

© З.А. Гончарова, Ю.Ю. Погребнова, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-2-80-87

ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ, ПРЕДИКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ

З.А. Гончарова, Ю.Ю. Погребнова

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: описать клинико-эпидемиологические особенности идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний и определить факторы, влияющие на их течение. **Материал и методы:** в исследование включено 803 пациента с идиопатическими воспалительными демиелинизирующими заболеваниями, использовались анкеты пациентов и шкалы, лабораторные и инструментальные методы исследования. Статистическая обработка полученных результатов была проведена с использованием точечного бисериального коэффициента и программ анализа больших массивов данных и машинного обучения. **Результаты:** проанализированы распространённость и структура идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний в анализируемой популяции, отражены сложности дифференциальной диагностики редких форм демиелинизации и необходимость создания унифицированного варианта их классификации. Показана эффективность ликворологического обследования в диагностике рассеянного склероза на ранних этапах заболевания. Установлено, что на вероятность развития высокоактивного рассеянного склероза влияют коморбидные воспалительные, аллергические и аутоиммунные заболевания, хирургические вмешательства, особенности питания, детские инфекции, беременность в анамнезе. **Выводы:** с учётом сложности дифференциальной диагностики идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний и возможность назначения патогенетической терапии при ряде нозологических форм, необходимо создание их объединённой классификации и ведение общего регистра.

Ключевые слова: идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания, рассеянный склероз.

Для цитирования: Гончарова З.А., Погребнова Ю.Ю. Идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания: оптимизация ранней диагностики, предикторы течения. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(2):80-87. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-80-87

Контактное лицо: Юлия Юрьевна Погребнова, 3ay40n0k@mail.ru

IDIOPATHIC INFLAMMATORY DEMYELINING DISEASES: OPTIMIZATION OF EARLY DIAGNOSIS, PREDICTORS OF THE COURSE

Z.A. Goncharova, Y.Y. Pogrebnova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to describe the clinical and epidemiological features of idiopathic inflammatory demyelinating diseases and to determine the factors influencing their course. **Materials and methods:** the study included 803 patients with idiopathic inflammatory demyelinating diseases using patient questionnaires and scales, laboratory and instrumental research methods. Statistical processing of the results was carried out using a point biserial coefficient and programs for analyzing large data arrays and machine learning. **Results:** a dynamic increase in the prevalence of some forms of idiopathic inflammatory demyelinating diseases was revealed, the difficulties of differential diagnosis of rare forms of demyelination and the need to create a unified version of their classification are reflected. In the studied population, the effectiveness of liquorological examination in the diagnosis of multiple sclerosis in the early stages of the disease was shown. It has been shown that the likelihood of developing highly active multiple sclerosis is influenced by both a genetic factor and concomitant inflammatory, allergic and autoimmune diseases, surgical interventions, dietary habits, childhood infections, and a history of pregnancy. **Conclusions:** given the complexity of the differential diagnosis of idiopathic inflammatory demyelinating diseases and the appointment of modifying therapy in multiple sclerosis in the early stages, it is necessary to create a combined classification and maintain a common register.

Key words: idiopathic inflammatory demyelinating diseases, multiple sclerosis

For citation: Goncharova Z.A., Pogrebnova Y.Y. Idiopathic inflammatory demyelinating diseases: optimization of early diagnosis, predictors of the course. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2021;2(2):80-87. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-80-87

Corresponding author: Yuliya Y. Pogrebnova, 3ay40n0k@mail.ru

Введение

Идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания (ИВДЗ) центральной нервной системы (ЦНС) — большая и неоднородная группа заболеваний, объединённая в первую очередь особенностями патоморфологии процесса в виде диффузного распада миелиновых оболочек вследствие развертывания каскада иммунопатологических процессов без однозначно установленной этиологической причины у генетически предрасположенных лиц. В то же время демиелинизация развивается как универсальная реакция нервной ткани на повреждающий агент (воспалительного, аллергического, дисметаболического, ишемического, токсического и другого характера) и наблюдается при различных патологических состояниях, что значительно затрудняет диагностику [1,2,3,4,5,6,7].

