

На правах рукописи

СМАГИНА ИННА ВАДИМОВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО
СКЛЕРОЗА НА ОСНОВЕ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ,
ГЕНЕТИЧЕСКИХ И НЕЙРОБИОХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор **Алифирова Валентина Михайловна**
доктор биологических наук, профессор **Ельчанинова Светлана Александровна**

Официальные оппоненты:

Тотолян Наталья Агафоновна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра неврологии и нейрохирургии с клиникой Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор;

Спирин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, кафедра нервных болезней и медицинской генетики Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ярославская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий;

Переседова Анастасия Вячеславовна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук, старший научный сотрудник.

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «15» октября 2013 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80.

Автореферат разослан «___» _____ 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 001.006.01,
кандидат медицинских наук

Е.В. Гнедовская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Согласно современным представлениям рассеянный склероз (РС) – это хроническое дизиммунное нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, для которого характерно непрерывное прогрессирование и разные темпы инвалидизации (Фридман М.С., 2006; Переседова А.В., Завалишин И.А., 2009; Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2011; Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2012). В последние годы наблюдается рост заболеваемости РС во всем мире (Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2011; Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2012; Comi G. et al., 2006; Young S.A., 2011). В то же время благодаря широкому внедрению в практику препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), увеличивается продолжительность жизни больных РС (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2012). Связанное с этим увеличение распространенности РС, а также инвалидизация больных в трудоспособном возрасте и большие финансовые затраты на социальную помощь, диагностику, лечение определяют социальную и экономическую значимость проблемы РС (Kobell G., Pugliatti M., 2005; Fridman M.C., 2006; Scalfari A. et al., 2010).

Одним из перспективных подходов к повышению эффективности профилактики и лечения РС является индивидуализация оценки риска его развития, а также фармакотерапии (Бойко А.Н., Столяров И.Д. и др., 2009; Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2012). В настоящее время отсутствуют чёткие критерии формирования групп риска развития РС, не установлены прогностические факторы течения этого заболевания, следовательно, и принципы персонализированного ведения пациентов.

Рассеянный склероз является мультифакторным заболеванием, которое может развиваться при наличии генетической предрасположенности после воздействия триггерных факторов среды (Фридман М.С., 2006; Фаворова О.О., Кулакова О.Г., Бойко А.Н., 2010; Kesselring J. et al., 1997; Compston A., Coles A., 2002). Несмотря на многолетнее изучение, ассоциация отдельных генов (генов цитокинов, HLA и др.), также как их сочетаний с развитием этого заболевания бесспорно не доказана (Ebers G.C., 2008; Oksenberg J.R. et al., 2008; Sawcer S., 2008). Противоречивы данные о значимости внешних факторов риска РС, зависящей от особенностей сочетания с наследственностью, длительностью и силой их воздействия (Гусев Е.И. и др., 1999; Hawkes C.H., 2012). Этим во многом объясняется варьирование

распространенности РС с наибольшей встречаемостью в северных широтах (Risberg G. et al., 2011). Поэтому, с учетом различий местных средовых факторов и генофонда населения, актуально эпидемиологическое изучение РС в отдельных территориях. Проведенные ранее в Алтайском крае исследования РС (Иерусалимский А.П. и др., 1985; Назаренко Н.В., 1997) не дают информации о современных региональных эпидемиологических особенностях этого заболевания.

С другой стороны, не решен вопрос о том, насколько выраженность патологических процессов в центральной нервной системе, характерных для ранних этапов течения РС, - повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), воспаление и демиелинизация – влияет на темпы прогрессирования неврологического дефицита. Можно полагать, что нейробиохимические маркеры этих процессов, их сочетание с клиническими и генетическими особенностями могут стать основой для прогнозирования течения РС и разработки новых схем терапии, которые позволят уменьшить частоту обострений, замедлить прогрессирование заболевания и, в конечном итоге, улучшить качество жизни больных РС.

Цель исследования: обосновать значение клинико-эпидемиологических, генетических и нейробиохимических характеристик, влияющих на развитие и течение рассеянного склероза, для выбора тактики лечения и профилактики этого заболевания.

Основные задачи исследования:

1. Установить эпидемиологические характеристики и клинические особенности рассеянного склероза в Алтайском крае.
2. Выявить основные природные, антропогенные и биотические факторы риска развития рассеянного склероза в Алтайском крае.
3. Выявить клинические характеристики, прогностически значимые в отношении частоты обострения и скорости прогрессирования рассеянного склероза.
4. Провести анализ связи пола, полиморфных локусов генов *HLA-DRB1*, *TNF- α* (rs1800629), *KIF1B* (rs10492972) и *CD40* (rs6074022) с риском рассеянного склероза (на модели популяции больных Алтайского края).

5. Провести анализ ассоциации пола, полиморфных локусов генов *HLA-DRB1*, *TNF- α* (rs1800629), *KIF1B* (rs10492972) и *CD40* (rs6074022) со скоростью прогрессирования и частотой обострений рассеянного склероза.

6. Исследовать связь ликворного уровня показателей активации аутоиммунных процессов, воспаления, повреждения гематоэнцефалического барьера, демиелинизации и глиоза со скоростью прогрессирования и частотой обострений рассеянного склероза.

7. Оценить информативность ликворных показателей, ассоциированных с быстрым прогрессированием и частым обострением рассеянного склероза, как прогностических маркеров течения этого заболевания.

Научная новизна. Установлены эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в Алтайском крае: динамика заболеваемости за последние десять лет, стандартизованная по возрасту и полу распространенность. Определены клинические и половые особенности течения этого заболевания в Алтайском крае.

Выявлена положительная связь распространенности рассеянного склероза с постоянным проживанием вблизи химических и нефтеперерабатывающих предприятий, в городах, а также на территориях с залежами руд, богатых свинцом и молибденом. Установлено, что риск развития рассеянного склероза у русских в Алтайском крае возрастает при носительстве аллелей 3 и/или 15 гена *HLA-DRB1*, у женщин – аллеля А гена *TNF- α* (rs1800629), при психо-эмоциональном стрессе в возрасте до 15 лет, проживании в радиусе около 5 км от химических предприятий и потенциальных источников радиоактивного излучения.

Впервые проведена оценка связи пола, полиморфных локусов *HLA-DRB1*, rs1800629 (*TNF- α*), rs10492972 (*KIF1B*) и rs6074022 (*CD40*) с частотой обострений и скоростью прогрессирования рассеянного склероза в Алтайском крае. Установлено, что исследованные полиморфные последовательности данных генов не ассоциируются с высокой скоростью прогрессирования так же, как с частотой обострений при ремиттирующем рассеянном склерозе. Впервые установлено, что мужской пол независимо от носительства аллелей и генотипа rs1800629 (*TNF- α*), rs6074022 (*CD40*), rs10492972 (*KIF1B*) и *HLA-DRB1*, является относительным фактором риска высокой скорости прогрессирования рассеянного склероза. Показано, что черепно-мозговая травма, полученная до дебюта рассеянного склероза, ассоциируется с высокой скоростью прогрессирования заболевания.

Оценена связь ликворных биохимических показателей воспаления, демиелинизации и глиоза, повреждения ГЭБ с течением ремиттирующего рассеянного склероза. Установлено, что клинически информативными прогностическими биомаркерами частоты обострений рассеянного склероза являются концентрации в ликворе TNF- α и MMP-2, биомаркерами быстрого прогрессирования неврологического дефицита – ликворные уровни MMP-2, sPECAM-1 и sVCAM-1.

Практическая значимость работы. Результаты исследования генетических факторов риска, частоты встречаемости типов течения рассеянного склероза, особенностей дебюта этого заболевания в зависимости от возраста и пола способствуют совершенствованию диагностики. Данные об увеличении распространенности рассеянного склероза в Алтайском крае в последние годы обосновывают необходимость мониторинга, а также разработки мероприятий по профилактике этого заболевания. Полученные в работе эпидемиологические данные позволяют оптимизировать планирование оказания медицинской и социальной помощи больным рассеянными склерозом, включая определение потребности в современных методах диагностики и лечения.

Установленные в исследовании клиничко-анамнестические и генетические факторы, влияющие на течение рассеянного склероза, лабораторные прогностические биомаркеры создают основу для разработки индивидуализированной терапии этого заболевания.

Положения, выносимые на защиту:

1. Для популяции больных рассеянными склерозом в Алтайском крае характерны преобладание ремиттирующего типа течения и умеренной скорости прогрессирования неврологического дефицита, дебют заболевания в среднем возрасте, как наиболее частое моносимптомное проявление дебюта. У мужчин по сравнению с женщинами дебют заболевания реже проявляется оптическим невритом, короче первая ремиссия и больше скорость прогрессирования заболевания.

2. Алтайский край является зоной среднего риска рассеянного склероза. Распространенность этого заболевания больше среди женщин, на территориях с залежами руд, богатых свинцом и молибденом, вблизи предприятий нефтеперерабатывающей и химической отраслей, в городах по сравнению с селами.

3. Риск развития рассеянного склероза в Алтайском крае увеличивают носительство аллелей 15 и/или 3 гена *HLA-DRB1*, сочетание женского пола и аллеля А локуса rs1800629 гена *TNF-α*, психо-эмоциональный стресс в возрасте до 15 лет, проживание вблизи нефтеперерабатывающих, химических предприятий и потенциальных источников радиоактивного излучения.

4. Риск высокой скорости прогрессирования ремитирующего рассеянного склероза увеличивают мужской пол независимо от генотипов *TNF-α* (rs1800629), *CD40* (rs6074022), *KIF1B* (rs10492972), *HLA-DRB1*, возраст дебюта более 27 лет, длительность первой ремиссии менее двух лет, проявления дебюта пирамидными и мозжечковыми нарушениями, полученная до дебюта заболевания черепно-мозговая травма, концентрации в ликворе sPECAM-1, sVCAM-1 и MMP-2 выше уровня медианы.

5. Частота обострений рассеянного склероза не связана с полиморфными локусами генов *HLA-DRB1*, *TNF-α* (rs1800629), *CD40* (rs6074022) и *KIF1* (rs10492972). Риск обострения в ближайшие три года повышен при концентрации в ликворе TNF-α и MMP-2 выше медианы.

Протокол диссертационного исследования «Прогнозирование развития и течения рассеянного склероза на основе клинико-эпидемиологических, генетических и нейробиохимических характеристик» был одобрен локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО АГМУ Минздравсоцразвития России. Протокол № 3 от 29.03.2011 года.

Внедрение результатов работы. Оптимизирована организация оказания специализированной помощи больным рассеянным склерозом в Алтайском крае: создан Центр демиелинизирующих заболеваний в поликлиническом отделении КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (руководитель И.В. Смагина), внедрен мониторинг дефектов диагностики и лечения рассеянного склероза, клинического состояния больных, терапии ПИТРС с использованием регионального электронного регистра, внедрены учет клинико-anamnestических и нейробиохимических факторов риска быстрого прогрессирования заболевания при назначении ПИТРС и оценка внешних и генетических факторов риска при дифференциальной диагностике рассеянного склероза. Основные положения диссертационного исследования, представленные в двух методических пособиях и

монографии автора, используются в образовательном процессе на кафедре нервных болезней ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личное участие автора в получении изложенных в диссертации результатов.

Автором сформулирована идея исследования, составлен план и выбраны методы выполнения работы. Автор лично участвовал в анкетировании, клиническом и лабораторном обследовании и наблюдении участников исследования, анализе медицинской документации, статистическом анализе и интерпретации результатов исследования, подготовке публикаций и докладов по выполненной работе, внедрении результатов работы в практику.

