

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ОМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КАКУЛЯ АНАСТАСИЯ ВЛАДИМИРОВНА

**КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ДЕБЮТА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

14.01.11 – нервные болезни

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Рождественский А.С.

Омск - 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1.Эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза	10
1.2.Клинические особенности дебюта рассеянного склероза	12
1.2.1. Клинические особенности рассеянного склероза с ранним дебютом.....	14
1.3.Этиопатогенез рассеянного склероза.....	16
1.3.1. Биологическая роль и связь с заболеванием полиморфизма гена фактора некроза опухоли – альфа	19
1.3.2. Биологическая роль и связь с заболеванием полиморфизма гена интерлейкина – 18.....	21
1.3.3. Биологическая роль и связь с заболеванием полиморфизма гена KIF1B	23
1.3.4. Биологическая роль и связь с заболеванием полиморфизма гена TNFRSF1A.....	24
1.3.5. Биологическая роль и связь с заболеванием полиморфизма гена CD40.....	25
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1. Общая характеристика клинического материала	29
2.2. Молекулярно-генетические методы.....	33
2.2.1. Выделение лейкоцитарной взвеси.....	33
2.2.2. Выделение ДНК	34
2.2.3. Генотипирование однонуклеотидных замен в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК	36
2.3. Статистическая обработка результатов	38

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ.....	39
3.1. Сравнительная характеристика пациентов с ранним и типичным началом рассеянного склероза.....	39
3.2. Сравнительная характеристика пациентов с различными вариантами дебюта.....	64
3.3. Сравнительная характеристика пациентов с различной длительностью первой ремиссии.....	84
Глава 4. МОЛЕКУЛЯРНО – ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВАРИАНТОВ ДЕБЮТА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА	93
4.1. Анализ влияния полиморфизма исследуемых генов на возраст дебюта.....	93
4.2. Анализ ассоциаций полиморфизма исследуемых генов с вариантом дебюта рассеянного склероза.....	100
4.3. Анализ влияния полиморфизма исследуемых генов на симптомы дебюта рассеянного склероза.....	104
4.4. Анализ влияния полиморфизма исследуемых генов на длительность первой ремиссии.....	124
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	129
ВЫВОДЫ.....	140
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ДПР – длительная первая ремиссия

ИФН- γ – интерферон - гамма

МД – моносимптомный дебют

НПР – непродолжительная первая ремиссия

ПД – полисимптомный дебют

РД – ранний дебют

РНК – рибонуклеиновая кислота

РС – рассеянный склероз

ССП – средняя скорость прогрессирования

ТД – типичный дебют

ФНО- α – фактор некроза опухоли - альфа

ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция

ЦНС – центральная нервная система

CD40 – рецептор антигенпрезентирующих клеток

EDSS – (Expanded Disability Status Scale) - расширенная шкала оценки степени инвалидизации

HLA – главная система гистосовместимости

IL – интерлейкин

KIF1B – белок семейства кинезинов

TNFRSF1A – член 1A суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли - альфа

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Рассеянный склероз (РС) представляет собой актуальную медицинскую и социальную проблему в связи с широкой распространенностью, особенно среди лиц молодого и трудоспособного возраста, ранним развитием и стойкой инвалидизацией [16]. Число случаев длительной инвалидизации ежегодно достигает 750 тысяч. Развитие расстройств в нескольких функциональных системах быстро приводит больного к ограничению жизнедеятельности, чем и определяет снижение качества жизни пациентов. Экономические затраты на оказание медицинской и социальной помощи очень велики. По распространенности РС занимает четвертое место в мире среди неврологических заболеваний после инсультов, паркинсонизма, эпилепсии [152]. Число новых случаев рассеянного склероза достигает 105 тыс. в год [23,7].

В последние годы рассеянный склероз все чаще стал регистрироваться в детском возрасте, отмечается тенденция к омоложению заболевания. В настоящее время принято считать, что около 2-10% больных рассеянным склерозом заболевают в детском возрасте [129]. Обращает на себя внимание разнообразие инициальных проявлений РС у детей от отдельных моносимптомных проявлений до выраженных двигательных и сенсорных нарушений. Единого мнения о частоте дебютных симптомов при раннем начале РС в настоящее время нет [137,20,13]. Возраст начала, характер дебюта рассеянного склероза, а также длительность первой ремиссии играют роль в прогнозировании дальнейшего течения патологии, в частности, темпов прогрессирования [154,16].

Исследования последних лет показали сложность и многогранность патогенеза рассеянного склероза, несмотря на активное изучение, этиология заболевания остается не вполне ясной. Однако, наиболее распространенной является мультифакторная теория, подразумевающая воздействие внешнего фактора на лиц с генетической предрасположенностью. Генетические исследования, проводимые методом полного геномного скрининга, показали, что

восприимчивость к РС определяется несколькими генами и РС можно достоверно считать полигенным заболеванием. В общей сложности в этих исследованиях было идентифицировано около 20 локусов, связанных с рассеянным склерозом [158]. В качестве генов кандидатов, связанных с повышенным риском РС, первоначально рассматривались гены HLA, позже и другие: гены цитокинов и их рецепторов, гены иммуноглобулинов.

Особый интерес представляет вклад в предрасположенность к РС генов TNF α , IL-18, KIF1b, TNFRSF1A, CD40. Согласно современным данным они являются ключевыми звеньями в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний, в том числе и рассеянного склероза. При проведенных ранее полногеномных исследованиях обнаружен ряд полиморфных точек, предположительно играющих роль в развитии предрасположенности к РС. Результаты весьма противоречивы, нет однозначного мнения о вкладе указанных полиморфизмов в предрасположенность к рассеянному склерозу, так же как и данных об ассоциации изучаемых полиморфных локусов с возрастом и характером дебюта. Таким образом, представляется актуальным исследование вклада полиморфных вариантов rs187238 (IL-18), rs10492972 (KIF1B), rs4149584 (TNFRSF1A), rs1800629 (TNF α), rs6074022 (CD40) генов в популяции.

Цель исследования

Выявить клинические и молекулярно-генетические особенности различных вариантов дебюта рассеянного склероза для оценки риска развития и течения заболевания.

Задачи исследования

1. Выделить особенности дебюта и течения рассеянного склероза в зависимости от возраста появления первых симптомов у больных, проживающих на территории Омской области.
2. Оценить влияние различных вариантов дебюта и длительности первой ремиссии на особенности клинических проявлений и течение рассеянного склероза.

3. Провести молекулярно-генетическое исследование больных с РС и определить взаимосвязь функциональной полиморфности генов KIF1B, TNFRSF1A, IL-18, CD40, TNF α с особенностями дебюта рассеянного склероза.

Научная новизна

Охарактеризовано клиническое течение рассеянного склероза в зависимости от варианта дебюта в популяции больных Омской области. Получены данные, указывающие на ассоциацию раннего начала РС и длительной первой ремиссии с медленным прогрессированием заболевания, а полисимптомность дебюта определяет быстрое накопление стойкого неврологического дефицита.

Впервые выявлено влияние полиморфного варианта гена rs187238 (IL-18) на предрасположенность к раннему началу заболевания. Установлено влияние аллеля G полиморфного локуса rs187238 гена IL-18 и аллеля A rs1800629 гена TNF α на риск развития детского рассеянного склероза. Определено генетическое детерминирование характера дебюта заболевания; аллель C полиморфного локуса rs10492972 гена KIF1B ассоциирован с вероятностью моносимптомного начала рассеянного склероза. Риск развития зрительных нарушений в дебюте связан с наличием аллеля C в полиморфном локусе rs187238 гена IL-18.

Длительность первой ремиссии не зависит от полиморфных локусов rs187238 (IL-18), rs10492972 (KIF1B), rs4149584 (TNFRSF1A) rs6074022 (CD40).

Практическая значимость

Результаты исследования имеют значение для практики в плане выявления особенностей детского рассеянного склероза. Полученные в ходе работы данные о клинических особенностях различных вариантов дебюта РС

позволят в ранние сроки заподозрить заболевание и своевременно провести необходимые обследования. Данные о генетических детерминантах, варьировании клиники дебюта в зависимости от возраста способствуют совершенствованию диагностики. Результаты, полученные при генотипировании могут стать основой для исследования фармакогеномики РС и разработки новых методов прогнозирования риска развития рассеянного склероза.

Внедрение результатов в практику

В ходе проведения исследования создан электронный регистр пациентов с рассеянным склерозом на основе программы «МЕДИНФО-город», который используется в работе Кабинета демиелинизирующих заболеваний БУЗОО «Клинический диагностический центр». Результаты генотипирования рекомендованы к использованию в Медико-генетической консультации БУЗОО «Областная клиническая больница», для прогнозирования риска развития рассеянного склероза у пациентов европеоидной расы. Основные положения работы используются в педагогической и научной деятельности на курсе неврологии ПДО ГБОУ ВПО Омской государственной медицинской академии Минздравсоцразвития России.

Апробация работы

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на I съезде врачей общей практики / семейных врачей Сибирского Федерального округа «Общая врачебная практика / семейная медицина: эра инноваций» (Омск, 2010), на заседании Общества неврологов и нейрохирургов имени Савченко (Омск, 2010), V Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Рассеянный склероз: 30 лет спустя» (Новосибирск, 2011).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК.

Положения, выносимые на защиту

1. Ранний дебют рассеянного склероза у пациентов, проживающих на территории Омской области, характеризуется поражением чувствительного анализатора и ствола головного мозга, моносимптомный дебют – поражением зрительного анализатора. Характер дебюта ассоциирован с клинической картиной и течением заболевания;
2. Риск развития раннего дебюта рассеянного склероза связан с носительством аллеля С в полиморфном локусе rs187238 гена IL-18 и аллеля А в полиморфном локусе rs1800629 гена TNF α , моносимптомный дебют с носительством аллеля С полиморфного локуса rs10492972 гена KIF1B.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов. Её объем составляет 158 страниц компьютерного текста, содержит 34 таблицы и 26 рисунков. Библиографический указатель содержит 172 источника, из них отечественных – 41 и 131 иностранных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза

Рассеянный склероз (РС) является одной из наиболее социально значимых проблем современной неврологии. Это, прежде всего, связано с тем, что заболеванием страдают в основном лица трудоспособного возраста [7,17]. По данным ВОЗ рассеянный склероз является основной причиной стойкой инвалидизации лиц молодого возраста. Число случаев длительной инвалидизации ежегодно достигает 750 тысяч. Развитие расстройств в нескольких функциональных системах быстро приводит больного к ограничению жизнедеятельности, чем и определяет снижение качества жизни пациентов.

По распространенности РС занимает четвертое место в мире среди неврологических заболеваний после инсультов, паркинсонизма, эпилепсии [19]. Согласно разным данным в мире насчитывается около 2,5 – 3 млн. больных рассеянным склерозом, число новых случаев достигает 105 тыс. в год [24,17]. Распространенность рассеянного склероза в различных точках планеты значительно варьирует от 98 до 165 на 100000 населения в странах Центральной Европы [103,135,90] до 216 на 100000 населения в странах Северной Америки [155]. При этом неравномерная распространенность может отмечаться и на достаточно узком отрезке географической широты. Так проведенные М.-L. Sumelahtia, P.J. Tienarib в Финляндии 20 - летние эпидемиологические исследования, выявили значительную разницу показателей в северных и южных провинциях [141]. Наиболее высокие показатели распространенности РС отмечаются в экологически неблагоприятных районах и крупных промышленных городах [9].

Диапазон распространенности РС в России достаточно широк: от 30 до 100 на 100000 населения [8,27]. Большинство регионов нашей страны отно-

сятся к зоне среднего риска. По результатам исследований, проводимых в нашей стране, распространенность в Ханты-Мансийском и Ямало-Ненецком округах составила 19,9 на 100000, относительно невысокие показатели отмечались и в Приморском крае, до 12 на 100000 населения [33,41]. К зонам высокого риска можно отнести Новосибирскую область, республику Башкирия с показателями 54,4 и 97 на 100000 населения соответственно [22,24].

Число пациентов, страдающих рассеянным склерозом, продолжает неуклонно расти. В республике Татарстан показатели распространенности и заболеваемости РС на 100 тысяч населения в период с 1999 по 2001 имели тенденцию к росту, составив соответственно 3,3 и 32,0 в 1999г., 5,5 и 36,7 в 2001г [16]. Подобная закономерность прослеживается во многих других регионах как в России, так и в мире [33,22,24,90,103]. Рост этих показателей связывают с улучшением диагностики и увеличением продолжительности жизни больных с рассеянным склерозом [155].

Ряд авторов отмечают тенденцию к омоложению заболевания. По данным Туровой Е.Л. пик заболеваемости приходится на две возрастные категории: 16-20 лет и 31-35 лет [36]. В последние годы рассеянный склероз все чаще стал регистрироваться в детском возрасте. В современной литературе рассеянному склерозу у детей уделяется значительно меньше внимания, чем у взрослых.

Распространенность РС у детей составляет 1,35 – 2,5 на 100000 населения [79]. Ранее L. Abb и G. Schaltenbrand указывали, что частота рассеянного склероза в детской популяции достигает 1,8% [42]. По данным ряда исследователей рассеянный склероз у детей встречается в разные возрастные периоды. В возрасте до 10 лет это довольно редкое заболевание с частотой встречаемости от 0,2 до 0,7%, но во втором десятилетии, в период от 10 до 15 лет РС регистрируется гораздо чаще, в 3 – 5% случаев [132]. Самым ранним дебютом достоверного РС в настоящее время считают описанный С. Shaw и Е. Alvord в 1981 г случай рассеянного склероза у 10-месячной девочки [149].

Гендерные различия рассеянного склероза прослеживаются во многих работах. У взрослых отмечается отчетливое преобладание лиц женского пола, страдающих рассеянным склерозом [33,22,25,155]. Сведения о преобладании РС у детей того или иного пола противоречивы. Ряд авторов приводят данные о примерном равенстве РС у мальчиков и девочек [42,162], другие говорят о явном преобладании девочек, которое наиболее выражено в период пубертата [131,3]. В ретроспективном исследовании A. Cheizzi, V. Delano и соавт. установлено, что в возрастном диапазоне до 12 лет среди больных преобладают мальчики, в то время как после 15 лет доля девочек резко возрастает. В период от 12 до 15 лет соотношение мальчиков и девочек, страдающих РС, составляет 1: 3, что достоверно выше, чем среди взрослых. Такую зависимость преобладания женского пола от возраста дебюта авторы связывают с триггерным воздействием гормональных факторов на дебют РС в пубертатном периоде [124].

Сведения о смертности пациентов с рассеянным склерозом неоднозначны. Во многих работах указывается на снижение показателя смертности в разные годы [53,118], другие же, напротив, отмечают тенденцию к росту [132]. По данным Sh. Warren, K.G. Warren в Канаде в течение 30-летнего периода кривая показателей смертности носила волнообразный характер, повышаясь в период с 1965 по 1974 гг., снижаясь к 1984г., а с 1985 года вновь отмечался рост показателей [84]. Среди основных причин смерти пациентов с РС указывают: трофические нарушения (пролежни), с присоединением вторичной инфекции, инфекции мочевыводящих путей и пневмонию [140].

1.2. Клинические особенности дебюта рассеянного склероза

Возникновение различных симптомов при РС связано с нарушением прохождения нервных импульсов по проводящим путям ЦНС. Нарушение проведения может возникнуть на любом участке, что и обуславливает разнообразие клинической картины заболевания.

К наиболее типичным синдромам относятся: ретробульбарный неврит, повреждения пирамидного тракта, чувствительные нарушения. Более редкими являются пароксизмальные расстройства, вовлечение черепных нервов (кроме зрительного), вегетативные нарушения [38].

Характер дебюта рассеянного склероза, а также длительность первой ремиссии играют роль в прогнозировании дальнейшего течения патологии, в частности, темпов прогрессирования [154]. Наиболее благоприятным считается начало болезни со зрительных, чувствительных или стволовых симптомов, при этом наблюдается меньшая скорость прогрессирования (по срокам достижения инвалидизации по шкале EDSS в 3 и 6 баллов) и отсутствие первично-прогредиентного типа течения заболевания. При наличии двигательных, координаторных и полисимптомных нарушений в дебюте рассеянного склероза стойкая инвалидизация по шкале EDSS наступает быстрее, что связано с ранним вовлечением в патологический процесс нескольких функциональных структур [8].

В своей работе Маслова Н.Н. и соавт. при оценке клинических особенностей заболевания выявили полисимптомный характер дебюта болезни (65,3% пациентов) с превалированием пирамидной, мозжечковой симптоматики, а также чувствительных расстройств [37]. Преобладание полисимптомного начала отмечено рядом исследователей [135]. Среди симптомов дебюта чаще отмечались пирамидные, мозжечковые и чувствительные нарушения. Редкими клиническими проявлениями классического рассеянного склероза были пароксизмальные симптомы и психотические реакции. Эти симптомы могут быть связаны как с особой локализацией процесса, так и с особенностями демиелинизирующего процесса [71,28].

1.2.1. Клинические особенности рассеянного склероза с ранним дебютом

Особенностям течения рассеянного склероза у детей и подростков в настоящее время стало уделяться больше внимания. Ранее в литературе преобладали описания единичных случаев или небольших серий случаев у детей. Проведенные за последние десятилетия популяционные, ретроспективные исследования позволили изучить ряд особенностей детского рассеянного склероза. К экзогенным факторам риска возникновения РС относят: неблагоприятные экологические условия, перенесенные или хронические инфекции, контакт с животными, наличие черепно-мозговых травм в анамнезе. В наблюдениях ряда авторов не было выявлено каких-либо факторов, обуславливающих развитие заболевания в детском возрасте [52].

В результате анализа проведенного Vanwell В. и соавт. выявлена ассоциация между риском развития заболевания и вирусными инфекциями группы вирусов герпеса. У пациентов с РС достоверно чаще определялись повышенные титры антител к вирусу Epstein-Barr и Herpes simplex, и показатели были выше, чем в целом в популяции [50]. Возникновение оптического неврита, как дебютного симптома детского рассеянного склероза, нередко является следствием перенесенной ветряной оспы, кори, коклюша, инфекционного мононуклеоза, иммунизации [38].

Данные о клиническом течении рассеянного склероза у детей противоречивы. В более ранней литературе преобладали описания злокачественного течения заболевания с атипичными симптомами, выраженными когнитивными нарушениями и быстрым переходом во вторичное прогрессирование [149,30]. При сравнительной оценке клинических и демографических факторов у пациентов разных возрастных групп I. Silmone и соавт. отметили высокую частоту обострений в первые годы заболевания при его дебюте в детском возрасте как показатель неблагоприятного прогноза. В то же время, в

данной работе авторы отметили, что достижение стойкой инвалидизации и вторичного прогрессирования у пациентов с ранним дебютом достоверно ниже, чем у взрослых [68].

В настоящее время ряд авторов указывают на лучший прогноз заболевания у больных с ранним дебютом [124,14,3]. О более благоприятном течении детского РС в своей работе говорят Repoux S и соавт., но даже если пациентам с ранним дебютом требуется больше времени, чтобы достичь состояния необратимой инвалидности, то все равно они становятся глубокими инвалидами в более молодом возрасте, чем пациенты с типичным дебютом заболевания [127]. Отсутствие зависимости прогноза прогрессирования заболевания от возраста, а так же от выраженности и особенностей клинических особенностей дебюта отмечают израильские авторы [131].

По многим сводным данным литературы выявлено преобладание ремиттирующего типа течения рассеянного склероза у детей, первично-прогрессирующий тип встречался крайне редко [30]. Т.Е. Шмидт на основании обзора иностранной литературы приводит данные о 90% случаев ремиттирующего и 2 – 7% случаев первично-прогрессирующего течения при «детском» РС [38].

Обращает на себя внимание разнообразие инициальных проявлений РС у детей от отдельных моносимптомных проявлений до выраженных двигательных и сенсорных нарушений. Единого мнения о частоте дебютных симптомов при раннем начале РС в настоящее время нет. М. Steinlin и соавт. указывают на значительную частоту зрительных нарушений у детей – до 94% [78].

Исходя из 25-летнего опыта наблюдения за детьми, страдающими рассеянным склерозом, С.К. Евтушенко и соавт. выявили, что основными инициальными симптомами дебюта достоверного рассеянного склероза у детей при его моносимптомном начале были: ретробульбарный неврит зрительного нерва, церебральная атаксия, невропатия лицевого нерва, системное головокружение [10].

А. Н. Бойко, О. В. Быкова, наблюдая 67 детей в клиниках г. Москвы, выявили различия распределения симптомов дебюта в разных возрастных группах: в период от 4 до 8 лет РС манифестировал стволовыми и двигательными нарушениями, в возрасте от 9 до 15 лет наиболее характерными были оптические невриты. Авторы отметили зависимость частоты встречаемости симптомов дебюта от пола: женский пол был ассоциирован с высокой частотой оптических невритов и сенсорных нарушений, мужской – с поражением ствола [38].

Ряд авторов отмечают определенные особенности оптического неврита как проявления рассеянного склероза при «детском» РС. У детей оптический неврит, в отличие от взрослых, характеризуется высокой частотой двустороннего поражения, болевого синдрома, что может указывать на более выраженные воспалительные изменения [20].

Одной из особенностей, подтверждающих благоприятное течение детского рассеянного склероза, является практически полная клиническая ремиссия после первого обострения. В 80% случаев последствия минимальны, а длительность первой ремиссии варьирует от 1 до 20 месяцев. Обострения РС у детей менее длительные и проходят в течение 3 – 4 недель, в то время как средняя длительность у взрослых составляет 6 – 8 недель [38].

1.3. Этиопатогенез рассеянного склероза

В настоящее время принято считать рассеянный склероз мультифакторным заболеванием. Мультифакторная теория подразумевает воздействие внешнего фактора на лиц с генетической предрасположенностью. Совместный анализ данных эпидемиологических исследований, проведенных в разных городах России, позволил проанализировать факторы, влияющие на предрасположенность к рассеянному склерозу. Все статистически достоверные ассоциации касались временного отрезка сроков воздействия «возраст до

15 лет» (часто «с 7 до 15 лет»), наиболее устойчивые с наличием: хронического тонзиллита, хронического контакта с бензином и органическими растворителями, проживанием в экологически неблагоприятной зоне около промышленного производства, преобладанием в диете животных жиров и белков над растительными [40].

Первым наиболее масштабным исследованием, посвященным эпидемиологии РС, было проведенное в Сибири А.П.Иерусалимским и соавт. в 1981–1984 г. исследование, которое позволило выявить основные эпидемиологические характеристики РС на обширной территории 12 административных регионов. Согласно результатам этого исследования, наиболее высокие показатели распространенности (до 2,9 на 100 тыс. населения при минимальном показателе 0,2 на 100 тыс.) встречаются в крупных промышленных зонах [13].

Значимость внешних факторов риска РС определяется длительностью и силой их воздействия, а также особенностями их сочетания с наследственными факторами [11]. Поэтому важна характеристика распространенности и заболеваемости РС в отдельных регионах России, различающихся генофондом населения, климатогеографическими и геологогеоморфологическими условиями.

Омская область входит в состав Сибирского федерального округа, расположена на юге Западной Сибири. Её площадь 139,7 тыс. км², протяженность с севера на юг – 600 км., с запада на восток – 300 км.[5]. Поверхность плоская с незначительными колебаниями высот, климат на большей части, как и на юге Западной Сибири – умеренно-континентальный. Природные условия для жизни населения расцениваются как благоприятные, экологическая ситуация умеренно острая по сравнению с другими регионами: Новосибирской, Кемеровской областями и Алтайским краем. Местность Омской области относится к прекомфортным территориям. Адаптация приезжающего населения сопровождается умеренным напряжением физиологических систем организма с тенденцией к быстрой компенсации [39].

Наряду с экзогенными воздействиями доказано участие генетических факторов в формировании патоморфологической и клинической картины рассеянного склероза. Генетические исследования, проводимые методом полного геномного скрининга, показали, что восприимчивость к РС определяется несколькими генами. В общей сложности в этих исследованиях было идентифицировано около 20 локусов, связанных с рассеянным склерозом [158]. На сцепление РС с локусами расположенными в хромосомах 5p17q указывается в работах Ebers [82], Kuokkanen [47], Runmerker [145]. Одной из первых была доказана ассоциация РС с генами HLA класса I.

Отмечен вклад HLA I класса, локуса A в предрасположенность к рассеянному склерозу. HLA*0301 ассоциирован с повышенным риском возникновения РС. R. K. Vurfoot и соавт. доказали протективную роль антигена HLA-A2 при рассеянном склерозе и выявили слабую связь РС с HLA-G [153]. Более информативными и достоверными оказались исследования генов HLA класса II, которые объединены в три области DR, DQ и DP. Устойчивая связь прослеживается со специфичностью DR2, особенно, с её подгруппой DR15. Значимость DR15 при рассеянном склерозе подтверждается увеличением относительного риска развития заболевания у гомозигот по DR15 [117]. Проведенные многочисленные типирования генов областей DR и DQ показали, что для РС наиболее характерна ассоциация с набором аллелей DRB 1, который часто обозначается как «расширенный» или DR2-гаплотип [145,121,14].

М. Р. Гусева и С. Ю. Бойко на большом собственном и литературном материале показали достоверную ассоциацию РС и оптического неврита у детей со специфичностью DR2(15), причем, показатели относительного риска были несколько выше, чем у больных с более поздним дебютом [15]. У DR15-позитивных пациентов отмечался дебют рассеянного склероза в более раннем возрасте [67].

Выявление ассоциаций проводилось и с другими областями генов HLA класса II. Доказана ассоциация РС с DR4 и DR3 среди жителей острова Сардиния и Канарских островов [91,92]. По данным М.А Судомоиной, Бойко

А.Н. и соавт. в русской популяции так же отмечается связь со специфичностью DR4 и DR3, но эта связь оказалась более слабой и выявлялась у лиц, не несущих DR15[32]. В другой работе выявлено, что в формировании риска развития РС участвует аллель DPB 1*0401, причем, независимо от группы аллелей DR2(15) – основного, ранее установленного фактора предрасположенности к рассеянному склерозу [15]. Согласно D.G. Haeger и соавт. существует сильная отрицательная ассоциация РС с гаплотипом DR13(DRb181302-DQA1*0102-DQB1*0604), причем область DQ имеет большее протективное значение [75].

А. В. Шабалдин и соавт., проведя анализ полиморфных вариантов генов цитокинов IL-1 β в группе больных РС и здоровых доноров, выявили, что аллель T полиморфного локуса C+3953T гена IL-1 β является фактором риска развития РС. Но авторам не удалось подтвердить гипотезу о взаимодействии двух провоспалительных генотипов при РС, генотип IL-1 β T/T*/IL-1 ρ a2R/2R* не встречался в данной выборке пациентов с РС [1].

Результаты данных S. Sarial, M.A. Shokrgozar указывают на уменьшение частоты IL-1 α T/C - 889 генотипа, IL-1 β T/C - 3962 генотипа у пациентов с РС сравнении с группой здоровых лиц [100]. В Италии показана достоверная корреляция между частотой встречаемости аллеля IL-4B1 микросателлитного повтора в локусе IL-4 и более поздним возрастом дебюта РС [98].

1.3.1. Биологическая роль и связь с заболеванием полиморфизма гена фактора некроза опухоли - альфа

Фактору некроза опухоли - альфа (ФНО- α) принадлежит ключевое значение в каскаде провоспалительных цитокинов. Этот цитокин синтезируется моноцитами, макрофагами и Т-клетками. Он активирует лимфоциты и пролиферацию фибробластов, стимулирует синтез простагландинов, лейкотриенов и матриксных металлопротеиназ. ФНО- α путем активации факторов

транскрипции регулирует активность нескольких генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон- γ и провоспалительных хемокинов (IL-8). ФНО- α индуцирует синтез свободных кислородных радикалов и тормозит апоптоз воспалительных клеток [2]. В центральной нервной системе ФНО- α вызывает активацию микроглии. При активации клетки микроглии проявляют свою фагоцитирующую активность и выделяют цитотоксические вещества, такие как окислительные радикалы, оксид азота, протеазы [113].

Одной из патологических особенностей рассеянного склероза является реактивный глиоз, характеризующийся пролиферацией и гипертрофией астроцитов. ФНО- α наряду с такими провоспалительными цитокинами как γ -ИФН, IL-1 и IL-6 стимулируют глиоз путем индукции пролиферации и активации астроцитов [138]. Так же ФНО- α увеличивает экспрессию молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 на астроцитах, микроглии и эндотелии сосудов. Присутствие молекул адгезии на этих клетках способствует связыванию с ними нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, облегчая миграцию иммунных клеток в паренхиму мозга, таким образом, внося вклад в нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера [51,72]. Экспериментальные данные о роли ФНО- α в аутоиммунных заболеваниях противоречивы. Так было показано, что инъекции ФНО- α крысам усиливали клинические проявления болезни [114].

Фактор некроза опухоли-альфа человека кодируется единственным геном, который локализован в 6 хромосоме в ее коротком плече (6p21.1p21.3) и включает в себя 4 экзона. Ген ФНО- α располагается на расстоянии 210 kb от HLA-B локуса [97]. Длина мРНК фактора некроза опухоли человека составляет -1.7 kb [62]. Трансляция мРНК ФНО- α происходит с образованием трансмембранного белка II типа (26 kDa), состоящего из 233 аминокислотных остатков [71]. Растворимая форма ФНО- α (17 kDa, 157 аминокислотных остатков) образуется в результате протеолитического отщепления С-

концевого сигнального пептида [55]. Активная форма ФНО- α является гомотримером. Тримеризация осуществляется взаимодействием протомеров друг с другом по принципу «голова к хвосту» [161].

Herrmann и соавт. выявили пять полиморфных вариантов ФНО- α в следующих позициях: -857, -851, -308, локализованных в верхнем регионе, -238 в регионе промотора гена и один в нетранслируемом регионе в позиции +691. В трех позициях -238, -308, -376, гена ФНО- α существует полиморфизм по точечной нуклеотидной замене G \rightarrow A. [151]. Другой полиморфизм гена найден в позиции 489 G / A, находится в первом интроне гена [136].

Ассоциация рассеянного склероза с аллелем 376 A/G промоторной области выявлена у испанцев [109]. Причем, G аллель связан с тяжестью заболевания и наиболее часто встречался при первично-прогрессирующем течении РС [161].

Согласно данным S. Ristic и соавт. в восприимчивости к рассеянному склерозу определенную роль играет полиморфизм — 308G/A ФНО- α , но не связан с возрастом начала заболевания или течением болезни [163]. M. Maurer и соавт. выявили, что замена гуанина на аденин в позиции 308G/A ассоциирована с повышенным уровнем ФНО- α у больных с рассеянным склерозом [81]. В их работе не обнаружено связи между накоплением неврологического дефицита и полиморфизмом - 308G/A ФНО- α . Другим авторам удалось показать связь между синтезом ФНО- α и полиморфизмом гена в позиции -862 C / A, -856 C / T, -574 G / A, -308 G / A, -238 G/A [142].

1.3.2. Биологическая роль и связь с заболеванием полиморфизма гена интерлейкина – 18

Интерлейкин – 18 (IL-18) относится к провоспалительным цитокинам, которые участвуют в регуляции врожденного и приобретенного иммунитета [54,65]. IL-18 синтезируется в виде неактивной молекулы предшественника молекулярной массой 24 кДа, которая расщепляется ферментом ICE капсазы-

1 β , в результате чего образуется биологически активная форма молекулярной массой 18 кДа [43,60,86,70]. IL-18, действуя самостоятельно или совместно с IL-12, усиливает индукцию провоспалительных и цитотоксических медиаторов, таких как IFN- γ [99,108]. Синергизм между IL-18 и IL-12 в основном связан с IL-12- опосредованным увеличением количества рецепторов IL-18 на Т - хелперах и В-лимфоцитах [65,99,105,95]. Из-за последнего механизма этот синергизм является важным для производства IFN- γ Т-клетками и естественными киллерами. IL-18 через IL-12 способствует дифференциации наивных CD4 + Т-клеток по Т - хелпер-1 (Th1) линии [65,85]. IL-18 первоначально был признан в качестве мощного индуктора интерферона-гамма, который может привести к быстрой активации моноцитарно-макрофагальной системы [65,54,104].

В дополнение к своему костимуляторному действию на провоспалительные цитокины, IL-18 активирует естественные киллеры, путем повышения экспрессии Fas - лиганда [106]. Лиганд-связывающие цепи IL-18 экспрессируются на поверхности Th1-лимфоцитов и натуральных киллеров, а также на ряде других клетках, включая макрофаги и В-лимфоциты, нейтрофилы и базофилы, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки, хондроциты, эпителиальные клетки, клетки гипоталамуса и глии [76, 77, 150, 94, 170, 171]. Таким образом, IL-18 представляет собой цитокин, который управляет двумя различными иммунологическими процессами: регулирование функции моноцитов и макрофагов путем индукции синтеза IFN- γ , Th-1, В-лимфоцитов, а также индукция апоптоза через повышение экспрессии Fas-лиганда. Оба механизма стимулируют местное воспаление и разрушение ткани, опосредованное IL-18.

При экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите у мышей выявлена корреляция уровня мРНК IL-18 и капсазы-1 с тяжестью заболевания [128,110]. В зарубежных источниках есть данные, что активность болезни коррелирует с повышенным уровнем циркулирующего IL-18 и капсазы-1 в

спинномозговой жидкости. Кроме того, IL-18 - положительные клетки были обнаружены при демиелинизирующих поражениях [130,102,59,58].

Wen-Xin Huang и соавт. обнаружили, что уровень капсазы-1 и IL-18 был значительно выше у пациентов с РС по сравнению со здоровой контрольной группой. Анализ в клинических подгруппах с различным типом течения показал, что уровень капсазы-1 был увеличен во всех подгруппах, в то время как уровень IL-18 был ниже при вторично-прогрессирующем и рецидивирующем РС в состоянии ремиссии и незначительно повышался во время рецидивов [93]. IL-18 кодируется одним геном, расположенном на 1q22.2-q22.3 хромосоме человека, одна из мутаций найдена в 5' нетранслируемом регионе промотора гена IL-18. Предполагалось, что замена цитозина (С) на аденин (А) в позиции -607С/А однонуклеотидного полиморфизма связана с диабетом, некротическим энтероколитом, ревматоидным артритом, развитием сепсиса. Полиморфизм двух однонуклеотидных последовательностей гена IL-18 А-183G и Т-533С ассоциирован с уровнем циркулирующего IL-18. Причем, G аллель в позиции А-183G и аллель Т в позиции Т-533С связаны с низким уровнем IL-18[85].

1.3.3. Биологическая роль и связь с заболеванием полиморфизма гена KIF1B

Существует в общей сложности около 45 белков семейства кинезинов. Головной мозг в основном состоит из высокодифференцированных и поляризованных клеток, таких как нейроны и клетки глии, сложная дифференцировка требует весьма сложной внутриклеточной транспортной системы и увеличение числа белков кинезинов, около 38 из них обнаружены в ткани мозга [48].

Кинезины представляют собой тетрамерный белок, состоящий из двух тяжелых цепей (110-120 кДа) и двух легких цепей (60-70 кДа). При электронной микроскопии выявлено, что тяжелая цепь состоит из трех доменов:

[126,172] N-терминального головного домена и C-терминального концевых домена, соединенных АТФ-связующим доменом [165]. Белки семейства кинезинов делятся на две основные группы: α -изоформы, связанные с митохондриями [112], и β -изоформы [159,46], которые участвуют в транспорте синаптических пузырьков и лизосом в нервной и других тканях [45].

Необратимое повреждение аксонов является важным механизмом в развитии постоянных неврологических симптомов при рассеянном склерозе. Дальнейшее прогрессирование процесса нейродегенерации происходит, когда компенсационная способность центральной нервной системы превышает порог аксонального повреждения [74]. Одним из предполагаемых механизмов повреждения нервных волокон включают митохондриальную дисфункцию: снижение выработки АТФ и изменение работы транспорта натриевых каналов аксонального натрия [73,69,169].

KIF1B считается ответственным за аксональный транспорт митохондрий и синаптических пузырьков [56,112]. Мутации в АТФ-связывающем домене играют роль в развитии некоторых нейродегенеративных заболеваний: могут быть предиктором развития болезни Шарко-Мари-Тута [63].

Проводимые исследования не подтвердили связи полиморфизма rs10492972 KIF1B с рассеянным склерозом, нет доказательств ассоциации со степенью инвалидизации и скоростью прогрессирования заболевания у пациентов с ремиттирующим и первично-прогрессирующим типом течения РС [115,116].

1.3.4. Биологическая роль и связь с заболеванием полиморфизма гена TNFRSF1A

Надсемейство рецепторов фактора некроза опухоли содержит более 20 структурно родственных трансмембранных белков I типа, специфически активируемых соответствующими представителями ФНО- α – подобных цитокинов. Рецептор I типа (TNFRSF1A) - белок с молекулярной массой около 55-60 кДа. Геном рецептора 1 типа располагается в 12 хромосоме, в коротком

плече (12p13.2). Эта форма рецептора экспрессируется всеми типами клеток. В большинстве случаев активирующее влияние осуществляется через TNFRSF1A, приводя к возникновению широкого спектра ответов клетки, включая активацию транскрипции генов через активацию универсального транскрипционного фактора (Nf-kB) и индукцию апоптоза [152,87,168]. Представители этого надсемейства рецепторов широко распространены и играют ключевые роли во многих решающих биологических событиях, включая развитие лимфоидной и нервной тканей, врожденный и приобретенный иммунитет и поддержание гомеостаза [157].

Выявлено более 50 различных мутаций TNFRSF1A, которые расположены во 2, 3, 4 и 6 экзонах [155]. Мета-аналитические исследования проведенные группой исследователей в США выявили ассоциацию rs4149584 TNFRSF1A с рассеянным склерозом, с достаточно высоким отношением шансов =1,6 и низкой частотой аллеля A = 0,02 [120]. В. Swaminathan и соавт. в своей работе не обнаружили достоверной связи полиморфизма с заболеванием. Но тенденция к данной ассоциации ($p = 0,062$, OR = 1,27) позволяет предположить влияние полиморфного варианта гена TNFRSF1A на предрасположенность к заболеванию [166].

1.3.5. Биологическая роль и связь с заболеванием полиморфизма гена CD40

Рецептор CD40 представляет собой мембранный фосфопротеин с молекулярной массой 48 кДа. По структуре он гомологичен рецептору фактора некроза опухоли, однако, в рецепторе CD40 отсутствует домен, ответственный за запуск в клетках процессов апоптоза [88,167,64].

Взаимодействие рецептора CD40 и его лиганда (CD40/CD40L) играет ключевую роль в активации Т-клеток, а также способствует образованию В-клеток памяти, выработке иммуноглобулинов [61]. До недавнего времени считалось, что система CD40/CD40L обеспечивает исключительно процессы

кооперации Т- и В-лимфоцитов. Показано, что передача сигнала с Т-лимфоцита на В-лимфоцит посредством медиатора CD40 индуцирует ряд важных иммунных реакций гуморального типа: пролиферацию и дифференцировку В-клеток [148,146].

Взаимодействие CD40 и CD40L с участием цитоплазматического белка CRAF-1 (от «CD40 receptor associated factor» – фактор, ассоциированный с CD40) индуцирует выработку В-клетками IL-1 β , IL-6, IL-10, ФНО α и β , обеспечивает выживание В-клеток, предотвращая развитие апоптоза, путем повышения экспрессии защитных факторов, обеспечивает переключение изотопов иммуноглобулинов в В-клетках, подает сигнал к дифференцировке В-клеток (кратковременный – обеспечивает созревание плазматических клеток, более длительный – В-клеток памяти). Доминирующий источник мРНК CD40 в цельной крови – В клетки [101]. В последнем десятилетии прошлого века стало известно, что рецептор CD40 экспрессируется не только на В-лимфоцитах, но и на мембранах других типов клеток, включая макрофаги, гранулоциты, клетки эндотелия и гладкой мускулатуры, запуская в них процессы, необходимые для осуществления воспалительной реакции [147].