Рассеянный склероз (РС) является наиболее распространенной формой ИВДЗ и является одной из самых распространенных причин инвалидизации пациентов молодого возраста. Многочисленные исследования показывают всё больше доказательств лучшего прогноза РС при назначении лекарственных препаратов, модифицирующих течение заболевания, однако эта же терапия может быть не просто неэффективна, но даже опасна при некоторых других ИВДЗ [8,9,10,11,12,13]. На сегодняшний день не определено место атипичных форм демиелинизации (псевдотуморозный РС, болезнь Марбурга) [14,15]. Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), второе по частоте встречаемости демиелинизирующее заболевание, традиционно относящееся к группе нейроинфекций, при отсутствии известного патологического агента также можно отнести к ИВДЗ [16,17]. На сегодняшний день в Международной Классификации Болезней (МКБ-10) некоторые из ИВДЗ (концентрический склероз Балло, диффузный склероз Шильдера) представлены как отдельные нозологические формы. Максимальные диагностические сложности возникают при необходимости дифференцировать ИВДЗ не только между собой, но и с хроническими нейроинфекциями, церебральными васкулопатиями и васкулитами, воспалительными и генетическими заболеваниями ЦНС [18].

С целью улучшения ранней диагностики, наряду с клиническими и радиологическими критериями заболевания, которые не являются патогномоничными, всё большее внимание уделяется поиску биологических маркеров, и с этой точки зрения, безусловно, наибольшего внимания заслуживает определение специфических олигоклональных иммуноглобулинов в

ликворе, что нашло отражение в диагностических критериях McDonald последнего пересмотра (2017г.) [19]. Данная методика позволяет подтвердить диссеминацию во времени и значительно сократить интервал «дебют-диагноз» у пациентов с РС, а также с вероятностью до 95% подтвердить заболевание, что может облегчить дифференциальную диагностику ИВДЗ на ранних этапах [20].

Эпидемиологические исследования РС, как основного представителя группы ИВДЗ, выявили рост превалентности и морбидности [21,22,23], что говорит о необходимости продолжения проспективного наблюдения. Многочисленные исследования были посвящены анализу предикторов риска развития РС (неблагоприятные экологические факторы, хронический тонзиллит, травма головы и позвоночника, рассеянный склероз у матери, преобладание в диете животного жира и ряд других). С учётом современных тенденций, в том числе увеличения риска агрессивного течения РС, интерес представляет определение вероятных предикторов высокоактивного течения РС (ВАРС).

Клинико-эпидемиологический анализ и создание объединенного регистра ИВДЗ в Ростовской области проводятся впервые.

Цель исследования — описать клинико-эпидемиологические особенности идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний и определить факторы, влияющие на их течение.

Материал и методы

Исследование проводилось с использованием баз данных больных неврологического центра клиники РостГМУ, городского центра РС г. Ростова-на-Дону с 2013 – 2018 гг. и включило всех пациентов, проживающих в г. Ростове-на-Дону в данный период, с диагнозом ИВДЗ (803 человека, из них с РС, по критериям McDonald (2010, 2017 гг.), — 710 пациентов [19]). Ретроспективное сравнение показателей проводилось с данными эпидемиологических показателей РС, выявленных в рамках Объединённого российского исследования эпидемиологии РС. Тяжесть состояния пациентов оценивалась в соответствии с международными шкалами FS (от англ. Functional Systems — функциональная система, Kurtzke J.F., 1983) [24] и Расширенной Шкалой Инвалидизации (Expanded Disability Status Scale (EDSS)). Проводился анализ возраста и симптомов дебюта заболевания, соответствия МРТ картины критериям РС McDonald 2010 г. [25].

Определение олигоклонального иммуноглобулина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ)

и сыворотке крови проводилось в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ и лаборатории ООО «ИНВИТРО».

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ «Excel», Statistics 13.0. Статистически обрабатываемые результаты исследований представлялись в виде среднего арифметического с доверительным интервалом, отражающим ошибку среднего арифметического, $M \pm m$. Статистически достоверными различия считались при $p < 0,05$. Анализ связи возможных факторов риска агрессивного течения РС проводился путём корреляционного анализа при помощи точечного бисериального коэффициента и систем машинного обучения.