Апробация работы. Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на IV Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Рассеянный склероз: трудности диагностики и терапии» (Новосибирск, 2009), XIV Международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Дубай, 2009); научно-практической конференции «Лабораторная медицина в свете Концепции развития здравоохранения России до 2020 года» (Москва, 2009); IV съезде Научного общества специалистов клинической лабораторной диагностики России и научно-практической конференции «Лабораторная наука – практике: первое десятилетие XXI века» (Москва, 2010); научно-практической конференции, посвященной 65-летию санатория «Барнаульский» «Роль и место санаторно-курортных и реабилитационных учреждений в системе медицинских кластеров Алтайского края (Барнаул, 2010); региональной конференции «Эпидемиологические исследования в области изучения неинфекционных болезней человека и доказательная медицина» (Барнаул, 2010); 2-й региональной научно-практической конференции, посвященной 65-летию Краевого госпиталя для ветеранов войн «Актуальные вопросы лечения, реабилитации и профилактики у ветеранов войн» (Барнаул, 2010); юбилейной научно-практической конференции, посвященной 25-летию факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки (Барнаул, 2011); XVII Российской научно-практической конференции с международным участием «Болевые синдромы в медицинской практике» (Ростов-на-Дону, 2011); V Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «30 лет с рассеянным склерозом» (Новосибирск, 2011); 11-й межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные

вопросы неврологии» (Новосибирск, 2011); 12-й Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии» (Томск, 2012); всероссийской научно-практической конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» (Санкт-Петербург, 2011, 2013); краевых научно-практических конференциях (Барнаул, 2008-2013); VI Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы» (Новосибирск, 2013); заседании проблемной комиссии по неврологии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (2010, 2012).

Публикации. По теме диссертации опубликована 51 работа, в том числе монография, 19 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций, 3 статьи в зарубежных журналах, два методических пособия для врачей и студентов, рекомендации для врачей-неврологов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 235 страницах, содержит введение, обзор литературы, шесть глав с результатами исследования и их обсуждением, заключение, выводы и практические рекомендации. Работа иллюстрирована 69 таблицами, 24 рисунками. Список литературы включает 105 работ отечественных и 360 работ зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Материалы и методы исследования

1.1. Материалы и методы эпидемиологических исследований

Эпидемиологические показатели рассчитывали по данным о больных РС, проживающих на территории Алтайского края, за период с 1998 по 2010 годы (данные статистических отчетов учреждений здравоохранения, историй болезни, амбулаторных карт из архива КГБУЗ «Краевая клиническая больница», результаты обследований больных РС в Центре демиелинизирующих заболеваний Алтайского края). Информацию вносили в региональный регистр. Заболеваемость РС рассчитывали как количество новых случаев РС на 100 тыс. населения в год (первичная заболеваемость), распространенность заболевания оценивали по количеству больных

РС на 100 тыс. населения. Стандартизацию показателей по полу и возрасту проводили на европейскую популяцию (Waterhaus J. et al., 1976).

Клинические характеристики РС изучены в группе из 209 пациентов, сформированной случайным методом из популяции больных РС Алтайского края (1001 пациент на 01.01.2010 г.). Критериями исключения было предшествующее включению в исследование лечение ПИТРС. Информацию о пациентах вносили в индивидуальные регистрационные карты по рекомендованной Минздравом России форме (Гусев Е.И., Бойко А.Н., Завалишин И.А. и др., 2003).

Исследование факторов риска РС проводили методом «случай-контроль». Характеристика групп дана в таблице 1. В исследовании использовали анкету, разработанную с учетом рекомендаций Международной рабочей группы при Норвежской Академии Наук и Письменности на кафедре неврологии и нейрохирургии Российского государственного медицинского университета (Riise T. et al., 1997; Гусев Е.И., Бойко А.Н., Завалишин И.А. и др., 2003). Информацию о перенесенных заболеваниях и лечебных вмешательствах уточняли по амбулаторным картам и выпискам из истории болезни.

Таблица 1

**Характеристика групп участников
аналитического эпидемиологического исследования**

Показатель	Группа больных РС n=200	Группа контроля n=200
Женщины	146 (73%)	146 (73%)
Мужчины	54 (27%)	54 (27%)
Среднее значение возраста	35,0±10,2	34,8±12,4
Возраст до 20 лет	8 (4%)	8 (4%)
Возраст 21-30 лет	64 (32%)	64 (32%)
Возраст 31-40 лет	68 (34%)	60 (30%)
Возраст 41-50 лет	42 (21%)	44 (22%)
Возраст более 50 лет	18 (9%)	24 (12%)
Родились и проживают в Алтайском крае	200 (100%)	200 (100%)

Примечание. По всем показателям межгрупповые различия по точному критерию Фишера не достоверны ($p>0,05$).

Длительность заболевания РС в группе больных составила 8,6±6,8 лет, инвалидизация по EDSS – 3,4±1,7 балла. Преобладал ремиттирующий тип течения РС,

реже встречались вторично-прогрессирующий и первично-прогрессирующий типы течения (76%, 21% и 3% соответственно).

1.2. Материалы и методы генетического исследования

В генетическом исследовании участвовало 100 больных с ремиттирующим типом течения РС, русских, проживающих в Алтайском крае. В группу контроля было включено 100 мужчин и женщин, не страдающих РС и иными аутоиммунными заболеваниями. Характеристика групп приведена в таблице 2. Группы стандартизовали по возрасту, половому составу, месту рождения, месту проживания до 15 лет, возрасту миграции в Алтайский край.

Таблица 2

Характеристика группы больных РС и группы контроля генетического исследования

	Группа больных РС n=100	Группа контроля n=100	Значимость различий, p
Возраст, годы (M ± SD)	36,5±11,4	35,8±12,5	0,513
Соотношение мужчины : женщины	24:76	24:76	0,914
Возраст дебюта, годы (M ± SD)	27,4±9,1		
EDSS, баллы (M ± SD)	3,4±1,7		
Длительность заболевания, годы (M ± SD)	7,5±1,3		
Наличие РС у родственников первой степени родства, %	2/100 (2 %)	1/100 (1%)	0,704

1.3. Участники исследования факторов, ассоциированных с особенностями течения рассеянного склероза

Исследование факторов, влияющих на течение РС, было проведено с участием 100 больных РС. Критериями включения были: ремиттирующий тип течения РС; длительность заболевания не менее пяти лет; инвалидизация не более 6,5 баллов по шкале EDSS.

Включение в исследование больных с длительностью заболевания не менее пяти лет связано с тем, что на ранних этапах развития РС скорость прогрессирования (СП), как правило, имеет достаточно широкое внутрииндивидуальное варьирование, обусловленное, вероятно, сочетанием ослабевающих с течением болезни иммунновоспалительных процессов, а также

усиливающих дегенеративных изменений в ЦНС. С другой стороны, после развития тяжелых необратимых неврологических нарушений (EDSS более 6,5 баллов), которые, как правило, сохраняются на протяжении многих лет, низкая скорость инвалидизации не является показателем благоприятного течения болезни.

Половой состав группы соответствовал таковому для популяции больных РС Алтайского края (соотношение мужчины : женщины составило 1,0 : 2,3). Длительность заболевания составила $7,7 \pm 1,5$ года (от 6 до 10 лет, медиана 7 лет), СП РС – $0,51 \pm 0,24$ балла в год (от 0 до 1,0). Для анализа связи клинико-анамнестических особенностей с высокой СП больные были разделены на три подгруппы: с медленной СП ($\leq 0,25$ баллов/год) – 15 пациентов (15%), средней ($0,25 < СП \leq 0,75$ баллов/год) – 61 пациент (61%) и высокой СП ($> 0,75$ баллов/год) – 24 пациента (24%).

В исследовании связи патобиохимических показателей ликвора с частотой обострений и СП РС приняли участие 60 из 100 пациентов группы, сформированной для исследования факторов, ассоциированных с особенностями течения РС. Пациентов включали в исследование при госпитализации в неврологическое отделение КГБУЗ «Краевая клиническая больница» в стадии обострения РС. Повторное обследование проводили в период ремиссии РС не ранее чем через 3 месяца после прекращения медикаментозного лечения. Длительность заболевания в этой группе больных составила $7,2 \pm 1,4$ года (от 6 до 9 лет, медиана 6,9 лет), СП РС – $0,57 \pm 0,19$ балла/год (от 0 до 1,1)..

Для оценки взаимосвязи СП РС и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) из 149 больных РС, которые перенесли ЧМТ за 3-11 лет до дебюта РС и зарегистрированы в краевом регистре (14,9% от общего количества больных РС), была сформирована группа из 51 пациента с ремиттирующим типом течения РС. В контрольную группу, сопоставимую по половому составу и возрасту, был включен 51 больной РС без ЧМТ в анамнезе. Пациенты обеих групп имели длительность заболевания не менее 5 лет и инвалидизацию не более 6,5 баллов по шкале EDSS.

Связь генетических особенностей и патобиохимических ликворных показателей с частотой обострения оценивали в трехлетнем проспективном наблюдении больных, со СП неврологического дефицита – по результатам ретроспективного и проспективного анализа.

Диагноз РС устанавливали по критериям McDonald (Polman C.H. et al., 2005). Магнитно-резонансную томографию проводили на томографе Impact (Siemens-Magnetom, Япония) с мощностью магнитного поля 1Т с использованием T1- и T2-изображений, а также TIRM режима. Для контрастирования использовали препарат Гадовист (Bayer Schering Pharma, ФРГ) в дозе 0,1-0,3 ммоль/кг массы тела. Степень инвалидизации оценивали по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS) (Kurtzke J.F., 1983). СП РС рассчитывали делением баллов EDSS к длительности болезни в годах на момент обследования (Малкова Н.А., 1988, 2006; Verians E. et al., 1983).

1.4. Лабораторные методы исследования

Ликвор получали при люмбальной пункции. Общий клинический анализ ликвора выполняли стандартным методом (Миронова И.И., Романова Л.А., 2005).

Концентрацию альбумина в сыворотке крови измеряли колориметрическим методом с бромкрезиловым зеленым, в ликворе – иммунотурбидиметрическим методом реагентами фирмы «Витал Диагностикс» (Россия). Концентрацию других биохимических компонентов ликвора измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием и по протоколам наборов реагентов перечисленных производителей: фактор Виллебранда – «Axis-Shield» (Великобритания), sVE-кадгерин – «Bender MedSystems» (США), sCD141 (тромбомодулин) – «Diacclone» (США), растворимая тромбоцитарно-эндотелиальная молекула адгезии 1 типа (sPECAM-1) – «Bender MedSystems» (США), растворимая молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1) – «Bender MedSystems» (США), матриксная металлопротеиназы 2 (MMP-2) – «R&D» (Швейцария), С-реактивный белок – «DRG» (США), интерлейкин-1 бета (IL-1 β) – «Biosource Europe S.A» (Бельгия), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) – «Biosource Europe S.A» (Бельгия), основной белок миелина (MBP) – «Diagnostics System Laboratories» (США), белок S100, формы S100A1B и S100BB – «CanAg Diagnostics» (США).

Анализ ликвора выполнен совместно с сотрудниками кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России – А.В. Поповцевой, А.Г. Золовкиной.