Ген рецептора CD40 расположен на 20 хромосоме – 20q13. Мутации или делеции в гене CD40 или его лиганда могут привести к аутоиммунным заболеваниям [111], таким как: болезнь Грейвса [44] и ревматоидный артрит [66]. Влияние полиморфизма rs6074022 гена CD40 на предрасположенность к рассеянному склерозу выявлена при помощи полногеномного скрининга, проводимого Австралийским и Новозеландским генетическим консорциумом, в дальнейшем данная ассоциация подтверждена в работе S. Kaushal и соавт. [160]. Ассоциацию между CD40 и длительностью заболевания можно наблюдать в исследовании CathyJ. Jensen и соавт.: рецессивный аллель связан с более тяжелым течением заболевания. Авторами не были отмечены гендерные различия частоты встречаемости аллелей [125]. Отечественными исследователями не была найдена зависимость предрасположенности к заболеванию от полиморфизма гена CD40 [6].

Таким образом, полиэтиологичность, многообразие клинических проявлений и значительная генетическая гетерогенность определяют необходимость дальнейшего изучения влияния генетических факторов на предрасположенность к заболеванию. При этом следует учитывать полигенность рассеянного склероза, предрасположенность к заболеванию может возникнуть при взаимодействии нескольких генов. Поэтому оценка риска развития заболевания требует изучения большого числа полиморфных локусов. Кроме того, влияние разных факторов на формирование и течение рассеянного склероза в отдельных популяциях, проживающих на различных территориях существенно отличается. Поскольку уровень миграции в Омской области на протяжении последних лет остается низким (процессы миграции населения с 2000 года приостановлены [26] и удельный вес русских в структуре населения области остался почти неизменным [12] можно считать генофонд Омской области относительно стабильным. В связи с этим исследование клинических и генетических характеристик дебюта рассеянного склероза возможно на примере Омской области.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Список пациентов с РС составлялся на основании данных, полученных от врачей-неврологов поликлиник города Омска, а также на основании данных больничных архивов. Сбор данных проводился в период с декабря 2008 по сентябрь 2009 года. В процессе работы в базу данных больных с РС включены списки пациентов из всех поликлиник города Омска. Количество больных рассеянным склерозом в регионе достигло 697 человек. В соответствии с целью и задачами исследования неврологическое и генетическое обследование проведено у 268 пациентов с достоверным диагнозом рассеянного склероза. Диагноз «рассеянный склероз» у всех пациентов являлся достоверным и был выставлен в соответствии с критериями McDonald, 2005 [18]. Для установления соответствия критериям анализировались данные анамнеза и снимки МРТ головного мозга в динамике, предоставляемые пациентами. Тип течения заболевания: ремиттирующий, вторично-прогрессирующий, первично-прогрессирующий, уточнялся при сборе анамнеза, а также на основании данных амбулаторных карт и историй болезни.

Исследование носило характер открытого поперечного сравнительного.

Критериями включения в исследование были: достоверный диагноз рассеянного склероза по критериям McDonald, 2005, европеоидная раса, естественное течение заболевания, наличие ремиссии, согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: принадлежность к неевропеоидной расе, терапия ПИТРС, стадия обострения заболевания.

После подписания пациентом информированного согласия заполнялась подробная анкета, включающая паспортную часть, анамнестические сведения, сведения о наличии рассеянного склероза у родственников 1-2 линии родства, данные лабораторных и инструментальных исследований, подтверждающие наличие рассеянного склероза. Анкета заполнялась на основании слов пациента и родственников, данных медицинской документации. Данные

неврологического статуса фиксировались непосредственно на момент осмотра. Оценка клинического статуса у больных рассеянным склерозом проводилась по общепринятой схеме с использованием шкалы неврологического дефицита Куртцке для оценки нарушений основных неврологических функций. Степень инвалидизации определяли в соответствии со шкалой EDSS [38], средняя скорость прогрессирования высчитывалась как отношение балла по шкале EDSS к длительности заболевания в годах. Число обострений заболевания отмечалось в расчете на один год.

Магнитно-резонансная томография выполнялась на базе БУЗОО «Клинический диагностический центр» на аппарате Signa Infinity фирмы General Electric с напряженностью магнитного поля 1,0 Тесла. Томограммы получали в аксиальной, саггитальной и фронтальной проекциях, среднее количество срезов – 24. Толщина среза составляла 5 мм. При необходимости проводили МРТ с внутривенным усилением препаратами гадолиния.

У всех пациентов проводили забор венозной крови в объеме 3 мл для получения образца ДНК. Из цельной крови выделялась лейкоцитарная взвесь, которая замораживалась и транспортировалась в Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН в городе Новосибирске, где проводился генетический анализ образцов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 фирмы StatSoft а также возможностей MicrosoftExcel. Тесты на соблюдение равновесия Харди-Вайнберга и выявление ассоциаций методом χ^2 проводили с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия).

2.1. Общая характеристика клинического материала

В основу настоящей работы положены результаты обследования 268 больных рассеянным склерозом, проживающих в городе Омске и Омской области. Среди них 182 женщины и 86 мужчин. Возраст пациентов на момент

включения в исследование варьировал от 16 до 66 лет, средний возраст пациентов составил $36 \pm 11,5$ лет. Средний возраст дебюта – $28,7 \pm 10,1$ лет (табл. 1).

Таблица 1

Основные характеристики пациентов с рассеянным склерозом,
включенных в исследование

Показатели	Пациенты с РС
Количество пациентов	268
Возраст на момент включения в исследование	$36 \pm 11,5$
Возраст начала заболевания	$28,7 \pm 10,1$
Пол (женщины : мужчины)	2,1:1
EDSS	3,5 (2 – 4,25)
Длительность заболевания	6,0 (3,0 – 11,0)
Скорость прогрессирования	0,5 (0,28 – 0,9)
Количество обострений	1 (0,5 – 2,0)
Длительность первой ремиссии	0,5 (0,25 – 2,0)

Когорта пациентов, включенных в исследование, разделена на группы в соответствии с возрастом дебюта заболевания. Основой для деления пациентов на группы раннего и типичного дебюта послужила классификация, предложенная F. Hanefeld, в которой к детскому рассеянному склерозу отнесены случаи заболевания с началом до 16-летнего возраста [89]. В группу раннего дебюта вошли 26 пациентов с возрастом дебюта от 10 до 16 лет, из них 9 мужчин и 16 женщин. Средний возраст дебюта составил $14,11 \pm 2,28$ лет. Пациенты с возрастом дебюта более 16 лет объединены в группу, обозначенную как группа типичного дебюта. В группу пациентов с типичным началом РС вошли 242 пациента с возрастом дебюта более 16 лет, среди них 77 мужчин, 165 женщин (таблица 2).

Характеристика пациентов с ранним и типичным дебютом рассеянного
склероза

Показатели	Ранний дебют	Типичный дебют
Количество пациентов	26	242
Возраст на момент включения в исследование	24,42±8,24	38,84±10,9
Возраст начала заболевания	14,11±2,28	30,28 ±9,36
Пол (женщины : мужчины)	1,9:1	2,1:1
EDSS	3 (2,0 – 3,5)	3,5 (2,5 – 4,5)

Дебют заболевания вобщей выборке пациентов характеризовался многообразием симптомов, которые были разделены на группы в соответствии с функциональными системами по Куртцке. Количество функциональных систем в дебюте заболевания послужило критерием деления пациентов на группы моносимптомного и полисимптомного дебюта. В группу полисимптомного дебюта вошли 82 пациента, моносимптомного – 147 пациентов, остальные пациенты (n=39) затруднялись указать первые симптомы заболевания. Средний возраст начала заболевания при полисимптомном дебюте составил 28,95±10,04 лет, при моносимптомном начале средний возраст дебюта достигал 29,02±10,04 лет. В обеих группах во все возрастные периоды преобладали лица женского пола (таблица 3). Ряд пациентов (n =39) затруднялись четко указать первые проявления заболевания.

Таблица 3.

Распределение пациентов с моносимптомным и полисимптомным дебютом рассеянного склероза по возрасту и полу (%)

Пол	16 – 20 лет		21 – 30 лет		31 – 40 лет		41 – 50 лет		51 – 60 лет		Более 60 лет	
	МД	ПД	МД	ПД	МД	ПД	МД	ПД	МД	ПД	МД	ПД
Мужчины	8,9	-	33,3	30,6	31,1	36,1	13,3	19,4	13,3	13,9		-
Женщины	6	5,4	25	21,4	32	23,2	24	25	10	23,2	3	1,8

МД – моносимптомный дебют, ПД – полисимптомный дебют

Одним из критериев деления пациентов на группы являлась длительность первой ремиссии. В зависимости от длительности периода от дебюта заболевания до повторной эксацербации когорты обследованных пациентов была разделена на группу длительной первой ремиссии и группу непродолжительной первой ремиссии. Критерием деления была длительность первой ремиссии 1 год. Характеристики групп представлены в таблице 4. В группу с длительностью первой ремиссии менее 1 года вошли 134 пациента, из них 84 женщины и 50 мужчин, в группу с длительностью ремиссии более 1 года – 117 пациентов, среди них 87 женщин и 30 мужчин.

Таблица 4

Характеристика пациентов с длительной и непродолжительной ремиссией

Показатель	Непродолжительная первая ремиссия	Длительная первая ремиссия
Количество пациентов	134	117
Возраст на момент включения в исследование	37,77±12,25	36,18±10,07
Возраст начала заболевания	30,15±10,23	26,39±9,51
Пол (женщины : мужчины)	1,7:1	2,9:1
EDSS	3,5 (2,5 – 4,5)	3 (2,0 – 3,5)

2.2 Молекулярно-генетические методы

2.2.1. Выделение лейкоцитарной взвеси

После забора кровь хранили вертикально не более недели, при этом формировалась интерфаза, которую забирали мерной пипеткой. Отмывали кровь от эритроцитов однократно. Из каждой пробирки кровь отбирали по

0,5 мл в 2 пробирки. Добавляли буфер, лизирующий эритроциты – буфер RCLB – 1000 мкл. Перемешивали вручную, пробирки выдерживали в течение 10 минут при комнатной температуре, затем центрифугировали на 3500 оборотах в минуту в течение 10 минут. Отбирали супернатант мерной пипеткой, при этом в осадке оставались лейкоциты 1 мл. Выделенную лейкоцитарную взвесь хранили в пробирках типа Eppendorf при температуре – 20°C.

Состав буфера RCLB (конечные концентрации): 10mM Tris – HCl (pH7,8 – 8); 5mM MgCl₂; 10mM HCl. Всего 400 мл. Стоковые растворы буфера: 1mM Tris – HCl (pH7,8 – 8) – 1 ml; 1M HCl – 1 ml; 1M MgCl₂ – 2 ml. Суммарный объем – 400 мл.

2.2.2. Выделение ДНК

Выделение ДНК проводили с помощью фенол-хлороформной экстракции, согласно описанию метода [192]. Пробирки с клиническими образцами (лейкоцитарная масса) центрифугировали на 14 тыс. оборотов/мин. 15 минут на центрифуге Eppendorf 5415C. Осадок ресуспендировали в 300 мкл раствора №1 (100 mM Tris HCl pH = 8,0; 10 mM ЭДТА, 100mM NaCl). Добавляли 50 мкл раствора №2 (10% додецил сульфат натрия (SDS)) и 10 мкл протеиназы К (10 мг/мл). Хорошо перемешивали и инкубировали 1 час при 55°C. Добавляли 200 мкл фенола, уравновешенного TE, и 200 мкл хлороформа. Интенсивно перемешивали и центрифугировали 10 мин на максимальной скорости (14 т.о./мин) на центрифуге Eppendorf 5415C. Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку, не трогая нижнюю и интерфазу. Добавляли 400 мкл хлороформа. Перемешивали и центрифугировали 5 мин на максимальной скорости (14 т.о./мин) на центрифуге Eppendorf 5415C. Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку. Добавляли 10 мкл ЛПААГ, 40 мкл 3M AcNa pH5.4, 800 мкл EtOH, тщательно перемешивали. Инкубировали ночь на –20°C. Центрифугировали 15 мин на максимальной скорости (14 т.о./мин) на центрифуге Eppendorf 5415C. Супернатант удаляли, к осадку добавляли 400 мкл 75% EtOH. Инкубировали 10 мин при комнатной температуре. Отбирали супернатант, следя

за тем, чтобы осадок остался в пробирке. Сушили пробирки с открытыми крышками в термостате для микропробирок при 37°C в течение 15 мин. К осадку добавляли 1 мл дистиллированной воды и прогревали при 65°C 10 минут.

Реактивы:

В работе были использованы следующие реагенты: Tween-20, акриламид, N,N'-метилден-бисакриламид ("Serva", USA), Tris-base (ICN, USA), ТЭМЕД (Reanal), Green Buffer, Orange Buffer (SibEnzyme), ПСА (Sigma).

Все остальные реактивы: MnCl₂, (NH₄)SO₄, HCl, ЭДТА, NaCl, SDS, EtOH, ЛПААГ, NaAc отечественного производства и имеют категорию не ниже х.ч.

dNTP (ИХБФМ СО РАН).

Дезоксирибонуклеотидные праймеры синтезированы в Институте химической биологии и фундаментальной медицины (ИХБФМ СО РАН). Дезоксирибонуклеотидные праймеры, конъюгированные с флюоресцентными красителями синтезированы в ООО «Синтол», Москва.

Ферменты:

Эндонуклеазы рестрикции (Kzo9, Rsa, Bst2U, Bme) (SibEnzyme), Taq-полимераза (ИХБФМ СО РАН).

Используемые буфера:

Буфер для ПЦР:

С 35:

650 mM Трис-HCl (pH 8.9),

35mM MgCl₂,

160 mM (NH)₂SO₄,

0,5% Tween-20,

0,2 mM dNTP.

Буфер для рестрикции (на реакцию):

SEBuffer Green ×1,

SEBuffer Blue ×1,

SEBuffer Orange ×1.

Электрофоретический буфер TBE × 0.5:

0.045 М трис–борат.

0.045 М борная кислота.

0.0125 М ЭДТА.

Длины молекулярных маркеров.

pBluescriptII SK (+) / MspI: 710, 489, 404, 328, 242, 190, 157, 147, 110, 67, 57, 34, 26.

2.2.3. Генотипирование однонуклеотидных замен в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК

Генотипирование проводилось методами аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени (Real-time ПЦР) (IL-18, rs187238) или с использованием технологии TaqMan (TNFa, rs1800629; KIF1B, rs10492972; CD40, rs6074022; TNFRSF1A, rs4149584). Зонды отличаются по структуре на один нуклеотид, соответствующий SNP (находится в центре олигонуклеотидного зонда). Каждый образец амплифицировался с использованием пары праймеров и двух зондов, несущих «гаситель» на 3'-конце и разные флюоресцентные красители (FAM либо R6G) на 5'-конце. Структуры праймеров и зондов приведены в таблице 5. Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала 40-100 нг ДНК; 300 нМ каждого праймера; по 100-200 нМ Taqman-зондов, конъюгированных с FAM или R6G; 200 мкМ-ные dNTP, амплификационный буфер, термостабильную Taq-полимеразу – 0,5 ед.акт./реакц.

Структуры праймеров и зондов, использованных для генотипирования

Ген	rs	Название	Последовательность
CD40	11086998	86998p-C	5'-FAM-CCAGGCCCCCCACCCC-BHQ-3'
		86998p-G	5'-R6G-CCAGGCCGCCCCACCCC-BHQ-3'
		86998R	5'-ATCGTCGGGAAAATTGATCTC-3'
		86998U	5'-GGTGACCTCACACCTTGCC-3'
CD40	6074022	4022-p-T	5'-FAM-CTGCCATGTCATGAGGACAC-BHQ-3'
		4022-p-C	5'-R6G-CTGCCATGTCGTGAGGACAC-BHQ-3'
		4022U	5'-ATACGGACTTCTCCATAGGCTG-3'
		4022R	5'-CCCTGCACTGTCTCCAGG-3'
TNFRSF1A	4149584	9584-p-A	5'-FAM-CAGTGGACCAGGACACCGTG-BHQ-3'
		9584-p-G	5'-R6G-CAGTGGACCGGACACCGTG-BHQ-3'
		9584U	5'-GAAATGGGTCAGGTGGAGATC-3'
		9584R	3'-GGTTTTCACTCCAATAATGCC-3'
KIF1B	10492972	972 U	5'-GGTGGTGAGTTTTGAATTGGTAC-3'
		972 R	5'-AAAAAGTTATGTGGCCAGGATAG-3'
		14w	5'-FAM-CGCTACAATTCTTCTGGTCAGG-BHQ-3'
		15w	5'-R6G-CGCTACAATTCTCCTGGTCAGG-BHQ-3'
TNF a	1800629	U	5'-TTCCGAGGGGGGTCTTCTG-3'
		R	5'-GTTCTATCTTTTCTGCATCCTGT-3'
		TNF-A	5'-FAM-CCCGTCCTCATGCCC-BHQ-3'
		TNF-G	5'-R6G-CCCGTCCCATGCCC-BHQ-3'

Амплификация проводилась с помощью амплификатора iCycler iQ5 (Bio-Rad, США) в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96°C; затем 40 циклов, включающих денатурацию при 96°C-8", отжиг праймеров и последующую элонгацию при 58°C- 35" (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующим интервалам флуоресценции флуорофоров FAM и R6G).

2.3. Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica for Windows, v.6.0 (StatSoft, Inc.) Оценку нормальности распределения признаков (данных) выполняли с помощью критерия Шапиро-Уилкса. Проверка нормальности распределения признаков показала, что все количественные признаки не имели нормального распределения. В качестве нулевой гипотезы принималась гипотеза о нормальном распределении количественного признака. Поэтому для сравнения групп использовались непараметрические статистические методы: метод Манна-Уитни. Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, описаны среднее \pm SD. Если распределение отлично от нормального распределения, то признак описан медианой и интерквартильным размахом (25 и 75 процентиля). Для выявления ассоциаций основных характеристик с возрастом, типом дебюта заболевания и длительностью первой ремиссии использовался корреляционный анализ Спирмена. Оценка вероятности достижения событий в определенный период времени осуществлялась методом Каплана-Майера. Для изучения зависимости между изучаемыми переменными и временем достижения событий использовалась регрессионная модель Кокса. Для выявления ассоциации возраста начала заболевания с генотипом использовали линейный регрессионный анализ. Наличие ассоциации генотипа с развитием заболевания определялось логистическим регрессионным анализом. Считали, что признак наследуется согласно аддитивной модели наследования. Тесты на соблюдение равновесия Харди-Вайнберга и выявление ассоциаций методом χ^2 проводили с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия; <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>). Нулевыми гипотезами являлись соответствие распределению Харди-Вайнберга и отсутствие ассоциации (OR=1).

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

3.1. Сравнительная характеристика пациентов с ранним и типичным началом рассеянного склероза

В группу раннего дебюта (РД) вошли 26 пациентов, что составило 9,7% от общего числа обследованных. Средний возраст пациентов на момент обследования равнялся $24,42 \pm 8,24$ лет. Наибольшая часть больных (50%) находилась в возрастном интервале от 16 до 20 лет.

В возрасте до 10 лет заболевание дебютировало у 3 пациентов (11,54%), от 11 до 16 лет у 23 пациентов (88,46%). Средний возраст дебюта достигал $14,11 \pm 2,28$ лет (рис. 1).

Большая часть (90,3%) обследованных пациентов вошла в группу типичного дебюта (ТД), в эту группу включены 242 пациента. Минимальный возраст дебюта равнялся 18 годам, у 5 пациентов заболевание дебютировало в возрасте позже 50 лет (рис. 2). Средний возраст пациентов на момент обследования составил $38,84 \pm 10,9$ лет, возраст дебюта – $30,28 \pm 9,36$ лет.

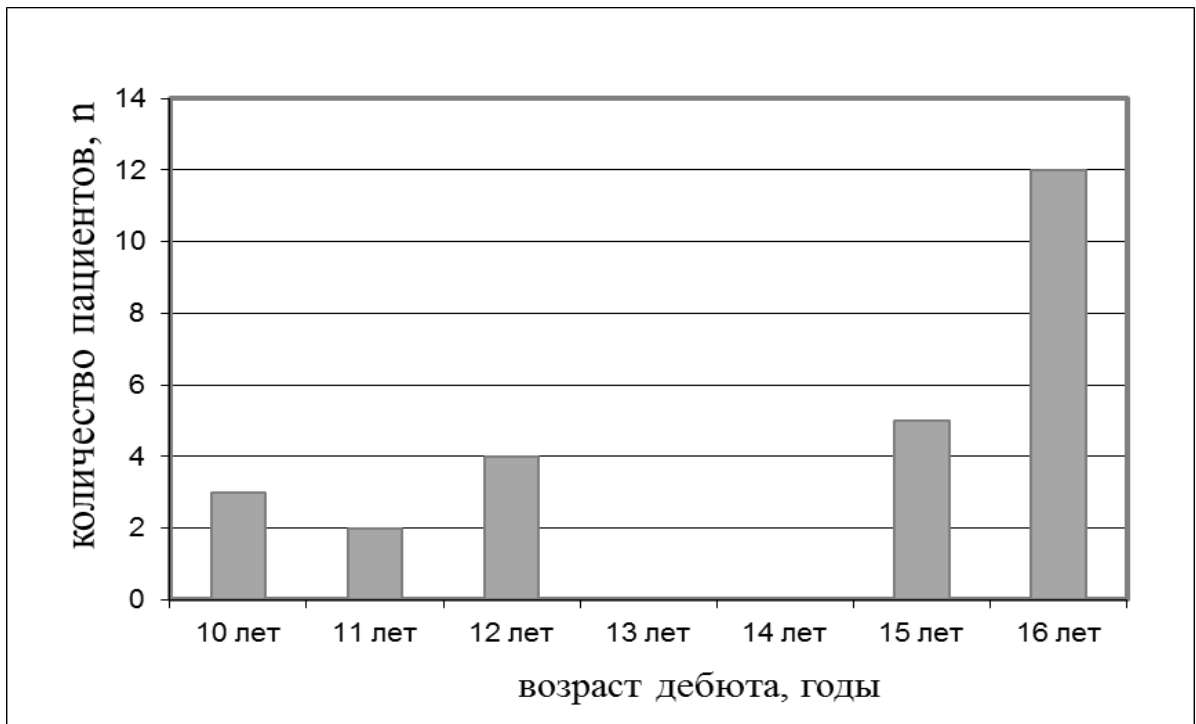


Рис. 1. Распределение пациентов с ранним дебютом рассеянного склероза по возрасту.

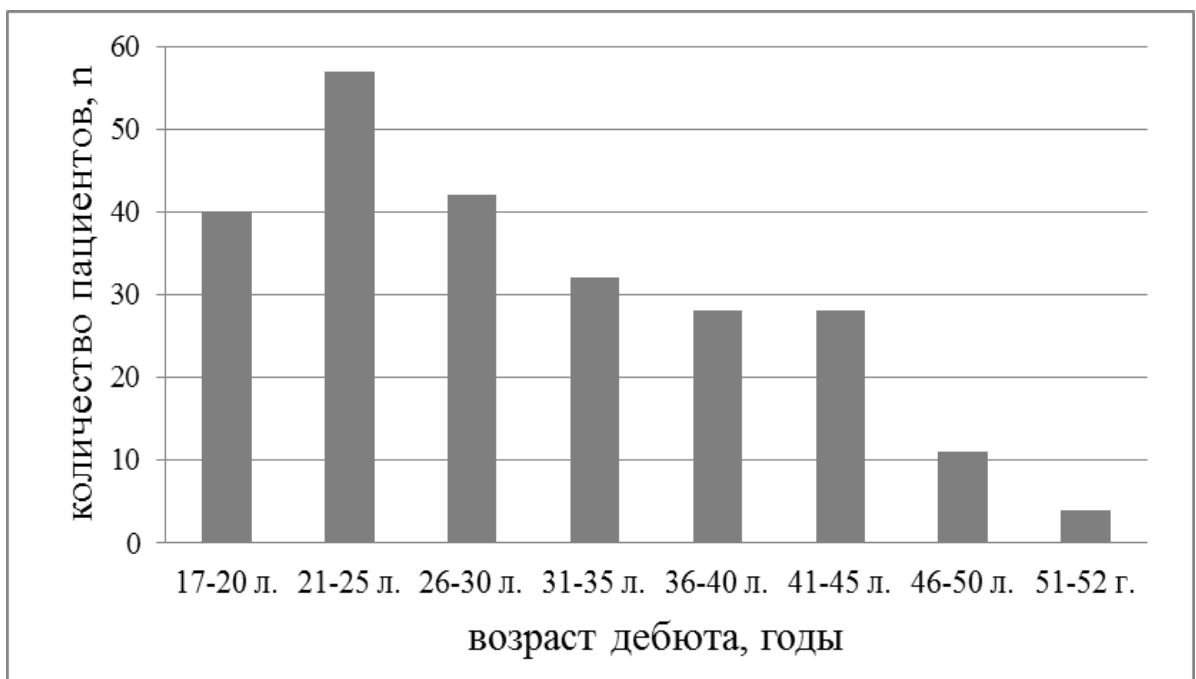


Рис. 2. Распределение пациентов с типичным дебютом рассеянного склероза по возрасту.

В общей выборке пациентов преобладали лица женского пола, на их долю приходилось 68% (n=182) от общего числа обследованных, доля мужчин составила 32% (n=86), соотношение женщин и мужчин равнялось 2,1:1. В группе РД, как и во всей выборке пациентов отмечалось преобладание лиц женского пола 65,38% (n=17), доля мужчин была значительно меньше – 34,62% (n = 9), соотношение 1,9:1. В группе типичного дебюта также преобладали лица женского пола, их доля в группе составила 68,2% (n= 65), доля мужчин – 31,8% (n=77), соотношение соответственно равнялось 2,1:1.

Клиническая картина первых симптомов заболевания характеризовалась полиморфным симптомокомплексом. Для удобства симптомы были сгруппированы по основным функциональным системам согласно шкале Куртцке. Большинство пациентов, указавших первые симптомы, отмечали, что в дебюте заболевание носило моносимптомный характер. Моносимптомный дебют встречался у 61,54% больных (n=16) в группе РД, у 54,13% больных (n = 131) в группе ТД. Полисимптомное начало РС в группе РД отмечено у 19,23% (n = 5), в группе ТД у 31,82% (n =77). Первые симптомы заболевания затруднялись указать 34 пациента (14,05%) в группе типичного дебюта и 5 пациентов (19,23%) в группе раннего дебюта.

В группе РД преобладающими симптомами дебюта были чувствительные нарушения, которые отмечались у 34,48% больных (n = 10), в группе ТД у 18,71% больных (n=61). Различия между группами по частоте встречаемости чувствительных нарушений в начале заболевания были статистически значимыми (табл.6). При раннем дебюте РС заболевание чаще, чем при типичном начиналось с нарушения чувствительности ($\chi^2 = 4,22$; $p = 0,04$). При типичном начале РС зрительные нарушения отметили 27% пациентов (n = 88), в группе РД на нарушение зрения в дебюте заболевания предъявляли жалобы 31,03% пациентов (n=9). Заболевание дебютировало с двигательных нарушений у 35,28% пациентов (n=115) в группе ТД и у 18,24% пациентов (n = 5) в группе РД. У пациентов с типичным дебютом достоверно чаще, чем у

пациентов с ранним дебютом отмечались пирамидные нарушения ($\chi^2 = 3,87$; $p = 0,04$). Редко в дебюте РС в группе ТД отмечались стволовые дисфункции, у 1,53% пациентов ($n = 5$) и нарушение функции тазовых органов – у 2,76% больных ($n = 9$), в группе РД данные симптомы отмечались соответственно у 6,90% пациентов ($n = 2$) и у 10,34% пациентов ($n = 3$). В группе РД стволовые нарушения отмечались достоверно чаще, чем при типичном начале заболевания ($\chi^2 = 6,76$; $p = 0,009$). Снижение работоспособности и быструю утомляемость отметили 2,76% пациентов ($n = 9$) с типичным дебютом РС. У одной пациентки с типичным дебютом отмечался пароксизмальный синдром, одна из пациенток этой группы в дебюте заболевания предъявляла жалобы на снижение памяти.

Таблица 6.

Частота симптомов дебюта у больных с ранним и типичным началом рассеянного склероза.

Симптомы дебюта	РД		ТД		χ^2/p
	абс.	%	абс.	%	
Пирамидные нарушения	5	18,24	115	35,28	3,87/0,04
Мозжечковые дисфункции	3	10,34	37	11,35	0,01/0,92
Стволовые нарушения	2	6,90	5	1,53	4,22/0,04
Нарушение функции тазовых органов	-	-	9	2,76	0,45/0,50
Сенсорные нарушения	10	34,48	61	18,71	6,76/0,009
Нарушения зрения	9	31,03	88	27,0	1,35/0,25
Когнитивные нарушения	-	-	1	0,3	0,07/0,79
Пароксизмальный синдром	-	-	1	0,3	0,07/0,79
Утомляемость, снижение работоспособности	-	-	9	2,76	0,68/0,41

РД – ранний дебют; ТД – типичный дебют

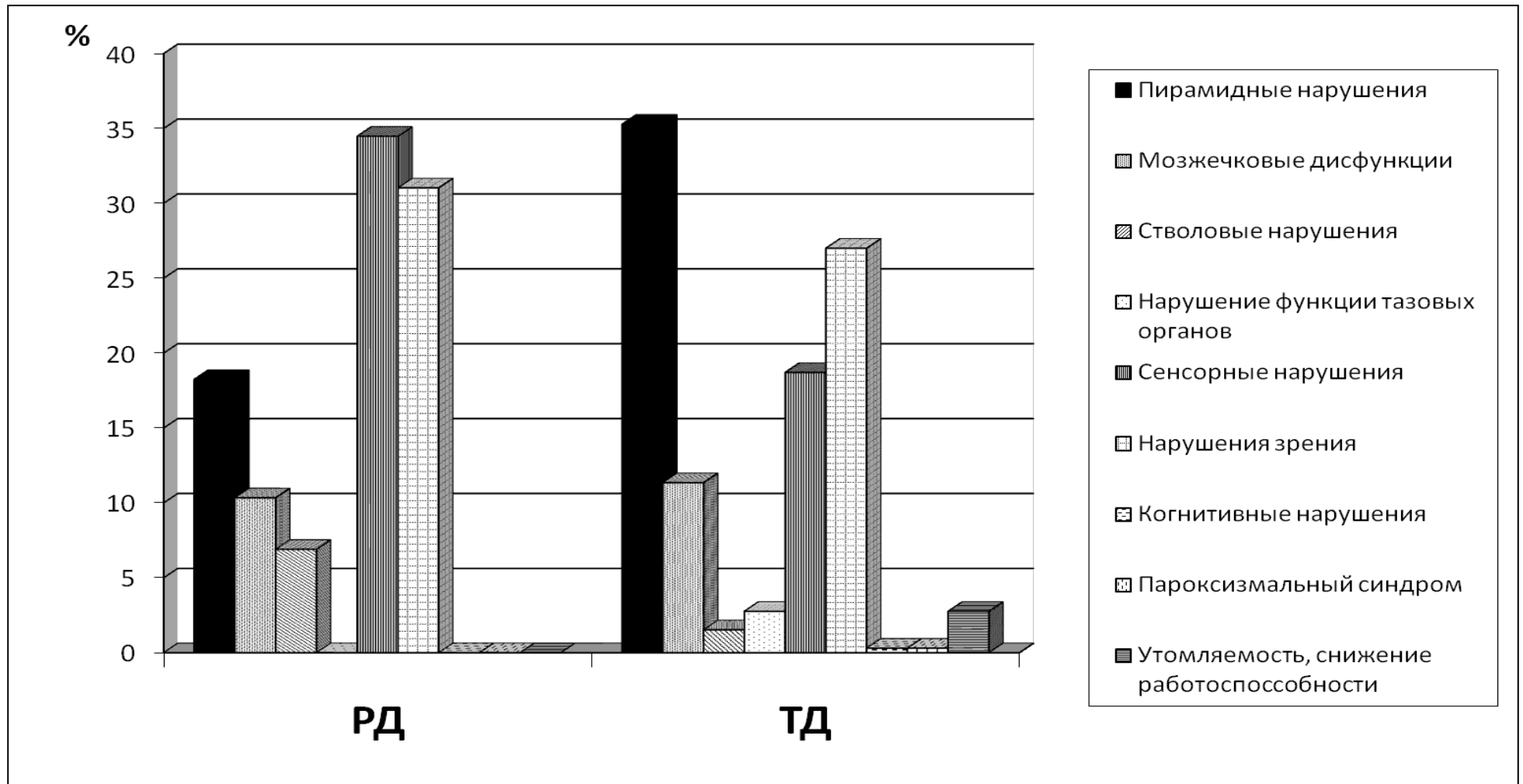


Рисунок 3. Структура симптомов дебюта у больных с ранним и типичным началом рассеянного склероза (РД – ранний дебют; ТД – типичный дебют)

Приведем клинический пример раннего дебюта рассеянного склероза. Пациентка А. 20 лет.

Жалобы: слабость и онемение в конечностях, шаткость при ходьбе, головокружение, затруднение речи, поперхивание, нарушение мочеиспускания – недержание.

Анамнез заболевания: В 16 лет впервые внезапно утратила зрение на левый глаз. Получала лечение у офтальмолога, на фоне терапии зрение улучшилось. В октябре 2006 года появилась рассеянность внимания, онемение левой руки, при ходьбе стало покачивать. Обратилась к неврологу, госпитализирована в стационар по месту жительства. Выставлялся диагноз - сосудистая энцефалопати. В декабре 2007 года присоединились тазовые дисфункции в виде учащенного мочеиспускания, госпитализирована в отделение прогрессирующих заболеваний нервной системы ОКБ. При проведении МРТ головного мозга выявлены признаки демиелинизирующего процесса. Диагностирован рассеянный склероз. С годами усилилось головокружение и тазовые дисфункции, присоединилось онемение в ногах. В сентябре 2008 года при исследовании вызванных потенциалов - признаки дисфункции ствола мозга на понтомезенцефальном уровне с обеих сторон, больше справа, признаки дисфункции подкорковых структур на акустическую стимуляцию, признаки дисфункции двигательного и зрительного анализаторов на церебральном уровне. В сентябре 2009 года при контрольном проведении МРТ в белом веществе головного мозга пери- и суправентрикулярно обнаруживаются множественные очаги с повышенным МР-сигналом по T2 и в режиме Flair размерами от 3 до 9 мм (в правой гемисфере 18 очагов, в левой 14 очагов). Отмечает постепенное ухудшение самочувствия в виде нарастания вышеизложенных жалоб.

Анамнез жизни: перинатальный анамнез не отягощен, травмы операции отрицает. Гемотрансфузионный, аллергологический анамнез не отяго-

щены. Туберкулез, венерологические заболевания отрицает. Наследственность неотягощена. Инвалид II группы, бессрочно.

Соматический статус без особенностей.

Неврологический статус: Общемозговой синдром: головокружение, головная боль периодически. Менингеальный синдром отсутствует. Черепные нервы: уже левая глазная щель, нистагм горизонтальный $D>S$, вертикальный нистагм, сходящийся страбизм слева, ослаблена конвергенция слева, язык по центру, дизартрия, дисфагия. Двигательная сфера: трофика мышц не изменена, мышечная гипотония, рефлексы сухожильные оживлены с преобладанием слева, брюшные рефлексы умеренные, патологические кистевые (Россолимо, Гоффмана), стопные – Бабинский с двух сторон, снижение силы в конечностях - до 3.0-3.5 баллов, $S<D$, походка атаксическая. Чувствительность: гемигипалгезия слева. Система координации: в позе Ромберга стоит широко расставив ноги, покачивается, пальценосовая проба с интенцией, пяточно-коленная проба с интенцией, легкой дисметрией больше слева. Психика: память снижена, мышление в замедленном темпе.

Диагноз: Рассеянный склероз, вторично-прогредиентное течение. EDSS = 4,5 балла. Легкий бульбарный синдром. Тетрапарез с преобладанием в левых конечностях. Атаксический синдром. Синдром тазовых дисфункций.

Среди факторов, провоцирующих появление первых симптомов заболевания, большинство пациентов отметили инфекционные заболевания. У пациентов с ранним дебютом отмечались перенесенная краснуха, ветряная оспа, герпетические высыпания и частые респираторные заболевания в 7,69% случаев ($n = 2$). У пациентов с типичным возрастом начала заболевания ветряная оспа встречалась гораздо чаще, у 15,3% больных ($n=37$). Но различия не достигали статистической значимости ($p= 0,05$). Хронический тонзиллит, хронический отит, перенесенный гепатит, аппендицит, цитомегалови-

русная инфекция встречались в преморбиде заболевания с одинаковой частотой – 3,85% (n = 1) (табл. 7).

Ретробульбарный неврит считается одним из наиболее частых проявлений рассеянного склероза: у 80% больных оптический неврит может быть одним из проявлений или дебютом РС [160]. Вероятность развития РС после ретробульбарного неврита в детском возрасте, по данным литературы, варьирует от 5 до 56% [139,143]. В данной выборке у 5,37% пациентов (n = 13) до дебюта заболевания был диагностирован ретробульбарный неврит.

Таблица 7.

Структура хронических заболеваний в преморбиде у пациентов с рассеянным склерозом.

Заболевания	ТД		РД	
	абс.	%	абс.	%
Ветряная оспа	37	15,30	2	7,69
Частые респираторные заболевания	23	9,56	2	7,69
Хронический тонзиллит	18	7,44	1	3,85
Хронический гастрит	15	6,20	1	3,85
Краснуха	12	4,96	2	7,69
Герпетические высыпания	12	4,96	2	7,69
Хронический бронхит	12	4,96	-	-
Корь	10	4,13	-	-
Хронический холецистит	9	3,72	-	-
Хронический вирусный гепатит и перенесенный гепатит А	7	2,89	1	3,85
Хронический панкреатит	7	2,89	-	-
Эпидемический паротит	4	1,65	-	-

Пиелонефрит	3	1,24	-	-
Дифтерия	1	0,41	-	-
Пневмония	1	0,41	-	-
Гломерулонефрит	1	0,41	-	-
Скарлатина	1	0,41	-	-
Фурункулез	1	0,41	-	-
ЦМВИ	1	0,41	1	3,85
Пациенты, не имеющие в анамнезе инфекционных заболеваний	106	43,80	14	53,84

РД – ранний дебют; ТД – типичный дебют

У 11,11% пациентов с ранним началом РС наследственный анамнез по рассеянному склерозу был отягощен. Наследственная отягощенность по рассеянному склерозу в группе типичного дебюта составила 5,37%.

Продолжительность первой ремиссии до 1 года у пациентов с ранним дебютом отмечалась у 15 пациентов (51,69%), продолжительность первой ремиссии до 3 лет наблюдалась у 5 пациентов (19,23%), больше 3 лет отмечалась у 5 пациентов (19,23%). Одна пациентка имела первично-прогредиентный тип течения и ремиссий не отмечала (3,85%). В группе типичного начала рассеянного склероза среди пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением РС длительность первой ремиссии до 1 года выявлена у 124 пациентов (51,24%), более 1 года у 87 больных (35,96%), пациенты с первично-прогредиентным течением ремиссий не отмечали (12,8%). Средняя длительность первой ремиссии при раннем начале РС равнялась $1,88 \pm 0,94$ лет, в группе типичного дебюта – $1,59 \pm 0,59$ лет. Различия между группами раннего и типичного дебюта не являлись статистически значимыми ($U=65,5$; $p=0,46$).

Множественность очагов демиелинизации, которые могут располагаться практически в любом месте ЦНС, обуславливает полиморфность клинической картины заболевания. В настоящее время в мире для оценки клинического статуса больных рассеянным склерозом используется модифицированная шкала, предложенная Kurtzke J., которая содержит несколько групп симптомов, характеризующихся различными степенями нарушений и степенью адаптации больных к этим нарушениям. В нашей работе симптомы заболевания были сгруппированы по основным функциональным системам согласно Куртцке.

