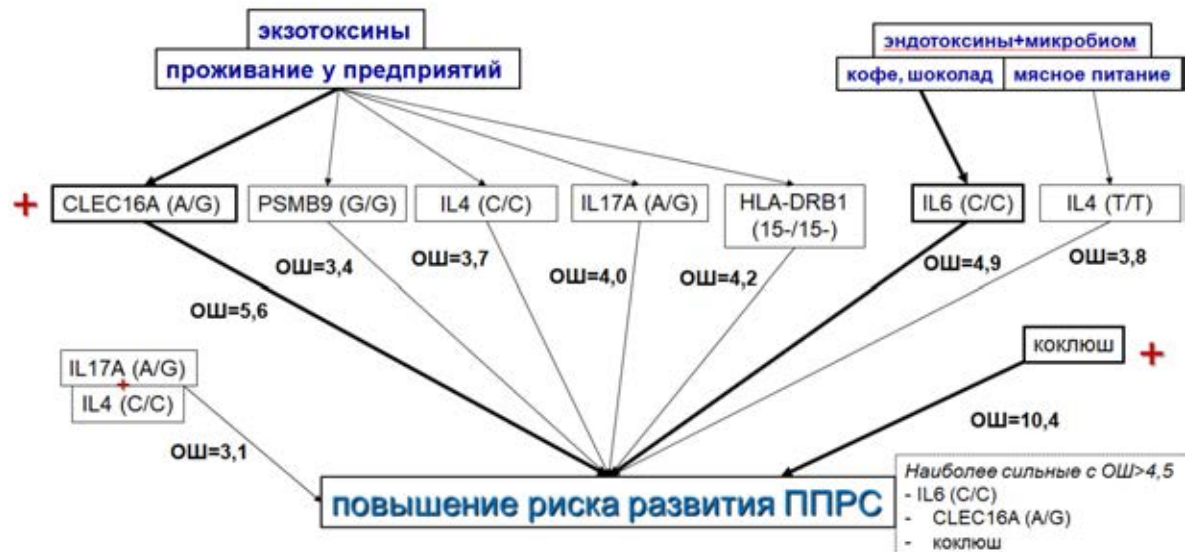


Рисунок 3.13.1 - Анализ ассоциации комбинаций аллелей, изучаемых полиморфизмов, и внешних факторов риска развития ППРС

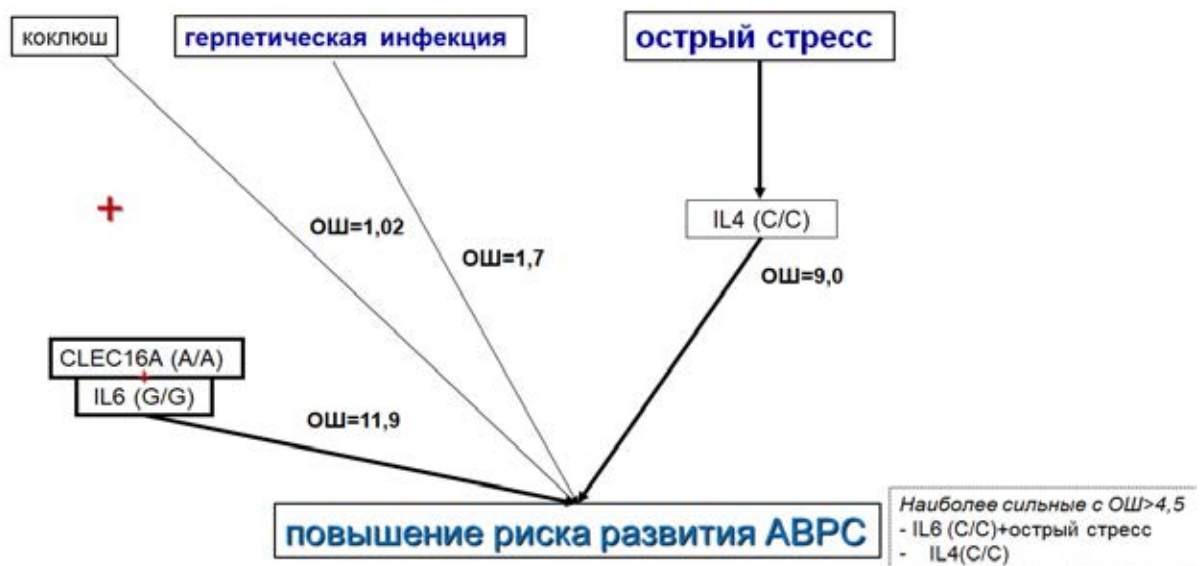


Рисунок 3.13.2 - Анализ ассоциации комбинаций аллелей, изучаемых полиморфизмов, и внешних факторов риска развития АВРС

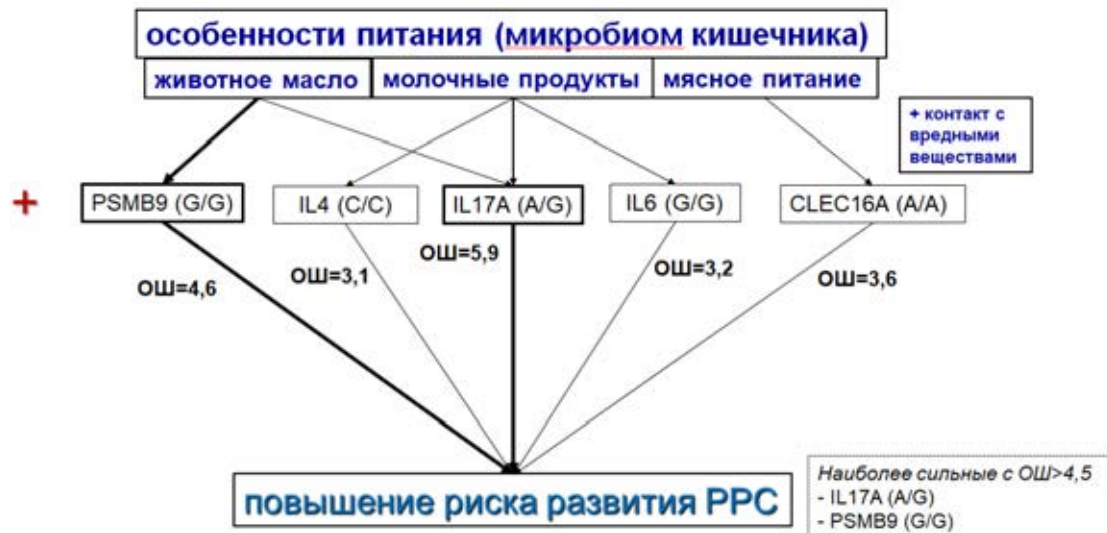


Рисунок 3.13.3 - Анализ ассоциации комбинаций аллелей, изучаемых полиморфизмов, и внешних факторов риска развития PPC

Заключение

Рассеянный склероз является хроническим аутоиммунным демиелинизирующим заболеванием ЦНС, которое характеризуется непредсказуемым и вариабельным течением. Активное изучение РС начинается со второй половины XIX века. Но если более детально окунуться в историю РС, то можно отметить, что все упоминания в литературе относятся именно к РРС, за исключением достаточно немногочисленных случаев публикаций по активному воспалительному РС. Так, например, в 1906 году О. Марбургом впервые были описаны специфические морфологические изменения в ткани головного мозга в виде чередования участков демиелинизации с зонами относительно сохраненного миелина, а спустя 21 год венгерский патологоанатом J. Balo предложил данные изменения называть «периаксиальным концентрическим лейкоэнцефалитом», что в настоящее время соответствует концентрическому склерозу Бало, который является атипичным вариантом РС.

С 1920-х годов активно началось изучение эпидемиологии РС с целью определения заболеваемости и распространенности данного заболевания. Были отмечены географические особенности и временные колебания этих показателей. Многие исследования позволили выявить целый ряд экзогенных факторов, которые повышают риски развития заболевания. Череда генетических исследований идентифицировала ряд маркеров предрасположенности к РС. Однако эпидемиологические исследования атипичного РС, к которому относятся и злокачественные варианты и ППРС из-за относительной малочисленности популяции данной категории больных, практически не проводились. Именно столь незначительное отображение эпидемиологии атипичных форм и послужило причиной для более детального изучения этого вопроса на территории РФ, что и легло в основу данного исследования.

На **первом этапе** исследования проводился отбор пациентов в соответствие с современными критериями постановки диагноза – было набрано 346 пациентов. Проведен детальный сбор анамнеза, демографических показателей, проводился неврологический осмотр с использованием шкалы EDSS и дополнительное исследование в виде МРТ головного и спинного мозга (с целью верификации диагноза при необходимости), лабораторные показатели (иммунологическое исследование на anti-HCV-1-IgG, anti-HCV-2-IgG, anti-CMV-IgG, EBNA-IgG, уровень сывороточного пролактина).

На **втором этапе** проводилось подтверждение диагноза РС согласно международным критериям MacDonald 2010, эпидемиологическое анкетирование и генетическое обследование.

На **третьем этапе** проводился комплексный анализ полученных данных.

Анализ полового распределения внутри всех трех групп показал, что среди больных ППРС соотношение женщин и мужчин равное в отличие от АВРС и РРС (группа контроля), где женщин в 2-2,5 раза больше. При проведении сравнительного анализа клинико-демографических характеристик больных ППРС, АВРС и РРС (группа контроля) было выявлено, что группа больных ППРС значимо была старше по возрасту дебюта, чем группа больных с РРС ($p=0,00000$) и АВРС ($p=0,000003$). Также было отмечено, что у больных ППРС имеет место более грубый неврологический дефицит по сравнению с двумя другими группами. Это связано в большей степени с диффузными нейродегенеративными процессами уже на начальных этапах развития заболевания именно у больных ППРС в сравнении с АВРС и РРС, где на начальных этапах заболевания превалируют локальные воспалительные реакции [113,114]. Однако не стоит забывать и о «пластичности головного мозга» (термин был

предложен в прошлом веке для описания структурных и функциональных изменений нейрональных сетей головного мозга в процессе физиологического развития, обучения и в ответ на повреждение), к базовым механизмам которой относят, в том числе, и апоптоз [115]. Согласно проведенным к настоящему времени исследованиям уменьшение объема мозга за счет апоптоза у здоровых людей составляет в среднем 0,1-0,4% в год, тогда как у больных РС 0,5-1,0% в год [116,117]. В связи с этим становится очевидным тот факт, что чем позже дебют РС, тем меньше возможностей для реализации механизмов пластичности головного мозга.

При детальном изучении различий между симптомами в начале заболевания было выявлено, что достоверно чаще РРС (группа контроля) по сравнению с АВРС дебютирует в виде зрительных нарушений ($p=0,0000$), чувствительных расстройств ($p=0,0000$) и реже в виде изолированного вовлечения пирамидной системы ($p=0,0000$) или полисимптомного дебюта ($p=0,0000$). Данные статистические различия обусловлены площадью поражения ЦНС уже в начале заболевания, в основе чего лежит соотношение интенсивности провосполительных и противовоспалительных реакций иммунной системы.