При исследовании полиморфных последовательностей генов *HLA-DRB1*, *TNF- α* (rs1800629), *CD40* (rs6074022), *KIF1B* (rs10492972) ДНК выделяли из венозной крови стандартной процедурой, включающей отделение и лизирование клеток крови с последующим гидролизом белков протеиназой К, очисткой ДНК фенол-хлороформом с осаждением этанолом. При генотипировании *HLA-DRB1* секвенирование амплифицированных фрагментов ДНК после их обессоливания методом гель-фильтрации на акрилекс п-10 (Reanal, Венгрия) проводили методом Сэнгера с использованием секвенатора ABI Prism 310 Genetic Analyzer и набора Big-Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit (Perkin Elmer, США). Генотипирование выполняли методом TaqMan-зондов на амплификаторе iCycler iQ5 (Bio-Rad, США).

Молекулярно-генетические исследования выполнены совместно с сотрудниками Института Химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск) – М.Л. Филиппенко и Е.А. Кудрявцевой (Соколовой).

Исследования разрешены этическими комитетами ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России и КГБУЗ «Краевая клиническая больница».

1.5. Методы статистического анализа

В программах SigmaPlot (v.11.0) и Statistica (v. 6.0) оценивали межгрупповые различия в зависимости от характера распределения, типа переменных и схемы исследования по критерию хи-квадрат, двухстороннему точному критерию Фишера, критериям Манна-Уитни, Стьюдента или Ньюмена-Кейлса. Связи между переменными оценивали по коэффициенту корреляции Спирмена (r_s) и тау-Кендала (τ), соответствие распределения генотипов распределению Харди-Вайнберга в программе DeFinetti. Результаты анализа связи аллелей исследованных геномных последовательностей с РС приведены для аддитивного наследования как модели, наиболее соответствующей полученным данным по коэффициенту Акаике. Клиническую информативность тестов (оперативные характеристики) рассчитывали методом ROC-анализа (receiver operating characteristic analysis) в программе JMP (v. 5.1). Относительный риск оценивали по величине отношения шансов (ОШ), рассчитанному методом логистического регрессионного анализа. Критический

уровень значимости $p < 0,05$ принят для всех примененных статистических критериев. Для количественных переменных результаты представлены в виде выборочного среднего арифметического (M) и стандартного отклонения ($\pm SD$), в ряде случаев – 95% доверительного интервала (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Клинические и эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в Алтайском крае

1.1. Эпидемиологические показатели рассеянного склероза в Алтайском крае

В Алтайском крае зарегистрирован 1001 больной РС (01.01.2010 г.). Распространенность заболевания – 39,9 на 100 тыс. населения (стандартизованная распространенность РС – 36,9 на 100 тыс.). По сравнению с результатами исследования Иерусалимского А.П. и соавт. (1984) в Алтайском крае распространенность РС выше в 2,5 раза. Это согласуется с данными по другим территориям и может быть связано как с увеличением продолжительности жизни больных РС и повышением качества диагностики, так и с ростом заболеваемости (Малкова Н.А., Иерусалимский А.П., 2006; Завалишин И.А., Захарова М.Н., 2007; Dahl O.P. et al., 2004).

Распространенность РС среди мужчин в 1,9 раз меньше, чем среди женщин (27,2 и 50,9 на 100 тыс. населения, стандартизованные на европейскую популяцию показатели – 28,7 и 48,5 на 100 тыс. соответственно).

Выявлено варьирование распространенности РС по районам края в широком диапазоне - от 5,2 до 75,4 на 100 тыс. населения ($39,9 \pm 18,1$).

Заболеваемость РС в среднем за период с 1998 по 2010 год составила $1,1 \pm 0,3$ случая на 100 тыс. населения в год (ДИ $0,5 \div 1,7$). Наибольшая заболеваемость отмечена в 2006 и 2008 годах (1,5 и 1,9 случаев на 100 тыс. населения соответственно). В эти годы не выявлено связи заболеваемости РС с показателями эпидемической ситуации в Алтайском крае по тем бактериальным и вирусным инфекциям, которые относят к факторам риска РС.

1.2. Клиническая характеристика больных рассеянным склерозом в Алтайском крае

Клинические характеристики РС были получены при обследовании 209 больных (147 женщин, 62 мужчины) (таблица 3). Среднее значение возраста больных РС составило $37,2 \pm 10,4$ лет (от 18 до 59 лет, медиана 36 лет). Возраст мужчин и женщин не различался – $37,5 \pm 11,2$ лет (от 20 до 59 лет, медиана 36 лет) и $37,1 \pm 10,1$ лет (от 18 до 59 лет, медиана 36 лет) соответственно.

Таблица 3

Основные клинические характеристики больных рассеянным склерозом (n=209)

Длительность заболевания: $8,4 \pm 6,9$ лет	
Распределение больных по типам течения РС:	
ремиттирующее течение	- 74,8 %
вторично-прогрессирующее течение	- 21,6 %
первично-прогрессирующее течение	- 3,6 %
Инвалидизация по EDSS: $3,7 \pm 1,7$ балла (от 0 до 8,5 баллов)	
Скорость прогрессирования: $0,44 \pm 0,33$ балла в год	
Возраст дебюта: $28,8 \pm 9,4$ лет (от 11 до 53 лет), медиана 27,0 лет	
Распределение больных по возрасту дебюта РС:	
дебют в возрасте до 16 лет	- 6,2 %
дебют в возрасте 17-39 лет	- 78,5 %
дебют в возрасте 40 лет и старше	- 15,3 %
Длительность первой ремиссии: $34,4 \pm 28,4$ месяца	

Преобладает ремиттирующий тип течения РС, реже отмечается вторичное прогрессирование и меньше всего – первично-прогрессирующее течение. Это сопоставимо с распределением больных РС по типам течения заболевания в других регионах России (Арефьева Е.Г., 2005; Магжанов Р.В., Сиверцева С.А., 2009; Бахтиярова К.З., 2010).

Большая часть больных имела ограниченную трудоспособность или стойкую утрату трудоспособности: I, II и III группы инвалидности были у 15,6%, 17,6% и 22,4% больных соответственно. Полностью сохранили работоспособность 44,4% больных.

Средний возраст раннего РС (дебют в возрасте до 16 лет) – $14,7 \pm 1,5$ лет (от 11 до 16 лет, медиана 15,0 лет). Средний возраст позднего РС (дебют в возрасте 40 лет и старше) составил $44,5 \pm 4,1$ лет (от 40 до 53 лет, медиана 43,0 года). Преобладает

моносимптомный дебют РС. Самые частые симптомы дебюта – оптический неврит, пирамидные, мозжечковые нарушения, наиболее редкие – невралгия тройничного нерва, тугоухость и прозопарез (таблица 4).

Выявлены различия клиники РС в зависимости от возраста дебюта: при раннем РС преобладает ремиттирующее течение, при позднем РС - первично-прогрессирующее. Из числа первых симптомов при раннем РС преобладает оптический неврит (53,8%), при позднем РС – пирамидные нарушения (46,9%), чаще в виде нижнего парапареза или тетрапареза (68,9% и 21,7% больных с двигательными нарушениями, соответственно).

Таблица 4

Клинические проявления дебюта рассеянного склероза в Алтайском крае (n=209)

Клинические проявления	Абс. число	%
Моносимптомные	145	69,4
Полисимптомные	64	30,6
Симптомы поражения черепных нервов, в том числе:	140	67,0
- оптический неврит	102	48,8
- глазодвигательные нарушения	23	11,0
- невралгия тройничного нерва	1	0,5
- прозопарез	4	1,9
- тугоухость	2	1,0
Пирамидные нарушения	93	44,5
Мозжечковые нарушения	78	37,3
Нарушения чувствительности	33	15,8
Нарушения функции тазовых органов	11	5,3

В дебюте у мужчин по сравнению с женщинами реже встречается оптический неврит (21,0% и 60,5% соответственно, $p < 0,001$), чаще глазодвигательные нарушения ($p = 0,003$). У мужчин короче первая ремиссия ($24,2 \pm 16,9$ и $38,7 \pm 27,1$ месяцев соответственно, $p = 0,041$) и больше СП заболевания ($0,72 \pm 0,44$ и $0,36 \pm 0,06$ баллов в год, $p = 0,008$).

2. Исследование внешних факторов риска рассеянного склероза

2.1. Связь распространенности рассеянного склероза с экологическими особенностями территорий Алтайского края

С учетом варьирования распространенности РС по территориям Алтайского края (12 городов, 60 сельских районов) была проанализирована связь развития этого

заболевания с особенностями климата, почвы, наличием водоемов. Алтайский край находится между 78 и 87 градусами в.д. и 49 и 54 градусами с.ш. на юго-востоке Западной Сибири, граничит с Казахстаном, Новосибирской и Кемеровской областями, Республикой Алтай. В крае присутствуют почти все природные зоны Российской Федерации. Климат умеренный, переходный к резко континентальному. Наиболее распространенными полезными ископаемыми являются богатые различными микроэлементами (железо, кобальт, молибден, никель, ртуть, свинец, цинк) горные породы, строительные глины, торф, гипс. Водные ресурсы представлены подземными и поверхностными водами (17 тысяч рек и 13 тысяч озер). Бассейн реки Обь занимает около 70% территории Алтайского края. Наиболее распространенными видами производственной деятельности являются растениеводство, зернопродукция, животноводство, а также переработка сельхозпродукции, менее распространены - легкая промышленность, металлообработка, машиностроение, нефтепереработка, химическое производство, производство строительных материалов (Ревякин В.С., Пушкарев В.М., 1989).

Установлено, что распространенность РС по территориям края не коррелирует с характером почвы (дерново-подзолистая, черноземы), природной зоны (степь, лесостепь, предгорья, горы), климатом (континентальный, резкоконтинентальный). Выявлена положительная корреляция распространенности РС с наличием месторождений руд, богатых свинцом ($\tau=0,37$, $p=0,045$) и молибденом ($\tau=0,38$, $p=0,047$), а также тенденция положительной связи с количеством водоемов ($\tau=0,26$, $p=0,071$) и залежами цинковых руд ($\tau=0,23$, $p=0,143$)

Из-за неполноты данных о микроэлементном составе почвы и воды связь распространенности РС с содержанием кадмия, никеля, свинца, хрома и цинка в воде и почве (по данным Бурлаковой Л.М. и др., 2001) была проанализирована только для пяти районов края (Алейский, Поспелихинский, Шипуновский, Краснощековский и Рубцовский). При этом достоверной связи не найдено.

Выявлена положительная корреляция распространенности РС с расположением по территориям края предприятий нефтеперерабатывающей и химической отраслей промышленности ($\tau=0,55$, $p<0,01$ и $\tau=0,33$, $p=0,012$ соответственно).

Установлено, что распространенность РС в городах в 1,8 раз выше, чем в селах ($46,2\pm 9,9$ и $25,8\pm 1,1$ на 100 тыс. населения соответственно, $p=0,003$). Это, вероятно,

обусловлено неблагоприятным влиянием экологических факторов, связь которых с развитием РС выявлена в ряде исследований (Спирин Н.Н., Качура Д.А. и др., 2011; Neuberger J.S. et al., 2004). В 9-ти городах и 11-ти сельских районах Алтайского края с наибольшей распространенностью заболевания (от 40,4 до 75,4 на 100 тыс. населения) расположено три из четырех месторождений руд, богатых свинцом и молибденом, и сосредоточено около 70% всех промышленных предприятий края. В изученном временном периоде не выявлено корреляции между распространенностью РС и радиационным воздействием в нескольких районах края вследствие ядерных испытаний в 1949 и 1962 годах на Семипалатинском полигоне (Постановления Правительства Российской Федерации от 04.12.1995 г. № 1191, от 08.02.2002 г. № 156-р) ($\tau=0,10$, $p=0,246$).