При оценке клинической картины установлено преобладание координаторных нарушений, которые выявлены у 89,67% пациентов (n=217) в группе ТД, у пациентов с ранним дебютом заболевания мозжечковые дисфункции выявлены у 88,46% пациентов (n=23). Следующими по частоте встречаемости как в группе раннего, так и в группе типичного дебюта были пирамидные нарушения, которые выявлены соответственно у 84,62% пациентов (n=22) и у 86,78% пациентов (n=210). Стволовые дисфункции отмечены у 80,77% больных (n=21) в группе РД, у 80,58% больных (n=195). Достаточно редкими в группе РД были нарушения чувствительности, выявленные у 34,62% пациентов (n =9), и когнитивные нарушения, выявленные у 34,62% пациентов (n=9). Чувствительные и когнитивные нарушения отмечены соответственно у 53,75% больных (n=130) и у 50,83% больных (n =123) в группе ТД. Нарушения зрения, включающие в основном снижение остроты зрения, сужение полей зрения, выявлены у 76,92% пациентов (n=20) с ранним началом РС и у 61,98% (n=150) в группе ТД. Различий по частоте встречаемости симптомов между группами выявлено не было. Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8

Частота симптомов дебюта у пациентов с ранним и типичным началом заболевания

Функциональные системы	РД (n = 26)		ТД (n = 242)		χ^2/p
	абс.	%	абс.	%	
Пирамидные нарушения	22	84,62	210	86,78	0,09/0,76
Мозжечковые нарушения	23	88,46	217	89,67	0,04/0,84
Стволовые дисфункции	21	80,77	195	80,58	0,001/0,98
Чувствительные нарушения	9	34,62	130	53,75	3,43/0,06
Нарушение функции тазовых органов	17	65,38	150	61,98	0,12/0,73
Зрительные нарушения	20	76,92	150	61,98	2,26/0,13
Психические нарушения	9	34,62	123	50,83	2,47/0,11

РД – ранний дебют; ТД – типичный дебют

Выраженность симптомов по основным функциональным системам оценивалась при помощи U-критерия Манна – Уитни. При сравнении групп раннего и типичного дебюта выявлено достоверно более выраженные зрительные нарушения у пациентов с ранним началом заболевания ($U=2363$; $p=0,02$). По выраженности пирамидных и чувствительных нарушений группы различались несущественно ($U=2600$; $p=0,09$, $U=2591$; $p=0,09$). Достоверных различий не выявлено и при сравнении величины баллов по остальным функциональным системам: координаторные нарушения ($U=3051$; $p=0,6$),

стволовая дисфункция ($U=3129,5$; $p=0,75$), нарушение функции тазовых органов ($U=2915$; $p=0,38$), когнитивные нарушения ($U=2930$; $p=0,4$). Данные представлены в таблице 9.

Таблица 9

Выраженность неврологических симптомов у пациентов с ранним и типичным дебютом по функциональным системам (Куртцке 2005)

Функциональные системы	РД (n = 26)	ТД (n = 242)	U/p
Пирамидные функции	3 (1-3)	2 (1-3)	2600/0,09
Мозжечковые функции	2 (1-3)	2 (1-2)	3051/0,6
Стволовые функции	2 (1-2)	1 (0-2)	3129,5/0,75
Функции тазовых органов	1 (0-2)	0 (0-2)	2915/0,38
Сенсорные функции	1 (0-2)	1(0-2)	2591/0,09
Зрительная функция	1 (0-2)	1 (0-1)	2363/0,02
Функции мышления	0 (0-1)	0 (0-1)	2930/0,4

РД – ранний дебют; ТД – типичный дебют

При анализе степени выраженности неврологического дефицита у пациентов с различными вариантами дебюта поиск различий производился отдельно по каждой группе симптомов. Пирамидных нарушений при объективном неврологическом обследовании не выявлено у 15,3 % пациентов с ранним дебютом и у 13,2% пациентов в группе с типичным возрастом начала, признаки пирамидной недостаточности (повышение рефлексов, нерезко выраженные патологические знаки), без двигательных нарушений отмечались у 26,9% пациентов с ранним дебютом заболевания и у 15,7% пациентов с типичным дебютом (рис. 4.). Установлена большая частота встречаемости при-

знаков пирамидной недостаточности у пациентов с ранним дебютом заболевания ($p=0,08$), но различия не достигали статистической значимости. Минимальные двигательные нарушения (2 балла по шкале Куртцке) отмечены у 26,0% пациентов с ранним дебютом и у 18,2% пациентов с типичным дебютом. Выраженности пирамидных нарушений на уровне 3 баллов по шкале Куртцке (умеренный парапарез или гемипарез, выраженный монопарез) достигли на момент осмотра 19,2% пациентов с ранним дебютом и 36,8% пациентов с типичным дебютом, уровень различий статистически значим ($p=0,04$). Выраженный парапарез либо гемипарез, моноплегия отмечены у 11,5% пациентов с ранним дебютом заболевания и у 14,9% пациентов с типичным возрастом дебюта. В группе типичного дебюта грубые двигательные нарушения (параплегия, выраженный тетрапарез) отмечены у 3 пациентов (1,2%).

Мозжечковых нарушений не отмечалось у 11,5% пациентов с ранним дебютом и у 10,3% пациентов с типичным дебютом рассеянного склероза (рис 5.). Выраженность нарушений на уровне 1 балла по шкале Куртцке отмечена у 30,8% пациентов в группе РД и у 26,0% в группе ТД, на уровне 2 баллов (легкая атаксия и координаторные нарушения в конечностях) у 34,6% пациентов в группе РД и у 34,4% пациентов в группе ТД. У 15,4% пациентов с ранним дебютом и у 24% с типичным дебютом РС зафиксирована умеренно выраженная динамическая и статическая атаксия. Тяжелая атаксия выявлена у 13 больных (5,4%) с типичным дебютом и у 1 пациента (3,9%) с ранним дебютом, 1 пациент (3,9%) в группе типичного начала РС из-за выраженной атаксии не смог выполнить координаторные пробы (5 баллов по шкале Куртцке). Существенных различий в структуре выраженности мозжечковых симптомов в группах пациентов с различным возрастом дебюта выявлено не было.

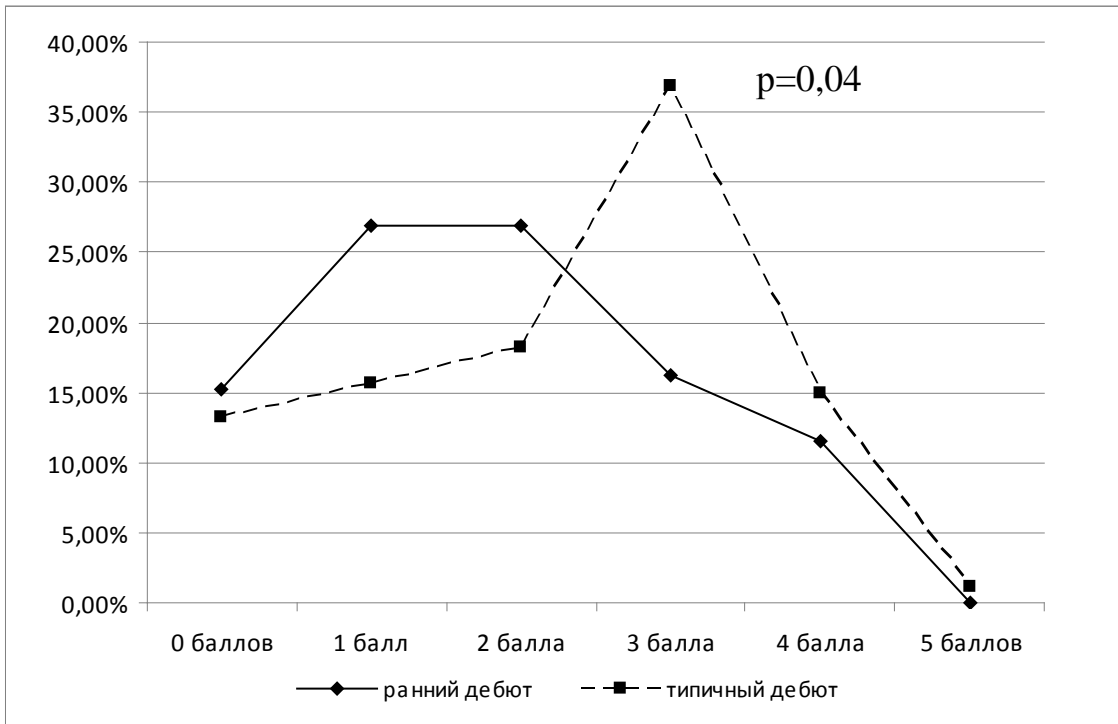


Рис. 4. Степень выраженности пирамидных нарушений в зависимости от возраста дебюта.

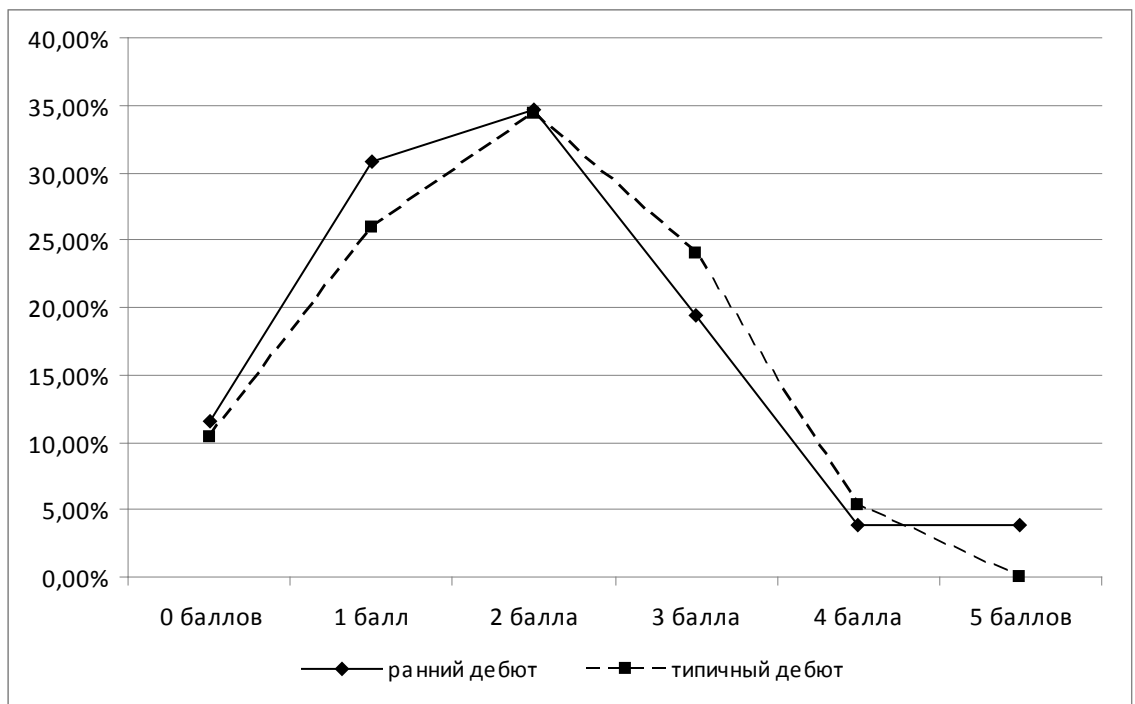


Рис. 5. Степень выраженности мозжечковых нарушений в зависимости от возраста дебюта.

Частота стволовых нарушений относительно балла по шкале Куртцке представлены на рисунке 6. Признаков нарушения функции ствола не отмечено у 19,2% больных с ранним дебютом и у 19,4% больных с типичным дебютом заболевания. Выраженность симптомов на уровне 1 балла по шкале Куртцке выявлена у 34,6% больных с ранним дебютом и у 33,5% пациентов – с типичным. У 30,8% пациентов с ранним дебютом и у 37,2% пациентов с типичным дебютом РС отмечены умеренные стволовые нарушения. Грубый нистагм, выраженная слабость наружных глазодвигательных мышц, дизартрия (3 балла) выявлены у 11,5% больных в группе РД и у 8,3% больных в группе ТД. Выраженные бульбарные нарушения зафиксированы у 3,8% пациентов с ранним дебютом заболевания и у 1,7% пациентов с типичным дебютом.

Чувствительные нарушения отсутствовали у 64,4% пациентов с ранним дебютом и у 46,2% пациентов с типичным дебютом. Снижение вибрационной чувствительности и двумерно-пространственного чувства в 1 или 2 конечностях (1 балл по шкале Куртцке) зафиксированы у 15,4% пациентов в группе РД и у 17,4 % пациентов в группе ТД (рис.7). У 19,2% пациентов с ранним началом и у 25,6% пациентов с типичным началом РС выявлены умеренные нарушения болевой, тактильной и глубокой чувствительности. В группе ТД у 5 пациентов (2,1%) отмечены выраженное снижение тактильной и болевой чувствительности, потеря проприоцептивной чувствительности, что соответствовало 4 баллам по шкале Куртцке. У 2,1% пациентов с типичным возрастом начала заболевания зафиксировано выпадение всех видов чувствительности. Различий между группами по выраженности нарушений не установлено.

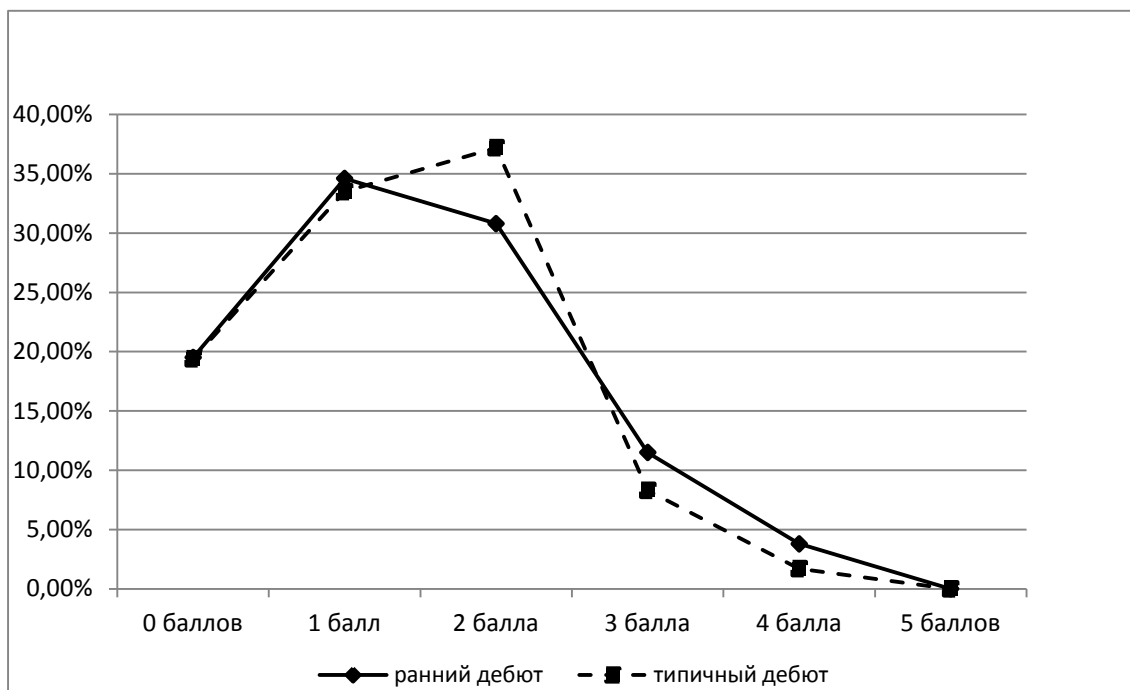


Рис. 6. Степень выраженности стволовых нарушений в зависимости от возраста дебюта.

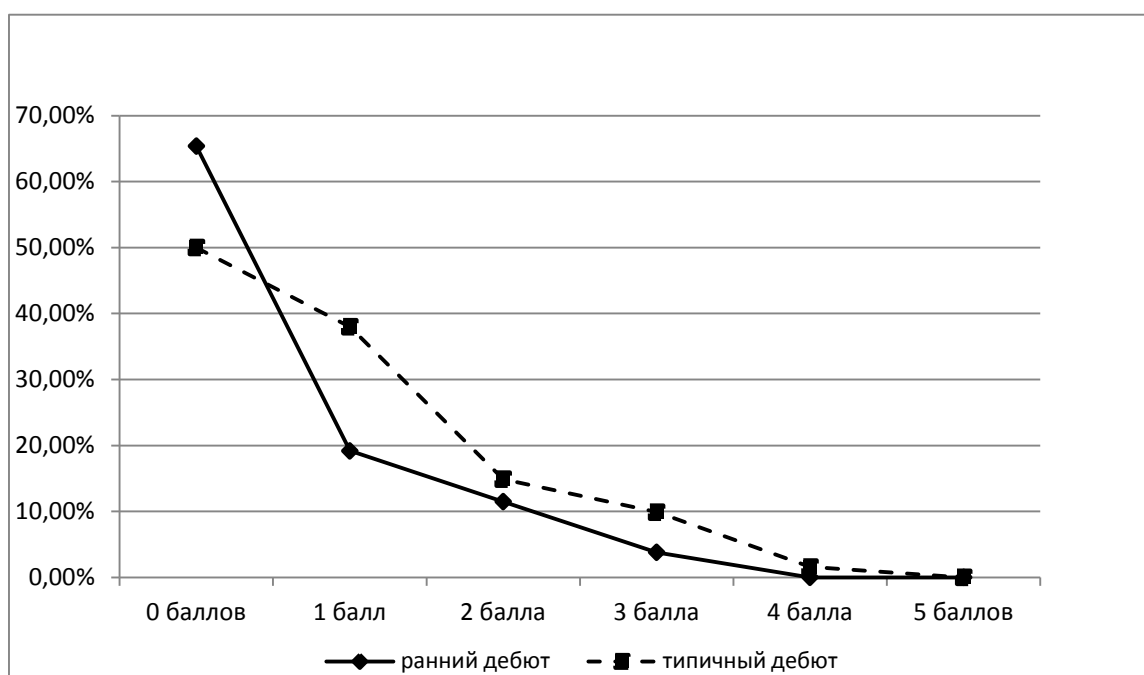


Рис. 7. Степень выраженности чувствительных нарушений в зависимости от возраста дебюта.

Нарушения функции тазовых органов не отмечалось у 34,6% пациентов с ранним началом рассеянного склероза, у 38% пациентов с типичным началом заболевания (рис.8). Установлено, что у пациентов с ранним дебютом чаще, чем у пациентов с типичным отмечались императивные позывы и легкая задержка мочеиспускания ($p=0,02$), при этом нарушения на уровне 1 балла выявлены у 34,6% больных в группе РД и у 16,5% больных в группе ТД. Нарушения функции тазовых органов на уровне 2 баллов по шкале Куртцке отмечены у 23,1% пациентов с ранним дебютом и у 31,4% пациентов с типичным дебютом. У 7,7% больных с ранним дебютом и у 13,6% больных с типичным дебютом выявлено частое недержание мочи. Частая катетеризация мочевого пузыря была необходима 4 пациентам (1,7%) в группе типичного дебюта.

Нарушение зрения отсутствовали у 23,1% больных с ранним началом рассеянного склероза и у 36,7% больных в группе типичного дебюта. Снижение зрения до 0,6 отмечены у 42,3% пациентов в группе РД и у 47,55 пациентов в группе ТД (рис.9). В группе раннего дебюта нарушения зрения на уровне 2 баллов отмечены у 23,1% пациентов, на уровне 3 баллов по шкале Куртцке у 7,7% пациентов, в группе типичного дебюта частота встречаемости составила 12,4% и 1,6% соответственно. Снижение зрения от 0,3 до 0,1 выявлены у 1 пациента в группе раннего дебюта (3,8%) и у 4 пациентов в группе типичного дебюта (1,6%).

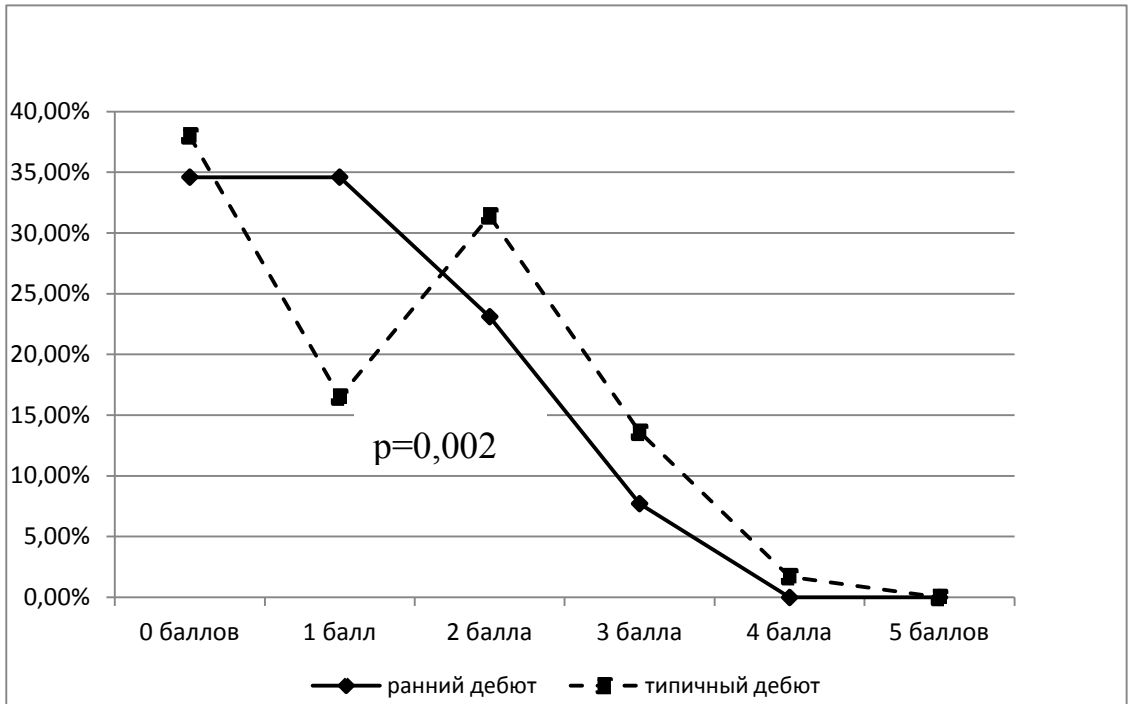


Рис. 8. Степень выраженности нарушений функции тазовых органов в зависимости от возраста дебюта.

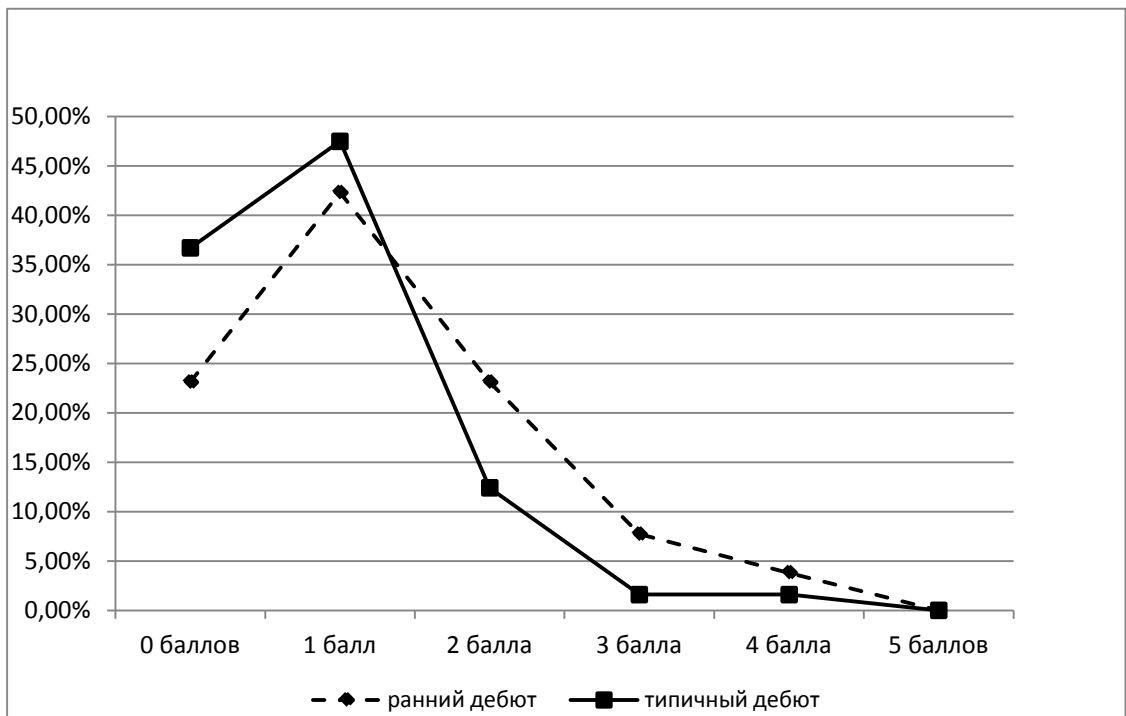


Рис. 9. Степень выраженности нарушений зрения в зависимости от возраста дебюта.

Отсутствие нарушений церебральных функций выявлено у 65,4% больных с ранним дебютом заболевания и у 50% пациентов с типичным дебютом (рис.10). Снижение настроения отметили 19,2% пациентов в группе раннего дебюта и 38% пациентов в группе типичного дебюта. Легкое снижение интеллекта установлено у 11,5% больных в группе РД и у 14,9% больных в группе РД. У 3,8% пациентов с ранним началом РС, у 9,9% пациентов с типичным началом РС выявлены умеренные интеллектуальные нарушения, выраженные нарушения интеллекта отмечены у 1,6% пациентов с типичным дебютом РС.

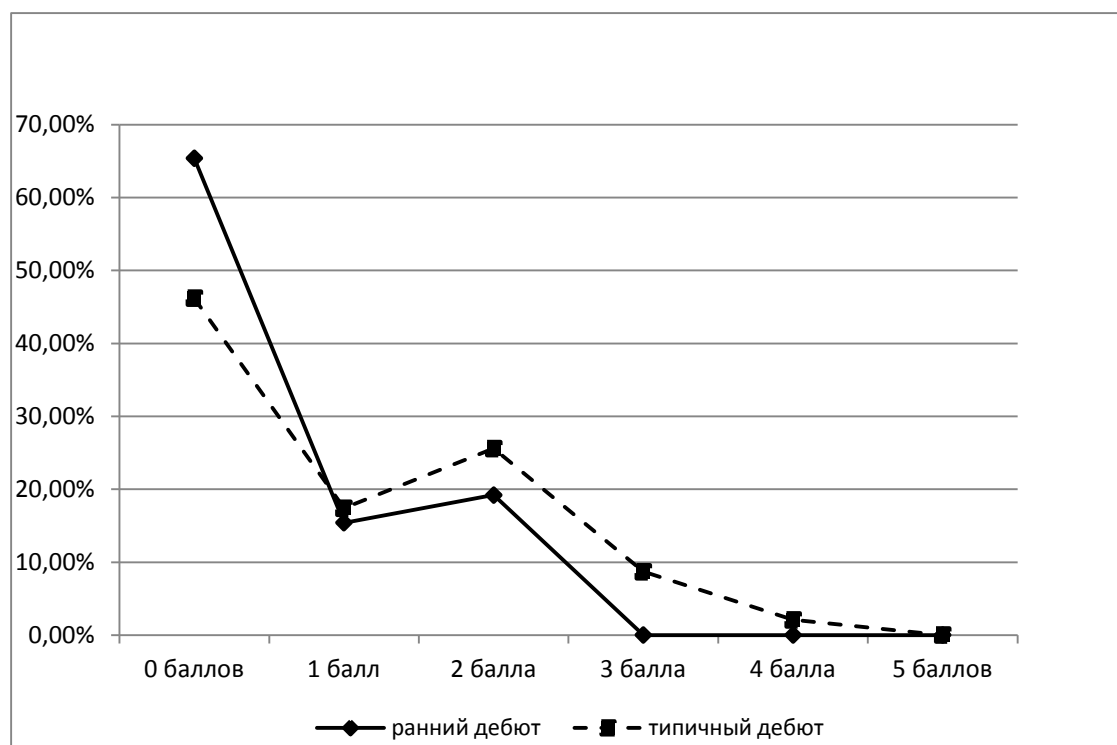


Рис. 10. Степень выраженности нарушений зрения в зависимости от возраста дебюта.

Средняя степень тяжести заболевания, согласно расширенной шкале инвалидизации Куртцке, в группе раннего дебюта составила $3,0 \pm 1,3$ балла (медиана 3; LQ2,0 – UQ3,5; min1; max7,5), в группе типичного дебюта – $3,56 \pm 2,47$ балла (медиана 3,5; LQ2,5 – UQ4,5; min1,5; max6,5). По выраженности неврологического дефицита группы не различались ($U=2558,5$; $p=0,07$).

У большего числа пациентов (64,29%, $n = 18$), группы с возрастом дебюта до 16 лет течение заболевания носило ремиттирующий характер, вторично-прогрессирующий тип течения встречался почти в два раза реже – у 7 пациентов (29,92%), первично-прогрессирующий у одной девочки (3,85%). При типичном дебюте заболевания ремиттирующий тип течения отмечен у 134 пациентов (55,37%), вторично-прогрессирующий у 75 (30,99%), первично-прогрессирующий у 33 пациентов, что составило 13,64% от общего числа пациентов входящих в группу. По типам течения заболевания группы раннего и типичного дебюта не различались ($\chi^2=1,32$; $p=0,25$ - РТ, $\chi^2=0,04$; $p=0,83$ - ВРТ, $\chi^2=1,24$; $p=0,26$ - ПРТ).

Продолжительность заболевания при раннем начале РС варьировала от 3 месяцев до 29 лет, средняя длительность болезни составила $9,74 \pm 7,67$ года. Длительность болезни при типичном дебюте составила $8,51 \pm 6,2$ года. Группы раннего и типичного дебюта существенно не различались по данному показателю ($U=3027,5$; $p=0,55$).

Средняя скорость прогрессирования в группе раннего дебюта составила $0,9 \pm 0,38$ балла в год, в группе типичного – $0,6 \pm 0,42$ балла в год. Различий между группами по ССП выявлено не было ($U=1888,0$; $p=0,13$). По частоте обострений различия между группами были несущественными ($U=3214,0$; $p=0,97$), при $1,95 \pm 0,98$ обострений в год в группе РД и $1,7 \pm 0,42$ обострений в год в группе ТД.

Для выявления ассоциаций между возрастом дебюта РС и основными характеристиками течения заболевания использовался корреляционный анализ с помощью г-критерия Спирмена. При проведении корреляционного ана-

лиза выявлена зависимость степени инвалидизации от возраста дебюта заболевания ($r=0,18$; $p=0,002$). Прямая корреляция показывает, что при более раннем начале заболевания неврологический дефицит достоверно ниже, и чем позднее дебют болезни, тем выше степень инвалидизации (рис.11).

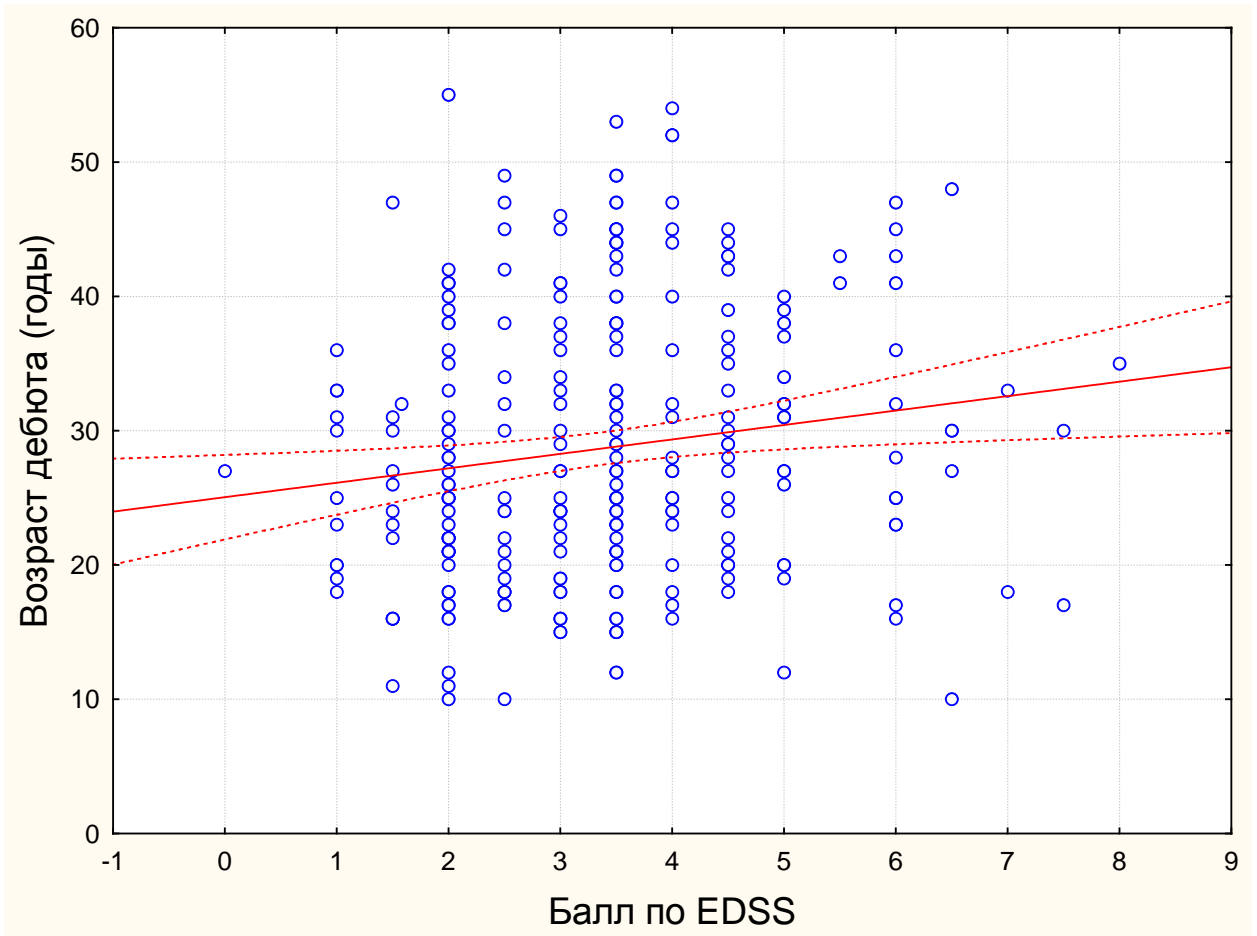


Рис. 11. Зависимость степени инвалидизации от возраста дебюта.

При выявлении ассоциаций между количеством обострений в год и возрастом дебюта не выявлено зависимости числа обострений от возраста начала заболевания ($r = -0,01$; $p = 0,84$). Проведенный корреляционный анализ между возрастом дебюта заболевания и скоростью прогрессирования показал прямую с высокой степенью достоверности зависимость ССП от возраста

начала заболевания ($r=0,2$; $p=0,001$). Данная ассоциация свидетельствует о более быстром прогрессировании заболевания при более позднем его дебюте.

Отрицательная достоверная корреляция наблюдалась между возрастом начала заболевания и длительностью первой ремиссии ($r=-0,18$; $p=0,003$). Таким образом, при более раннем дебюте заболевание характеризовалось более длительным периодом ремиссии после манифестации симптомов.

Также проведен поиск ассоциаций между другими основными характеристиками течения заболевания. Тяжесть состояния, оцениваемая по шкале EDSS, прямо с высокой степенью достоверности зависела от длительности заболевания (рис. 12). При раннем дебюте продолжительность болезни также влияла на выраженность степени инвалидизации ($r=0,38$; $p=0,04$).

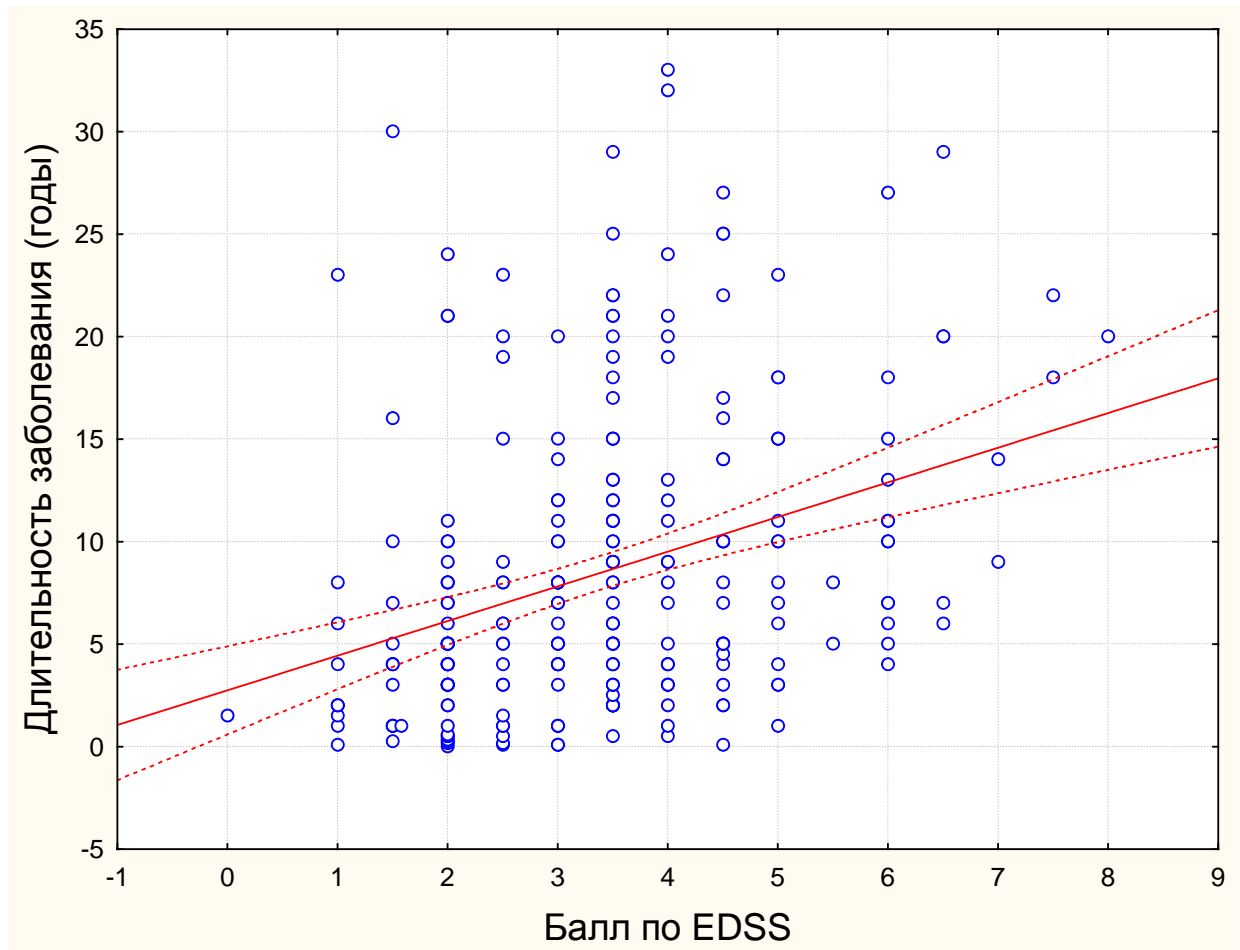


Рис. 12. Зависимость степени инвалидизации от длительности заболевания.

Длительность заболевания не влияла на количество обострений в год ($r=0,09$; $p=0,13$). Отрицательная достоверная ассоциация была найдена между длительностью заболевания и средней скоростью прогрессирования ($r=-0,7$; $p=0,00001$).

Количество обострений в год не было связано со степенью неврологического дефицита ($r=0,34$; $p=0,1$). Число обострений в течение года не влияло на скорость прогрессирования заболевания ($r = -0,001$; $p=0,99$).

При сравнении сроков от начала заболевания до наступления стойкой инвалидизации в 3 балла выявлено, что у больных с ранним началом рассеянного склероза сроки были достоверно выше, чем у пациентов с типичным дебютом ($U=30,5$; $p=0,037$), при средней длительности достижения 3,5 баллов для группы раннего дебюта – $15,86\pm 10,04$ лет и $6,05\pm 5,56$ лет для группы типичного дебюта. Для сравнения сроков достижения стойкой инвалидизации использовался также анализ достижения событий Каплана – Майера. Сроки достижения инвалидизации 3 балла по шкале Курцке у пациентов с ранним дебютом больше, чем у пациентов с типичным началом РС. Для изучения зависимости между возрастом дебюта заболевания и временем достижения 3 баллов по шкале инвалидизации использовалась модель Кокса. При расчете F –критерия Кокса ($F = 1,16$) значение p для данной модели составило $0,04$, поэтому можно заключить, что возраст дебюта ассоциирован с временем достижения 3 баллов по шкале инвалидизации.