При оценке характера дебюта ППРС было выявлено, что достоверно чаще в сравнении с РРС (группа контроля) отмечается вовлечение пирамидной системы ($p=0,0000$) или полисимптомное начало ($p=0,0014$). Также было отмечено, что существенно реже в дебюте заболевания у больных с ППРС по сравнению с больными с РРС (группа контроля) встречаются зрительные нарушения ($p=0,00000$) и чувствительные расстройства ($p=0,0000$). При сравнении пациентов с ППРС с группой больных АВРС отмечено достоверное преобладание изолированного вовлечения пирамидной системы ($p=0,0123$), в отличие от АВРС, где чаще преобладает именно полисимптомный дебют при АВРС ($p=0,0012$). Выявленные различия между симптомами в дебюте у больных с ППРС от больных с РРС (группа контроля) указывают на более диффузные поражения

ЦНС, что проявляется в частых полисимптомных проявлениях. Более же частое вовлечение в дебюте пирамидной системы и менее частое вовлечение зрительной системы и чувствительной сферы еще раз наталкивают на размышление о генетических отличиях в двух данных группах. Отличия, выявленные между ППРС и АВРС, также вероятно имеют генетическое обоснование.

Проведенное исследование позволило выявить достоверные отличия АВРС от РРС (группа контроля) по длительности первой и второй ремиссии (в группе АВРС данный показатель выше). Однако частота обострений за 2 предшествующих года до сбора информации 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. 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. Видя столь явные отличия между частотой необходимости проведения иммуносупрессии при болезни Марбурга/КСБ и псевдотуморозным РС, возникает логичный вопрос «Почему?». В основе механизма действия препарата митоксантрон, при помощи которого и проводили иммуносупрессию, лежит снижение активности аутоиммунного процесса за счет гибели части лимфоцитов и макрофагов и снижение секреции провоспалительных белков-цитокинов. Происходит стимуляция функциональной активности Т-супрессоров, снижение продукции патологических антител В-лимфоцитами и уменьшение деградации миелина макрофагами. В 2016 году была опубликована интересная работа группой авторов, в которой обсуждается именно то, что псевдотуморозные очаги демиелинизации являются промежуточным звеном при развитии очага КСБ

[118]. Если принять во внимание данную трактовку природы очагов и считать, что это разные этапы одного и того же процесса, тогда становится очевидным почему на этапе псевдотуморозного очага в большинстве случаев достаточно проведение только гормональной пульс-терапии, а в терминальной 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. А 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 данного показателя в отличие от больных РРС (группа контроля), 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. Безусловно, учитывая активные воспалительные процессы при АВРС чаще необходимо применять иммуносупрессию. Учитывая выявленное в данной работе повышение активности заболевания спустя некоторое время необходимо рассматривать возможные варианты назначения ПИТРС для профилактики рисков последующих обострений, то есть в данном случае необходимо применять тактику ведения больных РРС – назначать ПИТРС как можно раньше и применять персонафицированный подход.

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 РРС (12,95%) и АВРС (41%), что оказалось

статистически значимым. Через 5 лет с момента дебюта 46,85% больных ППРС имели балл инвалидизации 6,0. Фундаментом данных различий является именно разность скорости нарастания первичных нейродегенеративных процессов, которая более интенсивная именно при ППРС. При АВРС также отмечается более грубый неврологический дефицит, но, в основе него уже лежит вторичная нейродегенерация как следствие активного воспалительного процесса в дебюте заболевания.

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

В дальнейшем проводилось изучение распространенности всех трех групп 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. В отношении больных 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). Согласно разным литературным источникам распространенность ППРС составляет от

7,9% до 21,7% [119.]. Наши данные по распространенности ППРС кардинальным образом отличаются от опубликованных ранее международных данных, что и повлекло за собой более детальное изучение возможных причин такого не соответствия. 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 амнезировал первый клинический эпизод, который был много лет назад как дебют РРС); большое искушение у врачей-неврологов поставить диагноз ремиттирующе-прогрессирующее течение РС с целью последующего назначения ПИТРС.

Аналогичная ситуация в уменьшении официально диагностированного ППРС отмечается и в ряде других европейских стран. Так, например, в 2016 году была опубликована статья, в ходе которой также обсуждаются возможные причины снижения показателя распространенности ППРС [120]. Было выявлено, что именно с 1996 по 2000 год отмечается неуклонное снижение частоты постановки диагноза ППРС у молодых пациентов, что связано с активным внедрением ПИТРС. Также к причинам заниженного показателя отнесли частую постановку диагноза ВПРС у возрастных пациентов; изменение критериев постановки диагноза ППРС (повысилась их чувствительность и специфичность); улучшение доступности медицинской помощи (внедрение новых методов обследования). В итоге происходило с одной стороны естественное снижение показателя распространенности в связи с улучшенными критериями диагностики и внедрением более

современных методов диагностики, что исключает возможность постановки ошибочного диагноза. Но в тоже время отмечалось и занижение данного показателя 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 рисков в каждом из изучаемых регионов в данной работе в последующем.

При изучении социальных факторов отмечено было, что больные ППРС и РС (группа контроля) чаще были вторыми детьми ($p=0,0252$ и $p=0,0011$ 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 [121]. Вероятность такой ошибки

есть всегда и у всех, но степень вероятности у всех разная. 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 генетическая предрасположенность к своеобразному иммунологическому реагированию, которое в последующем и определяет тип течения заболевания.

Проведенный анализ уровня образования в семьях больных показал, что среди больных ППРС значимо преобладали люди со средним специальным образованием в отличие от РС (группа контроля) и АВРС. Аналогичные данные были зафиксированы и среди родителей пациентов. Согласно опубликованным ранее работам, проведенным группой авторов во главе с F. Patti, больные РС с высшим образованием имеют и 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 справляться с ним [122]. 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 проведенному исследованию, как упоминалось ранее, одной из причин поздней постановки диагноза ППРС является в том числе и несвоевременное обращение пациента к врачу.

При изучении различий в миграционных процессах среди всех трех групп было выявлено, что больные с АВРС до 15 лет чаще переезжали в

южные регионы, что может указывать на сбой иммунологических процессов адаптации, что в совокупности с другими факторами может приводить к формированию гиперактивных иммунологических реакций, которые и наблюдаются при АВРС. Больные ППРС чаще переезжали в северные регионы (из зоны низкого риска в зоны высокого риска) после 15 лет, когда иммунологические реакции уже сформированы в организме, что еще раз указывает на то, что для данной категории больных характерно именно превалирование нейродегенеративных процессов, на которые выявленные законы зональности не распространяются.

В проведенном исследовании большое 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 РРС (группа контроля) по сравнению с ППРС ($p=0,03$). В возрасте после 15 лет среди больных РРС (группа контроля) по сравнению с ППРС и АВРС также отмечалось более частое наличие фактора «длительная работа с ЭВМ» ($p=0,0001$ и $p=0,0058$), а только с группой ППРС отличие было выявлено в превалировании частоты воздействия фактора «длительное воздействие бензина и других нефтепродуктов» ($p=0,0129$). Особое внимание заслуживает преобладание воздействия фактора «длительное воздействие металла» среди больных в данном возрастном периоде по сравнению с РРС (группа контроля) ($p=0,0069$). Все эти выявленные различия могут свидетельствовать в отношении того, что РС является «болезнью цивилизации», которая связана с воздействием вредных факторов в том числе. Длительное воздействие вредных факторов в совокупности с другими воздействиями может привести не только к нарушению иммунорегуляции, которая и лежит в основе развития данного заболевания, но и определять степень выраженности иммунологических нарушений, приводящих к разному типу течения заболевания. Известно, что особенностью тяжелых металлов является их

свойство накапливаться в тканях внутренних органов и приводить к хронической интоксикации клеток головного мозга. Одним из механизмов повреждения нервной ткани тяжелыми металлами является индуцированный ими окислительный стресс, при котором происходит повреждение нервных клеток в ходе окислительных реакций, а также не стоит забывать и о мутагенном действии металлов.

При детальном изучении влияния наличия промышленных предприятий в районе проживания у больных было выявлено, что в группах больных ППРС и АВРС в сравнении с группой РРС (группа контроля) в возрасте до 15 лет достоверное преобладание воздействия металлургического фактора ($p=0,0004$ и $p=0,0351$, соответственно). В возрасте после 15 лет в группе ППРС сохранялось данное превалирование по сравнению с РРС (группа контроля) ($p=0,0351$). Также 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.

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

является результатом не только повышенных миграционных процессов в столице РФ.

Известным фактом является то, что существенный вклад в развитие РС несет и отягощенный семейный анамнез. В связи с этим, проведен детальный анализ различий между частотой встречаемости разных заболеваний у родителей пациентов всех трех групп. В группе АВРС в сравнении с РРС (группа контроля) и ППРС в семьях чаще встречались случаи бронхиальной астмы ($p=0,0327$ и $p=0,0133$ соответственно) и онкологические заболевания ($p=0,0059$ и $p=0,0003$, соответственно), что в свою очередь может указывать на изначально имеющуюся генетическую предрасположенность в семьях данной группы больных к патологической иммунной нестабильности. В семьях РРС (группа контроля) по сравнению с ППРС чаще встречались случаи аллергических реакций ($p=0,0114$). А вот в семьях ППРС в сравнении с РРС (группа контроля) чаще встречались случаи хронических заболеваний печени ($p=0,0470$), которая как известно активно участвует в обменных процессах, кроветворении, нейтрализует действие токсических веществ, и рассеянный склероз ($p=0,0245$). 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 преобладают пациенты, переболевшие коклюшем. 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) [123]. Вероятно, имеет смысл обсуждать, что 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 и ППРС в сравнении с РРС (группа контроля). Вирус Эпштейн-Барр тропен к репликации именно в В-лимфоцитах, 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 (группа контроля) чаще отмечались острые тонзиллиты, возбудитель которого β -гемолитический стрептококк группы А может в совокупности повышать риски развития РС, но согласно данным исследования, вероятно, может влиять и на формирование типа течения.

В ходе проведенного сравнительного анализа степени выраженности иммунологических реакций на герпетическую группу инфекций было выявлено, что реактивность иммунной системы в отношении герпетической инфекции у больных с ППРС достоверно ниже, чем у больных РРС (группа контроля) и АВРС. Больные АВРС отличались большей реактивностью по сравнению с РРС. 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, непосредственно, может приводить к повышению риска развития хронического воспалительного аутоиммунного заболевания [124].

При исследовании показателя пролактина было выявлено, что его уровень в сыворотке крови пациентов достоверно ниже у больных с ППРС,

чем при РРС (группа контроля) ($p=0,000128$) и АВРС ($p=0,000000$). А у больных АВРС данный показатель превышал РРС ($p=0,00084$). Учитывая, что для женщин в разные фазы менструального цикла характерны разные нормы, то в последующем проводилось сравнение процента превышения верхней границы нормы - был выявлен достоверно меньший процент превышения нормы у больных ППРС по сравнению с другими группами, а при АВРС значительное превышение показателя при РРС (группа контроля). Ранее были проведены исследования, определившие, что ген, кодирующий выработку пролактина, располагается на 6р-хромосоме около 11-го теломера HLA-DRB1, а гены, кодирующие рецепторы к пролактину, на 5р-хромосоме в районе 12-13-х теломеров, которые ассоциированы в различных популяциях с РС [125]. В связи с этим, становится понятным, что повышенный уровень пролактина в сыворотке крови может служить маркером предрасположенности к РС. В последующем были опубликованы данные по изучению уровня сывороточного пролактина у подростков с рецидивирующим РС [57]. 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). В итоге нашей работы 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 достаточно большое внимание уделяет выявлению воздействия стрессового фактора на риски развития заболевания. Было отмечено преобладание при РРС (группа контроля) стрессового фактора в возрасте до 15 лет в сравнении с ППРС ($p=0,0045$), а после 15 лет в сравнении с ППРС ($p=0,0075$) и АВРС ($p=0,0450$).

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.