2.2. Биотические и антропогенные экологические факторы и риск развития рассеянного склероза

Исследована связь развития РС со следующими антропогенными экологическими факторами: химическими (нефтеперерабатывающие, металлургические предприятия, предприятия по производству железобетонных конструкций, строительных материалов, теплоэлектростанции), биологическими (пищевые комбинаты, животноводческие предприятия), радиоактивным излучением (испытательные полигоны и другие потенциальные источники радиоактивного излучения), электромагнитным излучением (линии высоковольтных передач, электростанции). Установлено, что риск развития РС повышается при проживании в радиусе около 5 км от химических предприятий и потенциальных источников радиоактивного излучения ($p=0,0003$ и $p=0,03$ соответственно).

Анализ воздействия бытовыми, сельскохозяйственными, металлическими ядами, растворителями и нефтепродуктами показал, что длительный контакт с этими вредными веществами не связан с развитием РС.

Не выявлено увеличения риска РС в зависимости от воздействия ионизирующего излучения и длительной работы с компьютером.

По отдельным данным домашние животные и птицы могут быть носителями инфекционных агентов, которые, попадая в организм человека, способны стать триггерными факторами РС (Cook S.D. et al., 1995; Brankin B., 1995). Нами не вы-

явлено связи между контактом с домашними животными и птицами и риском развития РС.

2.3. Травма, оперативные вмешательства, инфекционные заболевания и риск развития рассеянного склероза

Установлено, что оперативные вмешательства с применением наркоза не увеличивают риск РС (ОШ 0,82; $p=0,531$ и ОШ 0,94; $p=0,763$ соответственно), так же, как ЧМТ (ОШ 0,82; $p=0,661$ и ОШ 0,68; $p=0,169$ соответственно) и травма позвоночника с переломом или без перелома позвонков (ОШ 1,31; $p=0,462$ и ОШ 2,02; $p=0,420$ соответственно).

Принимая во внимание гипотезы о вовлеченности инфекционных агентов в развитии РС (Salmi A. et al., 1983; Chiodi F. et al., 1987; Christensen T., 2005) оценили значимость как фактора риска РС инфекционных заболеваний и, прежде всего, вирусных. Не выявлено ассоциации РС с герпесвирусной инфекцией, развивающейся, как известно, на фоне персистенции герпес вируса в организме (Torkildsen O. et al., 2008; Ascherio A., 2008). Не найдено различий между группой больных РС и группой контроля по частоте встречаемости в анамнезе детских инфекционных заболеваний (ветряная оспа, корь, краснуха, коклюш и эпидемический паротит), что согласуется с данными ряда других исследователей (Гусев Е.И. и др., 1997; Riise T. et al., 1997). Не подтверждена выявленная некоторыми исследователями (Мельникова А.В., 2007) связь между вирусными гепатитами и риском развития РС.

Не имело связи с развитием РС и наличие в анамнезе бактериальных инфекционных заболеваний. Это противоречит данным о наличии связи РС с хроническим тонзиллитом в возрасте 7-15 лет в Москве (Смирнова Н.Ф., 1998), Казани (Ишманова С.А., 2003) и Амурской области (Молчанова Е.Е., 2002), однако согласуется с результатами других отечественных и зарубежных исследований такого рода (Гусев Е.И. и др., 1997; Martyn C.N., Colquhoun I., 1991).

2.4. Патологии иммунной системы и риск развития рассеянного склероза

Не выявлено связи РС с аллергическим статусом (ОШ 0,78; $p=0,245$) и аутоиммунными заболеваниями (ОШ 0,39; $p=0,269$). Аллергия, включая поллинозы, пищевую и лекарственную аллергию, отмечена у 31,0% больных РС и у 36,5% лиц

контрольной группы; аутоиммунные заболевания (инсулинзависимый сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит) – у 2,5% и 1% соответственно.

2.5. Образ жизни, психо-эмоциональный стресс и риск развития рассеянного склероза

Не обнаружено связи таких вредных привычек как прием алкоголя и курение с развитием РС. По приверженности разным рационам питания (растительная, мясная, смешанная пища, употребление молочных и рыбных продуктов) группы контроля и больных РС не различались и, соответственно, рацион не влиял на риск РС. Следует отметить, что по анкетным данным для Алтайского края характерен смешанный и мясной рационы.

Получена достоверная связь между риском РС и психо-эмоциональными стрессовыми ситуациями в семье до 15 лет (ОШ 1,66; $p=0,047$), что согласуется с ранее полученными данными других исследователей (Warren S., 1982).

3. Генетические факторы риска рассеянного склероза в Алтайском крае

3.1. Семейные случаи рассеянного склероза

В десяти семьях выявлен 21 больной (15 женщин и 6 мужчин), имеющий родственников с РС. Это составляет 2% от общего числа больных РС в Алтайском крае. В этих семьях установлена известная для РС (Гусев Е.И. и др., 2004; Dument D.A. et al., 2006) передача этого заболевания как по вертикали, так и по горизонтали. Все члены этих десяти семей родились и постоянно проживали в Алтайском крае, по этнической принадлежности - русские.

3.2. Этнический риск рассеянного склероза

В Алтайском крае зарегистрирован один случай РС у казаха и два случая - у алтайцев (родились и проживали в Алтайском крае), два случая - у азербайджанцев (оба пациента родились в Азербайджане, мигрировали в Алтайский край после 15 лет). Следует отметить, что в ранее проведенных исследованиях А.П. Иерусалимского и соавторов (1985) и Н.В. Назаренко (1997) не было выявлено ни одного случая РС среди коренных народов Алтая (алтайцев, кумандинцев, телеутов) и казахов. В граничащей с Алтайским краем Республике Алтай, коренное

население которой ранее считали «свободным» от РС, распространенность РС составляет 15,9 на 100 тыс. населения (по данным 2010 г.).

3.3. Анализ ассоциаций полиморфизма *HLA-DRB1*, *TNF-α* (rs1800629), *CD40* (rs6074022) и *KIF1B* (rs10492972) с риском рассеянного склероза

Распределение частот носительства аллелей гена *DRB1* у больных РС и в контрольной группе представлено на рисунке 1. Установлено, что распределение генотипов *DRB1* и в группе больных РС, и в контрольной группе соответствовало распределению Харди-Вайнберга ($p=0,86$ и $p=0,89$ соответственно).

По результатам лог-регрессионного анализа с поправкой на пол аллели DR3 и DR15 ассоциированы с повышенным риском развития РС (таблица 5), что подтверждает данные о связи этого заболевания с *DRB1*(*DR15*) в различных популяциях представителей европеоидной расы (Фаворова О.О. и др., 2010).

Установлено, что генотипы DRB1*15(2), DRB1*15+13, DRB1*15+3 и DRB1*3+другие значимо ассоциированы с развитием РС в Алтайском крае (см. таблицу 5).

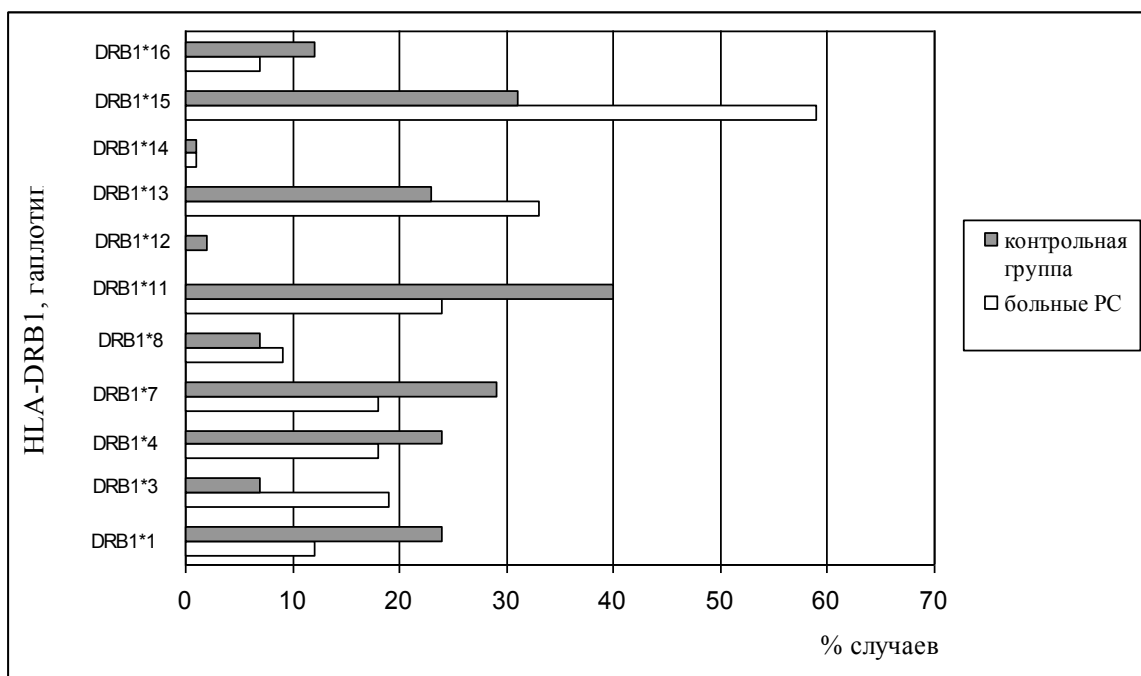


Рисунок 1. Частоты носительства аллелей гена *HLA-DRB1* в контрольной группе и в группе больных рассеянным склерозом

Таблица 5

Относительный риск рассеянного склероза в зависимости от носительства аллелей и генотипа *HLA-DRB1*

	Отношение шансов, среднее значение (доверительный интервал)	Уровень значимости, p
1	2	3
Аллель		
1	0,60 (0,21-1,71)	0,336
3	3,17 (0,97-10,29)	0,045
4	0,96 (0,35-2,66)	0,941
7	0,67 (0,25-1,76)	0,411
11	0,79 (0,31-1,99)	0,611
13	1,90 (0,78-4,65)	0,158
15	2,35 (0,99-5,61)	0,048

Продолжение таблицы 5

1	2	3
Генотип		
13/15	16,29 (3,38-78,61)	0,001
15/15	16,45 (1,91-141,58)	0,012
15/3	6,81 (1,24-37,37)	0,027
3/3	0,51 (0,27-0,93)	0,982
15/Другие *	2,15 (0,96-37,3)	0,062
3/Другие *	3,60 (1,03-12,54)	0,044

Примечание. * - все аллели локуса *HLA-DRB1*, кроме аллелей 3 и 15, встречающиеся в обследованной выборке с частотой менее 20%.

Распределение генотипов специфичности rs1800629 гена *TNF- α* соответствовало равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе и в группе больных РС (p=0,39 и p=0,68 соответственно). Частоты аллеля А в группе контроля (14%) и в группе больных РС (12%) не различались (p=0,55). Не выявлено значимой связи аллеля А гена *TNF- α* (rs1800629) с РС (ОШ 0,84, ДИ 0,47-1,50; p=0,558). Также не найдено ассоциации генотипов *TNF- α* (rs1800629) с предрасположенностью к РС (таблица 6). Данные литературы о наличии связи РС с полиморфизмом исследованной специфичности (-308G>A) гена *TNF- α* в нескольких популяциях весьма противоречивы (Drulovic J. et al., 2003; Forte G.I. et al., 2006; Favorova O.O. et al., 2006; Ristić S. et al., 2007). Эти различия данных могут отражать генетическую гетерогенность РС в разных популяциях.