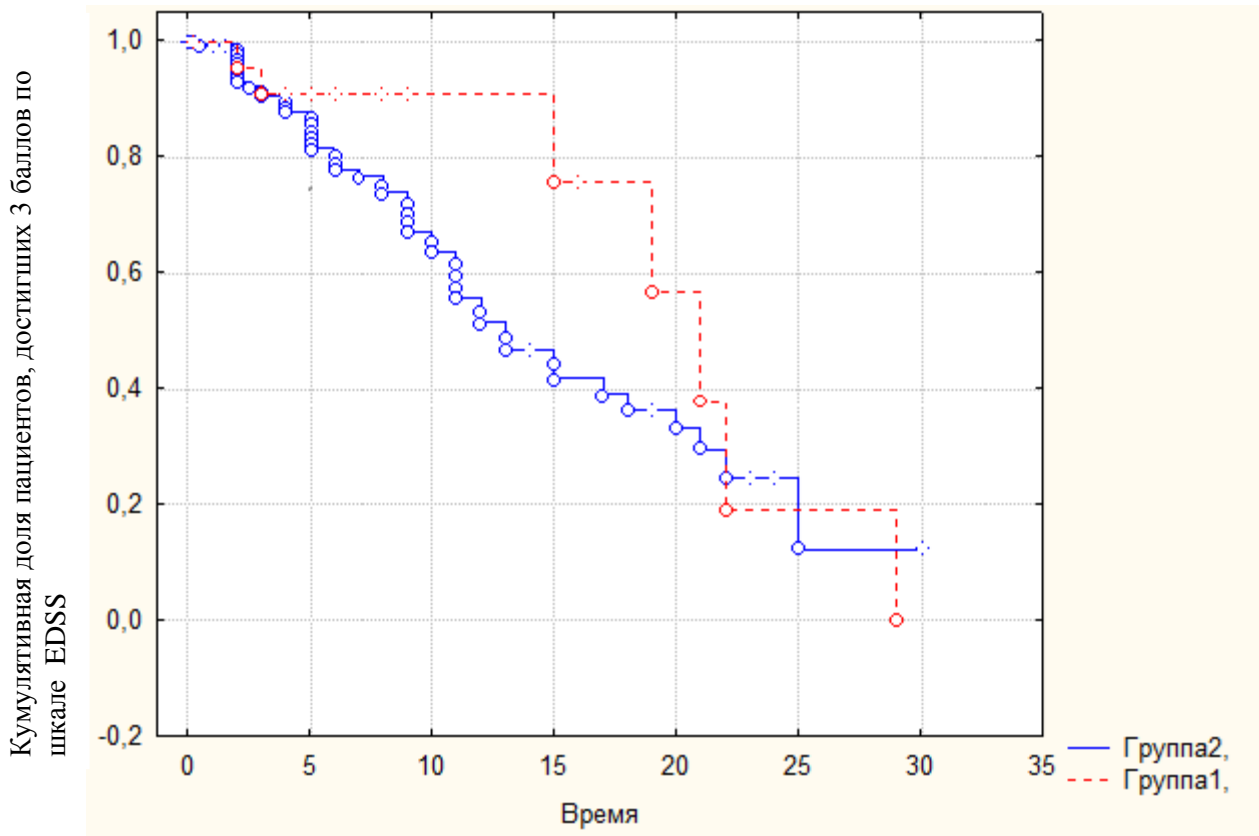


Рис. 13. Время достижения инвалидизации 3 балла при раннем и типичном начале заболевания. Группа 1- ранний дебют; группа 2 – типичный дебют.

Таким образом, характерными симптомами раннего начала рассеянного склероза являлись чувствительные и стволые нарушения, для дебюта заболевания в возрасте более 16 лет характерны двигательные нарушения. В стадию развернутой клинической картины при раннем дебюте РС большей выраженности достигали зрительные нарушения. Клиническую картину рассеянного склероза при раннем его дебюте характеризовали легкие нарушения функций тазовых органов, у пациентов с типичным дебютом достоверно чаще, чем у пациентов с ранним встречались пирамидные нарушения на уровне 3 баллов. Группы пациентов не различались по длительности первой ремиссии, количеству обострений, скорости прогрессирования и степени неврологического дефицита. Корреляционный анализ выявил прямую зависимость степени инвалидизации и скорости прогрессирования от возраста дебюта.

3.2. Сравнительная характеристика пациентов с различными клиническими вариантами дебюта

Первые симптомы заболевания указали 229 пациентов. Больные были разделены на группы моносимптомного дебюта (МД) и полисимптомного дебюта (ПД) в зависимости от первых проявлений заболевания. В группу моносимптомного дебюта вошли 147 пациентов (62,8%), в группу полисимптомного 82 пациента (37,2%).

Средний возраст начала заболевания при полисимптомном дебюте составил $28,95 \pm 10,04$ лет, при этом продолжительность болезни достигала $10,38 \pm 8,60$ лет. При моносимптомном начале средний возраст дебюта составил $29,02 \pm 10,04$ года, а длительность заболевания $7,95 \pm 4,17$ года. Несмотря на меньший средний возраст дебюта при полисимптомном начале РС, различия между группами не являлись достоверными ($U=5546,5$; $p=0,32$). По длительности заболевания группы различались незначительно, не достигая уровня статистической значимости ($U=5088,5$; $p=0,05$).

В группу МД вошли 100 женщин (68,02%) и 47 мужчин (31,98%), соотношение женщины : мужчины составило 2,1:1. В группе ПД так же отмечено преобладание лиц женского пола, соотношение соответственно составило 2,2:1. Полисимптомное начало заболевания отмечено у 56 женщин (68,29%) и 26 мужчин (31,7%).

В обеих группах преобладающими симптомами дебюта были двигательные нарушения, которые отмечались у 34,01% ($n=50$) пациентов при моносимптомном начале заболевания и у 32,55% ($n=70$) пациентов в сочетании с другими симптомами при полисимптомном дебюте РС (таблица 10). У одного из пациентов группы ПД наряду с двигательными и чувствительными нарушениями отмечался пароксизмальный синдром в дебюте заболевания. На нарушение зрения указали 35,37% ($n=52$) пациентов с моносимптомным началом РС и 20,93% ($n=45$) пациента с полисимптомным началом заболева-

ния. Жалобы на нарушение чувствительности в дебюте болезни предъявляли 13,6% (n=20) пациентов в группе МД и 23,72% (n=51) в группе ПД. Снижение работоспособности и быструю утомляемость отметили 9 больных (4,18%) с полисимптомным дебютом РС. Редкими симптомами начала заболевания в обеих группах были нарушения функции тазовых органов и стволовые дисфункции, которые отмечались соответственно у 2,72% (n=4) и 2,04% (n=3) пациентов в группе МД, у 2,32% (n=5) и 2,32% (n=5) пациентов в группе ПД.

Таблица 10.

Частота симптомов дебюта у больных с моносимптомным и полисимптомным началом рассеянного склероза

Симптомы дебюта	МД (n = 147)		ПД (n = 82)	
	абс.	%	абс.	%
Пирамидные нарушения	50	34,01	70	32,55
Мозжечковые дисфункции	12	12,24	28	13,02
Стволовые нарушения	3	2,04	5	2,32
Нарушение функции тазовых органов	4	2,72	5	2,32
Сенсорные нарушения	20	13,60	51	23,72
Нарушения зрения	52	35,37	45	20,93
Когнитивные нарушения	-	-	1	0,47
Пароксизмальный синдром	-	-	1	0,47
Утомляемость, снижение работоспособности	-	-	9	4,18

МД – моносимптомный дебют, ПД – полисимптомный дебют

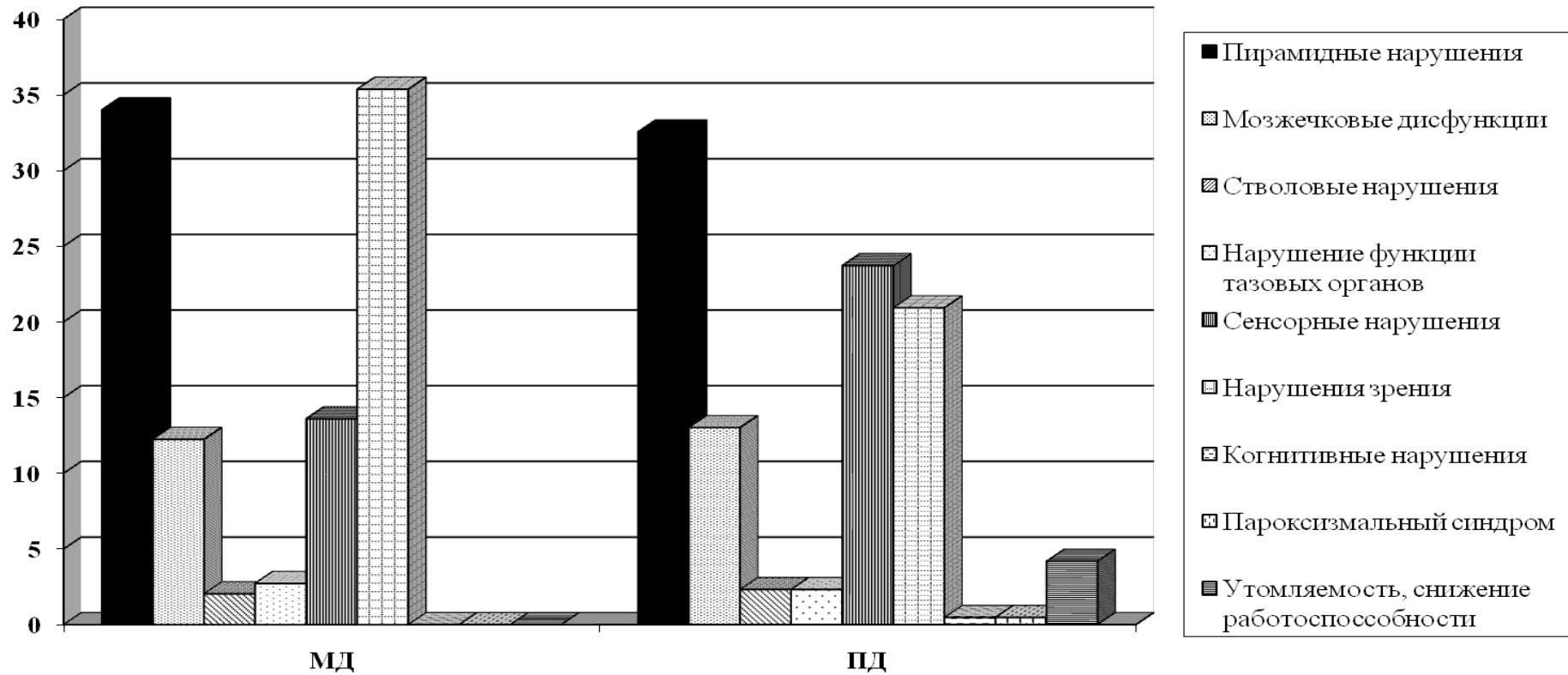


Рис.14. Структура симптомов дебюта у больных с моносимптомным и полисимптомным началом рассеянного склероза (МД – моносимптомный дебют, ПД – полисимптомный дебют)

Приведем клинический пример полисимптомного дебюта рассеянного склероза. Пациентка З. 24 года.

Жалобы: онемение лица, нижней половины туловища, ног, нарушение вкуса, шаткость при ходьбе, нарушение мочеиспускания по типу задержки

Анамнез заболевания: Больна около 2,5 лет, когда стало беспокоить головокружение, шаткость при ходьбе, онемение нижних конечностей и области поясницы, затруднение мочеиспускания. При проведении МРТ головного мозга в белом веществе больших полушарий, преимущественно в мозолистом теле и паравентрикулярных зонах определялись множественные очаги 2-11 мм гиперинтенсивные в T2 режиме, изоинтенсивные на T1 ВИ овальной и округлой формы, единичные с перифокальным отеком, самый крупный очаг в теменной доле слева 14x13 мм, такие же очаги определяются в полушариях мозжечка и стволе мозга до 5-6 мм в поперечнике, единичный очаг в спинном мозге на уровне С2-3 до 5x3 мм. Прошла курс лечения (пульс-терапия), с улучшением. Через полгода ухудшения состояния в виде нарастания атаксии. После повторного курса лечения динамика положительная. Через год снизилось зрение на левый глаз, которое в течение 2 недель восстановилось. В настоящее время сохраняются вышеуказанные жалобы

Анамнез жизни: перинатальный анамнез не отягощен, травмы операции отрицает. Гемотрансфузионный, аллергологический анамнез не отягощены. Туберкулез, венерологические заболевания отрицает. Наследственность не отягощена. Инвалид III группы.

Соматический статус без особенностей.

Неврологический статус: Общемозговой синдром в виде головокружения. Менингеальный синдром отсутствует. Черепные нервы :уже левая глазная щель, зрачки равные, нистагм мелкокоразмашистый, дизартрия легкая, легкая сглаженность левой носогубной складки. Язык по центру. Двигательная сфера: тонус в нижних конечностях повышен, S>D, сила снижена в нижних конечностях: слева – 3,5 балла, справа - 4,0 балла в верхних конечностях 4,5

балла, рефлексы с рук оживлены, S>D, коленные S>D с расширенной рефлексогенной зоной. Брюшные рефлексы отсутствуют. Симптом Бабинского с двух сторон, походка атаксическая. Чувствительность снижена по проводниковому типу с уровня Th3. Впозе ромберга покачивается, пальценосовая и коленнопяточная пробы с дисметрией. Эмоционально лабильна.

Диагноз: Рассеянный склероз, ремиттирующее течение. EDSS=4.0 балла. Тетрапарез, преимущественно нижний спастический парапарез. Выраженный атаксический синдром. Синдром тазовых дисфункций.

При объективном неврологическом осмотре у пациентов в обеих группах в клинической картине заболевания преобладающими были двигательные, стволовые и мозжечковые нарушения (табл.11). Парезы отмечены у большинства пациентов с полисимптомным началом заболевания – у 95,12% больных (n=78), в группе МД – у 83,31% (n =121). В группе ПД пирамидные нарушения встречались достоверно чаще, чем у пациентов группы МД ($\chi^2 =7,59$; $p=0,006$). Координаторные нарушения выявлены у 95,12% пациентов (n=78) в группе ПД, в группе МД – у 86,39% пациентов (n=127), стволовые нарушения в группе ПД у 91,46% больных (n =75), в группе МД у 73,47% больных (n=108). При сравнительной оценке частоты встречаемости неврологических симптомов при помощи χ^2 выявлено статистически значимое преобладание мозжечковых и стволовых дисфункций у пациентов с полисимптомным началом заболевания ($\chi^2 =4,27$; $p =0,04$, $\chi^2 =10,62$; $p=0,01$). Наиболее редко у пациентов с моносимптомным дебютом заболевания выявлялись нарушения функции тазовых органов - у 42,18% больных (n=62), в группе пациентов с полисимптомным дебютом - у 67,07% (n=55). Тазовые нарушения отмечались достоверно реже у пациентов с моносимптомным началом заболевания ($\chi^2=13,06$; $p = 0,003$). В группе ПД реже встречались когнитивные нарушения - у 45,12% больных (n=37), в группе МД – у 48,3% больных (n=71).

Таблица 11

Частота встречаемости неврологических симптомов у пациентов с моносимптомным и полисимптомным дебютом по функциональным системам (Куртцке 2005)

Функциональные системы	МД (n = 147)		ПД (n = 82)		χ^2/p
	абс.	%	абс.	%	
Пирамидные функции	121	83,31	78	95,12	7,59/0,006
Мозжечковые функции	127	86,39	78	95,12	4,27/0,04
Стволовые функции	108	73,47	75	91,46	10,62/0,01
Функции тазовых органов	62	42,18	55	67,07	13,06/0,003
Сенсорные функции	87	59,18	55	67,07	1,39/0,24
Зрительная функция	90	62,22	53	64,63	0,26/0,60
Функции мышления	71	48,30	37	45,12	0,21/0,64

МД – моносимптомный дебют, ПД – полисимптомный дебют

При оценке выраженности неврологического дефицита по основным функциональным системам выявлены достоверно более выраженные стволовые ($U=4532$; $p=0,002$) и чувствительные ($U=4321$; $p=0,0004$) нарушения при полисимптомном начале заболевания, в сравнении с группой моносимптомного дебюта (табл.12). В группе ПД мозжечковые нарушения достигали большей выраженности, чем в группе МД, но различия между группами не

являлись статистически значимыми ($U=5088,5$; $p=0,05$). Существенных различий не выявлено при сравнении групп поли- и моносимптомного дебюта по выраженности пирамидных нарушений ($U=5546,5$; $p=0,32$), тазовых дисфункций ($U=5502$; $p=0,27$), зрительных ($U=5534$; $p=0,34$) и когнитивных ($U=5949,5$; $p=0,87$) нарушений.

Таблица 12

Выраженность неврологических симптомов у пациентов с моносимптомным и полисимптомным дебютом по функциональным системам (Куртцке 2005)

Функциональные системы	МД (n = 147)	ПД (n = 82)	U/p-value
Пирамидные нарушения	2 (1-3)	3 (2-3)	5546,5/0,32
Мозжечковые нарушения	2 (1-3)	2 (1-3)	5088,5/0,05
Стволовые нарушения	1 (0-2)	2 (1-2)	4532/0,002
Чувствительные нарушения	0 (0-2)	2 (0-2)	4321/0,0004
Тазовые нарушения	1 (0-2)	1(0-2)	5502/0,27
Зрительные нарушения	1 (0-1)	1 (0-1)	5534/0,34
Когнитивные нарушения	0 (0-1)	0 (0-1)	5949,5/0,87

МД – моносимптомный дебют, ПД – полисимптомный дебют

При анализе степени выраженности неврологического дефицита у пациентов с различными вариантами дебюта поиск различий производился отдельно по каждой группе симптомов. Пирамидных нарушений при объективном неврологическом обследовании не выявлено у 12,7 % пациентов с моносимптомным дебютом и у 7,8% пациентов в группе с полисимптомным дебютом; признаки пирамидной недостаточности, без двигательных нарушений

отмечались у 13,4% пациентов с моносимптомным дебютом заболевания и у 15,6% пациентов с полисимптомным дебютом (рис.15). Минимальные двигательные нарушения (2 балла по шкале Куртцке) отмечены у 14% пациентов с моносимптомным дебютом и у 21,1% пациентов с полисимптомным дебютом. Выраженности пирамидных нарушений на уровне 3 баллов по шкале Куртцке (умеренный парапарез или гемипарез, выраженный монопарез) достигли на момент осмотра 17,6% пациентов моносимптомным дебютом и 44,4% пациентов с полисимптомным дебютом. Установлена большая частота встречаемости умеренных пирамидных нарушений у пациентов с полисимптомным дебютом ($p=0,003$). Выраженный парапарез либо гемипарез, моноплегия отмечены у 9,6% пациентов с моносимптомным дебютом заболевания и у 10% пациентов с полисимптомным дебютом. В группе моносимптомного дебюта грубые двигательные нарушения (параплегия, выраженный тетрапарез) отмечены у 1 пациента (0,7%), в группе полисимптомного дебюта у 2 больных (2,2%).

Мозжечковых нарушений не отмечалось у 11,9% пациентов с моносимптомным дебютом и у 3,3% пациентов с полисимптомным дебютом рассеянного склероза (рис. 16). Выраженность нарушений на уровне 1 балла по шкале Куртцке отмечена у 20,4% пациентов в группе МД и у 22,2% в группе ПД. Наиболее часто в группе ПД отмечались нарушения на уровне 2 баллов (легкая атаксия и координаторные нарушения в конечностях) у 44,4% пациентов, в группе МД – у 17,6% пациентов, при этом различия между группами по частоте встречаемости легких координаторных нарушений были достоверными ($p=0,0005$). У 14,8% пациентов с моносимптомным дебютом и у 23,3% с полисимптомным дебютом РС зафиксирована умеренно выраженная динамическая и статическая атаксия. Тяжелая атаксия выявлена у 5 больных (3,5%) с моносимптомным дебютом и у 4 пациентов (4,4%) с полисимптомным дебютом, 1 пациент (1,1%) в группе ПД не смог выполнить координаторные пробы из-за выраженной атаксии (5 баллов по шкале Куртцке).

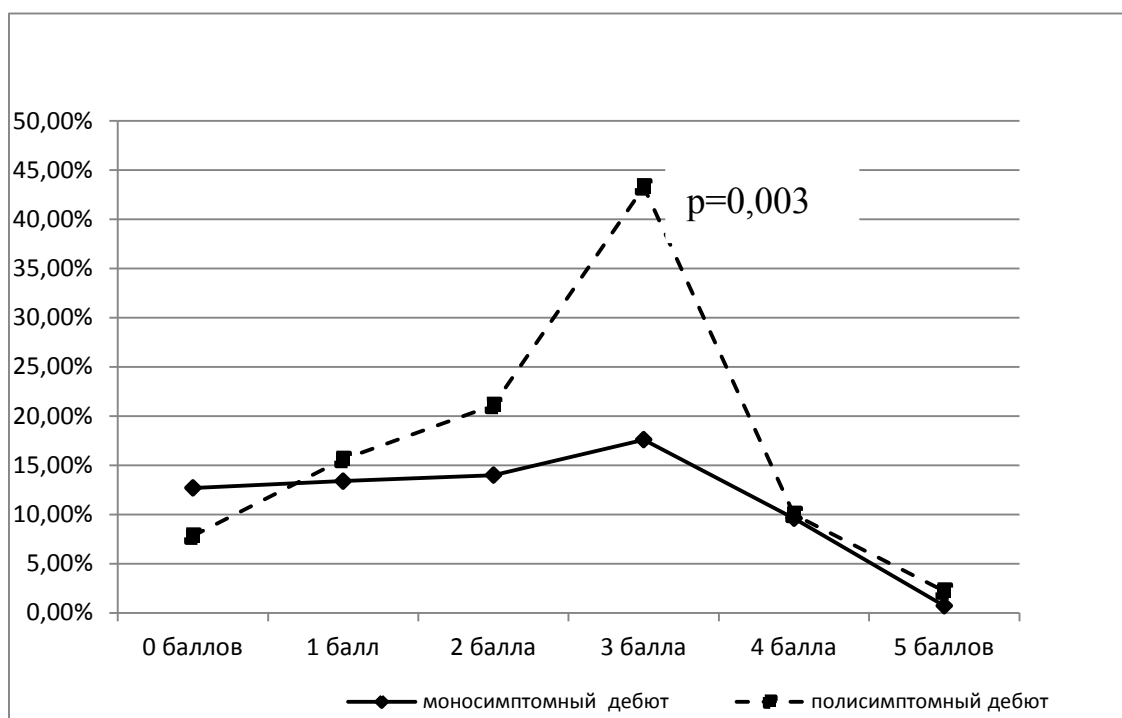


Рис. 15. Степень выраженности пирамидных нарушений в зависимости от варианта дебюта.

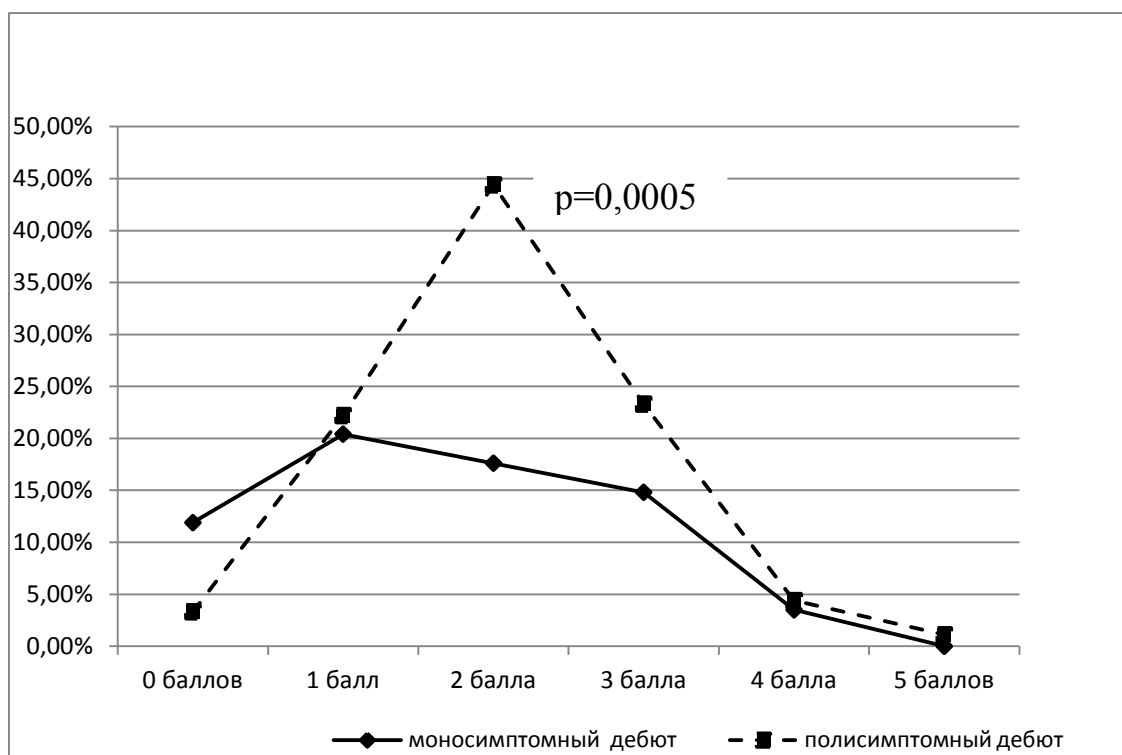


Рис. 16. Степень выраженности мозжечковых нарушений в зависимости от варианта дебюта.

Частота стволовых нарушений относительно балла по шкале Куртцке представлена на рисунке 16. Признаков нарушения функции ствола мозга не отмечено у 21,8% больных с моносимптомным дебютом и у 10% больных с полисимптомным дебютом заболевания. Выраженность симптомов на уровне 1 балла по шкале Куртцке выявлена у 21,1% больных с моносимптомным дебютом и у 31,4% пациентов – с полисимптомным. У 17,6% пациентов с моносимптомным дебютом и у 41,3% пациентов с полисимптомным дебютом РС отмечены умеренные стволовые нарушения, установлена большая частота встречаемости умеренных стволовых нарушений у пациентов с полисимптомным началом РС, чем у пациентов с моносимптомным дебютом РС ($p=0,0004$). Грубый нистагм, выраженная слабость наружных глазодвигательных мышц, дизартрия (3 балла) выявлены у 19% больных в группе МД и у 10% больных в группе ПД. Выраженные бульбарные нарушения зафиксированы у 1,4% пациентов с моносимптомным началом заболевания и у 5% пациентов с полисимптомным дебютом.

Чувствительные нарушения отсутствовали у 40,1% пациентов с моносимптомным дебютом и у 33,3% пациентов с полисимптомным дебютом (рис.17). Снижение вибрационной чувствительности и двумерно-пространственного чувства в 1 или 2 конечностях (1 балл по шкале Куртцке) зафиксированы у 9,9% пациентов в группе МД и у 15,5 % пациентов в группе ПД. У 13,4% пациентов с моносимптомным началом РС и у 35,5% пациентов с полисимптомным началом РС выявлены умеренные нарушения болевой, тактильной и глубокой чувствительности, при этом умеренные нарушения встречались чаще у пациентов с полисимптомным началом РС ($p=0,001$). В группе МД у 5 пациентов (3,5%) отмечены выраженное снижение тактильной и болевой чувствительности, потеря проприоцептивной чувствительности, что соответствовало 4 баллам по шкале Куртцке, в группе ПД выраженные чувствительные нарушения отмечены у 12 пациентов (13,3%). Выпадение

всех видов чувствительности зафиксировано у 1,4% больных в группе МД и у 5% больных в группе ПД.

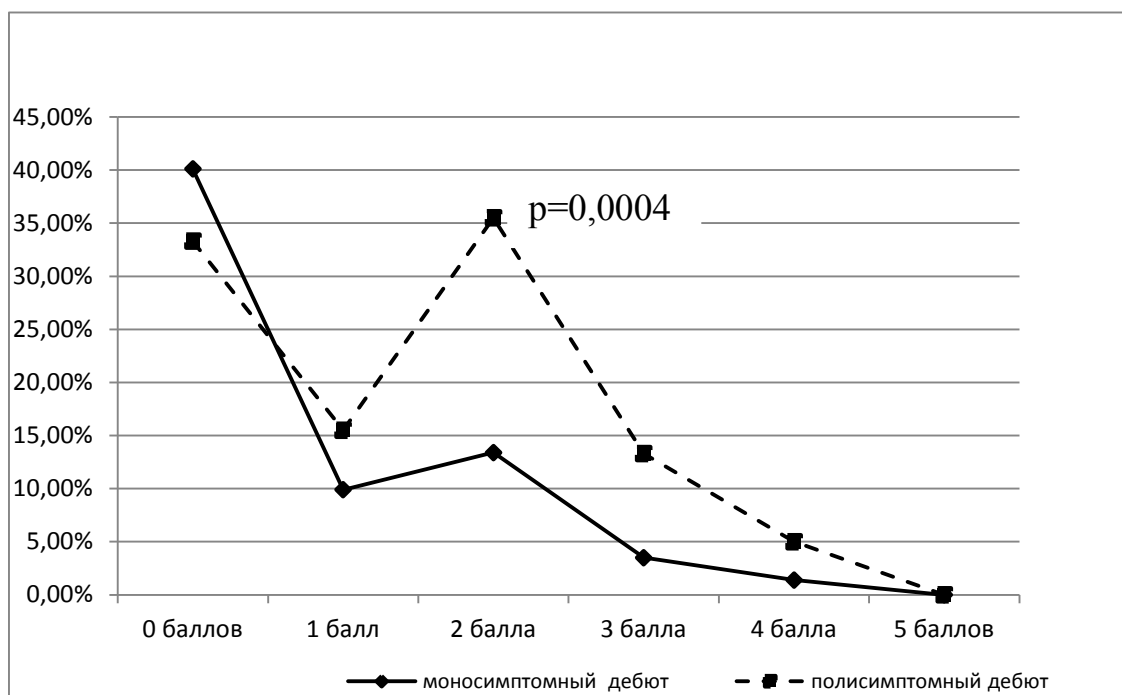


Рис. 16. Степень выраженности ствольных нарушений в зависимости от варианта дебюта.

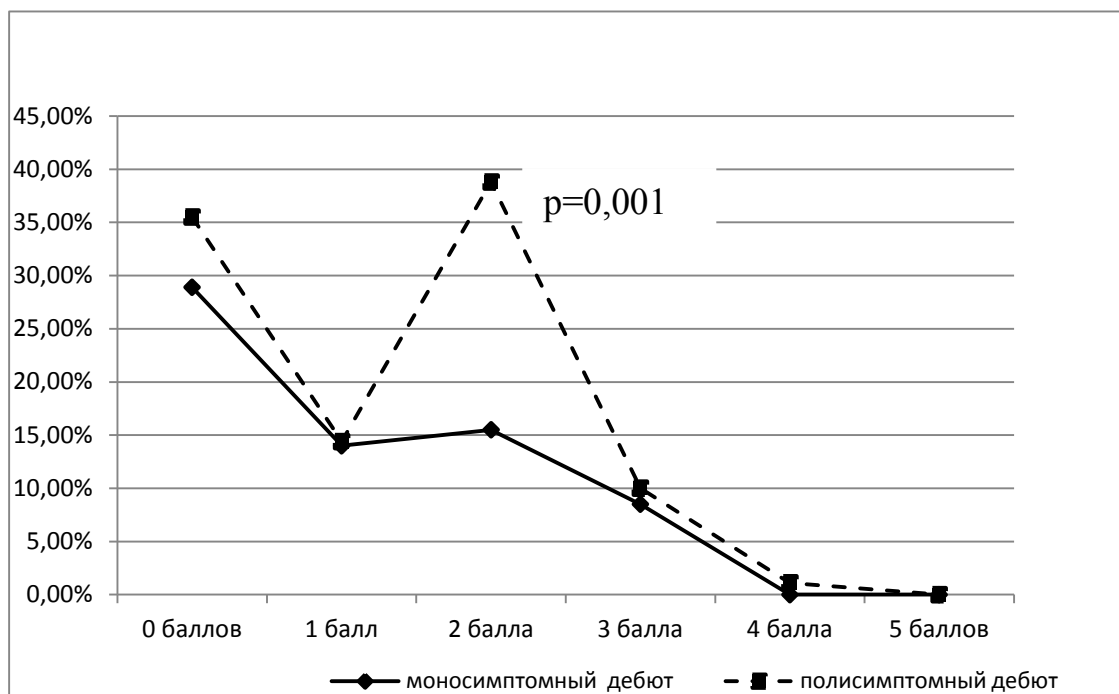


Рис. 17. Степень выраженности чувствительных нарушений в зависимости от варианта дебюта

Нарушения функции тазовых органов не отмечалось у 28,9% пациентов с моносимптомным началом рассеянного склероза, у 35,5% пациентов с полисимптомным началом заболевания (рис.18). Нарушения функции на уровне 1 балла выявлены у 14,0% больных в группе МД и у 14,4% больных в группе ПД. Нарушения функции тазовых органов на уровне 2 баллов по шкале Куртцке отмечены у 15,5% пациентов с моносимптомным дебютом и у 38,8% пациентов с полисимптомным дебютом, различия между группами не являлись статистически достоверными. У 8,5% больных с моносимптомным дебютом и у 10% больных с полисимптомным дебютом выявлено частое недержание мочи. Частая катетеризация мочевого пузыря была необходима 1,1% пациентов в группе полисимптомного дебюта.

Нарушение зрения отсутствовали у 23,9% больных с моносимптомным началом рассеянного склероза и у 37,8% больных в группе полисимптомного дебюта (рис.19). Снижение зрения до 0,6 отмечены у 34,5% пациентов в группе МД и у 41,1% пациентов в группе ПД. В группе моносимптомного дебюта нарушения зрения на уровне 2 баллов отмечены у 6,3% пациентов, на уровне 3 баллов по шкале Куртцке у 2,1% пациентов, в то время как в группе полисимптомного дебюта частота встречаемости составила 15,5% и 5% соответственно. Снижение зрения от 0,3 до 0,1 выявлены у 1,4% пациентов в группе моносимптомного дебюта и у 3,3% пациентов в группе полисимптомного дебюта. Статистически достоверных различий между группами по частоте встречаемости симптомов не установлено.

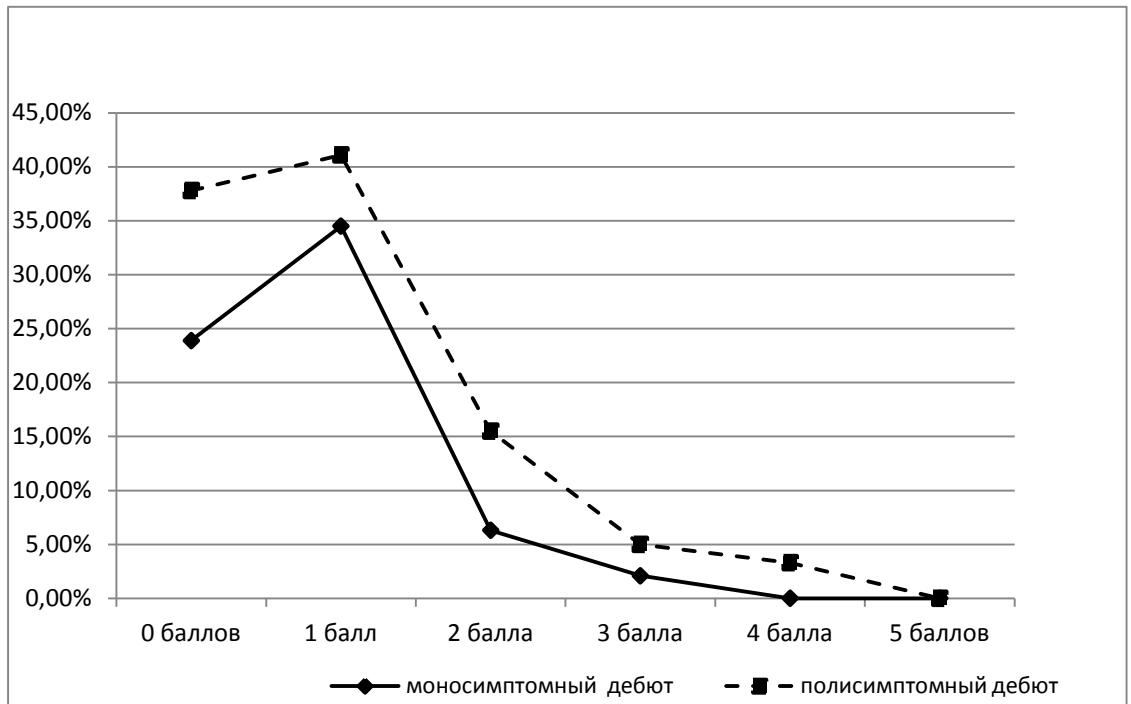


Рис. 18. Степень выраженности нарушений функции тазовых органов в зависимости от варианта дебюта.

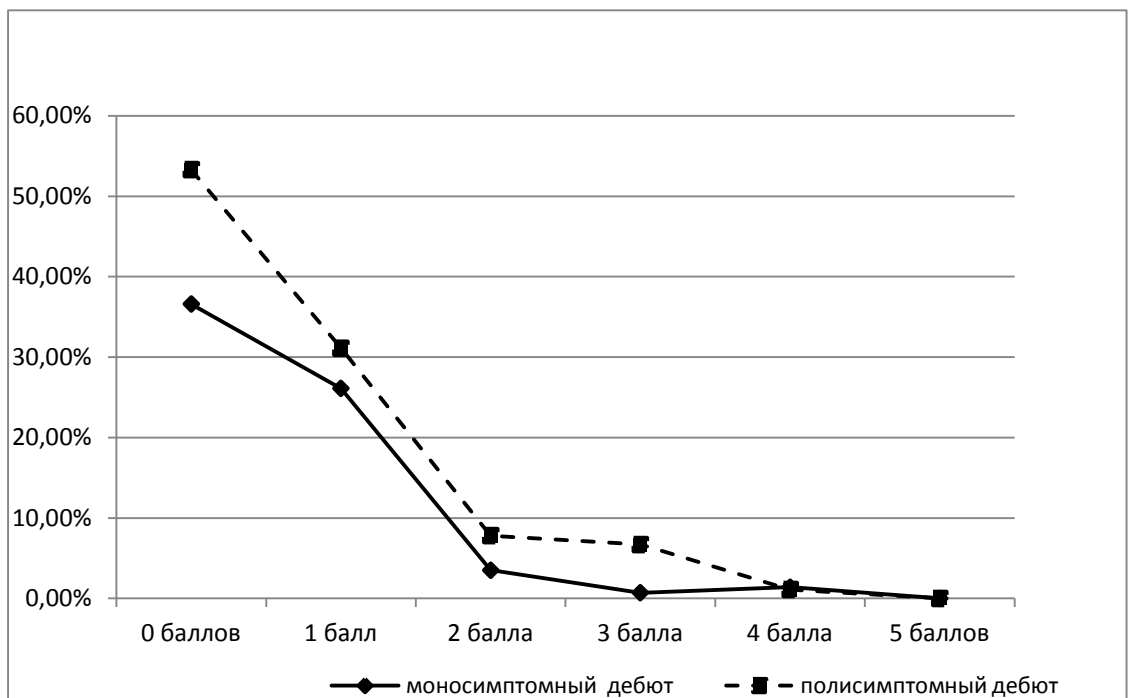


Рис. 19. Степень выраженности нарушений зрения в зависимости от варианта дебюта.

Отсутствие нарушений церебральных функций выявлено у 36,6% больных с моносимптомным дебютом заболевания и у 53,3% пациентов с полисимптомным дебютом (рис.20). Снижение настроения отметили 26,1% пациента в группе моносимптомного дебюта и 31,1% пациентов в группе полисимптомного дебюта. Легкое снижение интеллекта установлено у 3,5% больных в группе МД и у 7,8% больных в группе ПД. У 0,7% пациентов с моносимптомным началом РС, у 6,7% пациентов с полисимптомным началом РС выявлены умеренные интеллектуальные нарушения. Выраженные нарушения интеллекта отмечены у 1,4% пациентов с моносимптомным дебютом, у 1,1% пациентов с полисимптомным дебютом.