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 и при РС (группа контроля) в сравнении с АВРС. 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 употреблялось больными ППРС и РС (группа контроля) в сравнении с АВРС. Употребление в большом количестве кофеинсодержащих 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). Большое потребление кофеина приводит к стимуляции созревания лимфоцитов. 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 ($p=0,0461$), а больные

РРС (группа контроля) реже использовали воду из колодца в сравнении с ППРС ($p=0,0003$) и АВРС ($p=0,0243$). После 15 лет больные АВРС также реже использовали воду из скважины в сравнении с пациентами с ППРС.

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 Т-полиморфного варианта rs2070874*C в первом экзоне гена IL4 у больных ППРС встречался существенно чаще чем у больных РРС [126]. 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 В2 интронного полиморфизма числа tandemных повторов [127].

Недавний проведенный мета-анализ данных четырех опубликованных работ о связи полиморфного варианта rs2243250 гена IL4 с предрасположенностью к РРС выявил значимую ассоциацию мажорного генотипа IL4 rs2243250*C/C с высоким риском РРС [128]. Недостатками для российской популяции больных проведенного мета-анализа является то, что в одной из включенных мета-анализ работ отсутствуют данные об этносе пациентов и здоровых контролей [126], а другой анализировали ассоциацию rs2243250 с РС у больных из Ирана [129]. Все это может вносить достаточно существенный вклад в генетические отличия от популяций Европы. Данная ассоциация не была обнаружена у русских больных РРС при семейном

анализе (работа также включена в мета-анализ) [130]. Таким образом, ассоциация SNP rs2243250 гена IL4 с PPC 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 PPC.

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 [131]. Также данный цитокин вовлечен в процессы репарации поврежденных тканей [132]. В экспериментах *in vitro* показано, что носительство генотипа C/C гена IL4 ведет к снижению уровня продукции IL4 в клеточной линии Т-лимфоцитов человека [133]. 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 ($p=0,050$).

Обнаружение ассоциации носительства генотипа CLEC16A G/G с предрасположенностью к развитию ППРС согласуется как с результатами анализа проведенного ранее у русских больных PPC [134], так и с данными полученными ранее другими исследователями для больных РС европеоидного происхождения [135,136,137]. Все это говорит о вовлечении полиморфизма гена CLEC16A (rs6498169) в формирование предрасположенности к РС, независимо от его формы.

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 [138] и выступает как важнейший регулятор презентации антигенов молекул HLA класса II в АПК [139].

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.

С помощью проведенного мультилокусного анализа в ходе нашего исследования впервые удалось выявить ассоциацию с ППРС SNP rs17587 в гене PSMB9 (в составе сочетаний). Ранее уже была показана ассоциация генотипа PSMB9*G/G с высоким риском развития ревматоидного артрита [140] и болезни Паркинсона [141], что может свидетельствовать о вовлечении SNP rs17587 в развитие как аутоиммунных воспалительных процессов, так и в формирование нейродегенеративного компонента при развитии ППРС. Аллель PSMB9*G вызывает замену гистидина на аргинин в аминокислотной последовательности субъединицы 9 иммунопротеасомного комплекса, что возможно ведет к изменению эффективности процессинга антигенов и хронизации воспалительного процесса [142]. Также значимые различия были выявлены и по гену PSMB9 – в группе больных АВРС чаще встречался гомозиготный генотип PSMB9*A/A, чем в группе ППРС ($p=0,0336$).

С учетом выявленных различий между тремя группами по многочисленным факторам была проведена кластеризация, в результате которой можно сформировать профиль пациента для каждой группы.

Для больных из группы ППРС отмечена сопряженность между IL4rs2243250 и PSMB9rs17587, а также наибольшее значение по воздействию на данные генетические маркеры выявлено было у таких факторов как

«место жительства до 15 лет», «курение до 15 лет», «наличие острой стрессовой ситуации до 15 лет», «приготовление пищи до 15 лет», «приготовление пищи после 15 лет и до заболевания», «место жительства в возрасте после 15 лет до заболевания», «употребление копчений до 15 лет» и «употребление копчений с 15 лет до заболевания». На генетические маркеры IL6 rs1800795 и CLEC16A-SOCS1 rs1640923 наибольшее влияние имеют факторы «употребление кофе, какао и шоколада с 15 лет до заболевания», IL17A rs2275913, «наличие острой стрессовой ситуации с 15 лет до заболевания» и «курение с 15 лет до заболевания». CLEC16A rs6498169 выделен отдельным фактором без выявления какого-либо воздействия.

Для больных АВРС самым сопряженным кластером выделены IL4 rs2243250 и IL17A rs227591, на которые воздействуют факторы «употребление молока и молочных продуктов до 15 лет» и «употребление молока и молочных продуктов с 15 лет до заболевания». На генетические маркеры CLEC16A rs6498169 и CLEC16A-SOCS1 rs1640923 выявлено воздействие факторов «наличие острой стрессовой ситуации до 15 лет», «приготовление пищи до 15 лет», «приготовление пищи с 15 лет до заболевания», «место жительства до 15 лет», «курение до 15 лет», «место жительства с 15 лет до заболевания», «употребление копчений до 15 лет» и «употребление копчений с 15 лет до заболеваний». Обращает на себя внимание, что в данном кластере CLEC16A-SOCS1 rs1640923 наиболее тесно скомбинирован с фактором «наличие острой стрессовой ситуации до 15 лет». IL6 rs1800795 и PSMB9 rs17587 группируются с выше перечисленными факторами уже на следующей ступени кластерного анализа.

Для больных РРС (группа контроля) в отдельную группу был выделен генетический маркер IL4 rs2243250, с воздействием на него факторов «длительный контакт с вредными веществами и материалами с 15 лет» и маркер PSMB9 rs17587. В данном кластере обращает на себя внимание, что IL4 rs2243250 больше сопряжен именно с «длительный контакт с вредными веществами и материалами с 15 лет», а не с PSMB9 rs17587 как при ППРС

или с IL17A rs227591 как при АВРС. В отдельный кластер сгруппированы CLEC16A-SOCS1 rs1640923 с факторами «место жительства после 15 лет», «курение до 15 лет», «приготовление пищи до 15 лет», «приготовление пищи с 15 лет до заболевания», «место жительства до 15 лет» и «употребление копченостей до 15 лет». Следующим этапом отмечается воздействие отдельно IL17A rs227591, IL6 rs1800795 и CLEC16A rs6498169.

Проведенный кластерный анализ позволил выявить разную степень участия изучаемых генетических маркеров в трех исследуемых группах. И что важно отметить, все эти генетические маркеры работают только в сочетании с другими факторами, степень влияния которых на определение типа течения заболевания также была продемонстрирована.

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 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 ранее попыток в отношении применения ПИТРС для лечения ППРС. Но также важно отметить, что именно сочетание внутренних и внешних факторов в разных комбинациях приводят к формированию типа течения заболевания. Изучение особенностей при каждом типе течения позволяют сформировать профиль пациента и в последующем, в зависимости от

профиля, более адекватно проводить подбор патогенетической терапии. Так, например, в последнее время достаточно актуальным является обсуждение вопроса об алгоритме ведения больного с радиологически изолированным синдромом (РИС) – состояние, когда есть нейровизуализационные характеристики рассеянного склероза, но нет ни клиники, ни соответственного анамнеза. В настоящее время на этапе постановки диагноза РИС не возможно предугадать в какой тип течения РС данное состояние трансформируется. Известно, что примерно около 10% РИС в последующем переходит в ППРС [143,144]. Также описаны наблюдения трансформации РИС в АВРС [144]. 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 РС 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 РРС 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 РРС 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 - РРС) 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 сокращений

CADASIL	церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией
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
NAA	N-ацетиласпартат
NEDA	No evidence disease activity (отсутствие активности болезни доказательств)
ABPC	Активно воспалительный рассеянный склероз
АПК	Антиген-презентирующая клетка
ВАК	Высшая аттестационная комиссия
ВИ	Взвешанные изображения
ВПРС	Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз
ГЭБ	Гемато-энцефалический барьер
ДМС	Дифференциально метилированный CpG-сайт
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИКД	Измеряемый коэффициент диффузии
ИФА	Иммуноферментный анализ
КИС	Клинически изолированный синдром
КСБ	Концентрический склероз Бало
МГЦРС	Московский городской центр рассеянного склероза
МРТ	Магнитно-резонансная томография
ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения
ОРЭМ	Острый рассеянный энцефаломиелит

ОШ	Отношение шансов
ПИТРС	Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
ППРС	Первично-прогрессирующий рассеянный склероз
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РИС	Радиологически изолированный синдром
РНК	Рибонуклеиновая кислота
РОКИРС	Российский комитет исследователей рассеянного склероза
РРС	Ремитирующий рассеянный склероз
РС	Рассеянный склероз
ЦНС	Центральная нервная система

Список литературы

1. Lublin F, Reingold S.. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey./Lublin F, Reingold S../Neurology. – 1996. – N 46(4) – p. 907-911;
2. Jacques F, Lublin F. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions./ Jacques F, Lublin F.// Neurology. – 2015.- N 84(9) – p. 963-963;
3. Montalban X. Primary progressive multiple sclerosis./ Montalban X.// Current Opinion in Neurology. – 2005. – N 18(3) – p. 261-266;
4. Ebers G. Natural history of primary progressive multiple sclerosis./ Ebers G.// Multiple Sclerosis. – 2004. – N 10(1 suppl) – p. S8-S15;
5. Barcellos L.F., Oksenberg J.R., Begovich A.B. et al. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course./ Barcellos L.F., Oksenberg J.R., Begovich A.B. et al.// Am J Hum Genet. – 2003. - N 72 – p. 710—716;
6. Ramagopalan S.V., Morris A.P., Dymment D.A. et al. The inheritance of resistance alleles in multiple sclerosis./ Ramagopalan S.V., Morris A.P., Dymment D.A. et al.// PLoS Genet. – 2007. - N 3 - p 1607—1613;
7. Bahlo M., et al. Australia and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium (ANZgene). Genome wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20./ Bahlo M., et al.// Nat. Genet. – 2009.- N 41 – p. 824–828;
8. Ramagopalan S.V., Sadovnick A.D. Genetics and epidemiology of multiple sclerosis. In: Primer on multiple sclerosis./ Ramagopalan S.V., Sadovnick A.D.. Ed: B.S. Giesser, Oxford University Press. New York, 2011. - 15—29;
9. Olerup O, Hillert J, Fredrikson S et al. Primarily chronic progressive and relapsing/remitting multiple sclerosis: two immunogenetically distinct disease