Выявлена связь РС с сочетанием женского пола и аллеля А локуса rs1800629 гена *TNF- α* (ОШ 5,01, ДИ 1,19-21,14; p=0,028). Это подтверждает мнение российских

исследователей в области генетики РС о большей статистической мощности анализа сочетаний генов по сравнению с анализом отдельных специфичностей при выявлении предрасположенности к РС (Фаворова О.О. и др., 2010).

Как в группе больных РС, так и в группе контроля выявлено распределение генотипов *KIF1B* (rs10492972), генотипов *CD40* (rs6074022) в соответствии с законом Харди-Вайнберга ($p=0,81$ и $p=0,79$; $p=0,81$ и $p=0,77$ соответственно). Установлено, что риск развития РС не зависит от носительства аллеля С гена *KIF1B* (rs10492972) или аллеля С гена *CD40* (rs6074022) (таблица 6).

Таблица 6

Относительный риск рассеянного склероза в зависимости от генотипа *TNF- α* (rs1800629), *CD40* (rs6074022) и *KIF1B* (rs10492972)

Генотипы	Численность носителей генотипов		Отношение шансов, среднее значение (доверительный интервал)	Уровень значимости, р
	Группа больных РС	Группа контроля		
<i>TNF-α</i> (rs1800629)				
G/G	77	75		
G/A	22	22	0,97 (0,49-1,91)	0,941
A/A	1	3	0,28 (0,03-2,76)	0,272
<i>CD40</i> (rs6074022)				
T/T	51	52		
T/C	46	41	0,95 (0,44-2,04)	0,894
C/C	2	7	0,29 (0,02-2,55)	0,283
<i>KIF1B</i> (rs10492972)				
T/T	47	40		
T/C	44	48	0,93 (0,41-2,10)	0,808
C/C	9	12	0,79 (0,32-1,54)	0,785

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что генетическими факторами риска РС в Алтайском крае является носительство аллеля 3 (гетерозиготное состояние) и 15 (гомо- и гетерозиготное состояние) гена *DRB1*, а также сочетание женского пола и аллеля А гена *TNF- α* (rs1800629).

4. Исследование факторов, влияющих на течение рассеянного склероза

4.1. Исследование взаимосвязи клинико-анамнестических данных и особенностей течения рассеянного склероза

Была проанализирована связь СП с возрастом, клиническими проявлениями дебюта РС, длительностью первой ремиссии. Выявлена положительная корреляция СП с возрастом дебюта и отрицательная корреляция СП с длительностью первой ремиссии (таблица 7). Ранее такие взаимосвязи отмечены другими исследователями (Малкова Н.А., Иерусалимский А.П., 2006; Hutchinson M., 2009; Mostert J.P. et al., 2010). Наличие в дебюте оптического неврита отрицательно коррелировало со СП, тогда как двигательные нарушения были ассоциированы с высокой СП.

Таблица 7

Взаимосвязь между скоростью прогрессирования рассеянного склероза и анамнезом по этому заболеванию (n= 100)

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	Уровень значимости, р
Возраст дебюта	0,457	<0,001
Длительность первой ремиссии	- 0,379	0,003
Оптический неврит в дебюте	- 0,430	0,002
Пирамидные нарушения в дебюте	0,395	0,005
Мозжечковые нарушения в дебюте	0,373	0,011

Значимыми неблагоприятными прогностическими факторами в отношении темпов инвалидизации являются возраст дебюта более 27 лет, длительность первой ремиссии менее двух лет, проявления дебюта пирамидными и мозжечковыми нарушениями (таблица 8).

По данным краевого регистра 149 больных РС (14,9% от общего числа больных) перенесли черепно-мозговую травму (ЧМТ) до дебюта РС. Для оценки ассоциации ЧМТ со СП РС был проведен сравнительный анализ двух групп больных ремиттирующим РС с длительностью заболевания не менее 5 лет и инвалидизацией не более 6,5 баллов по шкале EDSS: группы больных РС с ЧМТ в анамнезе (51 пациент) и сопоставимой по половому составу и возрасту группы больных РС без ЧМТ в анамнезе (51 пациент) (таблица 9).

Таблица 8

**Относительный риск высокой скорости прогрессирования
рассеянного склероза в зависимости от анамнестических особенностей**

Показатель	Отношение шансов, среднее значение (доверительный интервал)	Уровень значимости, р
Возраст дебюта более 27 лет*	2,51 (1,21-4,27)	0,002
Длительность первой ремиссии менее 24 мес.*	3,76 (1,69-7,48)	< 0,001
Пирамидные нарушения в дебюте	2,35 (1,12-4,63)	0,008
Мозжечковые нарушения в дебюте	2,08 (0,93-4,21)	0,011

Примечание: * – в качестве порогового значения использована медиана.

Случаи ЧМТ у пациентов проанализированной группы документированы за 3-11 лет ($6,4 \pm 1,3$ лет) до появления первых симптомов РС. Преобладающим видом ЧМТ было сотрясение головного мозга (50 пациентов, 98%). Большинство больных получили ЧМТ в возрасте после 15 лет (37 пациентов, 72,5%). В отдаленном периоде ЧМТ не отмечалось различий между группами по симптомам, которые могут рассматриваться как клинические проявления последствий ЧМТ. Цефалгия и астенический синдром документированы у 9 и 18 больных РС с ЧМТ в анамнезе (17,6% и 35,3% соответственно) и у 7 и 19 участников исследования контрольной группы (13,7% и 37,3% соответственно). У одной пациентки с ушибом головного мозга сохранялся центральный гемипарез 1 степени.

Таблица 9

**Скорость прогрессирования рассеянного склероза в зависимости
от наличия черепно-мозговой травмы в анамнезе**

Группы	Пол		Возраст, годы (M ± SD)	EDSS, балл	Скорость прогрессирования РС, балл/год
	муж.	жен.			
Больные РС с ЧМТ в анамнезе n=51	19	32	38,5±11,0	4,1±1,9	0,61±0,17
Больные РС без ЧМТ n=51	19	32	37,7±10,7 p=0,531	2,1±1,3 p=0,069	0,28±0,11 p=0,009

Примечание: p – значимость различий между группами.

Выявлена положительная связь между наличием в анамнезе ЧМТ и СП РС ($r_s=0,432$, $p=0,005$). Среднее значение СП РС у больных с ЧМТ в анамнезе в 2,2 раза больше, чем в контрольной группе больных РС, не имевших ЧМТ (таблица 9).

Установлено, что при наличии ЧМТ в анамнезе риск высокой СП РС повышен (ОШ 2,36, ДИ 1,63÷3,12; $p=0,009$). Не выявлено связи СП РС с возрастом получения ЧМТ, а также с длительностью периода от момента ЧМТ до дебюта РС.

Таким образом, результаты исследования указывают на то, что ЧМТ не увеличивает риск развития РС, однако ухудшает течение этого заболевания – повышает вероятность быстрого прогрессирования неврологического дефицита. Следует отметить, что такого рода взаимосвязь ЧМТ и РС описана в работах Ч. Позера (Poser С.М., 2000). Можно полагать, что ЧМТ, даже легкая (сотрясение головного мозга), вследствие транзиторного повреждения ГЭБ активирует иммунную систему в отношении антигенов вещества мозга и, следовательно, предрасполагает к более агрессивному течению аутоиммунного процесса в нервной ткани при развитии РС. Это согласуется с данными о поступлении в кровь специфических белков нервной ткани - белка S100 и других - при минимальных повреждениях вещества головного мозга не выявляемых нейровизуализационными исследованиями (Ingebrigtsen T. et al., 1999; Romner B. et al., 2000; Rothoerl R.D. et al., 2000).

4.2. Исследование ассоциации пола, полиморфных последовательностей генов *HLA-DRB1*, *TNF- α* (rs1800629), *KIF1B* (rs10492972), *CD40* (rs6074022) с частотой обострений и скоростью прогрессирования рассеянного склероза

Анализ гендерных особенностей темпов инвалидизации больных РС показал, что СП у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин ($0,76\pm 0,24$ и $0,38\pm 0,06$ баллов в год, соответственно, $p=0,009$). Мужской пол положительно коррелировал со СП ($r_s=0,41$, $p=0,004$) и ассоциирован с повышенным риском высокой СП РС (ОШ=2,13, ДИ 1,94÷2,35; $p=0,015$).

Отметим, что у мужчин по сравнению с женщинами выявлены такие особенности течения РС, как более короткий период первой ремиссии ($24,2\pm 18,3$ и $38,7\pm 29,0$ месяцев соответственно, $p=0,041$), большая частота многоочагового дебюта (45,8% и 27,6% соответственно, $p=0,013$), более редкое проявление дебюта

оптическим невритом (20,8% и 53,9% соответственно, $p < 0,001$) и, напротив, большая распространенность глазодвигательных нарушений (16,4% и 7,9% соответственно, $p = 0,03$). Это согласуется с данными других исследователей о гендерных различиях течения РС (Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2004; Малкова Н.А., Иерусалимский А.П., 2006; Магжанов Р.В., Бахтиярова К.З., 2010; Czlonkowska A., Ciesielska A., 2005) и указывает на формирование зависимых от пола особенностей течения этого заболевания уже на ранних этапах его развития.

Была исследована связь высокой СП с генами, ассоциированными в разных популяциях с риском РС (Судомоина М.А., Фаворова О.О., 2000; Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2004; Walt A. et al., 2011). Доказано, что кодируемые этими генами белки вовлечены в патогенез РС. Так известно, что антигены HLA, включая HLA-DRB1, опосредуют взаимодействие аутоагрессивных Т-лимфоцитов с клеточными структурами мозга (Banwell B. et al., 2011). TNF- α и CD40 – рецептор белков семейства TNF, участвуют в процессе дегенерации аксонов, которая лежит в основе прогрессирования РС (Duran I. et al., 1999; Selmaj K. et al., 1997). С другой стороны, белок KIF1b - членом семейства кинезинов, необходим для роста аксонов и их миелинизации (Kurtzke J.F., 1983; Benveniste E.N. et al., 2004).

По результатам генотипирования установлено, что распределение частот генотипов *DRB1*, *TNF- α* (rs1800629), *CD40* (rs6074022), *KIF1B* (rs10492972) соответствовало формуле Харди-Вайнберга ($p = 0,81$, $p = 0,77$, $p = 0,86$ и $p = 0,90$ соответственно).

Как показал анализ с высокой СП не ассоциирован ни один из генотипов, так же как аллелей локуса *HLA-DRB1*. Сочетание мужского или женского пола с генотипами или аллелями риска развития РС в Алтайском крае также не ассоциировалось с быстрым прогрессированием РС (таблица 10).

По результатам логистического регрессионного анализа с поправкой на пол с высокой СП не ассоциирован ни один из генотипов *TNF- α* (rs1800629), *CD40* (rs6074022), *KIF1B* (rs10492972) (таблица 11), так же как сочетание аллелей риска (наиболее редких аллелей) с мужским или женским полом (таблица 12).

Установлено, что ни одна из аллелей риска исследованных генов не ассоциирована с частотой обострений РС (таблица 13).