Результаты

Распространённость ИВДЗ в популяции г. Ростова-на-Дону на контрольный день 01.01.2019 г. составила 71,0 на 100 тыс населения. Самым распространённым из группы ИВДЗ является РС (превалентность 62,6 на 100 тыс населения). Крайне редко была зарегистрирована его псевдотуморозная форма (1,8 на 1 млн нас.). Превалентность клинически изолированного синдрома (КИС) составила 4,6 на 100 тыс населения, радиологически изолированного синдрома (РИС) — 1,7 на 100 тыс населения. Остальные (за исключением РС) заболевания, входящие в данную группу, можно отнести к орфанным: заболевания спектра оптиконеуромиелита (ЗСОНМ) — 5,4 на 1 млн населения, в том числе оптикомиелит (ОМ) — 0,3 на 1 млн населения, ОРЭМ — 1,5 на 100 000 населения, заболевания с индуцированными формами демиелинизации — 1,8 на 1 млн населения (в том числе с постлучевой — 0,9 на 1 млн нас., с левамизол индуцированной — 0,9 на 1 млн нас.). Структура ИВДЗ в популяции г. Ростова-на-Дону представлена следующими заболеваниями: РС — 88,1% от общего числа ИВДЗ, КИС — 6,5%, РИС — 2,4%, ЗСОНМ — 0,7%, ОРЭМ — 2,1%, индуцированные демиелинизации — 0,25%. При всех нозологических формах ИВДЗ преобладают женщины.

С 01.01.2016 г. по 01.01.2019 г. выявлено 77 новых случаев клинически достоверного РС. За период с 2013 по 2018 гг. отмечается достоверный рост распространённости рассеянного склероза в абсолютных значениях. В среднем первичная диагностика РС составляет 22 человека в год. За период наблюдения интервал дебют-диагноз составил $3,8 \pm 0,5$ года ($3,1 \pm 0,7$ года у мужчин, $4,0 \pm 0,7$ года у женщин). Смерт-

ность от РС в Ростове-на-Дону в 2017 г. составила 0,6:100 000 (7 человек), в 2018 г. — 0,4 на 100 тыс.000 (5 человек). По данным Облстатуправления, в 2000 г. смертность составляла 0,5:100 000, что достоверно выше показателя 2018 г. ($OR = 0,88$, ДИ 0,015 – 50,58, $p < 0,05$). Максимальная распространённость РС выявлена в подгруппе 40 – 49 лет (129,9: 100 000), минимальная — до 20 лет (3,7:100 000), при этом казахественности у 10,6 % пациентов первые симптомы заболевания появились в возрасте до 18 лет. Выявлено закономерное преобладание РС в женской популяции: превалентность у женщин составила 72,8: 100 000, у мужчин — 52,6: 100 000. Соотношение М:Ж в абсолютных значениях составило 1:2,2 (68,4% женщин).

По типам течения пациенты с РС распределились следующим образом: у 87,4% пациентов (619 человек) выявлен рецидивирующе-ремиттирующий РС (РРРС), у 3,4% пациентов (24 человека) — первично-прогрессирующий РС (ППРС). Вторично-прогрессирующее течение (ВПРС) выявлено у 9,1% (65 пациентов), в том числе ВПРС с обострениями — у 32,3% (21 пациент из 65), что крайне важно с учётом возможности использования ряда препаратов в данной подгруппе. Средний возраст дебюта у пациентов с РРРС составил $29,6 \pm 0,8$, у пациентов с ППРС — $38,4 \pm 4,1$ года ($p < 0,05$). Высокоактивный РС (ВАРС) был выявлен у 30 пациентов, что составило 4,2% от общего числа больных. Возраст дебюта в этой группе составил $25,9 \pm 4,3$ года ($p < 0,05$), длительность первой ремиссии — $3,0 \pm 1,5$ года ($p < 0,05$).