- entities./ Olerup O, Hillert J, Fredrikson S et al.// Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1989. – N 86(18) – p.7113-7117;
- 10.McDonnell G, Mawhinney H, Graham C, Hawkins S, Middleton D. A study of the HLA-DR region in clinical subgroups of multiple sclerosis and its influence on prognosis./ McDonnell G, Mawhinney H, Graham C, Hawkins S, Middleton D.// Journal of the Neurological Sciences. – 1999. – N 165(1) – p.77-83;
 - 11.Greer J. The presence of glutamic acid at positions 71 or 74 in pocket 4 of the HLA-DRB 1 chain is associated with the clinical course of multiple sclerosis./ Greer J.// Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2005. – N 76(5) – p. 656-662;
 - 12.Booth D, Arthur A, Teutsch S et al. Gene expression and genotyping studies implicate the interleukin 7 receptor in the pathogenesis of primary progressive multiple sclerosis./ Booth D, Arthur A, Teutsch S et al.// Journal of Molecular Medicine. – 2005. – N 83(10) – p.822-830;
 - 13.Яхно Н. Н., Штульман Д. Р.. Болезни нервной системы. Руководство для врачей./ Яхно Н. Н., Штульман Д. Р. – 2-е изд. – М.: Медицина, 2001. – 2 т;
 - 14.Bosch X. Multiple Sclerosis History./ Bosch X.// JAMA. – 2005. – N 294(3) – p.374;
 - 15.Столяров И.Д. Рассеянный склероз./ Столяров И.Д. - СПб.:ЭЛБИ, 2002 - 176с;
 - 16.Ebers G. Disease evolution in multiple sclerosis./ Ebers G.// J Neur. - 2006. N V 253(6) - p.3-8;
 - 17.Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: update./ Rosati G.// Neurol Sci - 2001. – N V.22 - p.117-129;
 - 18.Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от новых знаний к новым методам лечения./ Гусев Е.И., Бойко А.Н.//Рос.мед.журн. - 2001. - N1 – С.4-10;
 - 19.Гусев Е. И., Завалишин И. А., Бойко А. Н. Рассеянный склероз: клиническое руководство./ Гусев Е. И., Завалишин И. А., Бойко А. Н. - Москва: Реал Тайм, 2011. - 520 с;
 - 20.Kurtzke J.F. MS epidemiology word wide. One view of current status./ Kurtzke J.F.//Acta Neurol scand. - 1995. – NV 91 – p. 23-33;

21. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: достижения десятилетия./ Гусев Е.И., Бойко А.Н.// Журн.неврол. и психиат. им С.С. Корсакова. – 2007. – N 4 - С.4-14;
22. Гусев Е.И., Завалишин И.Н., Бойко А.Н., Хорошилова Н.Л. и др.. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в России./ Гусев Е.И., Завалишин И.Н., Бойко А.Н., Хорошилова Н.Л. и др.//Журн.неврол. и психиат.им. С.С.Корсакова. - 2002. – N 1 – С.3-6;
23. Бахтиярова К.З. Рассеянный склероз в республике Башкортостан: клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое изучение. автореф.дис. ...докт.мед.наук.14.01.11/ Бахтиярова Клара Закиевна.- М, 2007 - 42с;
24. Кондратьева О.С., Исмаилов М.Ф., Матвеева Т.В., Саитгалиев И.З. К эпидемиологии рассеянного склероза на территории Республики Татарстан./ Кондратьева О.С., Исмаилов М.Ф., Матвеева Т.В., Саитгалиев И.З.// Неврол.вести. - 2002. – N 3-4 - С.4-12;
25. Фаренбух С.В., Шетекаури С.А. Республиканский регистр рассеянного склероза в Хакасии./ Фаренбух С.В., Шетекаури С.А.// Нейроиммунология. - 2009. - Т.7,N1 - С.99-100;
26. Орлова Ю.Ю. Клинико-патогенетическая гетерогенность рассеянного склероза. Автореф.дис. ...докт.мед.наук. 14.01.11/Орлова Юлия Юрьевна. – И., 2006 - 43с;
27. Якупов Э.З., Матвеева Т.В., Хакимова А.Р., Хафизова И.Ф. Рассеянный склероз с поздним дебютом./ Якупов Э.З., Матвеева Т.В., Хакимова А.Р., Хафизова И.Ф.// Неврологический вестник. - 2010. - N1 - С.66-70;
28. Лихачев Д.С. Повесть временных лет. Русская литература XI—XVIII вв./ под редакцией Лихачева Д.С.. М.: Худож.лит., 1988 – 462с;
29. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada./ Tremlett H, Paty D, Devonshire V.// Neurology. – 2005. – N 65(12) – p.1919-1923;

30. Confavreux C, Vukusic S. Reply to: Age at disability milestones in multiple sclerosis and history of multiple sclerosis: a unifying concept./ Confavreux C, Vukusic S.// *Brain*. – 2006. – N 129(12) – p. e57-e57;
31. Westerlind H. at el.. A significant decrease in diagnosis of primary progressive multiple sclerosis: A cohort study./ Westerlind H. at el.// *Multiple Sclerosis*. – 2016. - N 22 – p.1071;
32. Dymment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis./ Dymment DA, Ebers GC, Sadovnick AD // *Lancet Neurol*. – 2004. – N 3(92) – p. 104—10;
33. Willer C.J., Dymment D.A., Risch N.J., Sadovnick A.D et al.. Canadian Collaborative Study Group. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis./ Willer C.J., Dymment D.A., Risch N.J., Sadovnick A.D et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci*. – 2003. – N 100 - p 12877–12882;
34. Jill A. Hollenbach, Jorge R. Oksenberg. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review./ Jill A. Hollenbach, Jorge R. Oksenberg// *Journal of Autoimmunity*. – 2015. - N 64 – p. 13-25;
35. Li M.J., Liu Z., Wang P., Wong M.P. et al.. GWASdb v2: an update database for human genetic variants identified by genome-wide association studies./ Li M.J., Liu Z., Wang P., Wong M.P. et al.// *Nucleic Acids Res*. – 2016. - N 44 – p. D869 – D876;
36. Didonna A, Oksenberg JR. Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis./ Ian S. Zagon and Patricia J. McLaughlin (Editors). *The Genetics of Multiple Sclerosis*., 2017 – 16p;
37. Bashinskaya V.V., Kulakova O.G., Boyko A.N., Favorov A.V. et al.. A review of genome-wide association studies for multiple sclerosis: classical and hypothesis-driven approaches./ Bashinskaya V.V., Kulakova O.G., Boyko A.N., Favorov A.V. et al.// *Hum Genet*. – 2015. - N 134 – p.1143-1162;
38. Greer J. The presence of glutamic acid at positions 71 or 74 in pocket 4 of the HLA-DRB 1 chain is associated with the clinical course of multiple sclerosis./ Greer J.// *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2005. – N 76(5) – p.656-662;

39. Jimmy L Huynh, Patrizia Casaccia. Epigenetic mechanisms in multiple sclerosis: implications for pathogenesis and treatment./ Jimmy L Huynh, Patrizia Casaccia.// The Lancet Neurology. – 2013. - N 12 – p. 195-206;
40. Баулина Н.М., Кулакова О.Г., Фаворова О.О.. МикрОРНК: роль в развитии аутоиммунного воспаления./ Баулина Н.М., Кулакова О.Г., Фаворова О.О.// Acta Naturae. – 2016. - N 1 – С. 23–36;
41. Hohlfeld R, Wekerle H. Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: from pipe dreams to (therapeutic) pipelines./ Hohlfeld R, Wekerle H.// Proc Natl Acad Sci USA. – 2004. – N 101(Suppl 2) – p.14599-606;
42. Virtanen JO, Jacobson S. Viruses and Multiple Sclerosis./ Virtanen JO, Jacobson S.// CNS Neurol Disord Drug Targets. – 2012. N 11 – p. 528-544;
43. Ascherio A, Munger KL. Epstein Barr virus infection and multiple sclerosis./ Ascherio A, Munger KL.// J Neuroimmune Pharmacol. – 2010. – N 5 – p.271-7;
44. Lunemann JD, Munz C. EBV in MS: guilty by association?/ Lunemann JD, Munz C.// Trends Immunol. – 2009. – N 30 – p.243-8;
45. Maghzi AH, Marta M, Bosca I et al. Viral pathophysiology of multiple sclerosis: a role for Epstein-Barr virus infection?/ Maghzi AH, Marta M, Bosca I et al.// Pathophysiology. – 2010. – N 18 – p.13-20;
46. Salvetti M, Giovannoni G, Aloisi F. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis./ Salvetti M, Giovannoni G, Aloisi F.// Curr Opin Neurol. – 2009. – N 22 – p.201-6;
47. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G et al. An up-dated metaanalysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis./ Handel AE, Williamson AJ, Disanto G et al.// PloS One. – 2010. – N 5 – p.e12496;
48. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ et al. Primary infection with Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis./ Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ et al.// Ann Neurol. – 2010. – N 67 – p 824-30;
49. Simon K.C., O'Reilly E.J., Munger Kz.L. et al. Epstein-Barr virus neutralizing antibody levels and risk of multiple sclerosis./ Simon K.C., O'Reilly E.J., Munger Kz.L. et al.// Mult.Scler. – 2012. – N 5 – p.30-35;

50. Jaquiere E, Jilek S, Schluep M et al. Intrathecal immune responses to EBV in early MS./ Jaquiere E, Jilek S, Schluep M et al.// Eur J Immunol. – 2010. – N 40 – p.878-87;
51. Lovato L, Willis SN, Rodig SJ et al. Related B cell clones populate the meninges and parenchyma of patients with multiple sclerosis./ Lovato L, Willis SN, Rodig SJ et al.// Brain. – 2011. – N 134 – p.534-41;
52. Magliozzi R, Howell OW, Reeves C et al. A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis./ Magliozzi R, Howell OW, Reeves C et al.// Ann Neurol. – 2010. – N 68 – p.477-93;
53. Magliozzi R, Howell O, Vora A et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology./ Magliozzi R, Howell O, Vora A et al.// Brain. – 2007. – N 130 – p.1089-104;
54. Tomassini V., Onesti E., Maneiro C et al. Sex hormones modulate brain damage in multiple sclerosis./ Tomassini V., Onesti E., Maneiro C et al. // J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry. - 2005. – N 76 – p.272-275;
55. Glaser R., Padgett D.A., Litsky M.L. et al. Stress-associated changes in the steady-state expression of latent Epstein-Barr virus: implications for chronic fatigue syndrome and cancer./ Glaser R., Padgett D.A., Litsky M.L. et al.// Brain Behav.Immun. – 2005. – N 19 – p.91-103;
56. Duquette P. Hormonal factors in multiple sclerosis./ Duquette P.// Int MS J. – 2002. – N 9 – p.1-6;
57. Гольцова Н.В. Особенности клинической картины и эндокринного статуса у подростков с рассеянным склерозом. Автореф.дис. ...канд.мед.наук. 14.00.09, 14.00.13/ Гольцова Наталья Викторовна. - М.,2009 - 26 с;
58. Azar S.T., Yamout B. Prolactin secretion is increased in patients with multiple sclerosis./ Azar S.T., Yamout B.// Endocr.Res. – 1999. – N 25 – p.207-214;
59. Stadelmann C., Bruck W. Interplay between mechanism of damage and repair in multiple sclerosis./ Stadelmann C., Bruck W.// J. Neurol. - 2008. – N 255(Suppl.1) – p.12-18;

60. Kremenichutzky M. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: Observations on the progressive phase of the disease./ Kremenichutzky M.// Brain. – 2006. – N 129(3) – p.584-594;
61. Revesz T, Kidd D, Thompson A, Barnard R, McDonald W. A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis./ Revesz T, Kidd D, Thompson A, Barnard R, McDonald W.// Brain. – 1994. – N 117(4) – p.759-765;
62. Lucchinetti C. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions: A study of 113 cases./ Lucchinetti C.// Brain. – 1999. – N 122(12) – p. 2279-2295;
63. Lucchinetti C, BrñiSck W, Parisi J, Scheithauer B. et al.. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination./ Lucchinetti C, BrñiSck W, Parisi J, Scheithauer B. et al.// Annals of Neurology. – 2000/ - N 47(6) – p.707-717;
64. Bitsch A. Acute axonal injury in multiple sclerosis: Correlation with demyelination and inflammation./ Bitsch A.// Brain. – 2000/ - N 123(6) – p.1174-1183;
65. Kutzelnigg A. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis./ Kutzelnigg A.// Brain. – 2005. – N 128(11) – p.2705-2712;
66. Leech S, Kirk J, Plumb J, McQuaid S. Persistent endothelial abnormalities and blood-brain barrier leak in primary and secondary progressive multiple sclerosis./ Leech S, Kirk J, Plumb J, McQuaid S.// Neuropathol Appl Neurobiol. – 2007. – N 33(1) – p. 86–98;
67. Filippi M, Rocca M, Ciccarelli O. et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines./ Filippi M, Rocca M, Ciccarelli O. et al. // The Lancet Neurology. – 2016/ - N 15(3) – p.292-303;
68. Montalban X, Sastre-Garriga J, Filippi M et al. Primary progressive multiple sclerosis diagnostic criteria: a reappraisal./ Montalban X, Sastre-Garriga J, Filippi M et al. // Multiple Sclerosis. – 2009. – N 15(12) – p.1459-1465;
69. Polman C, Reingold S, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria./ Polman C, Reingold S, Banwell B et al.// Annals of Neurology. – 2011. – N - 69(2) – p.292-302.;