Таблица 10

Относительный риск высокой скорости прогрессирования рассеянного склероза в зависимости от носительства аллелей и генотипа *HLA-DRB1*

Аллель или генотип	Отношение шансов, среднее значение (доверительный интервал)	Уровень значимости, р	Отношение шансов, среднее значение (доверительный интервал)	Уровень значимости, р
<i>DRB1</i> *15	1,10 (0,41-1,78)	0,68	1,17 (0,56-2,42)	0,47
<i>DRB1</i> *3	1,29 (0,59-2,82)	0,53	0,77 (0,35-1,70)	0,71
<i>DRB1</i> *15+13	1,58 (0,51-4,93)	0,43	0,63 (0,20-1,98)	0,83

Таблица 11

Относительный риск высокой скорости прогрессирования рассеянного склероза в зависимости от генотипов *TNF-α* (rs1800629), *CD40* (rs6074022), *KIF1B* (rs10492972)

Полиморфный локус гена/ Скорость прогрессирования РС	Частоты генотипов, %			Отношение шансов, среднее значение (доверительный интервал)	Уровень значимости, р
	G/G	G/A	A/A		
<i>TNF-α</i> (rs1800629)	G/G	G/A	A/A		
Низкая СП	27	9	0	0,88 (0,39-1,96)	0,75
Умеренная СП	29	6	0	0,58 (0,23-1,46)	0,66
Высокая СП	21	7	1	1,74 (0,69-4,39)	0,34
<i>KIF1B</i> (rs10492972)	T/T	T/C	C/C		
Низкая СП	17	15	4	0,83 (0,47-1,48)	0,74
Умеренная СП	14	19	2	0,87 (0,49-1,55)	0,73
Высокая СП	16	10	3	0,68 (0,36-1,29)	0,69
<i>CD40</i> (rs6074022)	T/T	T/C	C/C		
Низкая СП	22	13	1	0,69 (0,36-1,33)	0,69
Умеренная СП	16	18	10	0,95 (0,52-1,74)	0,58
Высокая СП	14	15	0	0,92 (0,47-1,79)	0,56

**Относительный риск высокой скорости прогрессирования
рассеянного склероза в зависимости от сочетания пола и аллелей риска
РС генов *TNF-α* (rs1800629), *CD40* (rs6074022), *KIF1B* (rs10492972)**

Аллель риска РС полиморфного локуса гена и пол	Отношение шансов, среднее значение (доверительный интервал)	Уровень значимости, р
<i>TNF-α</i> (rs1800629) (аллель А) и мужской пол	1,15 (0,45-2,90)	0,61
<i>TNF-α</i> (rs1800629) (аллель А) и женский пол	0,85 (0,34-2,12)	0,73
<i>KIF1B</i> (rs10492972) (аллель С) и мужской пол	0,61 (0,29-1,31)	0,82
<i>KIF1B</i> (rs10492972) (аллель С) и женский пол	1,63 (0,76-3,50)	0,29
<i>CD40</i> (rs6074022) (аллель С) и мужской пол	0,64 (0,28-1,46)	0,83
<i>CD40</i> (rs6074022) (аллель С) и женский пол	1,57 (0,69-3,58)	0,42

Таблица 13

**Взаимосвязь аллелей риска РС генов *TNF-α* (rs1800629), *CD40* (rs6074022),
KIF1B (rs10492972) с частотой обострений рассеянного склероза**

Аллель риска РС полиморфного локуса гена	Коэффициент корреляции Спирмена	Уровень значимости, р
<i>TNF-α</i> (rs1800629) (аллель А)	- 0,130	0,50
<i>KIF1B</i> (rs10492972) (аллель С)	- 0,106	0,43
<i>CD40</i> (rs6074022) (аллель С)	0,076	0,56
<i>HLA-DRB1</i> (аллель 15)	0,097	0,74
<i>HLA-DRB1</i> (аллель 3)	0,107	0,71

Таким образом, исследованные полиморфные специфичности генов, предрасполагающие к развитию РС в различных популяциях (Фаворова О.О., Кулакова О.Г., Бойко А.Н., 2010; Benveniste E.N., Nguyen V.T., Wesemann D.R., 2004; Drulovic J. et al., 2003) и экспрессирующие белки, вовлеченные в аксональную дегенерацию, не ассоциируются с высокой СП РС, так же как с частотой обострений. Относительным фактором риска высокой СП РС в Алтайском крае является мужской пол независимо от сочетания с генотипом *TNF-α* (rs1800629), *CD40* (rs6074022), *KIF1B* (rs10492972), *HLA-DRB*.

4.3. Исследование взаимосвязи патобиохимических показателей ликвора с частотой обострений и скоростью прогрессирования рассеянного склероза

С целью выявления наиболее информативных лабораторных индикаторов выраженности патогенетических процессов при РС было исследовано содержание в ликворе комплекса функционально различных белков (белков, связанных с воспалением, демиелинизацией, глиозом, повреждением ГЭБ) как в период ремиссии, так и при обострении заболевания. Результаты исследования представлены в таблице 14.

Установлено, что плеоцитоз был слабо выражен в период обострения и не являлся в период ремиссии РС. Содержание лимфоцитов в лейкограмме ликвора в период обострения варьировало от 58% до 100%. Концентрация белка была невысокой и не изменялась при обострении заболевания, Эти изменения в показателях общего клинического анализа ликвора характерны для РС (Миронова И.И., Романова Л.А., 2005).

Таблица 14

Патогенетические паттерны ликвора у больных рассеянным склерозом в период обострения и ремиссии (M±SD)

Показатель	Обострение n=60	Ремиссия n=58	Значимость различий, p
Плеоцитоз, млн клеток/л <i>Норма: 0-5 млн клеток/л</i>	11,3 ± 1,8	1,8 ± 0,2	0,012
Белок, мг/л <i>Норма: менее 450 мг/л</i>	356 ± 187	352 ± 131	0,739
Показатели демиелинизации и глиоза			
Основной белок миелина, нг/мл	4,8 ± 1,9	1,2 ± 0,4	0,029
Белок S100, нг/л	82,1 ± 27,0	46,2 ± 20,4	0,123
Показатели повреждения и проницаемости ГЭБ			
sPECAM-1, нг/мл	4,8 ± 0,9	1,1 ± 0,3	0,024
sVCAM-1, нг/мл	29,5 ± 8,1	7,9 ± 4,6	0,035
sCD141 (тромбомулин), нг/мл	0,24 ± 0,14	0,21 ± 0,11	0,485
sVE-кадгерин, нг/мл	3,2 ± 1,9	2,9 ± 1,8	0,403
Фактор Виллебранда, Ед/мл	1,8 ± 0,6	2,1 ± 1,0	0,423
ММР-2, нг/мл	48,3 ± 9,4	20,5 ± 8,8	0,046
Соотношение альбумин ликвора/альбумин плазмы	0,010 ± 0,001	0,004 ± 0,001	0,012

крови <i>Норма: менее 0,007</i>			
<i>Показатели воспаления и активации аутоиммунных процессов</i>			
IL-1 β , пг/мл	11,9 \pm 5,3	9,6 \pm 3,7	0,094
TNF- α , пг/мл	21,8 \pm 5,2	4,2 \pm 3,1	0,031
«Высокочувствительный» С-реактивный белок, нг/л	18,2 \pm 14,3	12,6 \pm 10,8	0,099

В период обострения РС обнаружены признаки усиления повреждения эндотелия ГЭБ по сравнению с периодом ремиссии. При обострении относительно периода ремиссии в ликворе был повышен уровень молекул адгезии sPECAM-1 и sVCAM-1 (в 4,4 и 3,7 раза соответственно). Это согласуется с данными о выявлении в ликворе больных РС отсутствующих в норме мембранных компонентов поврежденного эндотелия (De Vries H.E., Kuiper J., 1997; Kalinowska A., Losy J., 2006).

Изменение концентрации sPECAM-1 и sVCAM-1, скорее всего, связано с усилением повреждения эндотелиоцитов ГЭБ в период обострения заболевания и подтверждает сложившееся мнение о роли этих адгезивных молекул в опосредовании проникновения лейкоцитов в ЦНС при РС (Noseworthy J.H., 2000; Hemmer B., Archelos J.J., 2002; Frohman E.M., 2006).

Отсутствие при эксацербации РС модуляций уровня других специфичных для эндотелия адгезивных молекул – sCD141 (тромбомулин), фактора Виллебранда и sVE-кадгерина может быть связано с их меньшей экспрессией на эндотелиоцитах при РС по сравнению с sPECAM-1 и sVCAM-1. Это логично объясняется с учетом функций этих молекул в нарушениях, не характерных для патологических процессов в ЦНС при РС. Тромбомулин (рецептор тромбина) и фактор Виллебранда (лиганд для рецепторов тромбоцитов) участвуют в активации свертывания крови, тогда как sVE-кадгерин опосредует формирование гомофильных межклеточных контактов эндотелиоцитов, в основном, при ангиогенезе (Kohriyama T., 1997; Lehtima T., 2000).

При обострении в ликворе возрастал уровень MMP-2 – сериновой протеазы, участвующей в деградации коллагенов и других матриксных белков соединительной ткани, включая белки базальных мембран. Вероятно, следствием повреждения основных элементов ГЭБ – эндотелия и соединительной ткани было увеличение его проницаемости. О последнем свидетельствовало повышение соотношения альбумин ликвора/альбумин

плазмы крови в период обострения РС до патологических значений, соответствующих слабой дисфункции ГЭБ (до 0,01) (Миронова И.И., Романова Л.А., 2005).

При обострении был повышен в 5,2 раза ликворный уровень TNF- α по сравнению с периодом ремиссии, отмечалась тенденция к увеличению концентрации IL-1 β , что соответствует представлениям об активации воспалительной компоненты патологического процесса в ЦНС при обострении РС. Возможно, из-за широкого межличудивидуального варьирования не выявлено значимого изменения уровня С-реактивного белка.

При обострении заболевания в ликворе относительно периода ремиссии был повышен уровень основного белка миелина. При этом отмечалась лишь тенденция к возрастанию уровня внутриклеточного глиального компонента – белка S100. Это может указывать на более выраженное повреждение миелиновых структур по сравнению с глиозом при РС.

В период обострения была выявлена положительная корреляция между концентрацией TNF- α и концентрацией sVCAM-1 ($r_s=0,342$, $p=0,039$), а также между концентрацией основного белка миелина и содержанием в ликворе лимфоцитов ($r_s=0,310$, $p=0,041$). Это согласуется с представлениями о патогенетических связях активации/повреждения эндотелия ГЭБ с лимфоцитарной инфильтрацией, а также активностью воспаления и демиелинизации в ЦНС при РС (Гусев Е.И., Завалишин И.А., 2004).

Таким образом, обострение РС характеризуется слабовыраженным плеоцитозом с лимфоцитозом от 58 до 100%, повышением в ликворе концентрации основного белка миелина, TNF- α и MMP-2, растворимых форм эндотелиальных адгезивных молекул sPCAM-1 и sVCAM-1, увеличением соотношения альбумин ликвора/альбумин плазмы крови.

Был проведен анализ взаимосвязи исследованных компонентов ликвора с клиническими особенностями течения РС. Связь ликворного паттерна с частотой обострения оценивали по результатам трехлетнего проспективного исследования, связь с высокой СП – проспективно и ретроспективно.

Выявлена положительная корреляция количества обострений за три года с уровнем TNF- α ($r_s=0,583$, $p=0,041$), а также с концентрацией MMP-2 ($r_s=0,841$, $p=0,033$). Риск обострения РС в ближайшие три года повышен при концентрации в

ликворе TNF- α выше 22 пг/мл (ОШ=3,05, ДИ 1,91-6,88; p=0,023), при концентрации MMP-2 выше 49 нг/мл (ОШ=2,28, ДИ 1,86-4,55; p=0,029).