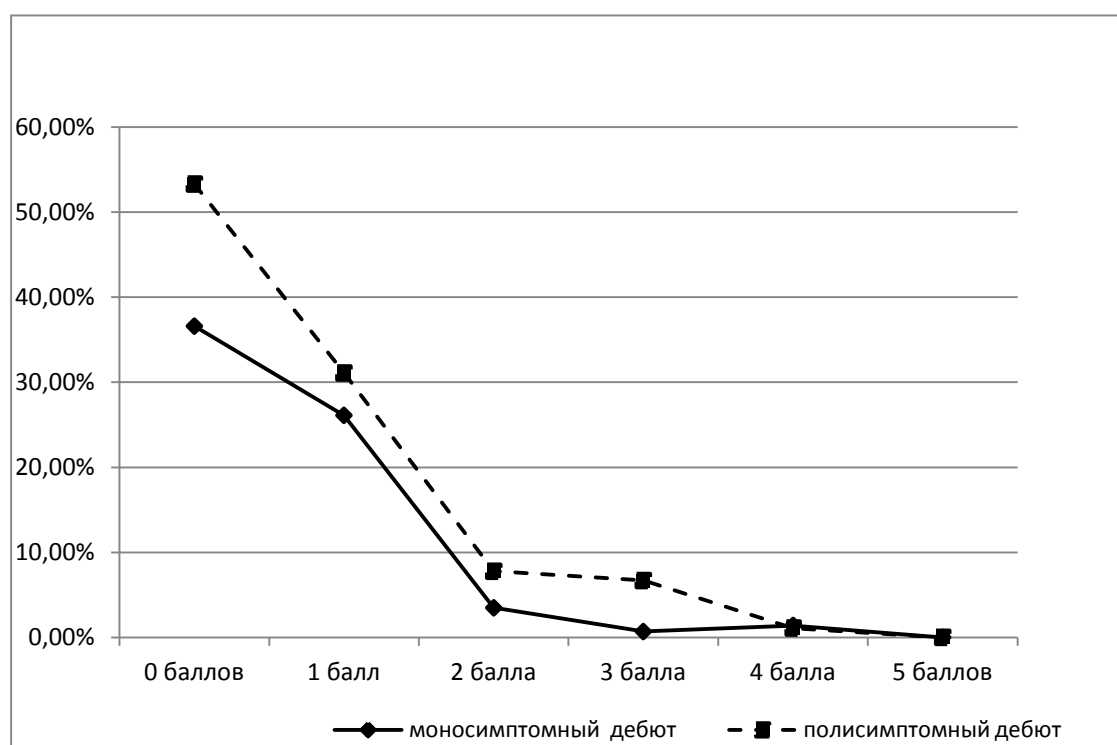


Рис. 20. Степень выраженности церебральных нарушений в зависимости от варианта дебюта.

Средний показатель EDSS у пациентов с полисимптомным началом заболевания был равен $3,6 \pm 1,28$ балла, при моносимптомном дебюте он достигал $3,26 \pm 1,48$ балла. При сравнении групп по величине балла по шкале Куртцке выявлен достоверно более низкий показатель степени инвалидизации при моносимптомном дебюте заболевания ($U=4994,5$; $p=0,03$).

Средняя скорость прогрессирования заболевания в обеих группах превышала 1 балл, и составила $1,03 \pm 0,44$ балла в год для группы ПД и $1,12 \pm 0,8$ балла в год в группе МД, по данному показателю группы существенно не различались ($U=5742,5$; $p=0,61$).

При полисимптомном дебюте заболевания у большего числа пациентов на момент включения в исследование отмечалось около 2 обострений в год, а средняя частота обострений достигала $1,6 \pm 1,04$ обострений в год, при моносимптомном – $1,4 \pm 1,01$ обострений в год. По количеству обострений в год группы не различались ($U=5744,5$; $p=0,61$). Средняя длительность первой ремиссии в группе МД составила $1,57 \pm 2,64$ года, в группе ПД – $1,61 \pm 2,64$ года, различия между группами по длительности первой ремиссии не достигали статистической значимости ($U=4496$; $p=0,2$).

Ремиттирующее течение заболевания отмечено у 56,46% пациентов ($n=83$) с моносимптомным началом заболевания и у 58,53% пациентов ($n=48$) с полисимптомным. В группе МД вторично-прогредиентный тип течения РС выявлен у 32,29% ($n=46$) больных, первично-прогредиентный у 12,24% ($n=18$) больных, в группе ПД соответственно у 30,48% больных ($n=25$) и у 10,24% больных ($n=9$).

Для анализа достижения событий использовался метод Каплана – Майера. Как видно из графика (рис. 21) в группе полисимптомного дебюта сроки достижения стойкой инвалидизации 3 балла были несколько выше, чем в группе моносимптомного начала РС. Хотя различия между группами по времени наступления инвалидизации не достигали уровня статистической значимости ($F = 1,44$; $p=0,06$), отмечалась тенденция к выявлению влияния моно-

симптомного начала на более благоприятное течение заболевания, более медленное накопление неврологического дефицита равного 3 баллам.

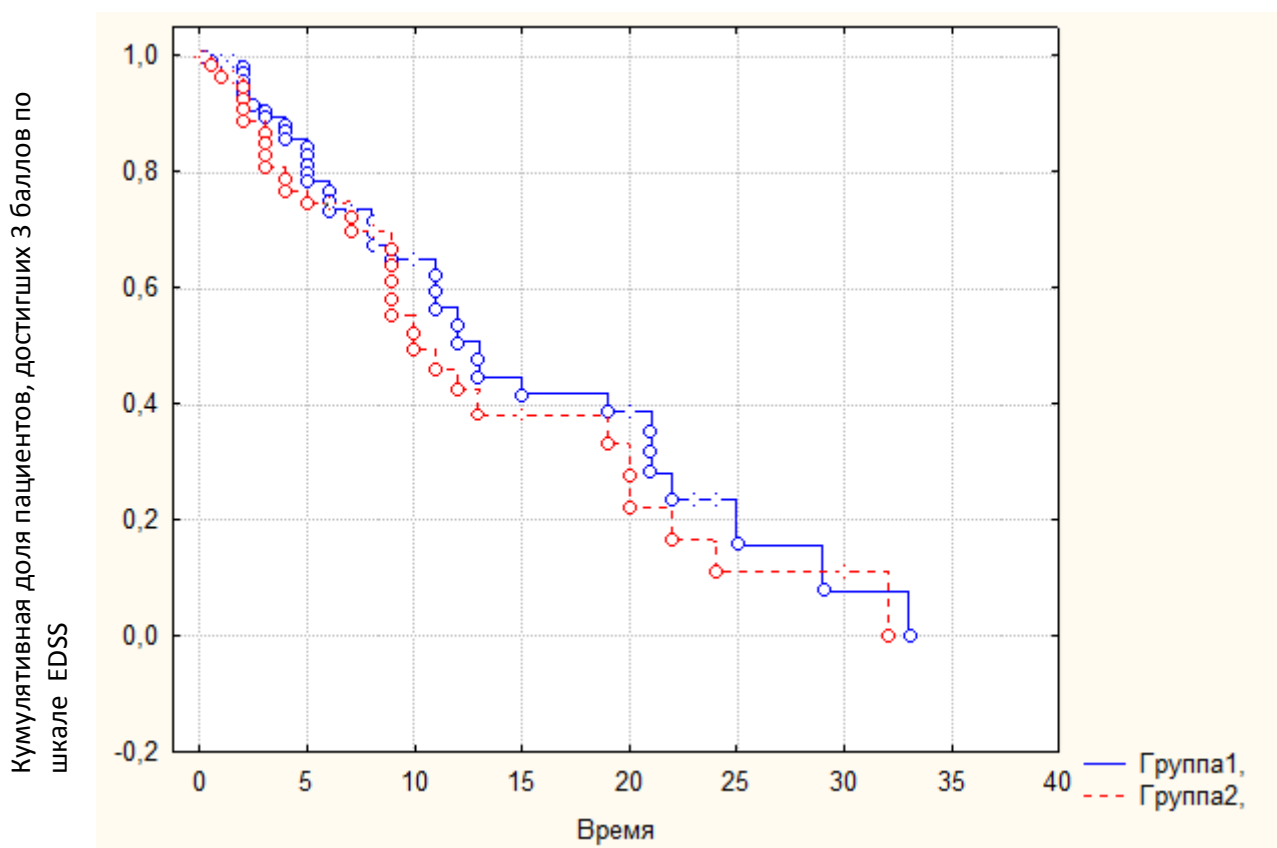


Рис. 21. Период достижения инвалидизации 3 балла при моносимптомном и полисимптомном начале заболевания; группа 1 – моносимптомный дебют, группа 2 – полисимптомный дебют.

Проведен поиск ассоциаций симптомов дебюта с основными характеристиками заболевания: EDSS, средняя скорость прогрессирования, количество обострений в год, длительность первой ремиссии. Установлено, что пациенты с пирамидными нарушениями в дебюте заболевания имеют более высокий балл по шкале Курцке, чем пациенты без двигательных нарушений ($U=2648,0$; $p=0,00005$), при этом средний балл EDSS был равен $4,0 \pm 0,35$ баллов для подгруппы с пирамидными нарушениями в дебюте и $2,93 \pm 0,43$ баллов для подгруппы без пирамидных нарушений. Средняя скорость прогрессирования в подгруппе пациентов с двигательными нарушениями составила

0,92±0,19 баллов в год, в подгруппе без двигательных нарушений – 0,73±0,15 баллов в год, при этом статистически достоверных различий не наблюдалось (U=3955,0; p=0,32). По длительности первой ремиссии подгруппы пациентов также не различались (U=3773,0; p=0,13), при длительности первой ремиссии 0,4±0,27 лет для группы пациентов с пирамидными нарушениями в дебюте и 0,78±0,26 лет для группы без двигательного дефекта в начале заболевания. Среднее количество обострений в группе пациентов с пирамидными нарушениями составило 1,62±0,13 обострений в год, в группе пациентов без двигательных нарушений – 1,42±0,16 обострений в год, различия между группами были недостоверными (p=0,36).

У пациентов с координаторными нарушениями в дебюте рассеянного склероза средний балл по шкале EDSS был равен 3,22±0,14 баллов, в подгруппе без нарушений координации – 3,54±0,29 баллов (U=3103,0; p=0,95). По количеству обострений в год подгруппы пациентов также не различались (U=2740,0; p=0,22), при среднем количестве обострений в год в подгруппе с мозжечковыми нарушениями равном 1,52±0,63 и 1,53±0,14 обострений в год в подгруппе без нарушений координации в дебюте заболевания. При сравнении подгрупп по средней скорости прогрессирования достоверных различий выявлено не было (U=2796,0; p=0,30). ССП в подгруппе пациентов с нарушениями координации составила 0,82±0,24 баллов в год, в подгруппе без координаторных нарушений 0,74±0,14 баллов в год. Средняя длительность первой ремиссии в подгруппе пациентов с мозжечковыми нарушениями была равна 1,03±0,39 лет, в подгруппе без нарушений функции мозжечка 0,58±0,22 лет, значение p равно 0,88.

При сравнительном анализе основных характеристик течения заболевания в подгруппах пациентов со стволовыми нарушениями и без признаков поражения ствола мозга не обнаружено достоверных различий по величине среднего балла по шкале EDSS (U=730,0; p=0,18) и показателю средней скорости прогрессирования (U=895,5; p=0,69). При среднем балле по шкале

EDSS в подгруппе пациентов со стволовыми нарушениями в дебюте – $2,73 \pm 0,10$ баллов и $3,59 \pm 0,28$ баллов – в подгруппе без стволовых нарушений, показатель средней скорости прогрессирования в подгруппах составил соответственно $0,99 \pm 0,32$ баллов в год и $0,64 \pm 0,77$ баллов в год. Количество обострений в год в подгруппе пациентов с поражением мозжечка в дебюте заболевания было равно $1,29 \pm 0,78$ обострений в год, в подгруппе без стволовых нарушений – $1,52 \pm 0,14$ обострений в год, ($U=888,0$; $p=0,67$). Показатель средней длительности первой ремиссии у пациентов со стволовыми нарушениями несущественно отличался от такового у пациентов без нарушения функции ствола ($U=794,5$; $p=0,97$).

Средняя скорость прогрессирования в подгруппе пациентов с чувствительными нарушениями составила $0,64 \pm 0,23$ баллов в год, в подгруппе без чувствительных нарушений – $0,61 \pm 0,12$ баллов в год, при этом статистически достоверных различий не наблюдалось ($U=393,5$; $p=0,62$). По длительности первой ремиссии подгруппы пациентов также не различались ($U=370,0$; $p=0,49$), при длительности первой ремиссии для подгруппы пациентов с чувствительными нарушениями в дебюте – $0,62 \pm 0,43$ лет и $0,61 \pm 0,23$ лет для подгруппы без нарушений чувствительности в начале заболевания. Среднее количество обострений в подгруппе пациентов с чувствительными нарушениями составило $1,60 \pm 0,20$ обострений в год, в подгруппе пациентов без чувствительных нарушений – $1,50 \pm 0,12$ обострений в год, различия между группами были недостоверными ($U=398,5$; $p=0,65$). Показатель среднего балла по шкале Курцке для подгруппы пациентов с чувствительными нарушениями составил $4,10 \pm 0,94$ балла, для подгруппы без нарушений чувствительности – $3,40 \pm 0,27$ балла ($U=352,0$; $p=0,40$).

У пациентов со зрительными нарушениями в дебюте рассеянного склероза средний балл по шкале EDSS был равен $3,78 \pm 0,42$ баллов, в подгруппе без нарушений зрения – $3,36 \pm 0,15$ баллов ($U=3776,5$; $p=0,78$). По количеству обострений в год подгруппы пациентов также не различались ($U=3565,0$;

$p=0,37$), при среднем количестве обострений в год в подгруппе со зрительными нарушениями – $1,4\pm 0,13$ и $1,53\pm 0,11$ обострений в год в подгруппе без нарушений зрения в дебюте заболевания. Средняя длительность первой ремиссии в подгруппе пациентов с нарушением зрения была равна $0,98\pm 0,29$ лет, в подгруппе без нарушений зрения – $0,48\pm 0,20$ лет, значение p равно $0,08$. ССП в подгруппе пациентов с нарушением зрения составила $0,92\pm 0,18$ баллов в год, в подгруппе без поражения II пары черепно-мозговых нервов – $0,97\pm 0,17$ баллов в год ($U=3843,0$; $p=0,93$).

Установлено, что пациенты с нарушением функции тазовых органов в дебюте заболевания имеют более высокий балл по шкале Куртцке, чем пациенты без нарушений ФТО ($U=403,0$; $p=0,001$). Средняя скорость прогрессирования в подгруппе пациентов с тазовыми нарушениями составила $0,93\pm 0,16$ баллов в год, в подгруппе без тазовых нарушений – $0,85\pm 0,10$ баллов в год, при этом статистически достоверных различий не наблюдалось ($U=722,5$; $p=0,17$). По длительности первой ремиссии подгруппы пациентов также не различались ($U=780,0$; $p=0,26$), при длительности первой ремиссии для группы пациентов с нарушением функции тазовых органов в дебюте – $0,70\pm 0,25$ лет и $0,59\pm 0,23$ лет для группы без нарушений ФТО в начале заболевания. Среднее количество обострений в группе пациентов с нарушением ФТО составило $1,40\pm 0,10$ обострений в год, в группе пациентов без таковых нарушений – $1,52\pm 0,13$ обострений в год, различия между группами были недостоверными ($U=664,0$; $p=0,08$).

Сравнительный анализ между подгруппами пациентов с когнитивными нарушениями в дебюте и без таковых нарушений не проводился ввиду малочисленности подгруппы.

Таким образом, моносимптомный дебют рассеянного склероза отличала большая частота зрительных нарушений в начале заболевания. В клинической картине заболевания при полисимптомном дебюте доминировали дви-

гательные, мозжечковые, стволовые нарушения и тазовые дисфункции, в группе ПД выявлены достоверно более выраженные стволовые и чувствительные нарушения, в сравнении с группой моносимптомного дебюта. При полисимптомном дебюте заболевание характеризовалось более частыми умеренными пирамидными и стволовыми нарушениями и легкими координаторными и чувствительными нарушениями встречались также чаще у пациентов с полисимптомным дебютом рассеянного склероза, чем у пациентов с моносимптомным дебютом. Большую выраженность неврологического дефицита обуславливали: полисимптомный дебют и начало заболевания с двигательных нарушений и нарушений функции тазовых органов.

3. 3. Сравнительная характеристика пациентов с различной длительностью первой ремиссии.

В группу с длительностью первой ремиссии менее 1 года вошли 139 пациента, в группу с длительностью ремиссии более 1 года 97 пациентов, остальные пациенты (n=32) не имели ремиссий. Средний возраст пациентов с непродолжительной первой ремиссией (НПР) на момент включения в исследование равнялся $37,77 \pm 12,25$ лет, у пациентов с длительной первой ремиссией (ДПР) средний возраст достигал $36,18 \pm 10,07$ лет. В группу НПР вошли 84 женщины (60,43%) и 50 мужчин (39,57%), группу ДПР соответственно 67 (69,07%) и 30 (30,93%). В обеих группах отмечено преобладание женщин, как и в целом в выборке, достоверное преобладание женщин выявлено в группе ДПР ($\chi^2 = 3,92$, $p = 0,04$).

Начало заболевания с повышенной утомляемостью и снижения работоспособности отметили два пациента (1,75%) в группе НПР и один больной (1%) в группе ДПР (таблица 16). У одного из пациентов (0,88%) в группе НПР в начале заболевания отмечались судорожные приступы. В обеих группах преобладающими дебютными симптомами были двигательные наруше-

ния: в группе НПР парезы отмечены у 46,49% пациентов (n=53), в группе ДПР - у 44% больных РС (n=44). На снижение чувствительности указали 28,07% (n=32) и 33% (n=33) пациентов в группах НПР и ДПР соответственно. Одним из наиболее частых дебютных симптомов было нарушение зрения: в группе НПР зрительные нарушения отмечены у 35,96% пациентов (n=41), в группе ДПР – у 33% больных (n=33).

Выявленные на основании сбора анамнеза первые симптомы заболевания не имели специфического значения, и существенных различий по частоте встречаемости симптомов выявлено не было (табл.13).

Таблица 13

Частота симптомов дебюта у больных с непродолжительной
и длительной ремиссией

Симптомы дебюта	НПР (n = 139)		ДПР (n = 97)	
	абс.	%	абс.	%
Пирамидные нарушения	53	46,49	44	44
Мозжечковые дисфункции	24	21,05	18	18
Стволовые нарушения	6	5,26	4	4
Нарушение функции тазовых органов	2	1,75	3	3
Сенсорные нарушения	32	28,07	33	33
Нарушения зрения	41	35,96	36	36
Пароксизмальный синдром	1	0,88	-	-
Утомляемость, снижение работоспособности	2	1,75	1	1

НПР - непродолжительная первая ремиссия, ДПР – длительная первая ремиссия.

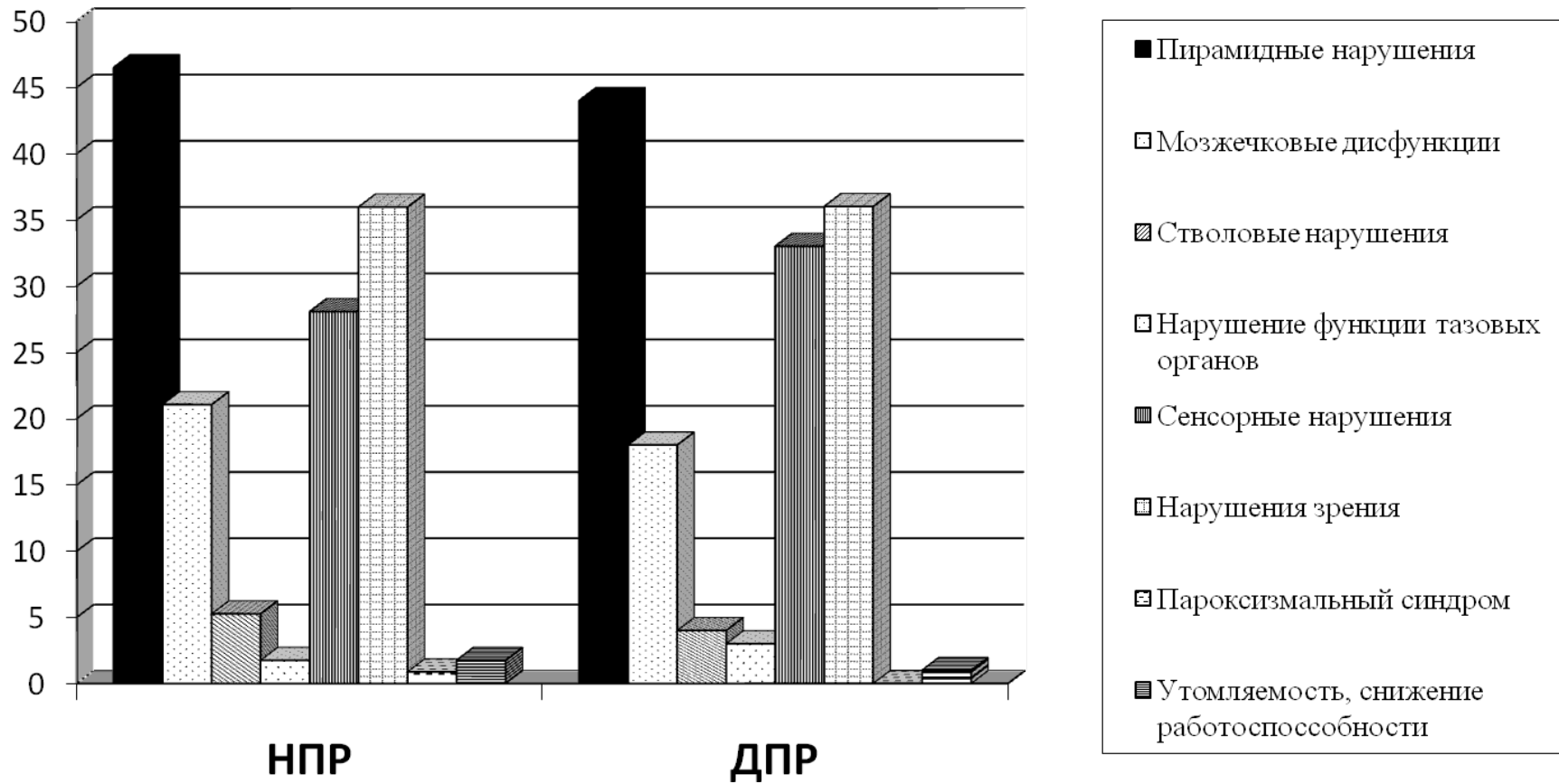


Рис. 22. Структура симптомов дебюта у больных с непродолжительной и длительной ремиссией (НПР – непродолжительная первая ремиссия, ДПР – длительная первая ремиссия)

Средний возраст дебюта в группе НПР достигал $30,15 \pm 10,23$ года. В группе ДПР $26,39 \pm 9,51$ года. Возраст дебюта в группе с продолжительностью первой ремиссии более одного года был достоверно меньше, чем в группе НПР ($U=6259$; $p=0,005$), что подтверждает выявленную ранее корреляцию между возрастом дебюта и длительностью первой ремиссии. Максимальная продолжительность заболевания в группе НПР достигала 30 лет, минимальная 3 месяцев, в группе ДПР длительность болезни колебалась в интервале от 1 года до 33 лет. Средняя длительность заболевания на момент включения в исследование в группе НПР составила $7,57 \pm 6,81$ года, в группе ДПР $9,40 \pm 7,30$ года. Достоверно большая продолжительность болезни отмечена у пациентов с более продолжительной первой ремиссией ($U=6673$; $p=0,03$).

Наиболее часто в обеих группах отмечались пирамидные и мозжечковые нарушения, которые отмечались соответственно у 84,89% ($n=118$) и 87,76% ($n=122$) пациентов в группе НПР, у 83,76% ($n=81$) и 87,18% ($n=85$) пациентов в группе ДПР. Бульбарные нарушения, нистагм, нарушение функции глазодвигательных мышц и функции черепно-мозговых нервов, объединенные в третью функциональную систему по Куртцке, выявлены у 80,57% пациентов ($n=112$) с непродолжительной первой ремиссией и у 75,21% ($n=73$) больных с длительной первой ремиссией. Нарушение функции тазовых органов встречалось достоверно чаще у пациентов в группе НПР, у 54,67% ($n=76$) больных, в группе ДПР у 43,58% ($n=58$) больных ($\chi^2 = 4,31$; $p = 0,04$). У 64,03% ($n=89$) пациентов из группы НПР отмечали нарушение функции зрения, 60,68% ($n=59$) – в группе ДПР (табл.14).

Частота встречаемости неврологических симптомов у пациентов с длительной и непродолжительной первой ремиссией по функциональным системам (Куртцке 2005)

Функциональные системы	НПР (n = 139)		ДПР (n = 97)		χ^2/p
	абс.	%	абс.	%	
Пирамидные функции	118	84,89	81	83,76	0,96/0,33
Мозжечковые функции	122	87,76	58	87,18	0,97/0,32
Стволовые функции	112	80,57	73	75,21	2,7/0,1
Функции тазовых органов	76	56,72	42	43,59	4,31/0,04
Сенсорные функции	83	59,71	57	58,97	0,23/0,63
Зрительная функция	89	64,03	59	60,68	0,89/0,35
Функции мышления	69	49,64	43	44,44	1,24/0,27

НПР - непродолжительная первая ремиссия; ДПР – длительная первая ремиссия

Выраженность мозжечковых нарушений в группе НПР была достоверно выше, чем в группе ДПР ($U=6340,0$; $p=0,005$). Более выраженные стволовые нарушения отмечены также в группе НПР ($U=6432,5$; $p=0,007$). По выраженности неврологического дефицита по остальным функциональным системам достоверных различий между группами выявлено не было.

Выраженность неврологических симптомов у пациентов с непродолжительной и длительной первой ремиссией по функциональным системам
(Куртцке 2005)

Функциональные системы	НПР (n = 139)	ДПР (n = 97)	U/p
Пирамидные функции	3 (1-3)	2 (1-3)	6925,0/0,08
Мозжечковые функции	2 (1-3)	2 (1-2)	6340,0/0,005
Стволовые функции	2 (1-2)	1 (0-2)	6432,5/0,007
Функции тазовых органов	1 (0-2)	0 (0-2)	6800,0/0,05
Сенсорные функции	1 (0-2)	1(0-2)	7505,5/0,73
Зрительная функция	1 (0-1)	1 (0-1)	7463,0/0,48
Функции мышления	0 (0-1)	0 (0-1)	7441,0/0,38

НПР - непродолжительная первая ремиссия; ДПР – длительная первая ремиссия

Средний балл по шкале EDSS в группе НПР был равен $3,83 \pm 3,08$ баллов (медиана 3,5; LQ2,5 – UQ4,5), в группе ДПР – $3,1 \pm 1,36$ баллов (медиана 3; LQ2,0 – UQ3,5). Пациенты с непродолжительной первой ремиссией имели достоверно больший неврологический дефицит, по сравнению с пациентами с длительной ремиссией ($U=6318,5$; $p=0,006$). У пациентов с непродолжительной первой ремиссией заболевание прогрессировало быстрее, чем у пациентов группы ДПР ($U=2865,5$, $p=0,016$), средняя скорость прогрессирования в группах составила соответственно $1,0 \pm 0,92$ балл/год и $0,59 \pm 0,09$ балл/год. Статистически значимых различий по количеству обострений в год у пациентов с различной длительностью первой ремиссии выявлено не было. Сред-

нее количество обострений в год в группе НПР достигало $1,36 \pm 1,24$, в группе ДПР – $1,33 \pm 1,03$.

Ремиттирующее течение заболевания отмечено у 53,3% пациентов в группе НПР, у 70,4% пациентов – в группе ДПР. Вторично-прогредиентное у 42,6% больных в группе НПР и у 29,6% больных – в группе ДПР. По частоте встречаемости ремиттирующего и вторично-прогредиентного типов течения группы не различались ($\chi^2 = 3,08$, $p = 0,08$; $\chi^2 = 0,21$, $p = 0,64$). Наиболее редко отмечался первично-прогредиентный тип течения у пациентов с непродолжительной первой ремиссией (3,9%) и не встречался в группе пациентов с длительной первой ремиссией.

При выявлении ассоциаций между длительностью первой ремиссии и характеристиками течения заболевания выявлена отрицательная корреляция со степенью инвалидизации по шкале Куртцке $r = -0,15$; $p = 0,009$ (рис. 23).

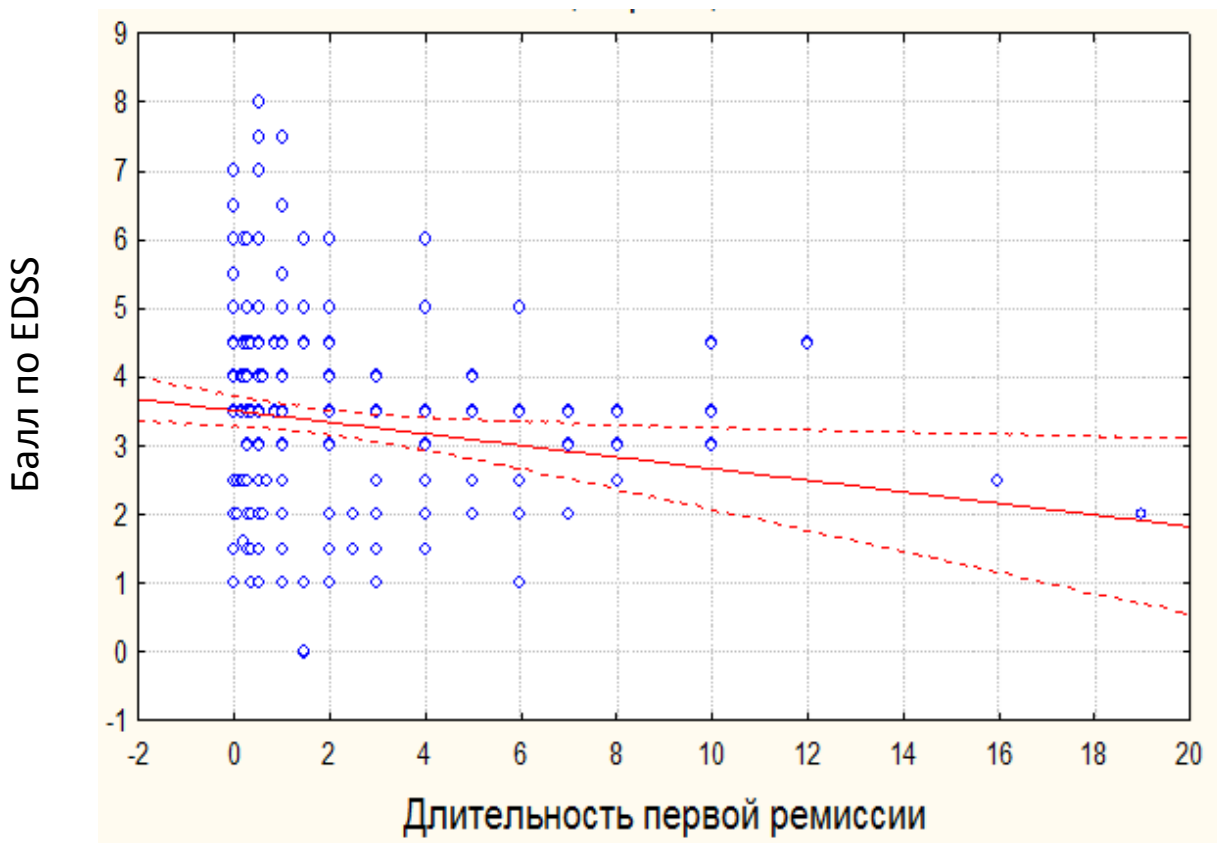


Рис. 23. Зависимость степени инвалидизации от длительности первой ремиссии.

Выявлена отрицательная высокодостоверная корреляция между скоростью прогрессирования заболевания и длительностью первой ремиссии ($r = -0,34$; $p = 0,00001$), а также. При корреляционном анализе выявлено также достоверное влияние длительности первой ремиссии на выраженность мозжечковых ($r = -0,16$; $p=0,009$) и стволовых нарушений ($r = -0,12$; $p = 0,03$).

У пациентов с непродолжительной ремиссией заболевание прогрессировало быстрее, данная закономерность отражена на рисунке 25. Время достижения 3 баллов по шкале инвалидизации у пациентов с длительной ремиссией было достоверно больше. Анализ достижения событий Каплана – Майера и расчет критерия Кокса показал достоверную ассоциацию между временем достижения 3 баллов по шкале EDSS и длительностью первой ремиссии ($F=1,53$; $p=0,03$).

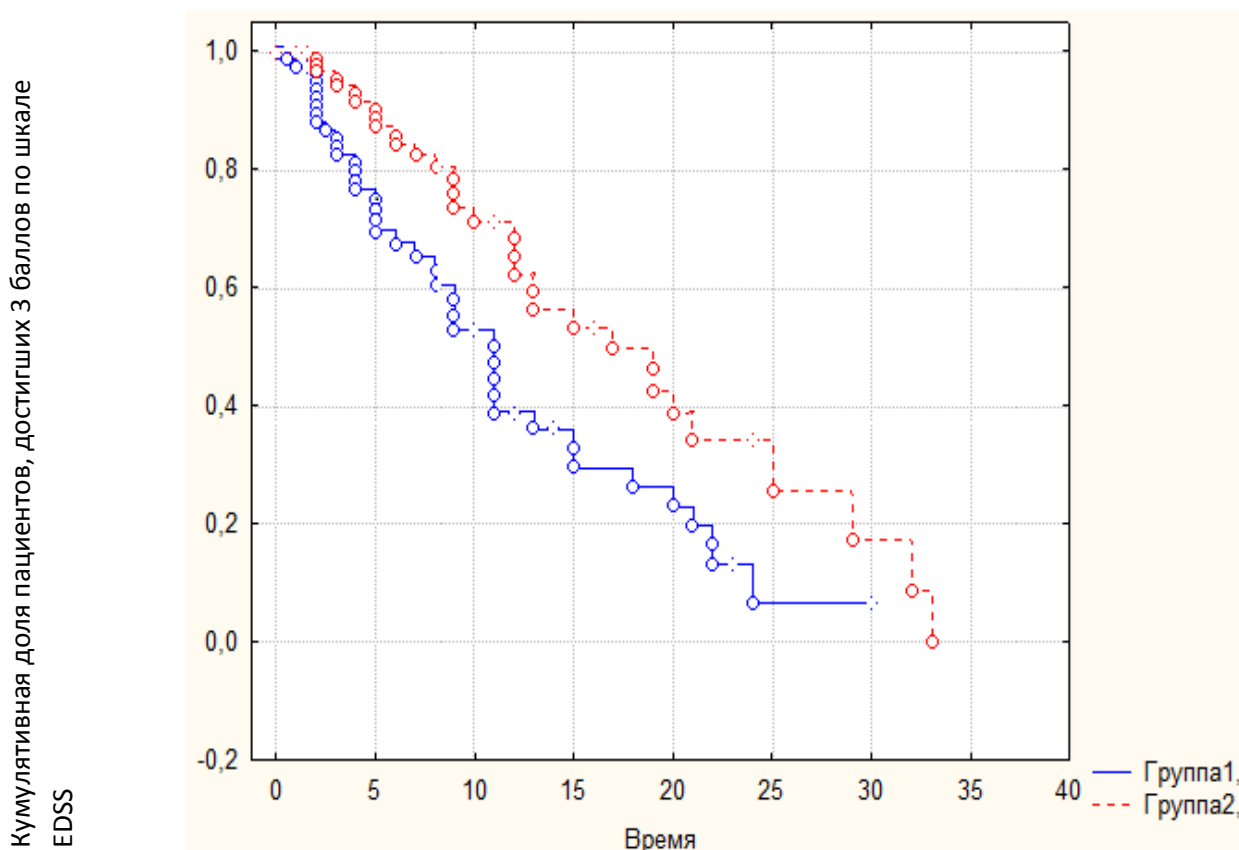


Рис. 24. Период достижения инвалидизации у пациентов с непродолжительной и длительной ремиссией; группа 1-длительная ремиссия, группа 2- непродолжительная первая ремиссия.

Подводя итог сравнительной характеристике групп пациентов с различной длительностью первой ремиссии можно заключить, что длительная первая ремиссия более характерна для женщин. В стадию развернутой клинической картины пациенты с непродолжительной первой ремиссией отличались большей частотой нарушений функции тазовых органов и более выраженными мозжечковыми и стволовыми нарушениями. Установлено, что длительность первой ремиссии достоверно связана с нарастанием инвалидизации. Время достижения стойкой инвалидизации существенно больше у пациентов с длительной ремиссией.

Глава 4. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВАРИАНТОВ ДЕБЮТА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

4.1. Анализ влияния полиморфизма исследуемых генов на возраст дебюта

В настоящее время общепринята точка зрения, согласно которой заболевание развивается в результате влияния внешних повреждающих факторов (в том числе экологических, климатографических, стрессовых) у лиц с наследственной предрасположенностью [38]. При этом нет убедительных доказательств в пользу доминирования какой-либо группы факторов. Согласно современным генетическим представлениям, подверженность человека мультифакторным заболеваниям определяется сочетанием генов, вклад которых в отдельности может быть небольшим или умеренным. Гены-кандидаты для анализа предрасположенности к РС выбираются исходя из участия их белковых продуктов в аутоиммунных процессах, вовлеченных в патогенез [4]. В качестве генетических маркеров для выявления предрасположенности к рассеянному склерозу выбраны фактор некроза опухоли – альфа (TNF α), рецептор фактора некроза опухоли (TNFRSF1A), интерлейкин-18(IL-18), белок семейства кинезинов (KIF1B), рецептор антигенпрезентирующих клеток (CD40).

Распределение генотипов исследованных полиморфных локусов в группе раннего и типичного дебюта рассеянного склероза соответствовали закону распределения Харди-Вайнберга (табл.16). В группе пациентов раннего дебюта частота аллеля G rs1800629(TNF α) достигала 0,87, аллеля А - 0,13, при типичном частота встречаемости аллелей равнялась 0,93 и 0,07. Несмотря на большую частоту аллеля А при раннем дебюте, группы существенно не различались (OR=1.673 (0.668-4.189); p=0.273). Частота встречаемости аллеля С rs6074022(CD40) у пациентов с ранним дебютом заболевания составила

0,35, в группе типичного дебюта – 0,1, но риск раннего развития заболевания при наличии данного аллеля rs6074022(CD40) в генотипе не был высоким и не являлся статистически значимым (OR=1.114 (0.604-2.051); p=0.730). При анализе частот встречаемости аллелей полиморфных локусов rs10492972 (KIF1B), rs4149584 (TNFRSF1A) и rs187238 (IL-18) различий среди пациентов с разным возрастом дебюта выявлено не было.