70. Kelly S, Kinsella K, Duggan M, Tubridy N. et al.. A proposed modification to the McDonald 2010 criteria for the diagnosis of primary progressive multiple sclerosis./ Kelly S, Kinsella K, Duggan M, Tubridy N. et al.// Multiple Sclerosis Journal. – 2012. – N 19(8) – p.1095-1100;
71. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhov F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of McDonald criteria./ Thompson AJ, Banwell BL, Barkhov F, et al.// Lancet Neurol. – 2017. – N 17 – p.162–173;
72. Freedman M.S., Rush C.A. Severe, highly active or aggressive Multiple Sclerosis./ Freedman M.S., Rush C.A.// Continuum (Minneapolis Minn). – 2016. – N 22(3) – p.761-784;
73. Balo J. Encephalitis periaxialis concentrica./ Balo J.// Arch Neur Psych. – 1928. – N 19 – p. 242–64;
74. Wallner-Blazek M, Rovira A, Fillipp M, et al. Atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions: prognostic implications and relation to multiple sclerosis./ Wallner-Blazek M, Rovira A, Fillipp M, et al.// J Neurol. – 2013. – N 260 - p 2016–22;
75. Seewann A, Enzinger C, Filippi M, et al. and the MAGNIMS network. MRI characteristics of atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions of the brain: a review of reported findings./ Seewann A, Enzinger C, Filippi M, et al. and the MAGNIMS network.// J Neurol. – 2008. - N 255 – p. 1–10;
76. Tabira T. Concentric sclerosis (Balo's disease). In: Lisak RP, Truong DD, Carroll WM, Bhidayasiri R. (Editors). International neurology a clinical approach. Sussex: Blackwell Publishing, 2009 – 389p;
77. Pineda A. Balo's sclerosis in the Philippines: what has changed? Symposium 2. MRI experience: East and West./ Pineda A.// Mult Scler. - 2009. - N15 – p.132;
78. Altintas A, Petek B, Isik N, et al. Clinical and radiological characteristics of tumefactive demyelinating lesions: follow-up study./ Altintas A, Petek B, Isik N, et al. // Mult Scler. – 2012. - N 18 – p 1448–53;

79. Chaodong Wang, Zhang KN, Wu XM, et al. Balo's disease showing benign clinical course and co-existence with multiple sclerosis-like lesions in Chinese./ Chaodong Wang, Zhang KN, Wu XM, et al.// Mult Scler. – 2008. - N 14 – p. 418–24;
80. Hu W, Lucchinetti CF. The pathological spectrum of CNS inflammatory demyelinating diseases./ Hu W, Lucchinetti CF.// Semin Immunopathol. – 2009. – N 31 – p. 439–53;
81. Hardy T., Miller D. Baló's concentric sclerosis./ Hardy T., Miller D. // The Lancet Neurology. – 2014. – N 13(7) – p. 740-746;
82. Брюхов В.В., Куликова С.Н., Кротенкова И.А., Кротенкова М.В. и др.. МРТ в диагностике рассеянного склероза./ Брюхов В.В., Куликова С.Н., Кротенкова И.А., Кротенкова М.В. и др..// Медицинская визуализация. – 2014. – N 2. – с. 10-21;
83. Воробьева А.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Переседова А.В. и др.. Склероз Бало и Бало-подобные синдромы: диагностика и лечение./ Воробьева А.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Переседова А.В. и др..// Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – N 1. – с. 37-40;
84. Markiewicz D, Adamczewska-Goncerzewicz Z, Dymecki J, Goncerzewicz A. A case of primary form of progressive multifocal leukoencephalopathy with concentric demyelination of Balo' type./ Markiewicz D, Adamczewska-Goncerzewicz Z, Dymecki J, Goncerzewicz A.// Neuropatol Pol. - 1977. - N 15 – p.491–500;
85. Masuda H, Mori M, Katayama K, Kikkawa Y. et al.. Anti-aquaporin-4 antibody-seronegative NMO spectrum disorder with Balo's concentric lesions./ Masuda H, Mori M, Katayama K, Kikkawa Y. et al..// Intern Med. – 2013. – N 52 – p. 1517–21;
86. Pohl D, Rostasy K, Krone B, Hanefeld F.. Balo's concentric sclerosis associated with primary human herpesvirus 6 infection./ Pohl D, Rostasy K, Krone B, Hanefeld F.// J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2005. - N 76 – p. 1723–1725;
87. Graber JJ, Kister I, Geyer H, Khaund M. et al.. Neuromyelitis optica and concentric rings of Balo in the brainstem./ Graber JJ, Kister I, Geyer H, Khaund M. et al.// Arch Neurol. – 2009. - N 66 – p. 274–75;

88. Chitnis T, Hollmann TJ.. CADASIL mutation and Balo concentric sclerosis: a link between demyelination and ischemia?/ Chitnis T, Hollmann TJ.// *Neurology*. – 2012. - N 78 – p. 221–23;
89. http://www.medmerits.com/index.php/article/balo_concentric_sclerosis/2012;
90. Hussein A Algahtani, Bader Shirah, Ali Alassiri. Tumefactive Demyelinating Lesions: A Comprehensive Review./ Hussein A Algahtani, Bader Shirah, Ali Alassiri.// *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. - 2017. – N 14 – p.72-79;
91. Masdeu JC1, Quinto C, Olivera C, Tenner M. et al.. Open-ring imaging sign: highly specific for atypical brain demyelination./ Masdeu JC1, Quinto C, Olivera C, Tenner M. et al.// *Neurology*. – 2000. - N 54(7) – p. 1427-33;
92. Guillain B, Alajouanine T. La forme aigue de la sclerose en plaques./ Guillain B, Alajouanine T.// *Bul Acad Med*. – 1928. – N 99 – p.366-76;
93. Banerjee AK, Chopra JS, Kunar BR. Acute multiple sclerosis: report of a case with neuropathological and neurochemical studies./ Banerjee AK, Chopra JS, Kunar BR.// *Neurol India*. – 1977. - N 25 – p.233 -7;
94. Leary S, Miller D, Stevenson V, Brex P. et al.. Interferon B-1a in primary progressive MS: An exploratory, randomized, controlled trial./ Leary S, Miller D, Stevenson V, Brex P. et al.// *Neurology*. – 2003. – N 60(1) – p.44-51;
95. Montalban X, Sastre-Garriga J, Tintore M et al. A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta-1b on primary progressive and transitional multiple sclerosis./ Montalban X, Sastre-Garriga J, Tintore M et al.// *Multiple Sclerosis*. – 2009. – N 15(10) – p.1195-1205;
96. Wolinsky J, Narayana P, O'Connor P et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial./ Wolinsky J, Narayana P, O'Connor P et al.// *Annals of Neurology*. – 2007. – N 61(1) – p.14-24;
97. Lublin F, Miller D, Freedman M et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial./ Lublin F, Miller D, Freedman M et al.// *The Lancet*. – 2016. – N 387(10023) – p.:1075-1084;

98. Szczucinski A and Losy J. Chemokines and chemokine receptors in multiple sclerosis. Potential targets for new therapies./ Szczucinski A and Losy J// *Acta Neurol Scand.* – 2007. - N 115 – p. 137–146;
99. Hawker K, O'Connor P, Freedman M et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial./ Hawker K, O'Connor P, Freedman M et al.// *Annals of Neurology.* – 2009. – N 66(4) – p.460-471;
100. Susman E. News from theECTRIMS Annual Meeting./ Susman E.// *Neurology Today.* – 2015. – N 15(21) – p.10-11;
101. Brown JW, Coles AJ, Jones JL. First use of alemtuzumab in Balo's concentric sclerosis: a case report./ Brown JW, Coles AJ, Jones JL.// *Mult Scler.* – 2013. - N 19 – p. 1673–75;
102. Berghoff M, Schlamann MU, Maderwald S, et al. 7 Tesla MRI demonstrates vascular pathology in Balo's concentric sclerosis./ Berghoff M, Schlamann MU, Maderwald S, et al.// *Mult Scler.* – 2013. - N 19 – p. 120–22;
103. Akkad, D.A., et al.. Sex specifically associated promoter polymorphism in multiple sclerosis affects interleukin 4 expression levels./ Akkad, D.A., et al.// *Genes Immun.* - 2007. - N 8(8) - p. 703-6;
104. Fishman, D., et al., The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis./ Fishman, D., et al.// *J Clin Invest.* - 1998. – N 102(7) - p. 1369-76;
105. Liu, X.K., X. Lin, and S.L. Gaffen, Crucial role for nuclear factor of activated T cells in T cell receptor-mediated regulation of human interleukin-17./ Liu, X.K., X. Lin, and S.L.// *J Biol Chem.* - 2004. - N 279(50) - p. 52762-71;
106. Huang P, Dong L, Lu X et al. Genetic variants in antigen presentation-related genes influence susceptibility to hepatitis C virus and viral clearance: a case control study./ Huang P, Dong L, Lu X et al.// *BMC infectious diseases.* – 2014. - N14 – p.716;

107. Leikfoss IS, Mero IL, Dahle MK et al. Multiple sclerosis-associated singlenucleotide polymorphisms in CLEC16A correlate with reduced SOCS1 and DEXI expression in the thymus./ Leikfoss IS, Mero IL, Dahle MK et al.// Genes and immunity. – 2013. – N 14(1) – p.62-66;
108. Zuvich, R.L., et al.. Interrogating the complex role of chromosome 16p13.13 in multiple sclerosis susceptibility: independent genetic signals in the CIITA-CLEC16A-SOCS1 gene complex./ Zuvich, R.L., et al.// Hum Mol Genet. - 2011. - N 20(17) - p. 3517-24;
109. <http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/primer3/>;
110. http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats_web;
111. Kantarci, O.H., et al.. A population-based study of IL4 polymorphisms in multiple sclerosis./ Kantarci, O.H., et al.// J Neuroimmunol. - 2003. – N 137(1-2) - p. 134-9;
112. <https://www.broadinstitute.org/haploview/haploview>;
113. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C et al.. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis./ Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C et al.// Brain. – 2005. – N 128 -00 p. 2705–2712;
114. Fisher E., Lee J.C., Nakamura K., Rudick R.A.. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study./ Fisher E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA.// Ann Neurol. – 2008. - N 64 – p.255–265;
115. Johnston M. V.. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation./ Johnston M. V.// Dev Disabil Res Rev. – 2009. - N 15 (2) – p. 94–101;
116. Barkhof F et al. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials./ Barkhof F et al.// Nat Rev Neurol. – 2009. – N 5(5) – p.256-66;
117. Simon JH. Brain Atrophy in Multiple Sclerosis./ Simon JH// Mult Scler. – 2006. - N 12 (6) – p. 679-687;
118. Hardy T, Tobin W, Lucchinetti C. Exploring the overlap between multiple sclerosis, tumefactive demyelination and Baló's concentric sclerosis./ Hardy T, Tobin W, Lucchinetti C.// Multiple Sclerosis Journal. – 2016. – N 22(8) – p.986-992;