Выявлена положительная связь СП с концентрацией в ликворе sVCAM-1 ($r_s=0,351$, p=0,018) и sPECAM-1 ($r_s=0,642$, p<0,001). Содержание основного белка миелина положительно коррелировало со степенью инвалидизации по EDSS ($r_s=0,544$, p=0,037).

Расчет риска высокой СП РС показал, что ликворные уровни sPECAM-1, sVCAM-1 и MMP-2 могут служить прогностическими маркерами быстрого прогрессирования заболевания (таблица 15).

Таблица 15

Относительный риск высокой скорости прогрессирования рассеянного склероза в зависимости от ликворных показателей в период обострения*

Показатель	Медиана	Отношение шансов, среднее значение (доверительный интервал)	Уровень значимости, p
<i>Показатели демиелинизации и глиоза</i>			
Основной белок миелина, нг/мл	4,7	2,12 (1,47-4,35)	0,074
Белок S100, нг/л	80,5	0,56 (0,28-1,23)	0,841
<i>Показатели повреждения и проницаемости ГЭБ</i>			
sPECAM-1, нг/мл	4,6	4,16 (1,22-8,91)	0,018
sVCAM-1, нг/мл	28,6	3,30 (1,04-9,38)	0,021
sCD141 (тромбомулин), нг/мл	0,22	0,63 (0,38-1,31)	0,305
sVE-кадгерин, нг/мл	3,4	0,68 (0,34-1,41)	0,257
Фактор Виллебранда, Ед/мл	1,8	0,64 (0,28-1,46)	0,284
MMP-2, нг/мл	49,0	3,08 (2,33-4,41)	0,023
Соотношение альбумин ликвора/альбумин плазмы крови <i>Норма: менее 0,007</i>	0,010	1,57 (0,69-3,58)	0,301
<i>Показатели воспаления и активации аутоиммунных процессов</i>			
Плеоцитоз, млн клеток/л	10,9	1,17 (0,47-2,91)	0,633
Белок, мг/л	353	0,84 (0,32-2,20)	0,724
IL-1 β , пг/мл	12,2	0,61 (0,29-1,31)	0,215
TNF- α , пг/мл	22,3	1,95 (0,91-2,58)	0,082
«Высокочувствительный» С-реактивный белок, нг/л	17,9	0,85 (0,34-2,12)	0,732

Примечание: * – в качестве порогового уровня использована медиана.

В трехлетнем проспективном наблюдении нарастание неврологического дефицита зарегистрировано у 25 пациентов (10 мужчин, 15 женщин), составивших 41,7% от числа больных, включенных в исследование патобиохимических ликворных показателей. Неврологические нарушения прогрессировали от $2,0 \pm 0,4$ баллов до $3,9 \pm 0,6$ баллов ($p=0,008$) по шкале EDSS. Среднее значение СП РС составило $0,42 \pm 0,19$ балла/год и не изменилось по сравнению с периодом до включения в исследование ($0,50 \pm 0,15$, $p=0,312$).

Выявлена положительная связь СП РС с концентрацией sPECAM-1 ($r_s=0,440$, $p=0,036$), sVCAM-1 ($r_s=0,349$, $p=0,045$) и MMP-2 ($r_s=0,378$, $p=0,041$). Относительный риск высокой СП РС при уровне выше медианы для sPECAM-1 составил 3,49 (ДИ 1,71-8,57, $p=0,034$), для sVCAM-1 – 3,85 (ДИ 1,62-8,16, $p=0,041$), для MMP-2 – 2,95 (ДИ 1,48-6,02, $p=0,048$). У больных с концентрацией sPECAM-1 в ликворе выше медианы ($4,4$ нг/мл, $n=12$), уровень этой адгезивной молекулы положительно коррелировал с числом Gd⁺-накапливающих очагов ($r_s=0,558$, $p=0,041$). Это согласуется с прогностической значимостью ликворных уровней этих белков, выявленной нами в ретроспективном исследовании.

Для оценки клинической информативности (оперативных характеристик) прогностически значимых биомаркеров РС был проведен ROC-анализ (receiver operating characteristic analysis), результаты которого представлены в таблице 16.

Все исследованные биомаркеры имели приемлемую для практического использования чувствительность (от 70% до 79%) и специфичность (от 70% до 95%).

Таблица 16

Клиническая информативность прогностических биомаркеров течения рассеянного склероза по результатам ROC-анализа

Пороговый уровень в ликворе	Чувствительность, %	Специфичность, %	+ ОП	- ОП	Площадь под ROC-кривой
<i>sPECAM-1 при прогнозе высокой скорости прогрессирования</i>					
> 5 нг/мл	73,7 (56,9-86,6)	95,4 (77,1-99,8)	16,2	0,2	0,83 (0,72-0,93)
<i>sVCAM-1 при прогнозе высокой скорости прогрессирования</i>					
> 29 нг/мл	79,1 (57,9-92,9)	70,0 (45,7-88,1)	3,3	0,5	0,79 (0,65-0,93)
<i>MMP-2 при прогнозе высокой скорости прогрессирования</i>					

> 49 нг/мл	69,1 (44,5-86,7)	70,4 (43,8-86,3)	4,1	0,5	0,74 (0,59-0,89)
<i>MMP-2 при прогнозе обострения в течение ближайших трех лет</i>					
> 49 нг/мл	70,0 (45,7-88,1)	75,0 (47,6-92,7)	8,0	0,5	0,77 (0,60-0,93)
<i>TNF-α при прогнозе обострения в течение ближайших трех лет</i>					
> 22 пг/мл	72,2 (46,5-90,3)	77,8 (52,4-93,6)	10,0	0,5	0,80 (0,65-0,96)

Примечание. +ОП и -ОП – соответственно положительное и отрицательное отношение правдоподобия (отношение вероятности положительного или отрицательного результата исследования биомаркера при наличии прогнозируемого события в течении заболевания к вероятности получения такого же результата в отсутствии события); в скобках указан 95% доверительный интервал.

Как следует из величины отношения правдоподобия, наилучшие сочетания чувствительности и специфичности имеет sPESAM-1 как детерминанта быстрого прогрессирования и TNF-α как показатель вероятности обострения в ближайшие три года. Для этих маркеров была наибольшей и величина базового интегрального показателя клинической информативности – площадь под оперативной характеристической кривой (receiver operating characteristic curve) (рисунки 2 и 3).

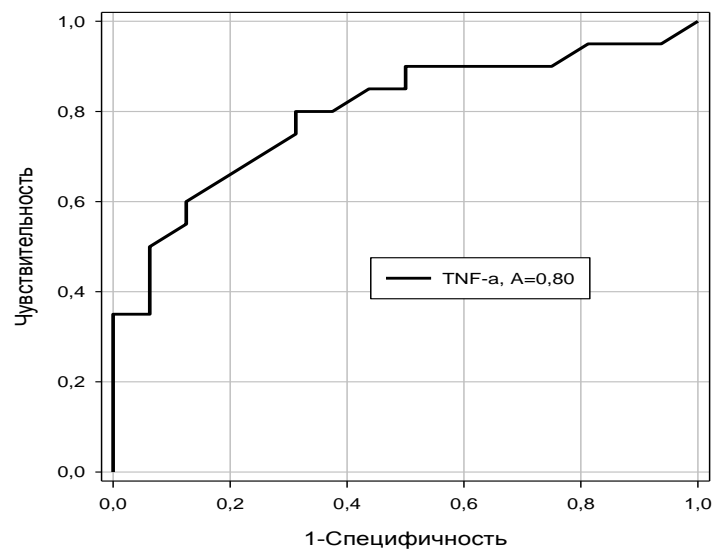


Рисунок 2. Результаты ROC-анализа прогностической значимости концентрации TNF-α в ликворе как биомаркера обострения рассеянного склероза в ближайшие три года

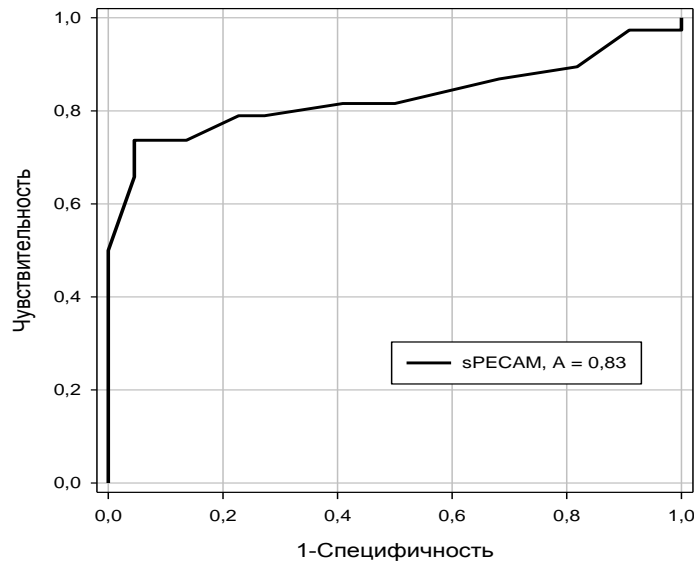


Рисунок 3. Результаты ROC-анализа прогностической значимости концентрации sPECAM-1 в ликворе как биомаркера высокой скорости прогрессирования рассеянного склероза

Таким образом, приемлемые для практики оперативные характеристики в отношении прогноза обострения РС в ближайшие три года имеют концентрация в ликворе TNF- α и MMP-2, в отношении вероятности быстрого прогрессирования заболевания - sPECAM-1, sVCAM-1 и MMP-2

ВЫВОДЫ

1. В Алтайском крае распространенность рассеянного склероза составляет 39,9 случаев на 100 тыс. населения (стандартизованный показатель – 36,9 на 100 тыс.). С 1998 по 2009 год зарегистрирована заболеваемость рассеянным склерозом $1,1 \pm 0,3$ случай на 100 тыс. населения в год. Распространенность заболевания больше на территориях с месторождениями руд, богатых свинцом и молибденом, предприятиями химической и нефтеперерабатывающей отраслей, в городах по сравнению с селами ($46,2 \pm 9,9$ и $25,8 \pm 1,1$ на 100 тыс. населения соответственно), среди женщин, чем среди мужчин (стандартизованные показатели – 48,5 и 28,7 на 100 тыс. соответственно).

2. В Алтайском крае преобладает ремиттирующий тип течения рассеянного склероза (у 74,8% больных) с нарастанием неврологического дефицита по

0,44±0,33 балла в год; характерен дебют заболевания в возрасте 28,8±9,4 лет, проявляющийся моносимптомно у 69,4% больных. Наиболее частыми клиническими проявлениями дебюта рассеянного склероза являются оптический неврит (48,8%), пирамидные (44,5%) и мозжечковые (37,7%) нарушения.

3. Риск развития рассеянного склероза увеличивают психо-эмоциональный стресс в возрасте до 15 лет, проживание в радиусе 5 км от потенциальных источников радиоактивного излучения и химических предприятий.

4. Генетическими факторами риска рассеянного склероза в Алтайском крае являются аллель 3 и аллель 15 гена *DRB1*, сочетание женского пола с аллелем А гена *TNF-α* (rs1800629).

5. Риск быстрого прогрессирования ремиттирующего рассеянного склероза увеличивают мужской пол, короткий период первой ремиссии, поздний возраст дебюта заболевания, двигательные нарушения в период дебюта, перенесенная до дебюта черепно-мозговая травма.