Таблица 16

Частоты встречаемости аллелей полиморфных локусов в группах раннего и типичного дебютов.

rs187238 (<i>IL-18</i>)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля G	Частота встречаемости аллеля C	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (С.И.: 95%) Аллель риска-С	p
Ранний дебют	0,72	0,28	0,620	1,045 (0,547-1,999)	0,893
Типичный дебют	0,71	0,29	0,205		
rs1800629 (<i>TNFA</i>)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля G	Частота встречаемости аллеля A	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (С.И.: 95%) Аллель риска-А	p
Ранний дебют	0,87	0,13	1.000	1,673 (0,668-4,189)	0,273
Типичный дебют	0,93	0,07	1.000		
rs10492972 (<i>KIF1B</i>)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля T	Частота встречаемости аллеля C	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (С.И.: 95%) Аллель риска-С	p
Ранний дебют	0,7	0,3	1.000	1,070 (0,567-2,019)	0,835
Типичный дебют	0,69	0,31	0,451		

rs6074022 (<i>CD40</i>)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля Т	Частота встречаемости аллеля С	Равновесие Харди-Вайнберга (р)	Отношение шансов (С.І.: 95%) Аллель риска-С	р
Ранний дебют	0,65	0,35	1,000	1,114 (0,604-2,051)	0,730
Типичный дебют	0,99	0,1	0,363		
rs4149584 (<i>TNFRSF1A</i>)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля G	Частота встречаемости аллеля А	Равновесие Харди-Вайнберга (р)	Отношение шансов (С.І.: 95%) Аллель риска-А	р
Ранний дебют	0,98	0,02	1,000	2,918 (0,298-8,600)	0,808
Типичный дебют	0,99	0,03	1,000		

Анализ частот встречаемости генотипов в группах раннего и типичного дебюта проведен с помощью метода χ^2 с поправкой Йетса для маленьких групп. Гомозиготы по аллелю С rs187238 IL-18 и его носительство в гетерозиготном состоянии встречалось чаще в группе раннего дебюта (табл. 17). Гомозигот по аллелю А rs1800629 (TNF α) среди пациентов с ранним дебютом заболевания не выявлено. Напротив, носительство аллеля G как в гомо- так и в гетерозиготном состоянии отмечено в большем количестве случаев. Различия по частоте встречаемости генотипов rs187238 (IL-18) и rs1800629 (TNF α) в группах раннего и типичного дебютов не достигали уровня статистической значимости. Сопоставимыми были частоты встречаемости генотипов rs10492972 (KIF1B), rs4149584 (TNFRSF1A) и rs6074022 (CD40) у пациентов с ранним и типичным началом заболевания.

Таблица 17

Частоты встречаемости генотипов в группах с ранним и типичным дебютом.

SNP/группы	Частота встречаемости генотипов					
rs187238 (<i>IL-18</i>)	G/G	χ^2 ; p	G/C	χ^2 ; p	C/C	χ^2 ; p
Ранний дебют	0,48	0,17;	0,48	1,04;	0,4	0,98;
Типичный дебют	0,52	0,68	0,38	0,3	0,38	0,32
rs1800629 (<i>TNFA</i>)	G/G	χ^2 ; p	G/A	χ^2 ; p	A/A	χ^2 ; p
Ранний дебют	0,77	1,51;	0,23	1,68;	0	0,11;
Типичный дебют	0,89	0,21	0,14	0,19	0,004	0,74
rs10492972 (<i>KIF1B</i>)	T/T	χ^2 ; p	T/C	χ^2 ; p	C/C	χ^2 ; p
Ранний дебют	0,48	0,001;	0,44	0,09;	0,08	0,21;
Типичный дебют	0,48	0,99	0,4	0,77	0,1	0,65
rs6074022 (<i>CD40</i>)	T/T	χ^2 ; p	T/C	χ^2 ; p	C/C	χ^2 ; p
Ранний дебют	0,46	0,01; 0,93	0,42	0,07; 0,79	0,12	0,42; 0,52
Типичный дебют	0,47		0,45		0,08	
rs4149584 (<i>TNFRSF1A</i>)	G/G	χ^2 ; p	G/A	χ^2 ; p	A/A	χ^2 ; p
Ранний дебют	0,96	0,94;	0,04	0,94;0,33	0	-
Типичный дебют	0,99	0,33	0,01		0	

Для оценки влияния генотипа на возраст начала заболевания использовался метод регрессионного анализа. При проведении регрессионного анализа выявлена достоверная связь полиморфизма rs187238(*IL-18*) и возраста начала заболевания (OR =1,18 (1,06-1,30); p=0,0072). Присутствие аллеля G

как в гетерозиготном так и в гомозиготном состоянии в полиморфном локусе rs187238 (*IL-18*) связано с ранним началом заболевания (табл.18). Достоверная ассоциация аллеля А полиморфного локуса rs1800629 гена *TNF α* с возрастом дебюта РС (OR =0,84 (0,72-0,96); p=0,0042). Данные представлены в таблице 18. Графическое отображение закономерности отражено на рисунках 25,26.

Таблица 18

Ассоциация возраста дебюта и генотипа исследуемых полиморфных локусов

Полиморфизм	β	SE $_{\beta}$	Относительный риск	Доверительный интервал	p
rs187238 (<i>IL-18</i>)	0,062	0,061	1,18	1,06-1,30	0,0072
rs1800629 (<i>TNFα</i>)	-0,176	0,061	0,84	0,72-0,96	0,0042
rs10492972 (<i>KIF1B</i>)	-0,009	0,062	0,99	0,87-1,11	0,88
rs6074022 (<i>CD40</i>)	0,094	0,062	1,09	0,98-1,22	0,13
rs4149584 (<i>TNFRSF1A</i>)	0,045	0,065	1,05	0,92-1,17	0,49

β – регрессионный коэффициент, SE $_{\beta}$ - стандартная ошибка регрессионного коэффициента

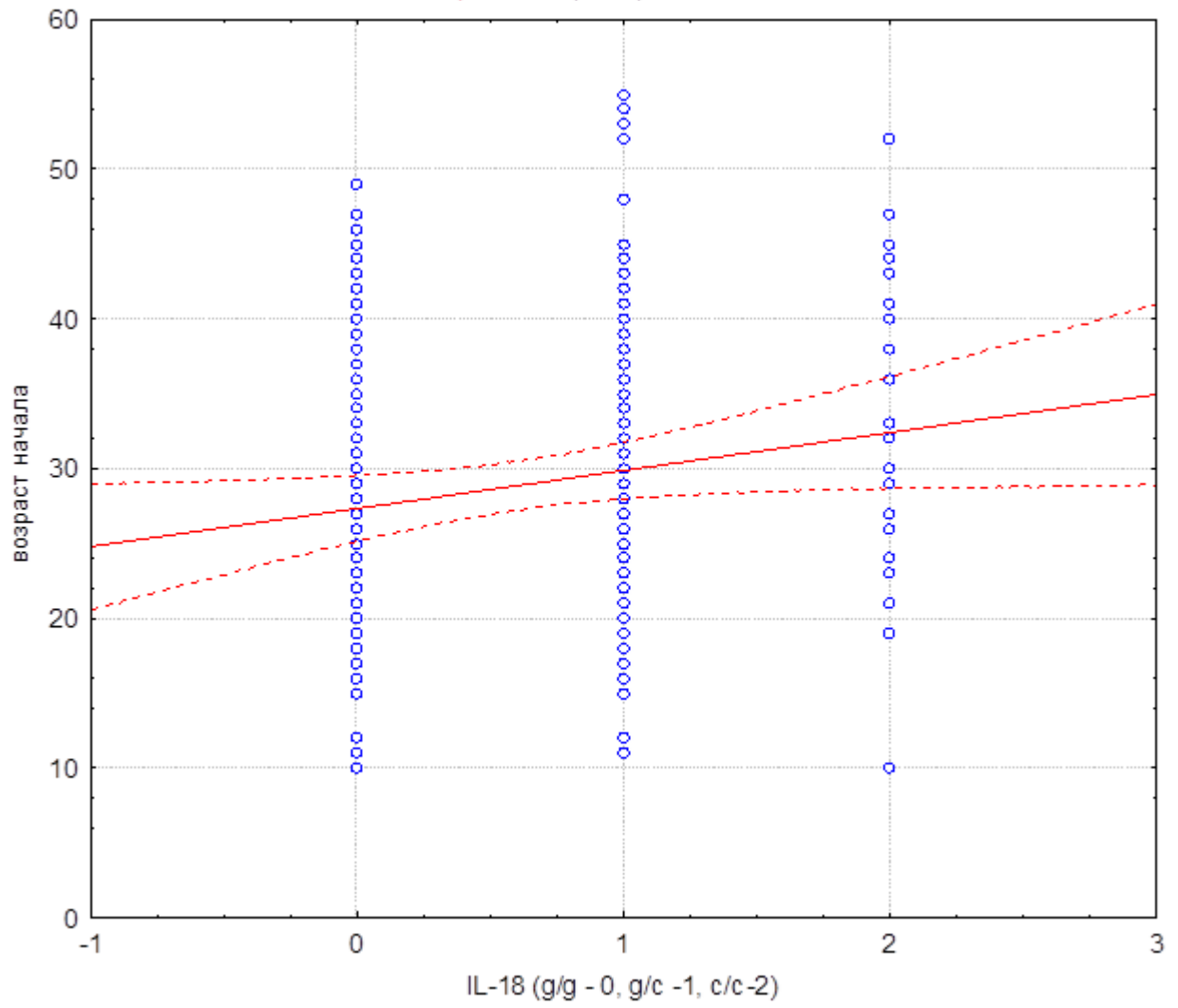


Рис. 25. Зависимость возраста начала заболевания от генотипа полиморфного локуса rs187238(IL18)

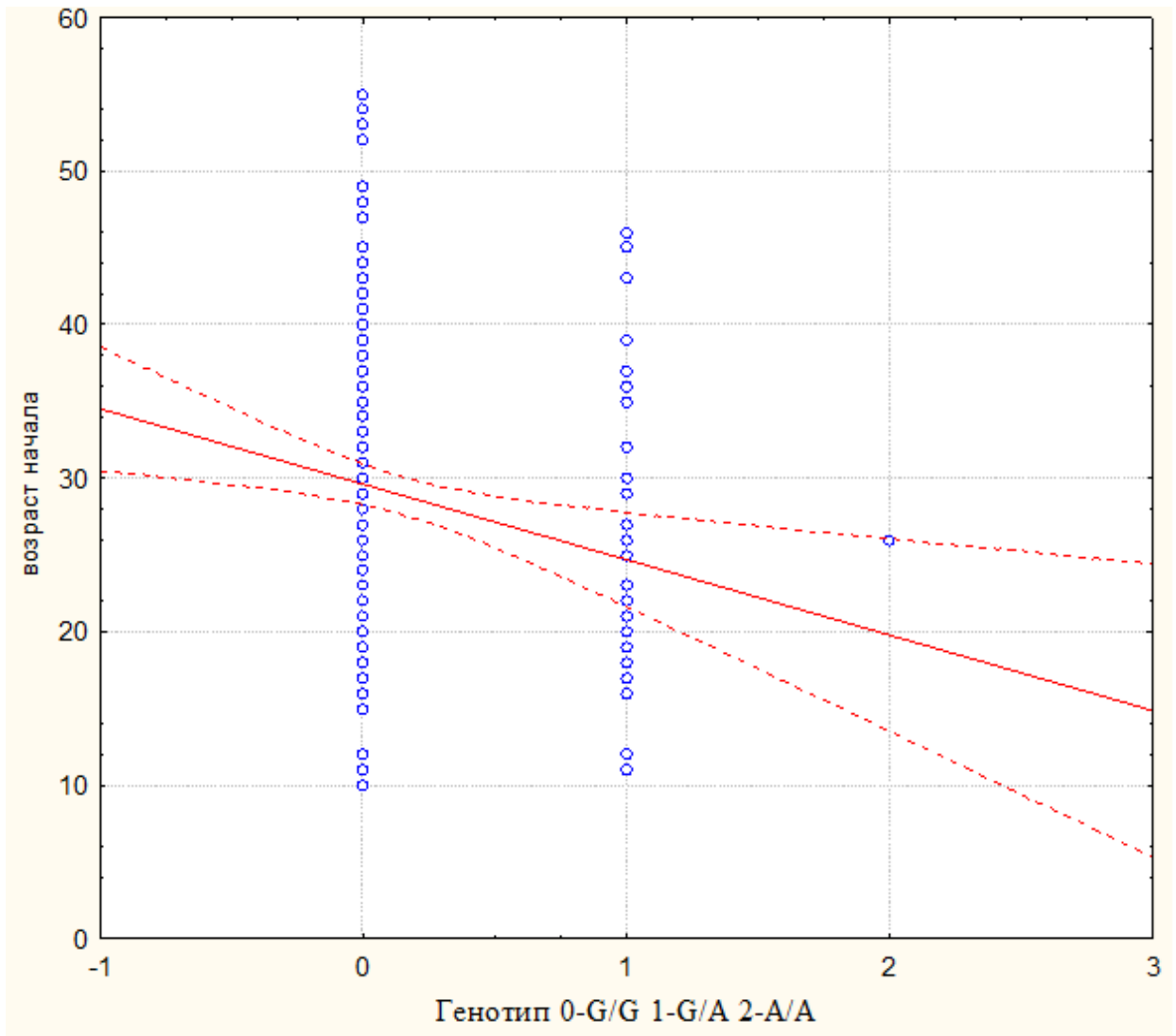


Рис.26. Зависимость возраста начала заболевания от генотипа полиморфного локуса rs1800629(TNFA).

4.2. Анализ ассоциаций полиморфизма исследуемых генов с вариантом дебюта рассеянного склероза

Анализ частоты встречаемости аллелей был проведен в группах моно- и полисимптомного дебюта РС. Распределение генотипов исследованных полиморфных локусов в группах соответствовали закону распределения Харди-Вайнберга, что позволяет считать данные частоты популяционными для Омской области. В группах пациентов частоты аллеля G и A полиморфного локуса rs1800629 (TNF α) были равными и достигали 0,92 – для аллеля G ,0,08 – для аллеля A (табл.19). Равными у пациентов исследуемых групп оказались и частоты встречаемости аллелей полиморфного локуса rs4149584 гена TNFRSF1A, частота аллеля G составила 0,99 , аллеля A – 0,01. Частота встречаемости аллеля C rs6074022 гена CD40 у пациентов с моносимптомным началом заболевания составила 0,31, в группе ПД – 0,29, но риск моносимптомного дебюта заболевания при наличии данного аллеля в полиморфном локусе rs6074022 гена CD40 не был высоким и не являлся статистически значимым (OR=1,134 (0,746-1,723); p=0,556). Незначительно отличались частоты аллелей локуса rs18723 (IL-18) у пациентов групп МД и ПД, достоверного влияния аллелей на варианты дебюта заболевания выявлено не было (OR =1,074 (0,698-1,654); p=0,744). В группе моносимптомного дебюта частота аллеля C локуса rs10492972 (KIF1B) была выше. Выявлена тенденция к влиянию аллеля C на вероятность моносимптомного начала заболевания (OR=1,074 (0,698-1,654); p=0,02).

Частоты встречаемости аллелей полиморфных локусов в группах моно-симптомного и полисимптомного дебюта.

rs187238 (<i>IL-18</i>)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля G	Частота встречаемости аллеля C	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (С.И.: 95%) Аллель риска – C	p
Моносимптомный дебют	0,73	0,27	0,013	1,074 (0,698-1,654)	0,744
Полисимптомный дебют	0,71	0,29	1,000		
rs1800629 (<i>TNFA</i>)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля G	Частота встречаемости аллеля A	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (С.И.: 95%) Аллель риска - A	p
Моносимптомный дебют	0,92	0,08	1,000	1,014 (0,499-2,060)	0,968
Полисимптомный дебют	0,92	0,08	1,000		
rs10492972 (<i>KIF1B</i>)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля T	Частота встречаемости аллеля C	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (С.И.: 95%) Аллель риска - C	p
Моносимптомный дебют	0,67	0,33	1,000	0,594 (0,379-0,930)	0,022
Полисимптомный дебют	0,78	0,22	1,000		
rs6074022 (<i>CD40</i>)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля T	Частота встречаемости аллеля C	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (С.И.: 95%) Аллель риска – C	p
Моносимптомный дебют	0,69	0,31	0,848	1,134 (0,746-1,723)	0,556
Полисимптомный дебют	0,71	0,29	0,183		

(продолжение табл.19)

rs4149584 (*TNFRSF1A*)

Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля G	Частота встречаемости аллеля A	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (С.И.: 95%) Аллель риска - A	p
Моносимптомный дебют	0,99	0,01	1,000	1,148 (0,103-12,774)	1,00
Полисимптомный дебют	0,99	0,01	1,000		

Частота встречаемости генотипов исследуемых локусов в группах с различным типом дебюта вычислялась при помощи метода χ^2 . Частота встречаемости генотипа C/C полиморфного локуса rs187238 (IL-18) при моносимптомном дебюте была значительно выше, чем при полисимптомном и составила соответственно 0,57 и 0,04, но различия между группами не достигли статистической значимости (табл.20). Различий между группами не было получено и по частоте встречаемости генотипов G/C и G/G данного полиморфного локуса. В группе полисимптомного дебюта частота генотипа T/T полиморфного локуса rs10492972 (KIF1B) достигала 0,6, а генотипа T/C – 0,35, в группе моносимптомного начала РС частота генотипа T/T была ниже – 0,45, частота генотипа T/C выше и составила 0,45, но различия между группами не были достоверными. Частоты встречаемости генотипов rs1800629 (TNFa), rs6074022 (CD40) и rs4149584 (TNFRSF1A) отличались незначительно и, соответственно, различия между группами не были достоверными.

Таблица 20

Частоты встречаемости генотипов в группах с моносимптомным и

ПОЛИСИМПТОМНЫМ ДЕБЮТОМ.

SNP/группы	Частота встречаемости					
	G/G	χ^2 ;p	G/C	χ^2 ;p	C/C	χ^2 ;p
rs187238 (<i>IL-18</i>)	G/G	χ^2 ;p	G/C	χ^2 ;p	C/C	χ^2 ;p
Моносимптомный дебют	0,12	0,96;0,327	0,32	2,60;0,107	0,57	0,86;0,353
Полисимптомный дебют	0,5		0,42		0,08	
rs1800629 (<i>TNFA</i>)	G/G	χ^2 ;p	G/A	χ^2 ;p	A/A	χ^2 ;p
Моносимптомный дебют	0,85	0,03;0,858	0,14	0,1;0,749	0,006	0,56;0,454
Полисимптомный дебют	0,84		0,16		0	
rs10492972 (<i>KIF1B</i>)	T/T	χ^2 ;p	T/C	χ^2 ;p	C/C	χ^2 ;p
Моносимптомный дебют	0,45	4,83;0,02	0,45	0,22;0,139	0,1	1,77;0,183
Полисимптомный дебют	0,6		0,35		0,05	
rs6074022 (<i>CD40</i>)	T/T	χ^2 ;p	T/C	χ^2 ;p	C/C	χ^2 ;p
Моносимптомный дебют	0,48	0,00;0,999	0,42	0,62;0,431	0,1	1,96;0,161
Полисимптомный дебют	0,48		0,48		0,05	
rs4149584 (<i>TNFRSF1A</i>)	G/G	χ^2 ;p	G/A	χ^2 ;p	A/A	χ^2 ;p
Моносимптомный дебют	0,98	0,01;0,909	0,02	0,01;0,909	0	-
Полисимптомный дебют	0,99		0,01		0	

Для оценки влияния генотипа на вариант дебюта заболевания проведен регрессионный анализ. Достоверного влияния аллелей исследуемых поли-

морфных локусов на количество симптомов в дебюте заболевания выявлено не было. Данные представлены в таблице 21.

Таблица 21

Ассоциация вариантов дебюта рассеянного склероза и генотипа
исследуемых полиморфных локусов

Полиморфизм	β	SE_{β}	Относительный риск	Доверительный интервал	p
rs187238 (<i>IL-18</i>)	0,064	0,066	2,82	2,69 – 2,95	0,336
rs1800629 (<i>TNFα</i>)	0,01	0,066	0,11	0,84 – 1,1	0,111
rs10492972 (<i>KIF1B</i>)	0,029	0,066	0,66	0,79 – 1,05	0,655
rs6074022 (<i>CD40</i>)	0,109	0,065	0,98	0,61 – 0,87	0,098
rs4149584 (<i>TNFRSF1A</i>)	0,027	0,066	0,68	0,79 – 1,05	0,681

β – регрессионный коэффициент, SE_{β} – стандартная ошибка регрессионного коэффициента

4.3. Анализ влияния полиморфизма исследуемых генов на симптомы дебюта рассеянного склероза

Исследование влияния полиморфных локусов rs187238(*IL-18*), rs1800629 (*TNF α*), rs10492972 (*KIF1B*), rs6074022 (*CD40*), rs4149584 (*TNFRSF1A*) на определенные симптомы дебюта также проводилось методом χ^2 с помощью программы DeFinetti. Подгруппы пациентов с наличием стволовых, когнитивных нарушений, тазовых дисфункций были малочисленными. Распределение генотипов в них не соответствовало распределению Харди – Вайнберга ($p > 1,0$), поэтому поиск ассоциаций аллелей исследуемых полиморфных локусов с наличием стволовых, когнитивных и тазовых нару-

шений в дебюте не проводился. В подгруппах больных с пирамидными, мозжечковыми, чувствительными и зрительными нарушениями распределение соответствовало закону Харди – Вайнберга, следовательно, полученные результаты можно рассматривать как популяционные.

Частота аллеля G rs187238 (IL-18) у подгруппы пациентов с пирамидными нарушениями в дебюте РС составила – 0,75, у пациентов с поражением других систем частота аллеля G – 0,68, но различия между подгруппами не достигали статистической значимости (OR=1,432 (0,796-2,575); p= 0,230). Частоты встречаемости аллелей A и G полиморфного локуса rs4149584 (TNFRSF1A) в подгруппах были равными 0,01 и 0,09 соответственно. Достоверных различий не выявлено при сравнении частоты встречаемости аллелей полиморфных локусов rs10492972 (KIF1B), rs6074022 (CD40) в подгруппах пациентов (p = 0,388; p=0,246). Таким образом, не выявлено влияния аллелей исследуемых полиморфных локусов на вероятность пирамидных нарушений в дебюте рассеянного склероза. Данные представлены в таблице 22.

Таблица 22

Частоты встречаемости аллелей полиморфных локусов в подгруппах пациентов с пирамидными нарушениями и без двигательных нарушений в дебюте РС.

rs187238 (IL-18)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля G	Частота встречаемости аллеля C	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (С.И.: 95%) Аллель риска - C	p
Пациенты с пирамидными нарушениями	0,75	0,25	1,000	1,432 (0,796-2,575)	0,230
Пациенты без пирамидных нарушений	0,68	0,32	0,062		
rs1800629 (TNFa)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля G	Частота встречаемости аллеля A	Равновесие Харди-Вайнберга	Отношение шансов (С.И.: 95%)	p

			(p)	Аллель риска - А	
Пациенты с пирамидными нарушениями	0,93	0,07	0,167	1,044 (0,020-5,315)	1,000
Пациенты без пирамидных нарушений	0,92	0,08	0,191		
rs10492972 (<i>KIF1B</i>)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля Т	Частота встречаемости аллеля С	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (С.І.: 95%) Аллель риска - С	p
Пациенты с пирамидными нарушениями	0,70	0,30	0,480	1,295 (0,720-2,330)	0,388
Пациенты без пирамидных нарушений	0,67	0,33	1,000		
rs6074022 (<i>CD40</i>)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля Т	Частота встречаемости аллеля С	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (С.І.: 95%) Аллель риска - С	p
Пациенты с пирамидными нарушениями	0,73	0,27	0,644	1,407 (0,789-2,507)	0,246
Пациенты без пирамидных нарушений	0,67	0,33	0,794		
rs4149584 (<i>TNFRSF1A</i>)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля G	Частота встречаемости аллеля А	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (С.І.: 95%) Аллель риска - А	p
Пациенты с пирамидными нарушениями	0,09	0,01	1,000	1,667 (0,078-3,583)	0,418
Пациенты без пирамидных нарушений	0,09	0,01	0,567		

Поиск ассоциаций полиморфизма генов с симптомами дебюта проводился в подгруппе пациентов с координаторными нарушениями в начале за-

болевания. Присутствие аллеля С в полиморфном локусе rs10492972 (KIF1B) повышает риск развития мозжечковых нарушений в дебюте рассеянного склероза в 1,5 раза (OR=1,518 (0,678-3,397)), но данная ассоциация являлась недостоверной (p=0,308). Частота аллеля С в группе пациентов с мозжечковыми нарушениями составляла 0,68, в группе пациентов без нарушений координации – 0,45, аллеля G 0,62 и 0,55 соответственно (табл.23). Частоты встречаемости аллелей G и С полиморфного локуса rs187238(IL-18) и аллелей G и А полиморфного локуса rs1800629(TNFa) достоверно не различались (p=0,791; p=0,368). Не выявлено ассоциации полиморфизмов rs4149584 (TNFRSF1A) и rs6074022 (CD40) с вероятностью развития мозжечковых нарушений в дебюте заболевания (OR=0,580(0,029-1,156); p=0,394; OR=0,600(0,272-1,325); p=0,203)

Таблица 23

Частоты встречаемости аллелей полиморфных локусов в подгруппах пациентов с мозжечковыми нарушениями и без нарушений координации в дебюте РС.

rs187238 (IL-18)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля G	Частота встречаемости аллеля С	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (С.И.: 95%) Аллель риска - С	р
Пациенты с мозжечковыми нарушениями	0,62	0,68	0,521	0,791 (0,353-1,770)	0,567
Пациенты без мозжечковых нарушений	0,55	0,45	1,000		

(продолжение табл.23)

rs1800629 (TNFa)					
Группы	Частота	Частота	Равновесие	Отношение	р

сравнения	встречаемости аллеля G	встречаемости аллеля A	Харди-Вайнберга (p)	шансов (С.І.: 95%) Аллель риска - A	
Пациенты с мозжечковыми нарушениями	0,97	0,03	0,855	0,368 (0,072-1,892)	1,000
Пациенты без мозжечковых нарушений	0,91	0,09	0,182		
rs10492972 (<i>KIF1B</i>)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля T	Частота встречаемости аллеля C	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (С.І.: 95%) Аллель риска – C	p
Пациенты с мозжечковыми нарушениями	0,75	0,25	0,670	1,518 (0,678-3,397)	0,308
Пациенты без мозжечковых нарушений	0,70	0,30	1,000		
rs6074022 (<i>CD40</i>)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля T	Частота встречаемости аллеля C	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (С.І.: 95%) Аллель риска- C	p
Пациенты с мозжечковыми нарушениями	0,62	0,38	0,386	0,600 (0,272-1,325)	0,203
Пациенты без мозжечковых нарушений	0,71	0,29	0,722		
rs4149584 (<i>TNFRSF1A</i>)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля G	Частота встречаемости аллеля A	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (С.І.: 95%) Аллель риска - A	p
Пациенты с мозжечковыми нарушениями	1	0	0,667	0,580 (0,029-1,156)	0,394
Пациенты без мозжечковых нарушений	0,89	0,01	0,561		

Проведен сравнительный анализ частот встречаемости аллелей исследуемых генов в подгруппах пациентов с наличием чувствительных нарушений и без нарушений чувствительности (табл.24). Также определялось отношение шансов (OR), доверительный интервал и значение числа p , оценивалось соответствие равновесию Харди -Вайнберга. Частота встречаемости аллеля С rs187238 (IL-18) в подгруппе пациентов с чувствительными нарушениями составила 0,23, в подгруппе без таковых нарушений 0,34. Частота аллеля G в подгруппе пациентов с чувствительными нарушениями была равна 0,77, в подгруппе пациентов без нарушений чувствительности – 0,66, частота встречаемости аллелей полиморфного локуса rs187238 (IL-18) в группах сравнения достоверно различается, но имеет низкий уровень достоверности ($p=0,048$). Таким образом, отмечается тенденция к ассоциации аллеля G полиморфного локуса rs187238 (IL-18) с наличием чувствительных нарушений в дебюте заболевания. OR для аллеля G равен 1,754, наличие аллеля С в генотипе более характерно для пациентов без нарушений чувствительности. При анализе распределения частот аллелей полиморфного локуса rs1800629 (TNF α) различий между подгруппами пациентов выявлено не было. Частота аллеля T полиморфного локуса rs10492972 гена KIF1B в подгруппе пациентов с чувствительными нарушениями составила 0,75, аллеля С – 0,66, в подгруппе пациентов без чувствительных нарушений частоты аллелей соответственно были равны 0,25 и 0,35, при этом $p=0,088$, OR=1,710. Исследование распределения частот аллелей полиморфного локуса rs6074022 (CD40) также не выявило различий между подгруппами: аллель T встречался с частотой 0,67 в подгруппе пациентов с чувствительными нарушениями, и 0,71 в подгруппе без нарушений чувствительности; аллель С встречался в подгруппе пациентов с чувствительными нарушениями с частотой 0,33, в подгруппе без таковых нарушений частота данного аллеля составила 0,29. Достоверного влияния какого-либо аллеля на вероятность развития чувствительных нарушений в дебюте заболевания не выявлено ($p=0,383$). При анализе распреде-

ления частот аллелей полиморфного локуса rs4149584 гена (TNFRSF1A) различий между подгруппами не установлено ($p=0,967$), OR для аллеля А равнялся 1,527.

Таблица 24

Частоты встречаемости аллелей полиморфных локусов в подгруппах пациентов с чувствительными нарушениями и без нарушений чувствительности в дебюте РС.

rs10492972 (<i>KIF1B</i>)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля T	Частота встречаемости аллеля C	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (C.I.: 95%)	p
		rs187238 (<i>IL-18</i>)		Риск аллеля - C	
Группы сравнения пациентов с чувствительными нарушениями	Частота встречаемости аллеля G 0,75	Частота встречаемости аллеля C 0,25	Равновесие Харди-Вайнберга 0,341	Отношение шансов (C.I.: 95%) 1,710	p 0,088
Пациенты без чувствительных нарушений	0,66	0,34	1,000	Алель риска - C	
Пациенты с чувствительными нарушениями	0,66	0,34	0,309		0,048
		rs6074022 (<i>CD40</i>)		1,754	
Группы сравнения пациентов без чувствительных нарушений	Частота встречаемости аллеля T 0,77	Частота встречаемости аллеля C 0,23	Равновесие Харди-Вайнберга 0,722	Отношение шансов (C.I.: 95%) 3,272	p
		rs1800629 (<i>TNFA</i>)		Алель риска - C	
Группы сравнения пациентов с чувствительными нарушениями	Частота встречаемости аллеля G 0,69	Частота встречаемости аллеля A 0,31	Равновесие Харди-Вайнберга 1,000	Отношение шансов (C.I.: 95%) 0,762	p 0,883
Пациенты без чувствительных нарушений	0,71	0,29	0,404	Алель риска - A	
Пациенты с чувствительными нарушениями	0,91	0,09	0,498		0,963
		rs4149584 (<i>TNFRSF1A</i>)		1,945	
Группы сравнения пациентов без чувствительных нарушений	Частота встречаемости аллеля G 0,93	Частота встречаемости аллеля A 0,07	Равновесие Харди-Вайнберга 0,459	Отношение шансов (C.I.: 95%) 9,916	p
				Алель риска - A	
Пациенты с чувствительными нарушениями	0,991	0,009	0,210	1,694	0,967
Пациенты без чувствительных нарушений	0,996	0,004	0,791	(0,033-8,648)	

В процессе анализа распределения аллелей исследуемых полиморфных локусов в подгруппах пациентов со зрительными нарушениями и без нарушений зрения установлена высокодостоверная ассоциация аллеля С полиморфного локуса rs187238 (IL-18) с риском развития зрительных нарушений в дебюте заболевания ($p=0,00017$), при этом риск для аллеля С равен 1,196. Частота аллеля С в группе пациентов с нарушением зрения составила 0,39, в группе без зрительных нарушений 0,24, а частота аллеля G у пациентов без зрительных нарушений – 0,76, у пациентов с нарушением зрения равна 0,61. Аллель А полиморфного локуса rs1800629 гена (TNF α) встречался одинаково редко как в подгруппе пациентов со зрительными нарушениями, так и без таковых, частота аллеля А в подгруппах соответственно составляла 0,08 и 0,07, частота аллеля G в подгруппе пациентов с нарушением зрения равна 0,92, в подгруппе пациентов без зрительных нарушений – 0,93. Значение OR для аллеля G равно 1,382. При анализе распределения аллелей полиморфных локусов rs10492972 (KIF1B) и rs6074022 (CD40) достоверных ассоциаций полиморфизма генов с наличием зрительных нарушений в дебюте заболевания выявлено не было ($p=0,899$; $p=0,532$). Частота аллеля А полиморфного локуса rs4149584 гена (TNFRSF1A) в подгруппе пациентов с нарушением зрения составила 0,08, аллеля G – 0,92, в подгруппе пациентов без нарушений зрения частоты аллелей соответственно были равны 0,01 и 0,99. OR для аллеля А составила 1,527, различия не являлись достоверными $p=0,927$. Данные представлены в таблице 25.

Таблица 25

Частоты встречаемости аллелей полиморфных локусов
в подгруппах пациентов с нарушением зрения
и без зрительных нарушений в дебюте РС

rs187238 (IL-18)

Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля G	Частота встречаемости аллеля C	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (C.I.: 95%) Аллель риска - C	p
Пациенты с нарушением зрения	0,61	0,39	0,014	1,196 (0,469-3,048)	0,00017
Пациенты без зрительных нарушений	0,76	0,24	0,331		
<i>rs1800629 (TNFa)</i>					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля G	Частота встречаемости аллеля A	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (C.I.: 95%) Аллель риска - A	p
Пациенты с нарушением зрения	0,92	0,08	0,145	1,382 (0,027-7,040)	0,972
Пациенты без зрительных нарушений	0,93	0,07	0,145		
<i>rs10492972 (KIF1B)</i>					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля T	Частота встречаемости аллеля C	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (C.I.: 95%) Аллель риска - C	p
Пациенты с нарушением зрения	0,70	0,30	1,000	1,039 (0,573-1,883)	0,899
Пациенты без зрительных нарушений	0,68	0,32	0,419		
<i>rs6074022 (CD40)</i>					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля T	Частота встречаемости аллеля C	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (C.I.: 95%) Аллель риска - C	p
Пациенты с нарушением зрения	0,72	0,28	0,824	1,204 (0,672-2,158)	0,532
Пациенты без зрительных нарушений	0,68	0,38	0,587		
<i>rs4149584 (TNFRSF1A)</i>					

Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля G	Частота встречаемости аллеля A	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (С.І.: 95%) Аллель риска - А	p
Пациенты с нарушением зрения	0,92	0,08	0,904	1,527 (0,030-7,793)	0,927
Пациенты без зрительных нарушений	0,99	0,01	0,300		

Проанализированы различия между подгруппами пациентов, имеющими нарушения основных неврологических функций по шкале Курцке, по частоте встречаемости генотипов исследуемых генов. В подгруппе пациентов с наличием пирамидных нарушений в дебюте заболевания генотип С/С полиморфного локуса rs187238 гена (IL-18) отмечен у 11 человек, в подгруппе без пирамидных нарушений – у 9 человек (табл.26). Генотипы G/C и G/G встречались соответственно у 28 и 49 пациентов в подгруппе больных с пирамидными нарушениями и у 40 и 43 пациентов без нарушения пирамидных функций. Генотип A/A полиморфного локуса rs1800629 гена TNF α и генотип A/A полиморфного локуса rs4149584 гена TNFRSF1A не отмечались в обеих группах пациентов. Различия по частоте встречаемости генотипов G/A и G/G полиморфного локуса rs1800629 гена TNF α и генотипов G/A и G/G полиморфного локуса rs4149584 гена TNFRSF1A между подгруппами пациентов не были статистически значимыми. В подгруппе пациентов с пирамидной дисфункцией и без таковых нарушений генотип С/С полиморфного локуса rs10492972 гена KIF1B встречался одинаково часто – у 8 больных. Генотип T/C соответственно у 36 и 45 больных, генотип T/T у 43 и 40 человек в подгруппах пациентов с наличием пирамидных нарушений и без двигательных нарушений в дебюте заболевания. В подгруппе пациентов с пирамидными нарушениями носителями генотипа С/С полиморфного локуса rs6074022 гена CD40 были 6 человек, в подгруппе без двигательных нарушений в дебюте РС – 9 человек. Генотип T/C отмечен у 38 пациентов с двигательными наруше-

ниями в дебюте, в подгруппе без двигательных нарушений у 45 пациентов, генотип Т/Т соответственно у 47 и 41 пациентов. Различия между подгруппами статистической достоверности не достигали.

Таблица 26

Распределение генотипов полиморфных локусов в подгруппах пациентов с пирамидными нарушениями и без двигательных нарушений в дебюте РС

Генотип	Пациенты с пирамидными нарушениями	Пациенты без пирамидных нарушений	р
rs187238(IL-18)			
C/C	11	9	p _{1-2,3} =0,63 p _{2-1,3} =0,10 p _{3-1,2} =0,23
G/C	28	40	
G/G	49	43	
rs1800629(TNFA)			
A/A	0	0	- p _{2-1,3} =0,77 p _{3-1,2} =0,77
G/A	13	15	
G/G	78	80	
rs10492972(KIF1B)			
C/C	8	8	p _{1-2,3} =0,88 p _{2-1,3} =0,34 p _{3-1,2} =0,39
T/C	36	45	
T/T	43	40	
rs6074022(CD40)			
C/C	6	9	p _{1-2,3} =0,47 p _{2-1,3} =0,44 p _{3-1,2} =0,25
T/C	38	45	
T/T	47	41	
rs4149584(TNFRSF1A)			
A/A	0	0	- p _{2-1,3} =0,56 p _{3-1,2} =0,56
G/A	1	2	
G/G	80	79	

При поиске различий по частоте встречаемости генотипов исследуемых генов у пациентов с наличием мозжечковых нарушений в дебюте РС и без таковых, выявлена большая частота встречаемости генотипа С/С полиморфного локуса rs187238 гена IL-18 у пациентов без мозжечковых нарушений ($p=0,03$). Носителей генотипа А/А полиморфного локуса rs1800629 гена TNF α не было ни в одной из подгрупп (табл.27). В подгруппе пациентов с мозжечковыми нарушениями генотип G/A выявлен у 2 человек, G/G у 31, в подгруппе без нарушений координации в дебюте заболевания у 21 и 102 человек соответственно. Выявлено 2 пациента с координаторными нарушениями в начале РС, являющихся гомозиготами по аллелю С полиморфного локуса rs10492972 (KIF1B) и 10 пациентов в подгруппе без мозжечковых нарушений. Гетерозиготами являлись 11 пациентов в подгруппе с мозжечковыми нарушениями в дебюте и 55 пациентов без таковых нарушений, гомозиготами по аллелю Т были 17 человек в подгруппе пациентов с мозжечковыми нарушениями и 56 человек без координаторных нарушений в дебюте РС. Генотип С/С полиморфного локуса rs6074022 (CD40) отмечен у 4 пациентов с координаторными нарушениями в дебюте РС и у 8 пациентов без таковых нарушений, но различия между группами не были достоверными ($p=0,08$). Генотип Т/С выявлен у 15 пациентов с координаторными нарушениями и у 55 пациентов без признаков поражения мозжечка, генотип Т/Т у 12 и 60 пациентов соответственно. Среди пациентов обеих групп не выявлено носителей генотипа А/А полиморфного локуса rs4149584 (TNFRSF1A). По частоте встречаемости генотипов G/A и G/G подгруппы не различались.

Таблица 27

Распределение генотипов полиморфных локусов в подгруппах
пациентов с мозжечковыми нарушениями и без нарушений
координации в дебюте РС

Генотип	Пациенты с мозжечковыми нарушениями	Пациенты без мозжечковых нарушений	p
rs187238(IL-18)			
C/C	3	13	p _{1-2,3} =0,03 p _{2-1,3} =0,12 p _{3-1,2} =0,68
G/C	14	48	
G/G	13	59	
rs1800629(TNFA)			
A/A	0	0	- p _{2-1,3} =0,11 (продолжение табл.27)
G/A	2	21	
G/G	31	102	
rs10492972(KIF1B)			
C/C	2	10	p _{1-2,3} =0,77 p _{2-1,3} =0,39 p _{3-1,2} =0,30
T/C	11	55	
T/T	17	56	
rs6074022(CD40)			
C/C	4	8	p _{1-2,3} =0,08 p _{2-1,3} =0,12 p _{3-1,2} =0,001
T/C	17	55	
T/T	12	60	
rs4149584(TNFRSF1A)			
A/A	0	0	- p _{2-1,3} =0,39 p _{3-1,2} =0,39
G/A	0	3	
G/G	26	107	

В таблице 28 представлено распределение генотипов исследуемых полиморфных локусов в подгруппах пациентов с чувствительными нарушениями и без нарушений чувствительности. Генотип C/C полиморфного локуса rs187238 гена IL-18 выявлен у 4 пациентов, генотип G/C – у 21 пациента в подгруппе больных с чувствительными нарушениями в дебюте РС, в подгруппе пациентов без чувствительных нарушений носителями соответствующих генотипов были 16 и 48 человек. У 37 пациентов в подгруппе больных РС с чувствительными нарушениями в дебюте выявлен генотип G/G, данный генотип встречался у 54 пациентов без чувствительных нарушений в дебюте заболевания. В подгруппах не выявлены гомозиготы по аллелю А полиморфного локуса rs1800629 гена TNFA. Различий между подгруппами по частоте

гетерозигот и гомозигот по аллелю G не установлено. Носителями генотипа C/C полиморфного локуса rs10492972 гена KIF1B являлись 4 человека в подгруппе пациентов с чувствительными нарушениями в дебюте заболевания и 12 пациентов без нарушений чувствительности в дебюте. У 24 пациентов с нарушениями чувствительности выявлен генотип T/C, данный генотип отмечен у 57 пациентов без чувствительных нарушений. Генотип T/T выявлен у 27 больных в подгруппе пациентов с чувствительными нарушениями в начале заболевания и у 61 пациента без таковых нарушений. Генотип A/A полиморфного локуса rs4149584 гена TNFRSF1A не встречался в подгруппах пациентов. По частоте генотипов G/A и G/G данного полиморфного локуса подгруппы пациентов не различались.