119. Montalban X. Primary progressive multiple sclerosis./ Montalban X.// Current Opinion in Neurology. – 2005. – N 18(3) – p.261-266;
120. Westerlind H., Fink K., Leszek S., Hillert J.. A significant decrease in diagnosis of primary progressive multiple sclerosis: A cohort study./ Westerlind H., Fink K., Leszek S., Hillert J.// Multiple Sclerosis. – 2016. – N 22 (8) – p.1071-9;
121. Dennis C, Gallagher R.. The Human Genome, Nature pal grave./ Fireword by J.D. Watson. Cambridge: Produced in association with Book Production Consultants, Printed and bound in Italy, 2001 - 140 p;
122. Patti F, Pozzilli C, Montanari E et al.. Effects of education level and employment status on HRQoL in early relapsing-remitting MS./ Patti F, Pozzilli C, Montanari E et al.// J Mult Scler. – 2007. – N 13(6) – p.783-91;
123. Rubin K., Glazer S.. The potential role of subclinical Bordetella Pertussis colonization in the etiology of multiple sclerosis./ Rubin K., Glazer S.// Immunobiology. – 2016. – N 221(4) – p.512-515;
124. Гусев Е.И.. Рассеянный склероз./ М.: Нефть и газ, 1997 – 463с;
125. Azar S.T., Yamout B.. Prolactin secretion is increased in patients with multiple sclerosis./ Azar S.T., Yamout B.// Endocr.Res. – 1999. – N 25 – p.207-214;
126. Kantarci O.H., Schaefer-Klein J.L., Hebrink D.D., Achenbach S.J. et al.. A population-based study of IL4 polymorphisms in multiple sclerosis./ Kantarci O.H., Schaefer-Klein J.L., Hebrink D.D., Achenbach S.J. et al.// J Neuroimmunol. - 2003. - N 137(1-2) - p. 134-9;
127. Suppiah V., Goris A., Alloza I. et al.. Polymorphisms in the interleukin-4 and IL-4 receptor genes and multiple sclerosis: a study in Spanish-Basque, Northern Irish and Belgian populations./ Suppiah V., Goris A., Alloza I. et al.// International journal of immunogenetics. – 2005. – N 32(6) – p.383-388;
128. Zhang Z., Wang L., Sun X., Lu L.. Association of IL4 and IL4R polymorphisms with multiple sclerosis susceptibility in Caucasian population: A meta-analysis./ Zhang Z., Wang L., Sun X., Lu L.// J Neurol Sci. - 2016. - N 363 - p. 107-13;
129. Arababadi M.K., Abousaidi H., Hassanshahi G. et. al.. Association of interleukin-4 polymorphisms with multiple sclerosis in southeastern Iranian patients./

- Arababadi M.K., Abousaidi H., Hassanshahi G. et al.// Ann Saudi Med. - 2012. - N 32(2) - p. 127-30;
130. Makarycheva O.Yu., Tsareva E.Yu., Sudomoina M.A., Kulakova O.G. et al.. Family Analysis of Linkage and Association of HLA-DRB1, CTLA4, TGFB1, IL4, CCR5, RANTES, MMP9 and TIMP1 Gene Polymorphisms with Multiple Sclerosis./ Makarycheva O.Yu., Tsareva E.Yu., Sudomoina M.A., Kulakova O.G. et al.// Acta Naturae. - 2011. - N 3(1) - p. 85-92;
131. Snapper C.M., Finkelman F.D., Paul W.E.. Differential regulation of IgG1 and IgE synthesis by interleukin 4./ Snapper C.M., Finkelman F.D., Paul W.E.// J Exp Med. - 1988. - N 167(1) - p. 183-96;
132. Mills C.D.. M1 and M2 Macrophages: Oracles of Health and Disease./ Mills C.D.//Crit Rev Immunol. - 2012. - N 32(6) - p. 463-88;
133. Sambrook J, Russel DW.. Molecular cloning: a laboratory manual./ In: Sambrook J., Russel DW., editors. 3rd ed. New York: Cold Spring Harbour Laboratory Press, 2001 - 44-47p;
134. Bashinskaya V., Kulakova O., Kiselev I. et al.. GWAS-identified multiple sclerosis risk loci involved in immune response: Validation in Russians./ Bashinskaya V., Kulakova O., Kiselev I. et al.// Journal of Neuroimmunology. – 2015. – N 282 – p.85-91;
135. Hafler D.A., Compston A., Sawcer S., Lander E.S. et al.. Risk Alleles for Multiple Sclerosis Identified by a Genomewide Study./ Hafler D.A., Compston A., Sawcer S., Lander E.S. et al.//New England Journal of Medicine. – 2007. – N 357(9) – p.851-862;
136. Mero I., Ban M., Lorentzen A. et al.. Exploring the CLEC16A gene reveals a MS-associated variant with correlation to the relative expression of CLEC16A isoforms in thymus./ Mero I., Ban M., Lorentzen A. et al.// Genes and Immunity. – 2010. – N 12(3) – p.191-198;
137. Nischwitz S., Cepok S., Kroner A. et al.. More CLEC16A gene variants associated with multiple sclerosis./ Nischwitz S., Cepok S., Kroner A. et al.// Acta Neurologica Scandinavica. – 2010. – N 123(6) – p.400-406;

138. <http://symatlas.gnf.org/SymAtlas>;
139. Van Luijn M., Kreft K., Jongsma M. et al.. Multiple sclerosis-associated CLEC16A controls HLA class II expression via late endosome biogenesis./ Van Luijn M., Kreft K., Jongsma M. et al.//Brain. – 2015. – N 138(6) – p.1531-1547;
140. Yu M., Huang C., Wu M., Wu J. et. al.. Association of TAP2 gene polymorphisms in Chinese patients with rheumatoid arthritis./ Yu M., Huang C., Wu M., Wu J. et. al.//Clinical Rheumatology. – 2004. – N 23(1) – p.35-39;
141. Xu P., Mo M., Huang W. et al.. Association Analysis of Proteasome Subunits and Transporter Associated with Antigen Processing on Chinese Patients with Parkinson's Disease./ Xu P., Mo M., Huang W. et al.// Chinese Medical Journal. – 2016. – N 129(9) – p.1053;
142. Huang P., Dong L., Lu X. et al.. Genetic variants in antigen presentation-related genes influence susceptibility to hepatitis C virus and viral clearance: a case control study./ Huang P., Dong L., Lu X. et al.//BMC Infectious Diseases. – 2014. - N14(1) – p. 716;
143. Bau L., Matas E., Romero-Pinel L.. Subclinical demyelinating lesions: Clinical and magnetic resonance imaging follow-up of 13 patients./ Bau L., Matas E., Romero-Pinel L.// J Neurol. – 2009. – N 256 – p.121;
144. Granberg T., Martola J., Kristoffersen-Wiberg M., Aspelin P. et al.. Radiologically isolated syndrome — incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review./ Granberg T., Martola J., Kristoffersen-Wiberg M., Aspelin P. et al.// Multiple Sclerosis Journal. – 2012. – N 19(3) – p.271-280.

Приложение 1

Эпидемиологическая анкета

1. Демографические характеристики.				
1	Дата заполнения анкеты (число и время)			
2	Ф.И.О.			
3	Дата рождения			
4	Адрес (подробно)			
5	• Телефон • Факс • e-mail			
6	Место вашего рождения			
	Место рождения ваших родителей: • Мать • Отец			
7	Место вашего жительства в возрасте до 15 лет			
8	Место вашего жительства после 15 лет			
9	Этническая принадлежность: • Национальность • Вероисповедание • цвет глаз • цвет волос (натуральный)	Вы	Мать	Отец
10	Пол	• Муж • Жен		
11	Семейное положение (женат/замужем)	• Да		

		нет		
12	Состав семьи: - Бабушка - Дедушка - Мать - Отец - Сестра - Брат	живет с вами		живет отдельно от вас
13	Дата рождения детей:	- до болезни - во время болезни		
14	Для женщин: - Количество беременностей - Количество абортов	До болезни	Во время болезни	
15	Годы рождения ваших родных сестер и братьев			
16	Возраст ваших родителей когда вы родились: - Мать - Отец			
17	Каким по счету ребенком в семье вы являетесь			
18	Образование и длительность учебы: - Начальная школа - Средняя школа - Среднее специальное - Высшее техническое - Высшее гуманитарное	Вы	Мать	Отец
19	Основная профессия: Вы			

	• Мать • Отец			
20	• Кем вы работали раньше и работаете сейчас фактически: • Общий стаж:			
21	Группа инвалидности (если есть, указать год установки)			
2. Клинико-эпидемиологические характеристики				
<i>А. Эпидемиологические характеристики.</i>				
1	Наличие длительного контакта с вредными веществами, материалами (а-работа, б-быт, указать длительность воздействия): • бензин и др, нефтепродукты • органические растворители • краски • ядохимикаты, удобрения • кислоты • щелочи • др. химреагенты(какие) • металлы (какие) • радиация • длительная работа с ЭВМ	до 15 лет	с 15 лет до заболевания	во время болезни
2	Были ли отравления вредными веществами (опишите жалобы)			
3	Получали ли надбавку за	Да	Нет	

	вредность на работе			
4	Наличие промышленных предприятий в районе проживания (5 км): • Не было • Нефтеперерабатывающие • Химические • ЖБИ • Пищевые • Металлургические • Электростанции • Ядерные станции • Другие предприятия	До 15 лет	С 15 лет до заболевания	В период болезни
5	Чем болели члены вашей семьи: • Гипертоническая болезнь • Стенокардия, инфаркты • Сахарный диабет • Злокачественные опухоли • Аллергические реакции • Язва желудка/12пк. • Бронхиальная астма • Хронические заболевания легких • Инсульт • Мигрень • Миастения	Мать и ее родственники	Отец и его родственники	

	• Рассеянный склероз • Эпилепсия • Нервно-мышечные заболевания • Болезнь паркинсона • Остеохондроз • Психические заболевания • Болезни обмена веществ • Болезни щитовидной железы • Ревматоидный артрит • Системная красная волчанка • Хронические болезни почек • Хронические болезни печени • Хронические болезни кишечника • Болезни крови • Другие болезни (какие)				
6	Чем болели вы: • Корь • Краснуха • Ветрянка • «свинка» • Коклюш • Скарлатина • Дифтерия • Герпес • Инф.мононуклеоз	До 7 лет	С 7 до 15 лет	С 15 лет до заболевания	В период болезни

	• Энцефалит • Менингит • Тонзиллит (ангины) • Отит • Синуситы • Туберкулез • Ревматизм • Пиелонефрит • Цистит • Тяжелая пневмония • Кишечные инфекции • Инфекции глаз • Абсцессы (гнойники) • Остеомиелит • Гепатит • Гинекологические заболевания • Другие инфекции • Отморожения • Электротравмы • Инсоляции • Другие травмы				
7	Были ли операции:	До 7 лет	С 7 до 15 лет	С 15 лет до	В период

	• Тонзилэктомия • Аппендэктомия • Другие операции • Был ли наркоз • Не было операций			заболевания	болезни
8	Травмы головы: • Не было • Была потеря сознания: • До 5 минут • Более 5 минут • Тяжелая травма	До 7 лет	С 7 до 15 лет	С 15 лет до заболевания	В период болезни
9	Другие травмы: • Не было • Травма спины • Без перелома • Перелом позвоночника • Ожоги • Отморожения • Электротравмы • Инсоляции • Другие травмы	До 7 лет	С 7 до 15 лет	С 15 лет до заболевания	В период болезни
10	Аллергические реакции: • Не было • Пищевые	До 7 лет	С 7 до 15 лет	С 15 лет до заболевания	В период болезни