Мягкое течение РС выявлено у 56 человек (7,9% от общего числа пациентов с РС). Средний возраст дебюта — $25,4 \pm 1,6$ года ($p < 0,05$), что также меньше среднего возраста дебюта у пациентов с РРРС, при этом достоверно значимых различий со средним возрастом дебюта у пациентов с ВАРС не получено. Продолжительность первой ремиссии составляла $6,6 \pm 1,8$ года ($p < 0,05$), что практически в два раза превышает длительность первой ремиссии у всех пациентов с РРРС и более чем в 2 раза превышает длительность первой ремиссии у пациентов с ВАРС.

В клинической картине дебюта закономерно для данного заболевания преобладала полисимптоматика (33,6%). При ВАРС полисимптомный дебют наблюдался у 46,2%, а ППРС в 95,8% случаев дебютировал с полисимптомной клинической картины. Дебют зрительных нарушений при РРРС наблюдался в 22,8% случаев, при ВАРС — в 15,38%, а при ППРС зрительных нарушений в дебюте заболевания не наблюдалось.

При анализе влияния различных факторов на скорость прогрессирования (СП) РС была

выявлена слабая достоверная связь для сопутствующих воспалительных заболеваний (коэффициент корреляции 0,13), аутоиммунных и аллергических заболеваний (коэффициент корреляции 0,15). Максимальная корреляционная связь обнаружена с детскими инфекциями в анамнезе (коэффициент корреляции 0,2). С другими анализируемыми сопутствующими заболеваниями, вредными привычками, оперативными вмешательствами, травмами, в том числе головного мозга, достоверной связи не выявлено (коэффициент корреляции менее 0,11, $p < 0,05$). Наличие беременностей и родов в женской популяции (227 человек) с РС на СП достоверно не влияло (коэффициент корреляции менее 0,14, $p < 0,05$).

С учётом опосредованного влияния длительности первой ремиссии на СП также проанализировано влияние на неё ряда анамнестических факторов. Слабая достоверная связь была обнаружена только с хирургическими вмешательствами в анамнезе, в том числе с аппендэктомией (коэффициент корреляции менее 0,18, $p < 0,05$). На СП также влияли деторождение (коэффициент корреляции 0,15, $p < 0,05$) и прерывание беременности (коэффициент корреляции 0,24, $p < 0,05$) в анамнезе (до дебюта заболевания).

Для анализа скрытого влияния факторов риска на СП был использован проект машинного обучения BigML, с помощью которого был проведен многовариантный анализ группы пациентов с достоверно подтвержденным агрессивным течением РС. Анализ искусственного интеллекта предположил важность роли аппендэктомии как предиктора тяжёлого течения РС среди экзогенных факторов с коэффициентом корреляции 0,014. Дальнейший анализ малой выборки пациентов с агрессивным течением РС при помощи коэффициента Спирмана показал наличие достоверной связи аппендэктомии с агрессивным типом течения РС (коэффициент корреляции 0,427, $p < 0,05$).

Рассмотрение особенностей питания как факторов риска, ухудшающих течение РС, выявило обратную корреляционную связь предпочтительного преобладания в диете молочных продуктов как в возрасте до 15 лет, так и до дебюта заболевания (коэффициент корреляции 0,35, $p < 0,05$). При этом после дебюта заболевания значимой корреляционной связи с особенностями диеты выявлено не было. Предпочтительное использование растительного или животного жира при приготовлении пищи достоверно не влияло на СП.

Данное исследование показало, что частое употребление копчёных продуктов как в возрасте до 15 лет (коэффициент корреляции 0,23, $p < 0,05$), так и после дебюта заболевания имело

прямую корреляционную связь с высокой скоростью нарастания инвалидизации (коэффициент корреляции 0,27, $p < 0,05$), а частое употребление яиц имело значение лишь до дебюта заболевания (коэффициент корреляции 0,23 до 15 лет и 0,19 — после 15 лет до дебюта заболевания).