Таблица 28

Распределение генотипов полиморфных локусов в подгруппах пациентов с чувствительными нарушениями и без нарушений чувствительности в дебюте РС.

Генотип	Пациенты с чувствительными нарушениями	Пациенты без чувствительных нарушений	p
rs187238(IL-18)			
C/C	4	16	p _{1-2,3} =0,15 p _{2-1,3} =0,37 p _{3-1,2} =0,08
G/C	21	48	
G/G	37	54	
rs1800629(TNFα)			
A/A	0	0	- p _{2-1,3} =0,51 p _{3-1,2} =0,51
G/A	11	17	
G/G	52	106	
rs10492972(KIF1B)			
C/C	4	12	p _{1-2,3} =0,40 p _{2-1,3} =0,22 p _{3-1,2} =0,09
T/C	24	57	
T/T	34	49	
rs6074022(CD40)			
C/C	5	10	p _{1-2,3} =0,96

T/C	31	52	$p_{2-1,3} = 0,37$
T/T	27	61	$p_{3-1,2} = 0,38$
rs4149584(TNFRSF1A)			
A/A	0	0	-
G/A	2	1	$p_{2-1,3} = 0,28$
G/G	58	101	$p_{3-1,2} = 0,28$

В подгруппе пациентов с наличием зрительных нарушений в дебюте заболевания генотип C/C полиморфного локуса rs187238 гена (IL-18) отмечен у 9 человек, в подгруппе без зрительных нарушений – у 11 человек (табл.29). Генотип G/C достоверно чаще встречался в подгруппе пациентов со зрительными нарушениями ($p=0,003$). Генотип G/G встречался соответственно у 25 и 66 пациентов в подгруппах больных со зрительными нарушениями и без таковых ($p=0,002$). Генотип A/A полиморфного локуса rs1800629 гена TNFa и генотип A/A полиморфного локуса rs4149584 гена TNFRSF1A не отмечались в обеих группах пациентов. Различия по частоте встречаемости генотипов G/A и G/G полиморфного локуса rs1800629 гена TNFa и генотипов G/A и G/G полиморфного локуса rs4149584 гена TNFRSF1A между подгруппами пациентов не были статистически значимыми. В подгруппе пациентов с нарушением зрения в дебюте заболевания и без таковых нарушений генотип C/C полиморфного локуса rs10492972 гена KIF1B встречался соответственно у 5 и 11 больных. Генотип T/C данного полиморфного локуса отмечен соответственно у 35 и 46 больных, генотип T/T у 45 и 48 человек в подгруппах пациентов с нарушением зрения и без зрительных нарушений в дебюте заболевания. В подгруппе пациентов со зрительными нарушениями носителями генотипа C/C полиморфного локуса rs6074022 гена CD40 были 5 человек, в подгруппе без зрительных нарушений в дебюте РС – 10 человек. Генотип T/C отмечен у 34 пациентов со зрительными нарушениями в дебюте, в подгруппе без нарушения зрения у 49 пациентов, генотип T/T соответственно у 39 и 49 пациентов. Различия между подгруппами статистической достоверности не достигали.

Распределение генотипов полиморфных локусов в подгруппах пациентов со зрительными нарушениями и без нарушений зрения в дебюте РС.

Генотип	Пациенты со зрительными нарушениями	Пациенты без зрительных нарушений	р
rs187238(IL-18)			
C/C	9	11	(продолжение табл. 29) p _{2-1,3} = 0,06 p _{3-1,2} = 0,05
G/C	40	29	
G/G	25	66	
rs1800629(TNFA)			
A/A	0	0	- p _{2-1,3} = 0,60 p _{3-1,2} = 0,60
G/A	13	15	
G/G	65	93	
rs10492972(KIF1B)			
C/C	5	11	p _{1-2,3} = 0,38 p _{2-1,3} = 0,70 p _{3-1,2} = 0,89
T/C	35	46	
T/T	35	48	
rs6074022(CD40)			
C/C	5	10	p _{1-2,3} = 0,48 p _{2-1,3} = 0,80 p _{3-1,2} = 0,53
T/C	34	49	
T/T	39	49	
rs4149584(TNFRSF1A)			
A/A	0	0	- p _{2-1,3} = 0,83 p _{3-1,2} = 0,83
G/A	1	2	
G/G	63	96	

Поиск различий частот встречаемости генотипов исследуемых полиморфных локусов для подгрупп со стволовыми нарушениями и нарушениями функции тазовых органов проводился методом χ^2 с поправкой Йетса для маленьких групп. В таблице 30 представлено распределение генотипов исследуемых полиморфных локусов в подгруппах пациентов со стволовыми нарушениями и без нарушений функции ствола мозга. Носителей генотипа

C/C полиморфного локуса rs187238 гена IL-18 в подгруппе пациентов со стволовыми нарушениями не выявлено, в подгруппе пациентов без нарушений функции ствола генотип C/C выявлен у 20 пациентов. Генотип G/C определен у 7 пациентов в подгруппе больных со стволовыми нарушениями в дебюте РС, в подгруппе пациентов без нарушений носителями данного генотипа были 63 человека. У 5 пациентов в подгруппе больных РС со стволовыми нарушениями в дебюте выявлен генотип G/G, данный генотип встречался у 86 пациентов без стволовых нарушений в дебюте заболевания. В подгруппах не выявлены гомозиготы по аллелю A полиморфного локуса rs1800629 гена TNF α . Различий между подгруппами по частоте гетерозигот и гомозигот по аллелю G не установлено ($p=0,80$). Носителями генотипа C/C полиморфного локуса rs10492972 гена KIF1B являлись 1 человек в подгруппе пациентов со стволовыми нарушениями в дебюте заболевания и 15 пациентов без нарушений функции ствола в дебюте. У 7 пациентов со стволовыми нарушениями выявлен генотип T/C, данный генотип отмечен у 74 пациентов без стволовых нарушений. Генотип T/T выявлен у 4 больных в подгруппе пациентов со стволовыми нарушениями в начале заболевания и у 80 пациентов без таких нарушений. Генотип A/A полиморфного локуса rs4149584 гена TNFRSF1A не встречался в подгруппах пациентов. По частоте генотипов G/A и G/G данного полиморфного локуса подгруппы пациентов не различались ($p=0,49$).

Таблица 30

Распределение генотипов полиморфных локусов в подгруппах пациентов со стволовыми нарушениями и без нарушений функции ствола мозга в дебюте рассеянного склероза.

Генотип	Пациенты со стволовыми нарушениями	Пациенты без стволовых нарушений	p
rs187238(IL-18)			

C/C	0	20	$p_{1-2,3}=0,43$ $p_{2-1,3}=0,25$ $p_{3-1,2}=0,75$
G/C	7	63	
G/G	5	86	
rs1800629(TNFa)			
A/A	0	0	- $p_{2-1,3}=0,80$ $p_{3-1,2}=0,80$
G/A	2	26	
G/G	10	149	
rs10492972(KIF1B)			
C/C	1	15	$p_{1-2,3}=0,64$ $p_{2-1,3}=0,50$ (продолжение табл. 30)
T/C	7	74	
T/T	4	80	
rs6074022(CD40)			
C/C	1	14	$p_{1-2,3}=0,61$ $p_{2-1,3}=0,59$ $p_{3-1,2}=0,61$
T/C	4	80	
T/T	7	81	
rs4149584(TNFRSF1A)			
A/A	0	0	- $p_{2-1,3}=0,49$ $p_{3-1,2}=0,49$
G/A	0	3	
G/G	11	148	

Между подгруппами пациентов с нарушениями функций тазовых органов и без нарушения ФТО различий по частоте встречаемости генотипов полиморфного локуса rs187238 гена IL-18 не установлено, данные представлены в таблице 31. Пациенты с генотипом A/A полиморфного локуса rs1800629 гена TNFa не встречались среди больных обеих подгрупп.

Генотип G/A выявлен у одного пациента с тазовыми дисфункциями в дебюте заболевания, у 27 пациентов без таковых нарушений, генотип G/G соответственно отмечен у 10 и 149 пациентов. Гомозиготами по аллелю С полиморфного локуса rs10492972 гена KIF1B были 2 человека в подгруппе пациентов с тазовыми нарушениями и 14 пациентов в подгруппе без таковых нарушений.

Генотипы T/C и T/T данного полиморфного локуса встречались соответственно у 4 и 3 пациентов с тазовыми нарушениями в дебюте и у 71 и 81 пациентов в подгруппе без нарушений функций тазовых органов. В подгруп-

пе пациентов с тазовыми нарушениями носителем генотипа C/C полиморфного локуса rs6074022 гена CD40 был 1 человек, в подгруппе без нарушений ФТО в дебюте РС – 17 человек. Различия между подгруппами по частоте встречаемости генотипов T/C и T/T статистической достоверности не достигали.

Гомозиготы по аллелю А полиморфного локуса rs4149584 гена TNFRSF1A в подгруппах пациентов не встречались. Генотип G/A не встречался среди пациентов с тазовыми нарушениями, отмечено 3 пациента с данным генотипом в подгруппе больных с тазовыми нарушениями в дебюте заболевания. Различий по частоте встречаемости генотипа G/G между подгруппами не установлено ($p=0,48$).

Таблица 31

Распределение генотипов полиморфных локусов в подгруппах пациентов с тазовыми нарушениями и без нарушений функции тазовых органов в дебюте РС.

Генотип	Пациенты с нарушениями ФТО	Пациенты без нарушений ФТО	p
rs187238(IL-18)			
C/C	2	18	$p_{1-2,3}=0,58$ $p_{2-1,3}=0,96$ $p_{3-1,2}=0,16$
G/C	5	65	
G/G	2	89	
rs1800629(TNF α)			
A/A	0	0	- $p_{2-1,3}=0,89$ $p_{3-1,2}=0,89$
G/A	1	27	
G/G	10	149	
rs10492972(KIF1B)			
C/C	2	14	$p_{1-2,3}=0,39$ $p_{2-1,3}=0,74$ $p_{3-1,2}=0,64$
T/C	4	77	
T/T	3	81	
rs6074022(CD40)			
C/C	1	17	$p_{1-2,3}=0,66$ $p_{2-1,3}=0,33$
T/C	7	77	

T/T	3	85	$p_{3-1,2} = 0,29$
rs4149584(TNFRSF1A)			
A/A	0	0	-
G/A	0	3	$p_{2-1,3} = 0,48$
G/G	8	148	$p_{3-1,2} = 0,48$

4.4. Анализ влияния полиморфизма исследуемых генов на длительность первой ремиссии

В таблице 32 представлены данные частоты встречаемости аллелей полиморфных локусов rs187238 (IL-18), rs1800629 (TNFa), rs10492972 (KIF1B), rs6074022 (CD40), rs4149584 (TNFRSF1A). Распределение генотипов соответствовало закону распределения Харди-Вайнберга в группах пациентов с различной длительностью первой ремиссии для всех исследованных полиморфных локусов. Достоверных различий по частоте встречаемости аллелей C и G rs187238 (IL-18) между группами с различной длительностью первой ремиссии получено не было (OR = 1,18(0,802-1,752); $p = 0,394$). Частоты встречаемости аллелей T и C полиморфного локуса rs10492972 (KIF1B) были одинаковы в группе НПР и ДПР, и составили соответственно 0,69 и 0,31. Группы НПР и ДПР не различались по частоте встречаемости аллелей полиморфных локусов rs1800629 (TNFa) и rs6074022 (CD40). Присутствие аллеля A в генотипе полиморфного локуса rs4149584 (TNFRSF1A) увеличивало риск непродолжительной ремиссии в 2,5 раза, но результат не достигал уровня статистической значимости ($p=0,063$).

Таблица 32

Частоты встречаемости аллелей полиморфных локусов в группах пациентов с длительной и непродолжительной первой ремиссией.

Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля G	Частота встречаемости аллеля C	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (C.I.: 95%) Аллель риска - C	p
Непродолжительная ремиссия	0,69	0,31	0,227	1,18 (0,802-1,752)	0,394
Длительная ремиссия	0,72	0,27	0,484		
rs1800629 (<i>TNFA</i>)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля G	Частота встречаемости аллеля A	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (C.I.: 95%) Аллель риска - A	p
Непродолжительная ремиссия	0,93	0,07	1,000	1,23 (0,650-2,331)	0,523
Длительная ремиссия	0,91	0,09	1,000		
rs10492972 (<i>KIF1B</i>)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля T	Частота встречаемости аллеля C	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (C.I.: 95%) Аллель риска - C	p
Непродолжительная ремиссия	0,69	0,31	0,276	1,016 (0,694-1,496)	0,924
Длительная ремиссия	0,69	0,31	0,545		
rs6074022 (<i>CD40</i>)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля T	Частота встречаемости аллеля C	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (C.I.: 95%) Аллель риска - C	P
Непродолжительная ремиссия	0,70	0,30	0,103	0,93 (0,639-1,362)	0,719
Длительная ремиссия	0,68	0,32	0,668		
rs4149584 (<i>TNFRSF1A</i>)					
Группы сравнения	Частота встречаемости аллеля G	Частота встречаемости аллеля A	Равновесие Харди-Вайнберга (p)	Отношение шансов (C.I.: 95%)	p

				Аллель риска - А	
Непродолжительная ремиссия	0,99	0,01	1,000	2,506 (0,259- 2,427)	0,063
Длительная ремиссия	0,995	0,005	1,000		

В таблице 33 приводятся данные частоты встречаемости генотипов исследуемых полиморфных локусов генов IL-18, TNF α , KIF1B, CD40, TNFRSF1A. Различия между группами НПР и ДПР по частоте встречаемости генотипа G/G полиморфного локуса rs187238 (IL-18) получены не были ($\chi^2=0,38$; $p=0,54$). Генотип G/C одинаково часто встречался в обеих группах, частота генотипа C/C в группе НПР составила 0,12, в группе ДПР – 0,09, различия между группами были незначительными ($\chi^2=0,62$; $p=0,43$). Генотип A/A полиморфного локуса rs1800629 (TNF α) в группе НПР не встречался. Невысокой была и его частота в группе ДПР – 0,008. Частоты генотипов G/A и G/G в группе непродолжительной первой ремиссии составили соответственно 0,14 и 0,85, в группе ДПР – 0,16 и 0,83, различия между группами достоверными не были. Генотипы T/T и T/C полиморфного локуса rs10492972 (KIF1B) в группе НПР были одинаковы – 0,45, в группе ДПР частота генотипа T/T была незначительно выше – 0,5, а генотипа T/C ниже, чем в группе непродолжительной ремиссии – 0,38. По частоте генотипа C/C данного полиморфного локуса группы не различались ($\chi^2=0,77$; $p=0,38$). При сравнении частоты встречаемости генотипов полиморфного локуса rs6074022 (CD40), различий между исследуемыми группами получено не было. Генотип A/A rs4149584 (TNFRSF1A) не встречался в данной выборке пациентов. Различия по частоте встречаемости генотипов G/G и G/A между группами были незначительными.

Таблица 33

Частоты встречаемости генотипов полиморфных локусов в группах с непродолжительной и длительной ремиссией.

SNP/группы	Частота встречаемости					
	G/G	χ^2 ;p	G/C	χ^2 ;p	C/C	χ^2 ;p
rs187238 (<i>IL-18</i>)						
Непродолжительная ремиссия	0,49	0,38; 0,54	0,38	0,02; 0,89	0,12	0,62; 0,43
Длительная ремиссия	0,54		0,38		0,09	
rs1800629 (<i>TNFA</i>)	G/G	χ^2 ;p	G/A	χ^2 ;p	A/A	χ^2 ;p
Непродолжительная ремиссия	0,85	0,24; 0,62	0,14	0,09; 0,76	-	1,15; 0,28
Длительная ремиссия	0,83		0,16		0,008	
rs10492972 (<i>KIF1B</i>)	T/T	χ^2 ;p	T/C	χ^2 ;p	C/C	χ^2 ;p
Непродолжительная ремиссия	0,45	0,42; 0,52	0,45	1,39; 0,23	0,08	0,77; 0,38
Длительная ремиссия	0,5		0,38		0,12	
rs6074022 (<i>CD40</i>)	T/T	χ^2 ;p	T/C	χ^2 ;p	C/C	χ^2 ;p
Непродолжительная ремиссия	0,46	0,13; 0,71	0,49	1,43; 0,23	0,06	2,26; 0,13
Длительная ремиссия	0,48		0,41		0,11	
rs4149584 (<i>TNFRSF1A</i>)	G/G	χ^2 ;p	G/A	χ^2 ;p	A/A	χ^2 ;p
Непродолжительная ремиссия	0,98	0,68; 0,4	0,02	0,68; 0,4	-	-
Длительная ремиссия	0,99		0,01		-	

Оценка влияния генотипа на длительность первой ремиссии проводилась методом линейной регрессии. Регрессионный анализ не выявил ассоциации, показатели не являлись статистически значимыми. Данные представлены в таблице 34.

Ассоциация длительности первой ремиссии и генотипа исследуемых полиморфных локусов.

Полиморфизм	β	SE_{β}	Относительный риск	Доверительный интервал	p
rs187238 (<i>IL-18</i>)	0,014	0,07	1,01	0,87 – 1,15	0,84
rs1800629 (<i>TNFα</i>)	0,026	0,06	1,02	0,88 – 1,16	0,71
rs10492972 (<i>KIF1B</i>)	- 0,029	0,07	1,03	0,89 – 1,17	0,67
rs6074022 (<i>CD40</i>)	- 0,053	0,07	1,05	0,91 – 1,19	0,47
rs4149584 (<i>TNFRSF1A</i>)	0,014	0,06	1,01	0,87 – 1,15	0,83

β – регрессионный коэффициент, SE_{β} – стандартная ошибка регрессионного коэффициента

Таким образом, риск раннего дебюта ассоциирован с аллелем А полиморфного локуса rs1800629 гена TNF α , а носительство аллеля С в полиморфном локусе rs187238 (IL-18) повышает риск раннего дебюта рассеянного склероза в 1,18 раз. Выявлена ассоциация моносимптомного дебюта с аллелем С полиморфного локуса rs10492972 гена KIF1B. При распределении аллелей полиморфных локусов в подгруппах пациентов со зрительными нарушениями и без нарушений зрения, выявлена связь риска развития зрительных нарушений с аллелем С полиморфного локуса rs187238 гена IL-18. Отмечалась тенденция к ассоциации риска развития нарушений чувствительности с аллелем С изучаемого полиморфного локуса rs187238 гена IL-18. У пациентов с мозжечковыми нарушениями выявлена большая частота встречаемости генотипа С/С полиморфного локуса rs187238 гена IL-18 и генотипа Т/Т полиморфного локуса rs6074022 гена CD40.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы отмечается неуклонная тенденция к росту заболеваемости РС и омоложению контингента больных. Неясность многих вопросов возникновения и механизмов развития заболевания, трудности диагностики на ранних стадиях развития, разнообразие клинических вариантов течения с быстрой инвалидизацией пациентов вывели изучение РС в круг наиболее актуальных задач современной медицины [7]. Множественность очагов демиелинизации, которые могут располагаться практически в любом месте ЦНС, обуславливает полиморфность клинической картины заболевания, но в то же время придаёт ей определённые специфические особенности, позволяющие в большинстве случаев поставить достоверный диагноз [38].

Исследования последних лет показали сложность и многогранность патогенеза РС. РС является заболеванием с выраженной клинической вариабельностью, непредсказуемостью прогноза. Несмотря на активное изучение, этиология и патогенез РС остаются не вполне ясными. В настоящее время доказано участие генетических факторов в формировании патоморфологической и клинической картины рассеянного склероза. Генетические исследования, проводимые в последние годы, показали, что восприимчивость к РС определяется несколькими генами и РС можно достоверно считать полигенным заболеванием [158].

Среди пациентов с ранним дебютом отмечалось преобладание лиц женского пола 65,38% , доля мужчин была значительно меньше – 34,62 % , соотношение 1,9:1. В группе ТД отношение равнялось 2,1:1, женщин – 68,2% , доля мужчин – 31,8% .

При изучении анамнестических данных и сравнительном анализе симптомов начала заболевания у больных с различными вариантами дебюта установлено, что в раннем возрасте рассеянный склероз чаще дебютирует с чувствительных ($p=0,04$) и стволовых ($p=0,009$) нарушений. Преобладание нарушений функции ствола головного мозга в дебюте заболевания отмечено

и другими исследователями [10,28]. Двигательный дефект в начале заболевания более характерен для пациентов с типичным возрастом дебюта ($p=0,04$).

Клиническая картина заболевания характеризовалась полиморфностью симптомов. Как у пациентов с ранним дебютом, так и при типичном начале доминировали координаторные нарушения, одинаково часто при объективном неврологическом обследовании выявлены пирамидная и стволовая дисфункция. Расстройства чувствительности встречались более чем у половины пациентов с типичным началом РС – 53,62% и лишь у 34,62% пациентов с ранним началом заболевания. Спектр зрительных расстройств обусловлен возможным повреждением зрительного анализатора на разных уровнях, зрительные нарушения по данным литературы на том или ином этапе заболевания выявляются у подавляющего числа больных [10,28,7]. Расстройства зрения в обеих группах выявлялись достаточно часто, у 76,92% пациентов с ранним началом РС и у 61,98% в группе ТД. Следует отметить, что по частоте встречаемости симптомов группы существенно не различались. Незначительные отличия в клиническом статусе, имеющиеся у больных рассеянным склерозом, обнаруживались при бальной оценке неврологического дефицита по шкале Курцке. Среди нарушений неврологических функций наибольшее внимание вызывают выраженные зрительные нарушения у пациентов с ранним началом заболевания в сравнении с группой пациентов с типичным дебютом ($p=0,02$). Клиническую картину рассеянного склероза при раннем его дебюте характеризовали легкие нарушения функций тазовых органов – императивные позывы и легкая задержка мочеиспускания ($p=0,02$), при этом нарушения на уровне 1 балла выявлены у 34,6% больных в группе РД и у 16,5% больных в группе ТД. Установлено, что у пациентов с типичным дебютом достоверно чаще ($p=0,04$), чем у пациентов с ранним встречались пирамидные нарушения на уровне 3 баллов. Средняя степень тяжести заболевания по EDSS в группе раннего дебюта составила $3,0\pm 1,3$ балла, в группе

позднего дебюта – $3,56 \pm 2,47$ балла. По величине среднего балла группы пациентов достоверно не различались.

У большинства пациентов на начальном этапе течения заболевания характерно наличие периодов обострений и ремиссий, как правило, более полное клиническое восстановление отмечается в период первой ремиссии, а с течением времени ремиссии становятся менее полными, более короткими, и заболевание, зачастую переходит в стадию вторичного прогрессирования [7]. У 64,29% пациентов группы с возрастом дебюта до 16 лет течение заболевания носило ремиттирующий характер, вторично-прогрессирующий тип течения встречался почти в два раза реже – у 29,92% больных, первично-прогрессирующий отмечен наиболее редко – у 3,85%. При типичном дебюте заболевания ремиттирующий тип течения отмечен у 55,37% пациентов, вторично-прогрессирующий – у 30,99%, первично-прогрессирующий – у 13,64%. Преобладания того или иного типа течения у пациентов с различным возрастом дебюта заболевания выявлено не было. Одними из основных показателей течения заболевания являются наличие и частота клинически определяемых обострений и темп нарастания неврологического дефицита. Различий по таким характеристикам течения заболевания как средняя скорость прогрессирования и количество обострений в год между группами пациентов с различным возрастом дебюта выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа выявлена зависимость степени инвалидизации от возраста дебюта заболевания. Прямая корреляция ($p=0,002$) показывает, что при более раннем начале заболевания неврологический дефицит достоверно ниже, и чем позднее дебют болезни, тем выше степень инвалидизации. Отрицательная достоверная корреляция наблюдалась между возрастом начала заболевания и длительностью первой ремиссии ($p=0,003$). Таким образом, течение заболевания при раннем его дебюте характеризовалось более длительным периодом ремиссии после манифестации симптомов, чем при типичном начале заболевания. При корреляционном

анализе установлено, что при раннем начале заболевание прогрессировало медленнее, чем при более позднем дебюте ($p = 0,001$). Наши данные подтверждают мнение некоторых исследователей о более благоприятном течении заболевания при раннем его начале [3,137,143].

Одна из характерных особенностей рассеянного склероза – многообразие клинических проявлений, при этом нет ни одного конкретного признака, характерного для этой нозологической единицы. Наиболее сложным является установление диагноза при дебюте РС. Большое значение имеют анамнестические данные, особенно важно выявить самые начальные, хотя и очень отдаленные симптомы заболевания [18]. При анализе анамнестических данных в группах моносимптомного и полисимптомного дебюта выявлено преобладание двигательных нарушений, которые отмечались у 34,01% пациентов при моносимптомном начале заболевания и у 32,55% пациентов в сочетании с другими симптомами при полисимптомном дебюте РС. На нарушение зрения указали 35,37% пациентов с моносимптомным началом РС и 20,93% пациента с полисимптомным началом заболевания. Жалобы на нарушение чувствительности в дебюте болезни предъявляли 13,6% пациентов в группе МД и 23,72% в группе ПД. Редкими симптомами начала заболевания в обеих группах были нарушения функции тазовых органов и стволовые дисфункции, которые отмечались соответственно у 2,72% и 2,04% пациентов в группе МД, у 2,32% и 2,32% пациентов в группе ПД. Утомляемость является одним из основных проявлений рассеянного склероза, встречаясь в 75-92% случаев, а 55-75% больных считают ее одним из главных симптомов заболевания. Утомляемость при РС отличается от обычной усталости у здоровых людей – она неадекватна физической нагрузке и является инвалидизирующим фактором даже при отсутствии выраженных очаговых симптомов. Этот симптом недооценивается врачами, людьми, окружающими больного, а нередко и самим пациентом. Среди больных с полисимптомным дебютом утомляемость в качестве дебютного симптома отметили 4,18% больных. Одна из пациенток в

группе ПД в качестве одного из дебютных симптомов отметила снижение памяти – когнитивные нарушения. Средняя длительность первой ремиссии в группе МД достигала $1,57 \pm 2,64$ года, в группе ПД – $1,61 \pm 2,64$ года. Различия между группами по длительности первой ремиссии не достигали статистической значимости, следовательно, вариант дебюта не является фактором, позволяющим предположить длительность первой ремиссии.

При объективном неврологическом осмотре у пациентов с моносимптомным и полисимптомным дебютом в клинической картине заболевания доминировали двигательные нарушения, эти симптомы отмечены у 95,12% больных пациентов с полисимптомным началом заболевания и у 83,31% пациентов с моносимптомным началом. При этом группа пациентов с полисимптомным дебютом отличалась большей частотой пирамидных ($p=0,006$), мозжечковых ($p=0,04$), стволовых ($p=0,01$) дисфункций. Наиболее редко у пациентов с моносимптомным дебютом заболевания выявлялись нарушения функции тазовых органов – у 42,18% больных, в группе пациентов с полисимптомным дебютом тазовые нарушения отмечались достоверно чаще ($p=0,003$) – у 67,07% пациентов.

При оценке неврологического дефицита с использованием модифицированной шкалы Куртцке выявлены достоверно более выраженные стволовые ($p=0,002$) и чувствительные ($p=0,0004$) нарушения при полисимптомном начале заболевания, в сравнении с группой моносимптомного дебюта. В группе ПД мозжечковые нарушения достигали большей выраженности, чем в группе МД, но различия между группами являлись малодостоверными ($p=0,05$). Существенных различий не выявлено при сравнении групп поли- и моносимптомного по выраженности пирамидных нарушений, тазовых дисфункций, зрительных и когнитивных нарушений. При полисимптомном дебюте заболевание характеризовалось более частыми умеренными пирамидными ($p=0,003$) и стволовыми ($p=0,0004$) нарушениями. Легкие координаторные ($p=0,0005$) и чувствительные ($p=0,001$) нарушения встречались также

чаще у пациентов с полисимптомным дебютом рассеянного склероза, чем у пациентов с моносимптомным дебютом. Следует отметить, что преобладание умеренных и легких нарушений может быть обусловлено невысоким баллом у пациентов, включенных в исследование. Часть пациентов, имевших высокий балл и затруднение в передвижении, осмотрены не были. При сравнении групп по величине балла по шкале Куртцке выявлен достоверно более низкий показатель степени инвалидизации при моносимптомном дебюте заболевания ($p=0,03$). Таким образом, полисимптомное начало РС на том или ином этапе болезни предполагает более выраженные неврологические нарушения.

Описанное в работах других исследователей преобладание женского пола среди пациентов с рассеянным склерозом [123] выявлено в обеих группах. Доля женщин была значительно выше, соотношение составило 2,1:1 при моносимптомном дебюте и 2,2:1 при полисимптомном. Гендерные различия не достигали уровня статистической значимости, и связи пола с одним из типов дебюта не отмечалось.

Ремиттирующее течение заболевания отмечено у 56,46% пациентов с моносимптомным началом заболевания и у 58,53% пациентов с полисимптомным. В группе МД вторично-прогредиентный тип течения РС выявлен у 32,29% больных, первично-прогредиентный у 12,24% больных, в группе ПД соответственно у 30,48% больных и у 10,24% больных. По основным характеристикам течения заболевания: скорости прогрессирования, частоте обострений в год группы не различались.

Длительность первой ремиссии является одной из характеристик заболевания, имеющих прогностическое значение. Продолжительность ремиссии более трех месяцев является неблагоприятным фактором, а длительность более 3-5 лет предполагает мягкое течение рассеянного склероза [7]. За критерий деления пациентов на группы длительной и непродолжительной первой ремиссии был выбран период – один год.

В обеих группах отмечено преобладание женщин, как и в целом в выборке. Достоверное преобладание женщин выявлено в группе ДПР ($p=0,04$). В обеих группах преобладающими дебютными симптомами были двигательные нарушения, в группе НПР парезы отмечены у 46,49% пациентов, в группе ДПР – у 44% больных РС. На снижение чувствительности указали 28,07% и 33% пациентов в группах НПР и ДПР соответственно. Одним из наиболее частых дебютных симптомов было нарушение зрения: в группе НПР зрительные нарушения отмечены у 35,96% больных, в группе ДПР – у 33% больных. Выявленные на основании сбора анамнеза первые симптомы заболевания не имели специфического значения, и существенных различий по частоте встречаемости симптомов выявлено не было. Средний возраст дебюта в группе НПР достигал $30,15 \pm 10,23$ года, в группе ДПР $26,39 \pm 9,51$ года. Возраст дебюта в группе с продолжительностью первой ремиссии более одного года был достоверно меньше, чем в группе НПР ($p=0,005$), что подтверждает выявленную ранее корреляцию между возрастом дебюта и длительностью первой ремиссии.

Наиболее часто в обеих группах отмечались пирамидные и мозжечковые нарушения, которые отмечались соответственно у 88,06% больных и у 91,04% больных в группе НПР, в 83,76% больных и 87,18% больных в группе ДПР. Бульбарные нарушения, нистагм, нарушение функции глазодвигательных мышц и функции черепно-мозговых нервов, объединенные в третью функциональную систему по Куртцке, выявлены у 83,58% пациентов с непродолжительной первой ремиссией и у 75,21% пациентов с длительной первой ремиссией. Нарушение функции тазовых органов встречалось достоверно чаще у пациентов в группе НПР ($p=0,04$).

В группе пациентов с непродолжительной первой ремиссией при балльной оценке неврологического дефицита по Куртцке выявлены достоверно более выраженные мозжечковые ($p=0,005$) и стволовые ($p=0,007$) нарушения. По выраженности неврологического дефицита по остальным функциональ-

ным системам группы существенно не различались. Средний балл по шкале EDSS в группе НПР был равен $3,83 \pm 3,08$ баллов, в группе ДПР – $3,1 \pm 1,36$ баллов. Пациенты с непродолжительной первой ремиссией имели достоверно больший неврологический дефицит, по сравнению с пациентами с длительной ремиссией ($p=0,006$). Ремиттирующее течение заболевания отмечено у 53,3% пациентов в группе НПР, у 70,4% пациентов – в группе ДПР. Вторично-прогредиентное у 42,6% больных в группе НПР, и у 29,6% больных – в группе ДПР. По частоте встречаемости ремиттирующего и вторично-прогредиентного типов течения группы не различались. Наиболее редко отмечался первично-прогредиентный тип течения у пациентов с непродолжительной первой ремиссией (3,9%) и не встречался в группе пациентов с длительной первой ремиссией.

При выявлении ассоциаций между длительностью первой ремиссии и другими характеристиками течения заболевания выявлена отрицательная корреляция со степенью инвалидизации по шкале Куртцке. Выявлена отрицательная высокодостоверная корреляция между скоростью прогрессирования заболевания и длительностью первой ремиссии ($p=0,00001$) Таким образом, при более длительной первой ремиссии возможно более благоприятное течение заболевания с более медленным накоплением неврологического дефицита. При корреляционном анализе выявлено также достоверное влияние длительности первой ремиссии на выраженность мозжечковых ($p=0,009$) и стволовых нарушений ($p=0,03$).

У пациентов с непродолжительной ремиссией заболевание прогрессировало быстрее, время достижения 3 баллов по шкале инвалидизации у пациентов с длительной ремиссией было достоверно больше. Анализ достижения событий показал достоверную ассоциацию между временем достижения 3 баллов по шкале EDSS и длительностью первой ремиссии ($p=0,03$).

При молекулярно-генетическом исследовании установлено, что для обеих групп больных РС была характерна высокая частота аллеля G и, соот-

ветственно, низкая - для аллеля А полиморфного локуса rs1800629 гена TNF α . Для группы раннего дебюта РС частота встречаемости аллеля G была выше в 6,6 раза, чем аллеля А (86% - G, 14% - А), тогда как в группе типичного дебюта аллель G встречался более чем в тринадцать раз чаще, чем аллель А (92% - G, 8% - А). Статистически значимое различие между группами по частоте встречаемости аллелей выявлено не было ($p=0,27$). Если рассматривать частоты встречаемости генотипов, то статистически значимое различие не было выявлено. Достоверная ассоциация аллеля А полиморфного локуса rs1800629 гена TNF α с возрастом дебюта РС (OR =0,84 (0,72-0,96); $p=0,0042$) выявлена при корреляционном анализе. Аллель А, с которым связано увеличение уровня ФНО-а у больных с рассеянным склерозом [163], имеет более низкую частоту встречаемости в группе РД, чем в группе ТД. Аллель G был ассоциирован с более поздним началом заболевания. Данная ассоциация подтверждает выявленное ранее влияние полиморфизма rs1800629 гена TNF α на предрасположенность к рассеянному склерозу [163].

Частота встречаемости аллелей G и С полиморфного локуса rs187238 (IL-18) у пациентов с ранним и типичным дебютом существенно не различалась, при РД 72% и 28% соответственно и при ТД 70% и 30%. При сравнительном анализе частоты встречаемости генотипов достоверных различий выявлено не было. При проведении регрессионного анализа выявлена достоверная связь полиморфизма rs187238 (IL-18) и возраста начала заболевания (OR =1,18 (1,06-1,30); $p=0,0072$). Присутствие аллеля G в полиморфном локусе rs187238 (IL-18) связано с ранним началом заболевания. Аллель С ассоциирован с более поздним дебютом рассеянного склероза. При анализе частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфных локусов rs10492972 (KIF1B), rs4149584 (TNFRSF1A) не было выявлено влияния генотипа на возраст дебюта заболевания. Проведенное генотипирование позволило выявить достоверное влияние аллеля С локуса rs10492972 (KIF1B) на вероятность моносимптомного начала заболевания (OR =1.074; $p=0,02$). В группе моносимп-

томного дебюта частота аллеля С была выше, чем в группе ПД (33% – МД, 22% – ПД), соответственно, аллель Т встречался чаще при полисимптомном начале (67% – МД и 78% – ПД). При этом распределение генотипов исследованных полиморфных локусов в группах соответствовали закону распределения Харди-Вайнберга, поэтому данные частоты можно считать популяционными для Омской области. Частота встречаемости генотипов исследуемых локусов в группах с различным типом дебюта вычислялась при помощи метода χ^2 . В группе полисимптомного дебюта частота генотипа Т/Т полиморфного локуса rs10492972 (KIF1B) достигала 0,6, а генотипа Т/С – 0,35, в группе моносимптомного начала РС частота генотипа Т/Т была ниже – 0,45, частота генотипа Т/С выше и составила 0,45, но различия между группами не были достоверными.

По остальным полиморфным локусам: rs1800629 (TNF α), rs4149584 (TNFRSF1A), rs6074022 (CD40), rs18723 (IL-18) существенных различий между группами выявлено не было. Частоты встречаемости генотипов исследуемых полиморфных локусов в группах моносимптомного и полисимптомного дебюта достоверно не отличались. Регрессионный анализ не выявил достоверного влияния генотипа исследуемых полиморфных локусов на вероятность моно- либо полисимптомного дебюта.

В процессе работы проводился поиск ассоциаций аллелей и генотипов исследуемых полиморфных локусов с наличием нарушений основных неврологических функций, оцененных по шкале Куртцке. При распределении аллелей исследуемых полиморфных локусов в подгруппах пациентов со зрительными нарушениями и без нарушений зрения установлена высокодостоверная ассоциация аллеля С полиморфного локуса rs187238 (IL-18) с риском развития зрительных нарушений в дебюте заболевания ($p=0,0001$), при этом риск для аллеля С равен 1,196. Частота аллеля G rs187238 (IL-18) в подгруппе пациентов с чувствительными нарушениями была равна 0,77, в подгруппе пациентов без нарушений чувствительности – 0,66, различия между подгруп-

пами имели низкий уровень достоверности ($p=0,048$). Таким образом, отмечается тенденция к ассоциации аллеля G полиморфного локуса rs187238 (IL-18) с наличием чувствительных нарушений в дебюте заболевания. OR для аллеля G равен 1,754, наличие аллеля C в генотипе более характерно для пациентов без нарушений чувствительности.

При поиске различий между подгруппами по частоте встречаемости генотипов исследуемых генов выявлена большая частота встречаемости генотипа C/C полиморфного локуса rs187238 гена IL-18 и генотипа T/T полиморфного локуса rs6074022 гена CD40 у пациентов с мозжечковыми нарушениями ($p=0,03$; $p=0,001$).

Значимого различия по частоте встречаемости аллелей исследуемых полиморфных локусов в группах пациентов с длительной и непродолжительной ремиссией не выявлено. Рассматривая частоту встречаемости генотипов, также нельзя выделить генотип со статистически значимым различием. При определении влияния генотипа на длительность первой ремиссии не установлено достоверной ассоциации между изучаемыми переменными.