	• Лекарственные • Риниты • Стоматиты • Сыпь • Отеки • Анафилактически й шок • Другие реакции				
11	Тяжелый кариес зубов: • Не было • Был, но вылечили • Есть и сейчас	До 7 лет	С 7 до 15 лет	С 15 лет до заболевания	В период болезни
12	Вакцинации:	Не было	Все по графику	Были ли мед отводы (причины)	
13	Контакт с животными: • Не было • Собаки • Кошки • Собаки и кошки • Птицы • с\х животные • были ли укусы животными (кем)	До 7 лет	С 7 до 15 лет	С 15 лет до заболевания	В период болезни

14	Курение • Не курил/курила никогда • Курю до пачки в день • Курю более пачки в день • Курил, но бросил Какой сорт предпочитаете	До 15 лет	С 15 лет до заболевания	В период заболевания
15	Алкоголь: • Никогда • Очень редко • По праздникам • Еженедельно • Ежедневно Предпочитаете: • Вино • Пиво • крепкое	До 15 лет	С 15 лет до заболевания	В период заболевания
16	Наличие острой стрессовой ситуации: • Не было • Была в семье • Была на работе	До 15 лет	С 15 лет до заболевания	В период заболевания
17	Питание: А) в рационе семьи	До 15 лет	С 15 лет до заболевания	В период заболевания

преобладало: • Мясо • Раст.пища • Смешанное питание • Рыба • Молочные продукты • Домашнее мясо Б) приготовление пищи чаще на: • Растительном масле • Животном жире В) употребление копчений: • Очень редко • По праздникам • Еженедельно • Ежедневно Г) употребление молока и молочных продуктов: • Очень редко • По праздникам • Еженедельно • Ежедневно Д) употребление яиц:			
---	--	--	--

	• Очень редко • По праздникам • Ежедневно • Ежедневно Е) кофе, какао, шоколад: • Очень редко • По праздникам • Ежедневно • Ежедневно			
18	Источник питьевой воды: • Водопровод • Колодец • Скважина • Другие • Употребление некипяченой воды	До 15 лет	С 15 лет до заболевания	В период заболевания
19	Частое и длительное употребление медикаментов. Если да, то какие			
20	Посещали ли детский сад	да	нет	
21	Отдыхали ли в пионерском лагере	да	нет	
22	Служили ли в рядах СА	да	нет	
Номер анкеты:				
Дата:				
Время заполнения анкеты с _____ до _____				
Б. Клинические характеристики				
Диагноз:				

Номер анкеты:	
Дата:	
1	Дата начала заболевания:
2	Первые проявления заболевания: • Оптический неврит • Двигательные нарушения • Нарушения чувствительности • Головокружение и нарушение координации • Другие • Полисимптомное начало
3	Дата второго обострения (если было)
4	Длительность первой ремиссии
5	Длительность второй ремиссии
6	Сколько обострений было за весь период болезни
7	Среднегодовая частота обострений за весь период болезни
8	Сколько обострений было за последний год
9	Время от начала заболевания до наступления (если есть): • EDSS=3,0 • EDSS=6,0 • Вторичного прогрессирования
10	Проводилась ли МРТ (если да, то где и когда и сколько выявлено очагов)
11	Клиническая картина на момент исследования: • Оценка по шкале EDSS • Оценка по всем шкалам FS
Данная анкета составлена на основе английского варианта, опубликованного в специальном выпуске журнала Neurology в 1997 году: The epidemiologic study of exogenous factors in the etiology of multiple sclerosis. Riise T, Wolfson C (eds.) , Neurology 1997, 49, 2 (Suppl.2) Статьи Boiko AN. Guidelines for questionnaires to be used in case-control studies of MS: p.75 и Boiko AN. Guidelines for a clinical database for case-control studies in multiple sclerosis research: p.81	

Приложение 2

Шкала оценки функциональных систем для инвалидизации при рассеянном склерозе

1.пирамидная система	0=норма 1=признаки патологии без двигательных нарушений 2=минимальные двигательные нарушения 3=от легкого до умеренного парапареза или гемипареза (явная слабость, но большинство движений могут выполняться непродолжительное время, слабость представляет для больного проблему); выраженный монопарез (движения практически полностью отсутствуют) 4=выраженный парапарез или гемипарез (движения затруднены), умеренный тетрапарез (двигательные возможности ограничены, движения могут выполняться непродолжительное время) или моноплегия 5=парапелегия, гемиплегия или выраженный тетрапарез 6=тетраплегия
2. мозжечок	0=норма 1=патологические симптомы без координаторных нарушений 2=легкая атаксия (явный тремор или неловкость движений, легкие нарушения координации) 3=умеренно выраженная туловищная атаксия или атаксия в конечностях (тремор или неловкость движений нарушают все виды движений) 4=тяжелая атаксия во всех конечностях (большинство

	двигательных функций трудновыполнимы) 5=невозможность выполнения координированных движений в связи с атаксией
3.стволовые функции	0=норма 1=только патологические симптомы 2=умеренно выраженный нистагм или другие легкие нарушения 3=грубый нистагм, выраженная слабость наружных глазодвигательных мышц или умеренное нарушение функций других черепных нервов 4=выраженная дизартрия или какое-либо другое нарушение функций 5=невозможность глотать или говорить
4.чувствительность	0=норма 1=снижение вибрационной чувствительности или двухмерно-пространственного чувства в одной или двух конечностях 2=легкое снижение тактильной, или болевой, или глубокой чувствительности и/или умеренное снижение вибрационной чувствительности в одной или двух конечностях; или снижение вибрационной чувствительности (двухмерно-пространственного чувства) в трех или четырех конечностях 3=умеренное снижение тактильной, или болевой, или глубокой чувствительности и/или существенное снижение вибрационной чувствительности в одной или двух конечностях; или легкое снижение тактильной или болевой чувствительности и/или умеренное снижение во всех пробах на глубокую чувствительность в трех или четырех

	конечностях 4=выраженное снижение тактильной или болевой чувствительности или потеря проприоцептивной чувствительности, изолированные или в сочетании друг с другом в одной или двух конечностях; либо умеренное снижение тактильное или болевой чувствительности и/или грубое снижение проприоцептивной чувствительности более чем в двух конечностях 5=выпадение всех видов чувствительности в одной или двух конечностях; или умеренное снижение тактильной или болевой и/или потеря проприоцептивной чувствительности почти на всей поверхности туловища 6=выпадение всех видов чувствительности на туловище и конечностях
5.функция тазовых органов	0=норма 1=легкая задержка мочеиспускания или императивные позывы 2=умеренно выраженная задержка, или императивные позывы на мочеиспускание или дефекацию, или редко возникающее недержание мочи (периодическая самокатетеризация, сдавление руками мочевого пузыря для его опорожнения или эвакуация кала при помощи пальцев) 3=частое недержание мочи 4=требуется практически постоянная катетеризация (и постоянные вспомогательные меры для эвакуации стула) 5=утрата функции мочевого пузыря 6=утрата тазовых функций
6.функция зрения	0=норма 1=скотома с остротой зрения (корректируемой) выше 0,6

	2=скотома на стороне худшей остроты зрения, с максимальной остротой зрения (корректируемой) от 0,6 до 0,35 3=большая скотома на стороне худшего зрения либо умеренное ограничение полей зрения, с максимальной остротой зрения (корректируемой) от 0,35 до 0,15-0,2 4=на стороне хуже видящего глаза выраженное ограничение полей зрения с максимальной остротой зрения (корректируемой) от 0,2 до 0,1; 3-я степень плюс максимальная острота зрения у лучше видящего глаза 0,35 и ниже 5=максимальная острота зрения у хуже видящего глаза (корректируемая) менее 0,1; 4-я степень плюс максимальная острота у лучше видящего глаза 0,35 и ниже 6=5-я степень плюс максимальная острота зрения у лучше видящего глаза 0,35 и менее
7. церебральные функции	0=норма 1=только нарушение настроения (не влияющие на балл по шкале EDSS) 2=легкое снижение интеллекта 3=умеренное снижение интеллекта 4=выраженное снижение интеллекта 5=деменция, либо некомпетентность больного
8. другие функции (какие-либо другие неврологические симптомы, связанные с РС)	0=нет 1=легкие (выявляемые только при специальных пробах) 2=умеренные (легкое нарушение функции) 3=выраженные

а)спастичность б)другие	0=нет 1=укажите какие-либо другие симптомы, связанные с РС
----------------------------	---

Приложение 3

Шкале Куртцке для оценки Рассеянного склероза: Расширенная шкала нарушений жизнедеятельности (EDSS)

0.0 – нормальный неврологический статус

1.0 - признаков инвалидизации нет. Выявляются минимальные признаки нарушений (1 степени) в одной функциональной системе.

1.5 – признаков инвалидизации нет. Выявляются минимальные признаки нарушений (1 степени) в более чем одной функциональной системы.

2.0 – легкие признаки инвалидизации (2 степень) в одной функциональной системе.

2.5 – легкие признаки инвалидизации (2 степени) в двух функциональной системах.

3.0 – умеренные признаки инвалидизации (3 степени) в одной функциональной системе или легкие признаки инвалидизации (2 степени) в трех или четырех функциональных системах. Пациент передвигается самостоятельно, без ограничений.

3.5 – Умеренные признаки инвалидизации (3 степени) в одной функциональной системе и в одной-двух функциональных системах легкие признаки инвалидизации (2 степень) или в двух функциональных системах 3 степени или в пяти функциональных системах 2 степени. Пациент самостоятельно передвигается без ограничений.

4.0 – Относительно выраженные признаки инвалидизации (4 степени) в одной функциональной системе или сочетание меньших степеней инвалидизации, но превышающее значение предыдущих баллов. Пациент самостоятельно передвигается, посторонней помощи не требуется, самообслуживание сохранено, проводит в повседневной активности около 12 часов в день. Может пройти без посторонней помощи или отдыха около 500 метров.

4.5 –Относительно выраженные признаки инвалидизации (4 степень) в одной функциональной системе или сочетание меньших степеней инвалидизации, но превышающие значения предыдущих баллов. Пациент способен самостоятельно передвигаться, без посторонней помощи, повседневная активность не нарушена. Может ходить в течение всего дня. Возможна необходимость в небольшой помощи. Может пройти без посторонней помощи или остановки около 300 метров.

5.0 –Выраженное нарушение в одной функциональной системе (5 степень) или сочетание меньших степеней инвалидизации, превышающее значения для 4.0 баллов. Пациент может пройти без посторонней помощи или остановки около 200 метров, повседневная активность нарушена.

5.5 – Выраженный неврологический дефицит в одной функциональной системе (5 степень) или сочетание меньших степеней, но превышающих степени, оговоренные в пункте 4.0. Пациент может пройти без посторонней помощи или остановки около 100 метров, повседневная активность ограничена.

6.0 – Пациент ходит с периодической/односторонней постоянной поддержкой около 100 метров с отдыхом или без, 3 степень нарушений более чем в двух функциональных систем.

6.5 – Пациент ходит с постоянной двухсторонней поддержкой около 20 метров без отдыха, 3 степень нарушений более чем в двух функциональных систем.

7.0 – пациент не может пройти даже 5 метров без посторонней помощи, «прикован» к инвалидной коляске, в которой передвигается самостоятельно, посторонняя помощь не требуется, повседневная активность в инвалидной коляске 12ч в день, 4 степень неврологического дефицита более чем в одной функциональной системе, очень редко 5 степень только в пирамидной системе.