Анализ наследственного фактора риска выявил 78 семейных случаев (2 и более больных РС в семье) в 44 семьях. В данной группе пациентов выявлено значительное преобладание женщин в сравнении с общей когортой больных РС (соотношение М:Ж среди семейных случаев — 1:3,5). Средняя скорость прогрессирования заболевания в подгруппе семейного РС (0,83 + 0,75 балла в год) превысила аналогичный показатель даже в подгруппе с ВАРС (0,62 + 0,25, $p < 0,05$), при этом только у 26,6% пациентов отмечался мягкий вариант течения РРРС со СП менее 0,25 балла в год (в подгруппе спорадического РС — у 36,3%). Таким образом, полученные данные подтверждают результаты опубликованных нами ранее исследований о неблагоприятном прогностическом влиянии отягощённого семейного анамнеза на течение РС [26].

За период с 2013 – 2020 гг. в неврологическом центре клиники РостГМУ проведено 212 ликворологических исследования с целью проведения дифференциальной диагностики в группе ИВДЗ с другими заболеваниями, имеющими похожую клиническую и/или радиологическую картину, а также ранней диагностики клинически достоверного РС в подгруппе с КИС. Высокоспецифичный для РС 2 тип синтеза, позволивший подтвердить диагноз достоверного РС по критериям McDonald 2017г. [19], выявлен у 104 пациентов (49,1%). 1 тип синтеза, более характерный для здоровых людей, выявлен у 100 (47,2%) пациентов. Остальные типы встречались намного реже - у 8 пациентов (3,8%). Из них у 4 (1,9%) выявлен 3 тип синтеза, встречающийся при РС, системных аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, саркоидоз и ряд других); у 1 пациента (0,5%) отмечен 4 тип синтеза, характерный для генерализованных процессов с вовлечением ГЭБ (боррелиоз, постинфекционные энцефалиты, нейросифилис и ряд других); у 3 пациентов (1,4%) обнаружен 5 тип синтеза, характерный для моноклональных гаммапатий.

Из 100 пациентов с 1 типом синтеза IgG в ликворе, не характерным для РС (но не исключаяющим его) после проведения всех диагностических мероприятий, и в ряде случаев ретроспективно были установлены следующие диагнозы: у 48 пациентов КИС, у 6 пациентов ЗСОМ (из них у 3 пациентов выявлены антитела к аквапорину-4 и подтвержден ОМ), у 13 пациентов при динамическом наблюдении был

подтвержден РС (длительность заболевания на момент верификации диагноза составила 4,6 года), у 11 пациентов ОРЭМ, у 5 пациентов новообразование ЦНС, у 3 пациентов энцефалит. У 1 пациента с поликлональным типом синтеза IgG в ликворе диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения, у 1 пациента – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия.

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

Из 104 пациентов с олигоклональным типом синтеза IgG в ликворе (2 тип) 55 (52,9%) были направлены в клинику с диагнозом КИС, 31 (29,8%) — РС (ликворологическое исследование выполнялось только пациентам с нетипичными для рассеянного склероза вариантами клиники или МРТ). У остальных 18 пациентов (17,3 %) , направленных с диагнозами ОРЭМ, ОМ, энцефалит, дисциркуляторная энцефалопатия, острое нарушение мозгового кровообращения, новообразование ЦНС и экзогенная полинейропатия выявление 2-го типа синтеза позволило своевременно диагностировать РС и назначить иммуномодулирующую терапию.

При анализе чувствительности определения олигоклонального иммуноглобулина G в ликворе от длительности заболевания РС достоверной корреляционной связи выявлено не было, что вероятно связано с небольшой выборкой.

Анализ связи типа синтеза иммуноглобулинов в ликворе и наличия типичных симптомов РС показал слабую корреляционную связь (коэффициент корреляции — 0,17, $p < 0,05$) сочетания типичной клинической и радиологической картины со 2 типом синтеза IgG в ликворе. У пациентов с сочетанием характерных для РС симптомов дебюта и МРТ очагов в соответствии с критериями McDonald 2010 г. [25] положительный результат исследования ликвора на олигоклональный IgG выявлялся в 83,3% (у 85 пациентов). Пациенты с отрицательным анализом ликвора отмечали типичную картину РС всего в 15,7% случаев.