ВЫВОДЫ

1. Характерными симптомами дебюта при раннем начале рассеянного склероза у пациентов, проживающих в Омской области являются чувствительные и стволовые нарушения ($p=0,04$; $p=0,009$), при начале РС в возрасте более 16 лет – двигательные нарушения ($p=0,04$). Заболевание при раннем дебюте отличалось более выраженными зрительными нарушениями ($p=0,02$), по сравнению с типичным дебютом. Степень инвалидизации и скорость прогрессирования заболевания прямо коррелируют с возрастом дебюта ($p=0,002$; $p=0,001$);
2. Для моносимптомного дебюта РС у пациентов на территории Омской области характерно начало заболевания со зрительных нарушений ($p=0,0001$). Полисимптомный дебют рассеянного склероза определяет большую выраженность неврологического дефицита ($p=0,03$) и отличается более выраженными стволовыми и чувствительными нарушениями ($p=0,002$; $p=0,0004$), большей частотой пирамидных мозжечковых, стволовых и тазовых дисфункций, чем при моносимптомном дебюте. При продолжительности первой ремиссии менее 1 года заболевание характеризовалось достоверно большей скоростью прогрессирования и большей выраженностью неврологического дефицита ($p=0,016$; $p=0,006$);
3. Раннее начало заболевания связано с носительством аллеля С в полиморфном локусе rs187238 гена IL-18 и аллеля А в полиморфном локусе rs1800629 гена TNF α (OR=0,84; $p=0,0042$; OR =1,18; $p=0,0072$). Аллель С полиморфного локуса rs10492972 (KIF1B) ассоциирован с вероятностью моносимптомного начала рассеянного склероза (OR =1,074; $p=0,02$);
4. Риск развития зрительных нарушений в дебюте заболевания связан с аллелем С полиморфного локуса rs187238 гена IL-18 (OR =1,196; $p=0,0001$). Для пациентов с мозжечковыми нарушениями характерна

большая частота генотипа С/С полиморфного локуса rs187238 гена IL-18 ($p=0,03$) и генотипа Т/Т полиморфного локуса rs6074022 гена CD40.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение иммуногенетического обследования семей больных рассеянным склерозом способствует выявлению детей с наследственной предрасположенностью к рассеянному склерозу и делает возможным уменьшение вероятности воздействия на них внешних факторов риска.
2. Для оценки предрасположенности к раннему дебюту рассеянного склероза у пациентов европеоидной расы, родившихся и проживающих в Омской области рекомендуется проводить генотипирование по генам IL-18 (rs187238) и TNFa (rs1800629). В качестве генетических маркеров риска следует считать носительство аллеля С в полиморфном локусе rs187238 гена IL-18 и аллеля А в полиморфном локусе rs1800629 гена TNFa.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ассоциация полиморфных вариантов генов семейства интерлейкина-1 с рассеянным склерозом/ А.В. Шабалдин, В.И. Борисов, М.Л. Филипенко [и др.]. - Иммунология 2007. – № 5. – С.260 – 263.
2. Бадочкин В.В. Фактор некроза опухоли- альфа – основная мишень патогенетической терапии псориаза и псориатического артрита/В.В. Бадочкин//Consilium Medicum. – 2006,Т.08. – №1 – С.13 – 15.
3. Бахтиярова К.З. Ретроспективное наблюдение больных с ранним началом рассеянного склероза/К.З.Бахтиярова, Р.В. Магжанов. // Неврологический вестник. – 2006. – № 3 – 4. – С.46 – 49.
4. Бельская Г.Н. Пример семейного наблюдения рассеянного склероза/Г.Н. Бельская, Н.В. Кутепова и др.// Неврологический вестник. – 2010, XLII(1) – С.146 – 148.
5. Большая Российская энциклопедия: 30 т / под ред. Кравец С.Л. – Т."Россия" – М: Большая Российская энциклопедия, 2004 – 1007с.
6. Генетические факторы риска рассеянного склероза в популяции Алтайского края/ И.В. Смагина , С.А. Ельчанинова , А.Г. Золовкина [и др.]. - Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2011. – №5. – С. 42 – 45.
7. Гусев Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания: Руководство для врачей/ Е. И. Гусев, И. А. Завалишин, А. Н. Бойко. — Миклош, 2004. – 526с.
8. Гусев Е.И. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения/Е.И.Гусев, А.Н. Бойко – М: «Губернская медицина», 2001. – 128с.
9. Докучаева Н. Н. Клинико-эпидемиологические исследования рассеянного склероза в г. Волгограде : автореф. Дисс. ... канд. Мед. наук : 14.00.13. – Саратов, 2006. – 25с.
- 10.Евтушенко С. К. Рассеянный склероз у детей: 25-летний опыт диагностики и лечения /С. К. Евтушенко //Международный неврологический журнал. 2006. – №3(7). – С. 29 – 37.

- 11.Завалишин И.А., Головкин В.И. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. М., 2000. 511 с.
- 12.Земля, на которой мы живем : Природа и природопользование Омского Прииртышья / отв. ред. В.Р. Плюхин.// М. : Манифест, 2006. – 575 с.
- 13.Иерусалимский А.П. Эпидемиология рассеянного склероза в Сибири и на Дальнем Востоке (болезненность, заболеваемость)/ А.П. Иерусалимский, Б.М. Доронин и др. // Рассеянный склероз (эпидемиология, новые методы диагностики): материалы науч.-практ. конф. Новосибирск: НГМИ, 1985. – С. 3 – 5.
- 14.Иммуногенетика оптического неврита у детей с рассеянным склерозом / М. Р. Гусева, А.Н.Бойко [и др.]. - Вестн. офтальмологии. – 2002. – №6. – С.15 – 19.
- 15.Исследование полиморфизма гена DRB1 главного комплекса гистосовместимости у больных с рассеянным склерозом в русской популяции/А.Н.Бойко, Л.П. Алексеев [и др.]. - Иммунология. – 1999. – №5. – С.45 – 48.
- 16.К эпидемиологии рассеянного склероза на территории республики Татарстан/ О.С.Кондратьева, М.Ф.Исмагилов, Т.В. Матвеева [и др.]. - Неврологический вестник. – 2002. – Т. XXXIV, №.3 – 4. – С.12 – 15.
- 17.Ким Е.Р. Особенности течения рассеянного склероза в Нижегородской популяции/ Е.Р. Ким // Нижегородский медицинский журнал. – 2003. – № 3 – 4. – С. 91 – 95.
- 18.Клиническая картина, диагностика и лечение рассеянного склероза: Руководство для врачей./ Под ред. Ф.А. Хабиров, А.Н. Бойко - Казань"Медицина", 2010 – 86с.
- 19.Клинические особенности течения оптического неврита при рассеянном склерозе /В.В. Нероев, И. З.Карлова, И. В.Пленкина [и др.]. - Офтальмохирургия. – 2006. – № 3. – С. 12 – 15.
- 20.Клинические, МР-томографические и иммуногенетические характеристики детей с оптическими невритами /М.Р. Гусева, С.Ю. Бойко [и др.]. - В: Современные аспекты нейроофтальмологии Материалы IV-й Московской научно-практической нейроофтальмологической конференции "Нейроофтальмология 2000". Москва, 2000. – С.11 – 13.

21. Кузенкова Л.М. Рассеянный склероз у детей и подростков. По материалам XII конгресса педиатров России/ Л.М. Кузенкова // Здоровье Украины. – 2008. – № 7/1. – С.66 – 67.
22. Малкова Н. А. Эпидемиология рассеянного склероза в г. Новосибирске./ Н. А. Малкова, Л. П.Шперлинг // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – №4. – С.113 – 118.
23. Маниатис Т. Молекулярное клонирование./ Т. Маниатис, Э. Фрич, Д. Сэмбрук – М.: Мир, 1984. – 480 с.
24. Маслова Н.Н. Эпидемиология рассеянного склероза в Смоленской области/ Н.Н. Маслова, А.Н. Пысина //Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – №5. – С.236 – 241.
25. Новикова И. Н. Клинико-функциональные характеристики больных с доброкачественным течением рассеянного склероза: автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.00.13/Новикова И. Н. - Новосибирск, 2005. – 20с.
26. О миграции населения ПРЕСС-ВЫПУСК № 247 [электронный ресурс] режим доступа http://gks.novosibstat.ru/public/release/PRESS247_2011.htm [дата обращения 20.12.11]
27. Опыт создания и использования базы данных больных рассеянным склерозом в Санкт-Петербурге и Самаре/ И.Г. Никифорова , И.Д. Столяров, Я.В. Власов [и др.]. - Международный неврологический журнал. – 2006. – № 6(10). – С.81 – 84.
28. Рассеянный склероз у детей (данные литературы и результаты собственных клинико-томографических и иммуногенетических исследований)/ А.Н. Бойко, О.В. Быкова [и др.]. - Рос. Педиат. Журн. – 2001. – № 1 – С.26—30.
29. Рассеянный склероз:руководство для врачей /Под ред. Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно – МЕДпресс-информ, 2010 – 267с.
30. Рассеянный склероз с дебютом в детском возрасте./М.Н. Сорокина, Н.А. Тотолян, Т.Н.Трофимова [и др.]. - Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова, 2002. – №7. – С.3 – 8.
31. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica М., МедиаСфера, 2006 – 312 с.

- 32.Связь рассеянного склероза в русской популяции с аллелями гена DRB1 главного комплекса гистосовместимости./ М. А. Судомоина, А. Н. Бойко [и др.]. - Молекулярная биология, 1998. – №32. – С.291 – 296.
- 33.Сиверцева, С.А.Эпидемиологические и иммуногенетические особенности рассеянного склероза в Тфменской области : автореф. дис..доктора. мед. наук / С. А. Сиверцева ; РГМУ. – М., 2009. – 47 с.
- 34.Скоромец А.А. Результаты годового применения препарата копаксон у больных рассеянным склерозом / А.А. Скоромец// В сб. статей «Нейроиммунология: исследования, клиника, лечение». – СПб. – 2002. – С.255 – 257.
- 35.Столяров И.Д. Рассеянный склероз (практическое руководство)/ И.Д. Столяров, Б.А. Осетров //С-Пб.- «ЭЛБИ-СПБ». – 2002. – 175с.
- 36.Турова, Е. Л. Клиническая картина современного рассеянного склероза в Свердловской области и место в ней чувствительных нарушений: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Е. Л. Турова. – Екатеринбург, 2004. – 135 с.
- 37.Худякова И.В. Эпидемиологические аспекты рассеянного склероза в Брянской области : автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.00.13/Худякова И.В - Саратов 2009. – 30с.
- 38.Шмидт Т.Е. Педиатрический рассеянный склероз и схожие с ним заболевания. Neurology, - Vol. 68, № 1 (suppl. 2)/Т.Е. Шмидт// Неврологический журнал. – 2006. – №3. – С. 46 – 52.
- 39.Энциклопедия Омской области 2т./ под ред. Русакова В.Н. – Омск: Омское книжное издательство, 2010 – 592с.
- 40.Эпидемиология и этиология рассеянного склероза/А.Н. Бойко, Н.Ф. Смирнова [и др.]. - Consilium Medicum. – 2008;Т 10 – №7. – С.3 – 5.
- 41.Эпидемиология рассеянного склероза в Приморском крае и Владивостоке /А. Н. Горшеев, А. А. Гавриленко [и др.]. - Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С.83 – 87.
- 42.Abb L. Statistische Untersuchungen zum Problem der Multiplen Sklerose. III. Aetiologische Faktoren./ L. Abb, G.Schaltenbrand //Dtsch Z Nervenheilkd. – 1956. – Vol.174, №3 – P. 219–234.

43. Activation of interferon- γ inducing factor mediated by interleukin-1 β converting enzyme/Y.Gu, K.Kuida, H.Tsutsui [et al.]. – *Science*. – 1997. – Vol. 275– P. 206.
44. A Graves' disease-associated Kozak sequence single-nucleotide polymorphism enhances the efficiency of CD40 gene translation: a case for translational pathophysiology/ E.M. Jacobson, E. Concepcion, T.Oashi [et al.]. – *Endocrinology*. – 2005. – Vol.146 – P. 2684–2691.
45. A novel kinesin-like protein, KIF1B β 3 is involved in the movement of lysosomes to the cell periphery in non-neuronal cells/M. Matsushita, S.Tanaka, N.Nakamura [et al.]. – *Traffic*. – 2004. – Vol. 5– P.140–151.
46. A novel mouse kinesin of the UNC-104/KIF1 subfamily encoded by the Kif1b gene/T.W.Gong, R.S.Winnicki, D.C. Kohrman [et al.]. – *Gene*. – 1999. – Vol. 239– P. 117–127.
47. A putative vulnerability locus to multiple sclerosis maps to 5p14-p12 in a region syntenic to the murine locus Eae/S.Kuokkanen, M. Sundvall, J. D.Terwilliger [et al.]. – *Nat Genet*. – 1996. – Vol.13– P.477-480.
48. All kinesin superfamily protein, KIF, genes in mouse and human/ M. Harukata, S.Mitsutoshi, K. Kiyofumi [et al.]. – Department of Cell Biology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1
49. An extended genome scan in 442 Canadian multiple sclerosis-affected sibships: A report from the Canadian Collaborative Study Group/D.A. Dyment, A.D. Sadovnick, C.J. Willer [et al.]. – *Hum. Mol. Genet*. 2004. – Vol.13 – P.1005–1015.
50. Banwell B. L. Pediatric multiple sclerosis current/ B. L.Banwell// *Neurology and Neuroscience Reports*. – 2004. – Vol. 4 – P.245–252.
51. Barten. D. M. Vascular cell adhesion molecule-1 modulation of tumor necrosis factor in experimental allergic encephalomyelitis/ D. M. Barten, N. H. Ruddle // *J. Neuroimmunol*. – 1994. – Vol.51 – P. 123-133.
52. Bauer H.J., Hanefeld F.A. Multiple sclerosis, its impact from childhood to old age. London: Saunders 1993 – P.3—18.
53. Bergamaschi R. Disability and mortality in a cohort of multiple sclerosis patients: A Reappraisal. /R. Bergamaschi, C. Montomoli, E. Candeloro// – *Neuroepidemiology*. – 2005. – Vol.25 – P.15-18

54. Billiau A. Interferon-gamma: biology and role in pathogenesis/A. Billiau // Adv. Immunol. – 1996. – Vol.62 – P.61–130.
55. Black R.A. ADAMs: Focus on the protease domain/ R.A. Black, J.M. White.// Curr. Op. Cell Biol. – 1998. – Vol.10 – P.654-659.
56. Boldogh I.R. Mitochondria on the move/I.R. Boldogh, L.A. Pon // Trends Cell. Biol. – 2007. – Vol. 17 – P. 502-510.
57. Brunot E. Multiple sclerosis presenting as a single mass lesion/E. Brunot, J.C. Marcus // Pediatr. Neurol. – 1999 – Vol. 20. – P. 383-386.
58. Caspase-1 expression in multiple sclerosis plaques and cultured glial cells/X. Ming, W. Li, Y. Maeda [et al.]. – J Neurol Sci. – 2002. – Vol.197– P. 9.
59. Caspase-1 levels in biological fluids from patients with multiple sclerosis and from patients with other neurological and nonneurological diseases/D. Franciotta, G. Martino, E. Zardini [et al.]. – Eur Cytokine Netw.– 2002. – Vol. 13– P. 99.
60. Caspase-1 processes IFN- γ -inducing factor and regulates LPS-induced IFN- γ production/T. Ghayur, S. Banerjee, M. Hugunin [et al.]. – Nature. – 1997. – Vol. 386: 619
61. CD40-CD40 ligand interactions in oxidative stress, inflammation and vascular disease/M. Rizvi, D. Pathak, J.E. Freedman [et al.]. – Trends Mol. Med. – 2008. – Vol. 14– P. 530–538.
62. Cell-type-specific regulation of the human tumor necrosis factor alpha gene in B cells and T cells by NFATp and ATF-2/E. Y. Tsai, J. Yie, D. Thanos [et al.]. – Mol Cell Biol. – 1996. – Vol.16, №10:523– P.2-44.
63. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor KIF1Bbeta/ C. Zhao, J. Takita, Y. Tanaka [et al.]. – Cell.– 2001. – Vol.105– P.587–597.
64. Clark L.B. CD40 and its ligand/L.B. Clark, T.M. Foy, R.J. Noelle // Adv. Immunol. – 1996. – Vol.63 – P.43-78.
65. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells/H. Okamura, H. Tsutsi, T. Komatsu [et al.]. – Nature. – 1995. – Vol. 378– P.88– 91.

66. Common variants at CD40 and other loci confer risk of rheumatoid arthritis/S. Raychaudhuri, E.F. Remmers, A.T. Lee [et al.]. – *Nat. Genet.* – 2008. – Vol. 40 – P.1216–1223.
67. Concordance for disease course and age of onset in Scandinavian multiple sclerosis coaffected sib pairs/A.B. Oturai, L. P. Ryder, S.Fredrikson [et al.]. – *Mult Scler.* – 2004. – Vol.10 – P.15-18.
68. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms/I.L.Silmone, D.Carrara, C.Tortorella [et al.]. – *Neurology.* – 2002. – Vol. 59, № 12– P.1922—1928.
69. Craner M.J. Molecular changes in neurons in multiple sclerosis: altered axonal expression of Nav1.2 and Nav1.6 sodium channels and Na⁺/Ca²⁺exchanger. *Proc Natl Acad Sci U S A.*/M.J. Craner // 2004. – Vol.101 – P. 8168-8173.
70. Dinarello C.A. Interleukin-18 and host defense against infection/C.A. Dinarello, G.Fantuzzi// *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol.187, S.2. – P.370–384
71. Disability Evolution in Multiple Sclerosis:How to Deal with Missing TransitionTimes in the Markov Model /V. Petiot, C. Quantin , G.Le Teuff [et al.]. –*Neuroepidemiology.* – 2007. – Vol.28– P.56–64.
72. Dopp J.M.Expression of ICAM-1, VCAM-1, L-selectin, and leukosialin in the mouse central nervous system during the induction and remission stages of experimental allergic encephalomyelitis/J.M. Dopp, S.M.Breneman, J.A.Olschowka//*J Neuroimmunol.* – 1994. –Vol. 54(1-2) – P.129-44.
73. Dutta R. Mitochondrial dysfunction as a cause of axonal degeneration in multiple sclerosis patients/ R. Dutta// *Ann Neurol.* – 2006. –Vol. 59 – P. 478-489.
74. Dutta R. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis/R. Dutta, B.D.Trapp //*Neurology.* – 2007. – Vol.68 – P.22-31;
75. Evidence for a complex role of HLA class II genotypes in susceptibility to multiple sclerosis in Iceland/D.G. Haegert, F.V.Swift, J.Benedikz [et al.]. – *Neurology.* – 1996. – Vol.46, №4– P.1107-1111.
76. Expression of interleukin (IL-18) and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implica-

- tions for atherogenesis/N.Gerdes, G.K. Sukhova, P.Libby [et al.]. – J. Exp. Med. – 2002. – Vol.195– P. 245-257.
- 77.Expression of interleukin-18 receptor in fibroblast-like synovio-
cytes/B.Moller, U. Kessler, S.Rehart [et al.]. –Arthritis Res. – 2002. – Vol.
4– P. 139
- 78.Eye problems in children with multiple sclerosis/M. I. Steinlin, S.I. Blaser,
D.L. MacGregor [et al.]. – *Pediatr Neural.* – 1995. – Vol. 12– P.207-212.
- 79.Gadoth N. Multiple sclerosis in children/N. Gadoth// *Brain and develop-
ment.* –2003. – Vol.25– P. 229-232.
- 80.Gender Distributions in Parents and Children Concordant for Multiple Scle-
rosis/M. Roth, J.Clayton, E.Patois [et al.]. – *Neuroepidemiology.* – 1994. –
Vol.13– P.211-215.
- 81.Gene polymorphism at position -308 of the tumor necrosis factor alpha pro-
motor is not associated with disease progression in multiple sclerosis pa-
tients /M. Maurer, N.Kruse, R. Giess [et al.]. – *J Neurol.* – 1999. – Vol. 246
– P. 949-954.
- 82.Genetic epidemiology of multiple sclerosis /G.C. Ebers // *Curr. Opin. Neurol.*
– 1996. – Vol.9, №3 – P.155-158.
- 83.Genetic variability in the TNF-alpha promoter is not associated with type II
diabetes mellitus (NIDDM)/ A.Hamann, C.Mantzoros, A.Vidal-Puig [et al.].
– *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1995. – Vol. 211– P.833-839.
- 84.Geographic and Temporal Distribution of Mortality Rates for Multiple Scle-
rosis in Canada, 1965–1994/S.Warren, K.G.Warren, L.W. Svenson [et al.]. –
Neuroepidemiology. – 2003. – Vol.22– P.75-81.
- 85.Gillespie M. T. Interleukin-18, Perspectives on the newest interleukin/ M. T.
Gillespie, N. J. Horwood // *Cytok Growth Factor Rev.* – 1998. – Vol. 9 –
P.109-116.
- 86.Gracie J.A. Interleukin-18/J.A. Gracie // *J. Leukoc. Biol.* – 2003. – Vol.73–
P.213–224
- 87.Gravestein L.A. Tumor necrosis factor receptor family members in the im-
mune system/ L.A.Gravestein, J. Borst // *Semin. Immunol.* – 1998. –
Vol.10– P. 423-434

88. Grewal I.S. CD40 and CD154 in cell-mediated immunity/I.S.Grewal, R.A.Flavell //Annu Rev Immunol – 1998. – Vol.16– P.111-135.
89. Hanefeld F.A. Childhood and juvenile multiple sclerosis // Multiple Sclerosis. Its Impact from Childhood to Old Age /F. Hanefeld, H.Bauer //London: WB Saunders, – 1993. — P. 14-52.
90. High Prevalence and Fast Rising Incidence of Multiple Sclerosis in Caltanissetta, Sicily, Southern Italy/ M.E.Luigi, G. B.Palmer, G.Salemi [et al.]. – Neuroepidemiology. – 2007. – Vol.28 – P.28-32.
91. HLA associations with multiple sclerosis in the Canary Islands/F.Coraddu, M.P. Reyes-Yanez, A. Parra [et al.]. – J Neuroimmunol. – 1998. – Vol.87 – P.130–135
92. HLA-DQB1 genotype in Sardinian multiple sclerosis: evidence for a key role of DQB1 *0201 and *0302 alleles/M.G.Marrosu, F. Muntoni, M.R.Murru [et al.]. – Neurology. – 1992. – Vol. 42, №4– P.883-886.
93. Huang W.X. Increased expression of caspase-1 and interleukin-18 in peripheral blood mononuclear cells in patients with multiple sclerosis/W.X. Huang, P.Huang, J. Hillert //Mult Scler.– 2004. – Vol.10, № 482– P.171-181.
94. Human dendritic cells express the IL-18R and are chemoattracted to IL-18/R.Gutzmer, K.Langer, S. Mommert [et al.]. – J Immunol. – 2003. – Vol. 171– P. 63-65
95. Human intestinal epithelial cell-derived interleukin (IL-18), along with IL-2, IL-7 and IL-15, is a potent synergistic factor for the proliferation of intraepithelial lymphocytes/A. Okazawa, T. Kanai, K.Nakamaru [et al.]. – Clin Exp Immunol. – 2004. – Vol. 136– P. 269.
96. Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization/G.E. Nedwin, S. L. Naylor, A.Y. Sakaguchi [et al.]. – Nucleic Acids Res. – 1985. – Vol.11, S.13, №17– P. 6361–6373.
97. Human tumor necrosis factor: Precursor structure, expression and homology to lymphotoxin /D. Pennica, G.E. Nedwin, J.S. Hayflick [et al.]. – Nature. – 1984. – Vol. 312– P. 724–729.
98. IFN γ gene polymorphism - associated risk for multiple sclerosis in Sardinia/K.Vandenbroeck, G.Oppendaker, A.Goris [et al.]. – Ann Neurol. – 1998. – Vol.44– P.841-842

99. IGIF does not drive Th1 development but synergizes with IL-12 for interferon- γ production and activates IRAK and NF κ B/ D. Robinson, K. Shibuya, A. Mui [et al.]. – *Immunity* – 1997. – Vol. 7– P.571.
100. IL-1, IL-1R and TNF α gene polymorphisms in Iranian patients with multiple sclerosis/ S.Sarial, M.A.Shokrgozar, A. Amirzargar [et al.]. – *Iran J Allergy Asthma Immunol.* – 2008. – Vol.7, №1– P.37-40.
101. Immune cell transcriptome datasets reveal novel leukocyte subset-specific genes and genes associated with allergic processes/ S.M.Liu, R. Xavier, K.L.Good [et al.]. – *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol.118– P. 496–503.
102. Increased serum levels of interleukin-18 in patients with multiple sclerosis/F. Nicoletti, R.Di Marco, K.Mangano [et al.]. – *Neurol.* – 2001. – Vol.57– P.342.
103. Increasing Incidence of Multiple Sclerosis in the Province of Sassari, Northern Sardinia //M. Pugliatti, T. Riise, M.A. Sotgiu [et al.]. – *Neuroepidemiology.* – 2005. – Vol.25– P.129-130.
104. Interferon-gamma-inducing factor enhances T helper 1 cytokine production by stimulated human T cells: synergism with interleukin-12 for interferon-gamma production/M.J. Micallef, T.Ohtsuki, K.Kohno [et al.]. – *Eur J Immunol.* – 1996. – Vol.7– P.1647–1651.
105. Interleukin 18(IL-18) in synergy with IL-2 induces lethal lung injury in mice: a potential role for cytokines, chemokines, and natural killer cells in the pathogenesis of interstitial pneumonia/M. Okamoto, S.Kato, K.Oizumi [et al.]. – *Blood.* – 2002. – Vol. 99– P.1289.
106. Interleukin-18 (IFN-g-inducing factor) induces IL-1 β and IL-8 via TNF- α production from non-CD141 human blood mononuclear cells/A. J. Puren, G.Fantuzzi, Y.Gu [et al.]. – *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 101– P.711-721.
107. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses/K. Nakanishi, T.Yoshimoto, H.Tsutsui [et al.]. – *Ann. Rev. Immunol.* – 2001. – Vol. 19– P.423-474.

108. Interleukin-18: biological properties and clinical implications/S. Lebel-Binay, A. Berger, F. Zinzindohoue [et al.]. – *Eur Cytokine Netw.* – 2000. – Vol. 11– P.15.
109. Is tumor necrosis factor-376A promoter polymorphism associated with susceptibility to multiple sclerosis/M.A.Kauffman, D. Gonzalez-Morón, O. Garcea [et al.]. – *Medicina (Buenos Aires)*. – 2007. – Vol. 67– P. 436-438.
110. Jander S. Differential induction of interleukin-12, interleukin-18, and interleukin-1 β converting enzyme mRNA in experimental autoimmune encephalomyelitis of the Lewis rat /S.Jander, G.Stoll // *J Neuroimmunol.* – 1998. – Vol. 91– P. 93.
111. Jesus A.A. Autoimmunity in hyper-IgM syndrome/A.A.Jesus, A.J.Duarte, J.B. Oliveira // *J. Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 28, S.1– P. 62–66.
112. KIF1B, a novel microtubule plus end-directed monomeric motor protein for transport of mitochondria/M. Nangaku, R.Sato-Yoshitake, Y.Okada [et al.]. – *Cell.* – 1994. – Vol.79– P.1209–1220.
113. Kreutzberg G.W. Microglia: a sensor for pathological event is the CNS/G.W. Kreutzberg// *Trends Neurol Sci.* – 1996. – Vol.19– P. 312-318.
114. Kuroda Y. Human tumor necrosis factor- α augments experimental allergic encephalomyelitis in rats/Y. Kuroda, Y. Shimamoto // *J. Neuroimmunol.* – 1991. – Vol.34– P.159-164.
115. Lack of replication of KIF1B gene in an Italian primary progressive multiple sclerosis cohort/ F.Martinelli-Boneschi, F. Esposito, D.Scalabrini [et al.]. – *Eur J Neurol.* – 2010. – Vol.17, №5– P. 740-745.
116. Lack of support for association between the KIF1B rs10492972[C] variant and multiple sclerosis.International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC)/D.R. Booth, R.N.Heard, G.J. Stewart [et al.]. – *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42,№6 – P.469-470.
117. Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutations in multiple sclerosis/H.Keller-Wood, N. Robertson, G.G. Govan [et al.]. – *Ann Neurol.* – 1995. – Vol.36– P.109–112.

118. Llorca J. Mortality trends of multiple sclerosis in Spain, 1951–1997: An age-period-cohort analysis/J. Llorca, P.Guerrero-Alonso, D. Prieto-Salceda// Neuroepidemiology. – 2005. – Vol.24– P.129-134.
119. Lucotte G.TNF-alpha polymorphisms in multiple sclerosis: no association with -238 and -308 promoter alleles, but the microsatellite allele a11 is associated with the disease in French patients/G. Lucotte, C. Bathelie , G. Mercier//Mult Scler. – 2000. – Vol.6, №2– P. 78-80.
120. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci./P.L. De Jager, X. Jia , J. Wang [et al.]. – Nature Genetics. – 2009. – Vol.41 – P.776 – 782.
121. Modifications of peptide ligands enhancing T cell responsiveness imply large numbers of stimulatory ligands for autoreactive T cells/M.Vergelli, B. Hemmer, M. Kalbus [et al.]. – J Immunol. –1997. – Vol.158– P.3746– 3752.
122. Montomoli C An Ecologic Study of Geographical Variation in Multiple Sclerosis Risk in Central Sardinia, Italy/C. Montomoli, C. Allemani, G. Solinas [et al.]. – Neuroepidemiology. – 2002. – Vol.21– P.187–193.
123. Multiple sclerosis and public health/A.N.Boiko, J. Kesselring, D.W. Paty [et al.]. – Educational and management implications. World Health Organization, Department of Mental Health, Neuroscience and Neurological Disorders. – 1999. – Vol.2 – P.1-11.
124. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases/A.Ghezzi, V. Deplano, J. Faroni [et al.]. – Mult Scler. – 1997. – Vol.3– P.43–46.
125. Multiple sclerosis susceptibility-associated SNPs do not influence disease severity measures in a cohort of Australian MS patients/C. J. Jensen, J. Stankovich, A. Van der Walt [et al.]. – PLoS One. – 2010. – Vol.5, №4– P.10003.
126. Native structure and physical properties of bovine brain kinesin and identification of the ATP-binding subunit polypeptide/G.S. Bloom, M.C.Wagner, K.K.Pfister [et al.]. – Biochemistry. – 1988. – Vol. 27 – P.3409-3416.

127. Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset/ Ch. Renoux, S.Vukusic, Y. Mikaeloff [et al.]. – N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356– P.2603-2613.
128. Neutralizing antibody to IFN- γ -inducing factor prevent experimental autoimmune encephalomyelitis/G.Wildbaum, S.Youssef, N. Gracie [et al.]. – J Immunol. – 1998. – Vol. 161– P.63-68.
129. Paty D.W. Multiple sclerosis with early and late disease onset. Chapter 18 in: Multiple sclerosis Blue book of Practical Neurology /D.W. Paty, A.N. Boiko, G.K.Vorobeychik// W.I.McDonald and J.H.Noseworthy Elsevier Science, Butterworth Heinemann, Philadelphia, PA, – 2003 – P.285–302.
130. Peripheral level of caspase-1 mRNA correlate with disease activity in patients with multiple sclerosis; a preliminary study/R. Furlan, M. Filippi, A. Bergami [et al.]. – J Neurol Neurosurg Psychiatry.– 1999. – Vol. 67– P. 785.
131. Pinhas-Hamiel O. Multiple sclerosis in childhood and adolescence: clinical features and management /O.Pinhas-Hamiel, I.Sarova-Pinhas, A. Achiron // Paediatr Drugs. – 2001. – Vol.3– P.329-336.
132. Polman C. Multiple sclerosis: the guide to treatment and management / C. Polman, A. J.Thompson, T. J Murray //Demos Medical Publishing – 2006 – 197 p.
133. Polymorphisms of the tumour necrosis factor-alpha gene, coronary heart disease and obesity/S.M. Herrmann, S. Ricard, V.Nicaud [et al.]. – Eur J Clin Invest. – 1998. – Vol.28, №1– P.59-66.
134. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Panama (2000–2005)/ F. Graciaa, L.C.Castillob, A. Benzadónb [et al.]. – Armiene Neuroepidemiology. – 2009. – Vol.32– P.287-293
135. Prevalence of multiple sclerosis in Austria/ U. Baumhack, G. Eibl, U. Ganzinger [et al.]. – Neuroepidemiology. – 2002. – Vol.21 – P.226-234.
136. Primary association of a TNF gene polymorphism with susceptibility to multiple sclerosis/M .Fernandez-Arquero, R. Arroyo [et al.]. – Neurology. –1999. – Vol.12, S.53,№6 – P.1361-93
137. Prospective study of multiple sclerosis with early onset/A. Ghezzi, C. Pozzilli, M. Liguori [et al.]. – Mult Scler. –2002. – Vol. 8– P.115–118.

138. Reactive astrogliosis in the neonatal mouse brain and its modulation by cytokines/ V.Balasingam, T.Tejada-Berges, E. Wright [et al.]. – The Journal of Neuroscience. – 1994. –Vol. 14, №2 – P.846-856.
139. Recovery after optic neuritis in childhood/A. Kriss, D.A.Francis, F.Cuendet [et al.]. – J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1988. – Vol.51, №10– P.1253–1258.
140. Redelings, M.D. Multiple Sclerosis Mortality and Patterns of Comorbidity in the United States from 1990 to 2001/M.D. Redelings, L. McCoy, F.Sorvillo, //Neuroepidemiology. – 2006. – Vol.26– P.102-107.
141. Regional and Temporal Variation in the Incidence of Multiple Sclerosis in Finland 1979–1993/M.-L. Sumelahti, P.J. Tienari, J. Wikström [et al.]. – Neuroepidemiology. – 2000. – Vol.19– P.67-75
142. Relevance of the tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) –308 promoter polymorphism in TNF alpha gene regulation/B.M.Brinkman, D. Zuijdest, E.L.Kaijzel [et al.]. – J. Inflamm. – 1995. – Vol. 46 – P.32–41.
143. Riikonen R. Optic neuritis in children and its relationship to multiple sclerosis: a clinical study of 21 children/R. Riikonen, M.Donner, H.Erkkila //Dev Med Child Neurol. – 1988. – Vol.30– P.349–359.
144. Rudic R.A. Multiple sclerosis therapeutics/ R.A.Rudic, D.E. Goodkin// 2nd ed. London: M. Dunitz 2000.
145. Runmarker B.HLA and prognosis in multiple sclerosis/B. Runmarker, T. Martinsson, J. Wahlstrom// – J. Neurol. – 1994. – Vol.241– P.385-390.
146. Schonbeck U. CD154 (CD40 ligand)/U. Schonbeck , F. Mach P. Libby// Int J Biochem Cell Biol. – 2000. – Vol.32– P.687-693.
147. Schonbeck U. CD40 Signaling and Plaque Instability/U. Schonbeck, P. Libby // Circ Res. – 2001. – Vol.89– P.1092-1103.
148. Schonbeck U. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad/ U. Schonbeck, P. Libby // Cell Mol Life Sci. 2001. – Vol. 58– P.4-43.
149. Shaw C.M. Multiple sclerosis beginning in infancy/C.M. Shaw, E.C. Alvord//J Child Neurol. – 1987. – Vol. – P.2 252-256.
150. Sims J.E. IL-1 and IL-18 receptors, and their extended family/ J.E.Sims // Curr Opin Immunol. – 2002. – Vol. 14 – P.117.

151. Single base polymorphism in the human tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) gene detectable by NcoI restriction of PCR product/ A.G.Wilson, F.S.di Giovine, A.I.Blakemore [et al.]. – Hum Mol Genet. – 1992. – Vol.1, №5– P.353.
152. Smith C.A. The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: activation, costimulation and death /C.A. Smith, T. Farrah, R.G. Goodwin // Cell. – 1994. – Vol.76 – P.959-962.
153. SNP mapping and candidate gene sequencing in the class I region of the HLA complex: searching for multiple sclerosis susceptibility genes in Tasmanians /R. K. Burfoot, C. J. Jensen, J. Field [et al.]. – Tissue Antigens. – 2007. – Vol.71 – P. 42–50.
154. Survival of Multiple Sclerosis Patients in the Belgrade Population/T. Pekmezovica, M. Jarebinskia , J.Drulovicb [et al.]. – Neuroepidemiology. – 2002. – Vol.21– P.235-240.
155. Svenson L.W. Regional variations in the prevalence rates of multiple sclerosis in the Province of Alberta, Canada/ L.W.Svenson, S.E.Woodhead, G.H. Platt // Neuroepidemiology. – 1994. – Vol.13– P.8-13.
156. Synergy of IL-12 and IL-18 for IFN- γ gene expression: IL-18-induced STAT4 contributes to IFN- γ promoter activation by up-regulating the binding activity of IL-18-induced activator protein 1/M. Nakahira, H.J. Ahn, W.R.Park [et al.]. – J Immunol. – 2002. – Vol. 168– P.1146.
157. Tartaglia L.A. Two TNF receptors/L. A. Tartaglia, D.V. Goeddel // Immunol. Today. – 1992. – Vol. 13. № 5.– P.151-153.
158. The genetics of multiple sclerosis: principles, background and updated results of the United Kingdom systematic genome screen. /J.Chataway, R.Feakes , F.Corradu [et al.]. – Brain. – 1998. – Vol. 121, Pt 10 – P.1869-1887.
159. The major brain isoform of kif1b lacks the putative mitochondria-binding domain/L.Conforti, E.A. Buckmaster, A. Tarlton et al.// Mamm Genome. – 1999. – Vol.10 – P.617–622.
160. The multiple sclerosis whole blood mRNA transcriptome and genetic associations indicate dysregulation of specific T cell pathways in pathogenesis./ K. S.Gandhi, F. C. McKay, M. Cox[et al.]. – Human Molecular Ge-

- netics, 2010 1–10 Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20. Australia and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium (ANZgene). *Nat Genet.* – 2009. – Vol.41, №7– P. 824-828.
161. The structure of tumor necrosis factor-alpha at 2.6 Å resolution. Implications for receptor binding/M.J. Eck, S.R. Sprang // *J. Biol. Chem.* – 1989. – Vol. 15;264, №29 – P.17595-17605.
 162. Tintoré M., Early onset multiple sclerosis: the role of gender/M. Tintoré, G. Arrambide // *J Neurol Sci.* – 2009. – Vol. 286, №1-2– P.31-34.
 163. Tumor necrosis factor-alpha-308 gene polymorphism in Croatian and Slovenian multiple sclerosis/S. Ristić, L. Lovrečić, N. Starcević-Cizmarević [et al.]. – *Eur Neurol.* – 2007. – Vol.57, №4– P.203-207.
 164. Tumour necrosis factor alpha gene (TNF-alpha) -376 polymorphism in Hungarian patients with primary progressive multiple sclerosis/ E. Losoncz, K. Krisztina Bencsik, Z.F. Zsanett Friciska Nagy [et al.]. – *J Neuroimmunol.* – 2009. – Vol. 208, №1– P.2 115-2118.
 165. Vale R.D. The design plan of kinesin motors/R.D. Vale , R.J. Fletterick // *Annu Rev Cell Dev Biol.* – 1997. – Vol.13– P. 745-777
 166. Validation of the CD6 and TNFRSF1A loci as risk factors for multiple sclerosis in Spain/ B. Swaminathan, F. Matesanz, M.L. Cavanillas [et al.]. – *J Neuroimmunol.* – 2010. – Vol.223, №1-2– P.100-103.
 167. Van Kooten C. CD40-CD40 ligand: a multifunctional receptor ligand pair/C. Van Kooten, J. Banchereau // *Adv Immunol.* – 1996. – Vol.61– P.1-77.
 168. Vandevorde V. Induced expression of trimerized intracellular domains of the human tumor necrosis factor (TNF) p55 receptor elicits TNF effects/V. Vandevorde, G. Haegeman, W. Fiers // *J Cell Biol.* – 1997. – Vol.137, №7 – P.1627-1638.
 169. Waxman S.G. Axonal dysfunction in chronic multiple sclerosis: meltdown in the membrane/S.G. Waxman // *Ann Neurol.* – 2008. – Vol.63, 411-3.
 170. Wheeler R.D. Detection of the interleukin 18 family in rat brain by RT-PCR/ R.D. Wheeler // *Mol. Brain Res.* – 2000. – Vol. 77– P. 290–293.

171. Wheeler R.D. Interleukin-18 induces expression and release of cytokines from murine glial cells: interactions with interleukin-1b/R.D. Wheeler // J. Neurochem. – 2003. – Vol. 85– P.1412–1420.
172. Yang J.T. A three-domain structure of kinesin heavy chain revealed by DNA sequence and microtubule binding analyses/J.T. Yang, R.A. Laymon, L.S. Goldstein // Cell. – 1989. – Vol.56– P.879-889.