7.5 – пациент может пройти всего несколько шагов, передвигается только в инвалидной коляске, требуется помощь в передвижении, не может

находиться в инвалидной коляске в течение всего дня, 4 степень неврологического дефицита более чем в одной функциональной системе.

8.0 – пациент «прикован» к кровати/стулу или передвигаться в инвалидной коляске, может находиться вне постели большую часть дня, основные функции самообслуживания сохранены, активно пользуется руками, 4 степень неврологического дефицита в нескольких функциональных системах.

8.5 – Пациент «прикован» к постели большую часть дня, в некоторой степени может пользоваться руками, самообслуживание частичное, 4 степень неврологического дефицита в нескольких функциональных системах.

9.0 – пациент нуждается в постоянной посторонней помощи, «прикованный» к постели больной, может вступать в контакт и есть, 4 степень неврологического дефицита в большинстве функциональных систем.

9.5 – пациент постоянно нуждается в посторонней помощи, «прикован» к постели, не может полноценно вступать в контакт или есть/глотать, 4 степень неврологического дефицита практически во всех функциональных системах .

10.0 – смерть от РС.

Приложение 4

Клинический случай

Представленный клинический случай опубликован в статье: Попова Е.В., Брюхов В.В., Бойко А.Н., Кротенкова М.В. Радиологически изолированный синдром – возможная доклиническая стадия первично-прогрессирующего рассеянного склероза/Попова Е.В., Брюхов В.В., Бойко А.Н., Кротенкова М.В.//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2018. – N 8(2) –С. 35-39.

Пациентка М., 1966 года рождения. Летом 2008 года на фоне полного здоровья, при отсутствии каких-либо жалоб и без наличия анамнестических указаний на наличие заболеваний проходила обследование в рамках диспансеризации, в ходе которой была проведена МРТ головного мозга без контрастирования (по личной инициативе пациентки). В субкортикальном и перивентрикулярном белом веществе обоих полушарий большого мозга выявлены множественные очаги демиелинизации. Контрастное вещество не вводилось (рисунок 4.1). Выявленные изменения были расценены как проявления дисциркуляторной энцефалопатии и рекомендаций по клинικο-МРТ наблюдению даны не были.

Осенью 2010 года пациентка отметила появление чувства дискомфорта в спине с постепенным присоединением онемения в области спины. Проводилась терапия по месту жительства с диагнозом дорсопатия с незначительным положительным эффектом в виде купирования дискомфорта, однако онемение сохранилось. В марте 2014 года отметила легкое онемение пальцев ног, которое в течение 3-х месяцев медленно распространилось на голени и бедра. Лечение проводилось по месту жительства с диагнозом дорсопатия – без эффекта. С октября 2014 года стала

отмечать кратковременные эпизоды прихрамывания на левую ногу на фоне физической нагрузки, с мая 2015 года прихрамывание на левую ногу имело уже постоянный характер, и с июня 2015 года пациентка стала ходить с постоянной односторонней поддержкой. В марте 2016 года отметила появление эпизодов недержания мочи. В апреле 2016 года обратилась к неврологу по месту жительства с жалобами на нарушение мочеиспускание, нарушение ходьбы, онемение в ногах. 03 мая 2016 года пациентка направлена на МРТ головного мозга. В субкортикальном и глубоком белом веществе обоих полушарий большого мозга, перивентрикулярно, мозолистом теле выявлены множественные очаги демиелинизации, которые на рисунке 4.2 обозначены стрелками. После введения контрастного вещества патологического накопления последнего получено не было. По сравнению с МРТ головного мозга от 2008 года (за период 8 лет) была отмечена отрицательная динамика в виде появления новых очагов в обоих полушариях большого мозга, в мозолистом теле. Интрамедуллярно, в задних отделах спинного мозга на уровне зуба С2 позвонка, в передних отделах спинного мозга на уровне тел С3-С7 позвонков выявлены множественные очаги демиелинизации. После введения контрастного вещества патологического накопления последнего также получено не было (рисунок 4.3).

В связи с выявленными изменениями по данным МРТ пациентка была направлена в межкружное отделение РС ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ», где с целью дообследования, с учетом объема поражения спинного мозга, проводилось иммунологическое исследование крови на аквапарин-4 – отрицательный результат. Также была проведена люмбальная пункция - выявлен интратекальный синтез олигоклональных иммуноглобулинов IgG (тип синтеза 2). На момент обращения в неврологическом статусе отмечалось: межъядерная офтальмоплегия, легкий левосторонний прозопарез, повышенные сухожильные рефлексy с конечностей с акцентом справа, симптом Бабинского с 2-х сторон, нижний левосторонний монопарез до 4-х баллов, гипестезия ног и в области спины, легкая атаксия при

выполнении пяточно-коленной пробы с акцентом слева и нарушение функции тазовых органов в виде недержании мочи. Пациентка постоянно ходила с односторонней поддержкой. На основании анамнестических сведений, данных неврологического осмотра и дополнительных методов исследования был установлен диагноз первично-прогрессирующий рассеянный склероз с EDSS= 5,5 баллов с дебютом в 2010 году, который трансформировался из РИС (согласно данным анамнеза РИС с 2008 года).

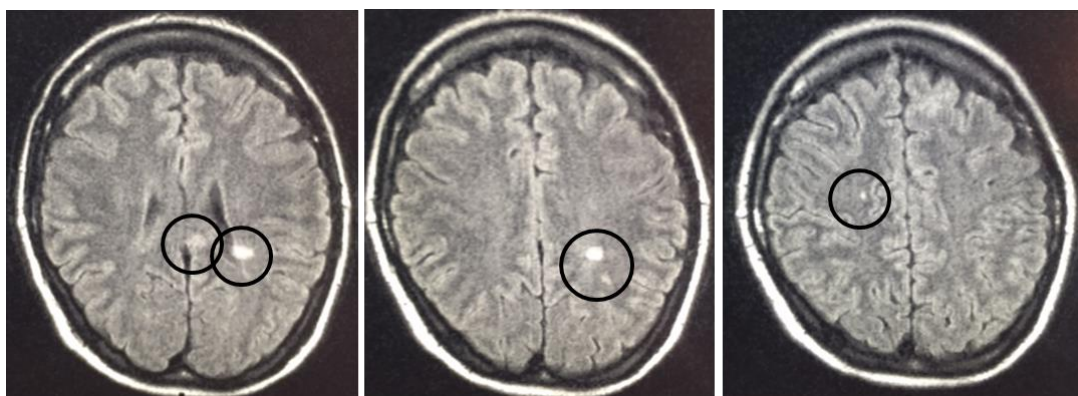


Рисунок 4.1 - МРТ головного мозга от 25.07.08 в режиме T2FLAIR

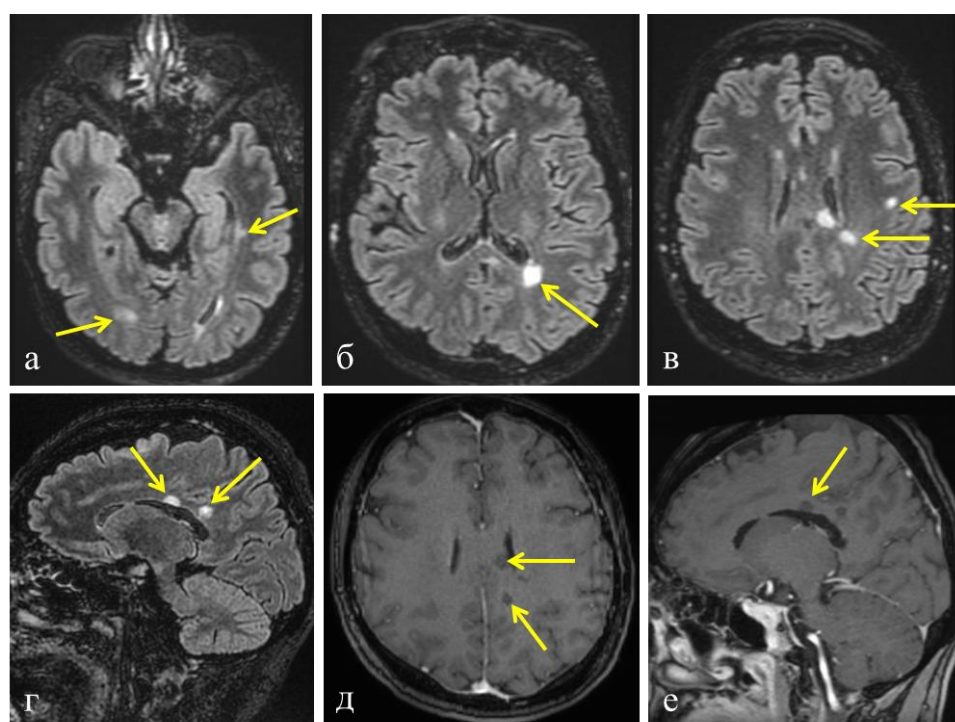


Рисунок 4.2 - МРТ головного мозга от 03.05.16 в режимах T2FLAIR (а-г), T1 после введения контрастного вещества (д,е)

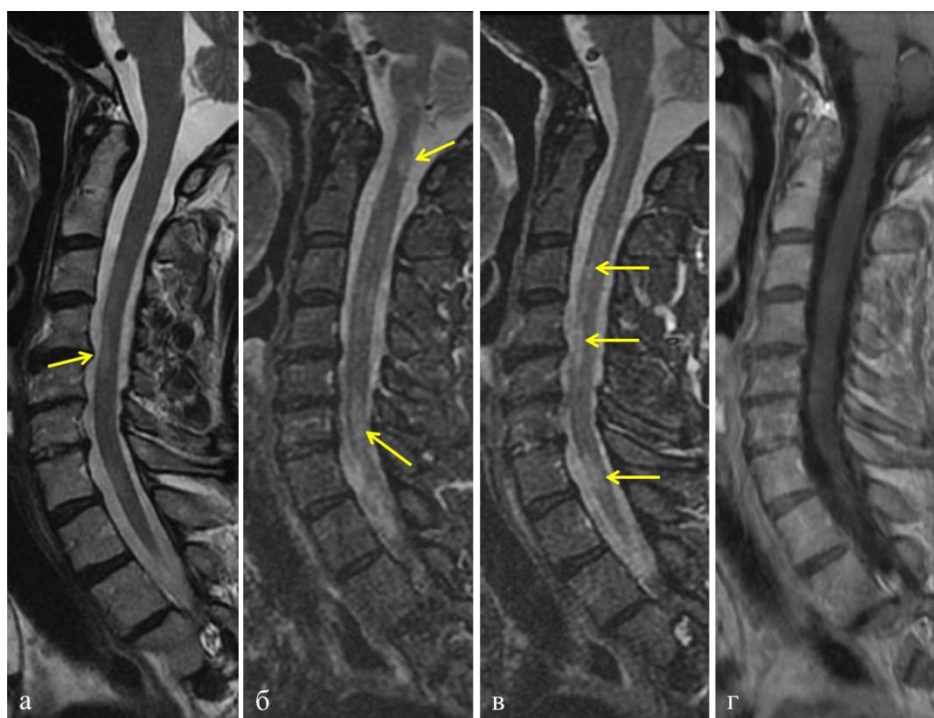


Рисунок 4.3 - МРТ шейного и верхнегрудного (до Th4) отделов спинного мозга от 03.05.16 в режимах T2 (а), T2STIR (б,в), T1 после введения контрастного вещества (г)