Большое диагностическое значение имеет анализ связи симптомов дебюта и МРТ очагов с положительным ликворологическим обследованием. Корреляционный анализ симптомов дебюта и 2 типа синтеза IgG не выявил достоверной связи (коэффициент корреляции — 0,08, $p < 0,05$), при анализе связи МРТ очагов и синтеза олигоклонального иммуноглобулина была выявлена слабая достоверная связь (коэффициент

корреляции — 0,25, $p < 0,05$). Полученные данные ликворологического обследования выявили достоверное совпадение верифицированного диагноза РС и наличия специфического олигоклонального синтеза (чувствительность — 80,6%, специфичность — 92,3%).

Обсуждение

Анализ частоты встречаемости и структуры ИВДЗ выявил значительное преобладание пациентов с РС (88 %). Установлено достоверное превышение распространенности РС более чем в 1,5 раза относительно показателя 2011 г. (42,6:100 000, $p < 0,05$). Полученную динамику роста распространенности можно объяснить как оптимизацией диагностики РС в последние годы, практически повсеместной доступностью нейровизуализационных методов диагностики, ведением регистра и накоплением пациентов в популяции за счёт существующего эффективного лечения, так и истинным ростом распространенности.

Превалентность РС, выявленная в Ростовской области, превышает показатели других регионов Юга России в 2 раза и более [27,28,29,30,31], что объясняется, по нашему мнению, ростом заболеваемости, значительными миграционными потоками в регионе.

Анализ показателя распространённости выявил преобладание женщин во всех возрастных группах, кроме самой младшей (до 18 лет), с максимальным преобладанием в группе пациентов старше 60 лет (М:Ж — 1:4,4). Основной прирост пациентов с РС происходит в двух подгруппах больных. К первой относятся молодые женщины с первичным диагнозом КИС, уточнённым благодаря критериям McDonald 2017 г. (то есть с использованием ликворологического обследования), ко второй можно отнести выявленное в актуальном исследовании увеличение пациентов старших возрастных групп (распространённость в группе старше 50 лет — 89,4:100 00, старше 60 лет — 17,8:100 00), в том числе пациентов с дебютом после 50 лет.

Проведённый анализ регистра выявил ежегодный рост распространённости РС в Ростовской области. Ведение проспективного объединённого регистра ИВДЗ в дальнейшем позволит получить сведения и по другим заболеваниям данной группы, что крайне важно с точки зрения их редкой встречаемости и крайне неблагоприятного течения ряда форм.

Более продолжительный интервал дебют-диагноз у женщин вероятно отражает более мягкое течение РС у них, характеризующееся более длительной первой ремиссией, во время которой пациентки не обращаются к неврологу, а также низкой приверженностью к обследо-

ванию и лечению в дебюте заболевания у лиц женского пола.

На основании полученных данных можно предположить наиболее благоприятное сочетание клинической картины, характерной для мягкого течения РППС, — дебют с РБН при максимальном длительной первой ремиссии (6,6 года и более), без достоверной значимости возраста дебюта. Полисимптомный дебют в сочетании с короткой первой ремиссией можно считать неблагоприятным прогностическим признаком в течении РС.

Анализ особенностей питания позволяет сделать вывод о том, что молочная диета до дебюта заболевания может служить благоприятным прогностическим фактором и позволяет прогнозировать у этих пациентов более мягкое течение заболевания. Если пациенты предпочитают в диете копчёные продукты как до появления первых симптомов РС, так и в дальнейшем, а также до дебюта заболевания часто употребляли яйца, это можно считать неблагоприятными прогностическими факторами в развитии агрессивного РС.

Выявленное количество пациентов с отягощённым семейным анамнезом по РС в актуальном исследовании говорит об увеличении числа семейных случаев по сравнению с результатами предыдущих исследований в данной популяции [26]. Увеличение числа семейных форм РС, а также показанное прогностически более агрессивное течение РС у таких пациентов требует дальнейшего изучения наследственных предикторов РС.

У 10,6% пациентов с ИВДЗ и симптомами, не характерными для РС, при ликворологическом обследовании выявлен 2 тип синтеза IgG, что говорит о необходимости совместного рассмотрения в процессе диагностического поиска всех заболеваний из группы ИВДЗ, создании обобщённого алгоритма диагностики и ведении общего регистра.

При анализе чувствительности определения олигоклонального иммуноглобулина G в ликворе от длительности заболевания РС достоверной корреляционной связи выявлено не было, что говорит о достоверности результата даже на ранних этапах заболевания и, вероятно, связано с небольшой выборкой. Кроме того, полученные данные, возможно, объясняются быстрым достижением определенного уровня олигоклональных антител с минимальными их колебаниями при дальнейшем течении заболевания, что отражает предположение о преобладании аутоиммунной агрессии в ЦНС только на ранних этапах РС, в дальнейшем же на первый план выходят атрофические процессы, требуя дальнейшего изучения.

Выявленные чувствительность (80,6%) и специфичность (92,3%) характеризуют этот диагностический инструмент как очень эффективный, значительно облегчающий и ускоряющий диагностику РС при КИС и атипичных формах ИВДЗ и позволяют рекомендовать его как основной метод ранней диагностики РС.

Корреляционный анализ симптомов дебюта и 2 типа синтеза IgG не выявил статистически значимой связи, что говорит о низкой роли клинических особенностей дебюта в диагностике РС. Была выявлена слабая достоверная связь наличия типичных МРТ-очагов и синтеза олигоклонального иммуноглобулина, и это отражает гипотезу о более вероятном получении типичного для РС типа синтеза олигоклонального иммуноглобулина при наличии типичных очагов на МРТ и большей роли МРТ в диагностике РС при нетипичной клинике, чем наличие типичных симптомов при несоответствии МРТ критериям РС.

Заключение

Выявленный значительный рост распространённости и заболеваемости РС отражает необходимость продолжения динамического изучения клиники и эпидемиологии заболевания.

Определение олигоклонального иммуноглобулина в ЦСЖ имеет высокие чувствительность и специфичность (85,1% и 92,3%) в анализируемой популяции пациентов, что характеризует этот диагностический инструмент как значительно облегчающий и ускоряющий диагностику РС при КИС и атипичных формах ИВДЗ и позволяет рекомендовать его как важный метод ранней диагностики РС.

Выявленные в ходе настоящего исследования факторы риска развития ВАРС с учётом модифицируемости ряда из них должны учитываться при персонализированном подборе иммуномодулирующей патогенетической терапии. ?

С учётом высокой социальной значимости заболеваний из группы идиопатических воспалительных, демиелинизирующих по причине ранней инвалидизации пациентов трудоспособного возраста, а также высокой стоимости патогенетической терапии РС и возможности её негативного влияния на течение других ИВДЗ требуется создание современной классификации ИВДЗ и ведение учета пациентов со всеми нозологическими формами данной группы, то есть объединённого регистра.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Haahr S, Höllsberg P. Multiple sclerosis is linked to Epstein-Barr virus infection. *Rev Med Virol.* 2006;16(5):297-310. DOI: 10.1002/rmv.503
2. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol.* 2006;13(7):700-22. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x
3. Shirani A, Tremlett H. The effect of smoking on the symptoms and progression of multiple sclerosis: a review. *J Inflamm Res.* 2010;3:115-26. DOI: 10.2147/JIR.S12059
4. Samões R, Lopes D, Moreira I, Santos E, Fernandes J, Bettencourt A, et al. Smoking and age of onset in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal.* 2013;19:105-106.
5. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk. *JAMA Neurol.* 2014;71(3):300-5. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.5858.
6. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Smoking and multiple sclerosis susceptibility. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(11):867-74. DOI: 10.1007/s10654-013-9853-4
7. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol.* 2014;71(3):306-14. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.5993
8. Hartung HP, Montalban X, Sorensen PS, Vermersch P, Olsson T. Principles of a new treatment algorithm in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2011;11(3):351-62. DOI: 10.1586/ern.11.15
9. Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Does interferon beta treatment exacerbate neuromyelitis optica spectrum disorder? *Mult Scler.* 2012;18(10):1480-3. DOI: 10.1177/1352458512439439
10. Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, Kümpfel T, Linker RA, Hartung HP, et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 2012;69(2):239-45. DOI: 10.1001/archneurol.2011.216
11. Min JH, Kim BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler.* 2012;18(1):113-5. DOI: 10.1177/1352458511431973
12. Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol.* 2010;67(8):1016-7. DOI: 10.1001/archneurol.2010.188
13. Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M, Iwata A, Sugimoto I, Date H, et al. IFN β -1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. *Neurology.* 2010;75(16):1423-7. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f8832e
14. Izaki S, Narukawa S, Kubota A, Mitsui T, Fukaura H, Nomura K. [A case of neuromyelitis optica spectrum disorder developing a fulminant course with multiple white-matter lesions following fingolimod treatment]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2013;53(7):513-7. (In Japanese). DOI: 10.5692/clinicalneuro.53.513
15. Щепарева М. Е., Скальная А. А., Захарова М. Н., Шабалина А. А. Клинико-биохимические характеристики атипичных вариантов рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019;119(10-2):81-86. DOI: 10.17116/jnevro20191191081
16. de Seze J, Debouverie M, Zephir H, Lebrun C, Blanc F, Bourg V, et al. Acute fulminant demyelinating disease: a descriptive study of 60 patients. *Arch Neurol.* 2007;64(10):1426-32. DOI: 10.1001/archneur.64.10.1426
17. Bruchet B. *Neuropsychiatric Symptoms of Inflammatory Demyelinating Diseases.* London: Springer; 2015.
18. Miller DH, Kesselring J, McDonald WI. *Magnetic Resonance in Multiple Sclerosis.* Cambridge University Press; 1997.
19. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
20. Idiman E, Ozakbas S, Dogan Y, Kosehasanogullari G. The significance of oligoclonal bands in multiple sclerosis: relevance of demographic and clinical features, and immunogenetic backgrounds. *J Neuroimmunol.* 2009;212(1-2):121-4. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.04.014
21. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. *Рассеянный склероз.* М.: Реал Тайм; 2011.
22. Бахтиярова К.З., Гончарова З.А. Рассеянный склероз в республике Башкортостан и Ростовской области: сравнительная эпидемиологическая характеристика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Вып. 2.* 2014;2:5-9. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21369646
23. Boyko A, Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies. *Brain Sci.* 2020;10(5):305. DOI: 10.3390/brainsci10050305
24. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-52. DOI: 10.1212/wnl.33.11.1444
25. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302. DOI: 10.1002/ana.22366
26. Гончарова З.А., Фомина-Чертоусова М.А. Семейные случаи рассеянного склероза в популяции больных Ростовской области. *Нейроиммунология.* 2007;5(2):25-26. eLIBRARY ID: 35106650
27. Докучаева Н.Н., Бойко А.Н. Клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза в Волгограде. *Журн. неврологии и психиатрии. Спец. вып. «Рассеянный склероз».* 2006;3:4-10. (In Russ.).
28. Магомедов М.М., Халитов И.А., Михайлова Б.И., Тидулаева П.Р., Койчакаева А.С., Маликова А.Г., и др. Рассеянный склероз в Дагестане. *Фундаментальные исследования.* 2009;(9):51-52. eLIBRARY ID: 12960478

29. Зихова А.Р., Березгова Л.М., Тлапшокова Л.Б., Бойко А.Н. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в Кабардино-Балкарской республике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2013;113(10):5-7. eLIBRARY ID: 21074341
30. Стрельникова О.В., Барабанова М.А., Музлаев Г.Г. Анализ эпидемиологической ситуации по рассеянному склерозу в Краснодарском крае. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;(2):20-24. eLIBRARY ID: 21369650
31. Гончарова З.А., Ужахов Р.М. Анализ распространенности и факторы риска развития рассеянного склероза в Республике Ингушетия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(2-2):6-9. DOI: 10.17116/jnevro2017117226-9

Информация об авторах

Гончарова Зоя Александровна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7093-9548. E-mail: centrms@mail.ru.

Погребнова Юлия Юрьевна, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-7112-767X. E-mail: 3ay40n0k@mail.ru.

Information about the authors

Zoya A. Goncharova, Dr. Sci. (Med), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7093-9548. E-mail: centrms@mail.ru.

Yuliya Y. Pogrebnova, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-7112-767X. E-mail: 3ay40n0k@mail.ru.

Получено / Received: 11.05.2021

Принято к печати / Accepted: 26.05.2021