6. С высокой скоростью прогрессирования рассеянного склероза, так же как с частотой обострений этого заболевания, не ассоциирован полиморфизм генов *HLA-DRB1*, *TNF-α* (rs1800629), *CD40* (rs6074022) и *KIF1B* (rs10492972).

7. Риск высокой скорости прогрессирования рассеянного склероза повышен в 4,2 раза при концентрации в ликворе sPECAM-1 выше 5 нг/мл (чувствительность – 74%, специфичность – 95%), в 3,3 раза при уровне sVCAM-1 выше 29 нг/мл (чувствительность – 79%, специфичность – 70%), в 3,1 раза при концентрации MMP-2 выше 49 нг/мл (чувствительность – 69%, специфичность – 70%).

8. Риск обострения рассеянного склероза в ближайшие три года повышен в 3 раза при концентрации в ликворе TNF-α выше 22 пг/мл (чувствительность – 72%, специфичность – 78%), в 2,3 раза при уровне в ликворе MMP-2 выше 49 нг/мл (чувствительность – 70%, специфичность – 75%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лицам, имеющим генетические маркеры риска рассеянного склероза и/или случаи этого заболевания у родственников первой степени родства, рекомендуется избегать длительного проживания в экологически неблагоприятных территориях, в

том числе в радиусе 5 км от предприятий химической и нефтеперерабатывающей отраслей промышленности.

2. При дифференциальной диагностике учитывать, что в группу риска по рассеянному склерозу могут быть отнесены лица с генетической предрасположенностью к этому заболеванию, лица, перенесшие психо-эмоциональный стресс в возрасте до 15 лет, жители городов, а также тех территорий Алтайского края, на которых имеются предприятия химической и нефтеперерабатывающей отраслей промышленности, месторождения руд, богатых свинцом и молибденом.

3. Оценку предрасположенности к рассеянному склерозу у русских, родившихся и проживающих в Алтайском крае, рекомендуется проводить с учетом наличия больных рассеянным склерозом среди родственников первой степени родства и результатов молекулярно-генетического анализа специфичностей *TNF- α* (rs1800629) и *HLA-DRB1*. Генетическими маркерами риска развития этого заболевания являются аллель А гена *TNF- α* . (rs1800629) у женщин и аллели 15 и 3 гена *HLA-DRB1* независимо от пола.

4. При выборе тактики терапии рассеянного склероза необходимо учитывать, что факторами риска быстрого прогрессирования заболевания являются: мужской пол, возраст дебюта более 27 лет, длительность первой ремиссии менее двух лет, проявления дебюта пирамидными и мозжечковыми нарушениями, черепно-мозговая травма до дебюта заболевания, концентрация в ликворе sPECAM-1, sVCAM-1 и MMP-2 выше 5 нг/мл, 29 нг/мл и 49 нг/мл соответственно. Факторами риска обострения рассеянного склероза в течение ближайших трех лет является концентрация в ликворе в период обострения *TNF- α* выше 22 пг/мл и MMP-2 выше 49 нг/мл.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Алексеенко Е.В. Изменение психологического статуса у больных рассеянным склерозом/ Е.В. Алексеенко, О.С. Сысоева, И.В. Смагина, С.А. Федянин// Бюл. сибирской медицины. – 2008. – Т. 7, № 5 (1). – С. 11-12.
2. Ельчанинова С.А. Молекулы адгезии и провоспалительные цитокины в спинномозговой жидкости больных рассеянным склерозом/ С.А. Ельчанинова, И.В. Смагина, В.А. Сидоренко и др.// Бюл. сибирской медицины. – 2009. – Т. 8, № 1 (2). – С. 23-26.
3. Игнатова Ю.Н. Ретробульбарный неврит у больных рассеянным склерозом/ Ю.Н. Игнатова, И.В. Смагина и др. // Бюл. сибирской медицины. – 2009. – Т.8, № 3 (2). – С. 115-117.
4. Смагина И.В. Клинические и лабораторные предикторы высокой скорости прогрессирования рассеянного склероза / И.В. Смагина, С.А. Ельчанинова, А.В. Поповцева и др. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2010. – № 4. – С. 16-18.
5. Ельчанинова С.А. Конвекционные и генетические факторы риска рассеянного склероза в Алтайском крае / С.А. Ельчанинова, С.А. Федянин, И.В. Смагина и др. // Вестн. Алтайской науки. – 2010. – № 1 (8). – С. 5-7.
6. Смагина И.В. Перспективы лабораторной оценки риска обострения и прогрессирования рассеянного склероза / И.В. Смагина, С.А. Ельчанинова, А.В. Поповцева и др. // Бюл. сибирской медицины. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 152-156.
7. Смагина И.В. Эпидемиология рассеянного склероза в Алтайском крае / И.В. Смагина, Ю.Н. Личенко, А.С. Федянин, С.А. Ельчанинова // Невролог. журн. – 2010. – № 1. – С. 24-27.
8. Смагина И.В. Адгезивные молекулы в цереброспинальной жидкости при рассеянном склерозе / И.В. Смагина, С.А. Ельчанинова, М.Н. Лобанов, А.Г. Золовкина // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 10. – С. 53-55.

9. Смагина И.В. Ассоциация полиморфного локуса rs1800629 гена TNF- α с рассеянным склерозом у жителей Алтайского края / И.В. Смагина, Е.А. Кудрявцева А.Г. Золовкина и др. // Вестн. неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2011. - № 12. – С. 40-43.

10. Смагина И.В. Влияние черепно-мозговой травмы на риск развития и скорость прогрессирования рассеянного склероза / И.В. Смагина, А.С. Федянин, С.А. Ельчанинова и др. // Невролог. журн. – 2011. – № 2. – С. 11-14.

11. Смагина И.В. Внешние факторы риска рассеянного склероза в популяции Алтайского края / И.В. Смагина, С.А. Ельчанинова, В.М. Раевских // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 9. – С. 67-70.

12. Смагина И.В. Генетические факторы риска рассеянного склероза в популяции Алтайского края / И.В. Смагина, С.А. Ельчанинова, А.Г. Золовкина и др. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 5. – С. 42-45.

13. Смагина И.В. Распространенность и факторы риска рассеянного склероза в популяции Алтайского края / И.В. Смагина, Ю.Н. Игнатова, С.А. Ельчанинова, А.С. Федянин // Бюл. сибирской медицины. – 2011. – № 2. – С. 39-42.

14. Ельчанинова С.А. Связь распространенности рассеянного склероза с экологическими особенностями территорий Алтайского края / С.А. Ельчанинова, И.В. Смагина, В.М. Раевских, В.М. Алифирова // Известия АлтГУ, 2011. – 3/2(71). – С. 15-19.

15. Смагина И.В. Факторы, ассоциированные с высокой скоростью прогрессирования рассеянного склероза / И.В. Смагина, С.А. Ельчанинова, А.Г. Золовкина, А.О. Гридина // Рассеянный склероз: прил. к «Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова». – 2011. – Т. 111, № 2 (вып. 2). – С. 25-29.

16. Смагина И.В. Клинические проявления дебюта рассеянного склероза в Алтайском крае / И.В. Смагина, А.О. Гридина, Ю.Н. Игнатова и др. // Вестн. неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2011. – № 10. – С. 66-70.

17. Смагина И.В. Результаты трехлетнего проспективного наблюдения за

пациентами с клинически изолированным синдромом / **И.В. Смагина, О.М. Ночевная, Ю.Н. Игнатова** и др. // Вестн. неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2013. – № 1. – С.50-54.

18. Смагина И.В. Связь фактора некроза опухоли альфа с развитием и особенностями течения рассеянного склероза / **С.А. Ельчанинова. И.В. Смагина** и др. // Невролог. журн. – 2012. – № 6. Т 17. – С. 25-27.

19. Соколова Е.А. Первые результаты объединенного общероссийского исследования по клинической генетике рассеянного склероза / **Е.А. Соколова, Н.А. Малкова, Д.С. Коробко, А.С. Рождественский, А.В. Какуля, Е.В. Ханох, Р.А. Делов, Ф.А. Платонов, Т.Е. Попова, Е.Г. Арефьева, Н.Н. Загорская, В.М. Алифирова, М.А. Титова, И.В. Смагина** и др. // Рассеянный склероз: прил. «Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова». – 2013. – Т. 113, № 2 (вып. 2). – С. 23-27.

20. Цигулева О.А. Этапы иммунокорригирующей терапии при рассеянном склерозе / **О.А. Цигулева, Л.М. Тибеккина, И.В. Смагина** и др. // International Journal on Immunorehabilitation. – 1998. – № 8. – С. 451.

21. Цигулева О.А. Характеристика иммунных сдвигов при введении иммуноглобулинов больным рассеянным склерозом / **О.А.Цигулева, И.С. Морозова, И.В. Смагина, И.М. Халина** // International Journal on Immunorehabilitation. – 2003. – Т. 5. – С. 337.

22. Смагина И.В. Оксидативный гомеостаз у больных рассеянным склерозом / **И.В. Смагина, Е.В. Пархоменко, С.А. Ельчанинова** и др. // Актуальные вопросы неврологии : материалы V Межрегионал. науч.-практ. конф. – Новосибирск, Томск, 2008. – С. 73-74.

23. Смагина И.В. Иммунологические показатели крови у больных рассеянным склерозом в период обострения и ремиссии / **И.В. Смагина, Ю.Н. Личенко, В.А. Сидоренко** и др. // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 106.

24. Смагина И.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных рассеянным склерозом в Алтайском крае / **И.В. Смагина, Ю.Н. Личенко, В.А. Сидоренко** и др. // Рассеянный склероз: трудности диагностики и курации : материалы IV Сибирской межрегионал. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2009. – С. 206-209.

25. Ельчанинова С.А. Маркеры повреждения нервной ткани в спинномозговой жидкости больных рассеянным склерозом в период обострения и ремиссии / С.А. Ельчанинова, **И.В. Смагина**, А.В. Поповцева и др. // Лабораторная медицина в свете Концепции развития здравоохранения России до 2020 года : труды науч.-практ. конф. – М., 2009. – С. 400.

26. Смагина И.В. Исследование генетической предрасположенности к рассеянному склерозу в Алтайском крае / **И.В. Смагина**, С.А. Ельчанинова, Ю.Н. Игнатова и др. // Эпидемиологические исследования в области изучения неинфекционных болезней человека и доказательная медицина: материалы конф. – Барнаул, 2010. – С. 143-145.

27. Смагина И.В. Клинические особенности рассеянного склероза в Алтайском крае / С.А. Ельчанинова, **И.В. Смагина**, А.О. Гридина и др. // Роль и место санаторно-курортных и реабилитационных учреждений в системе медицинских кластеров Алтайского края : тезисы науч.-практ. конф., посвящ. 65-летию санатория «Барнаульский». – Барнаул, 2010. – С. 90-93.

28. Ельчанинова, С.А. Лабораторная оценка риска высокой скорости прогрессирования рассеянного склероза / С.А. Ельчанинова, **И.В. Смагина**, А.В. Поповцева, А.Г. Золовкина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 9. – С. 50-51.

29. Смагина И.В. Рассеянный склероз в Алтайском крае. Клинико-эпидемиологические особенности / **И.В. Смагина**, С.А. Ельчанинова, Ю.Н. Игнатова и др. // Эпидемиологические исследования в области изучения неинфекционных болезней человека и доказательная медицина: материалы конф. – Барнаул, 2010. – С. 141-143.

30. Смагина И.В. Рассеянный склероз. Эпидемиология, этиопатогенез, клиника, диагностика, принципы терапии: методическое пособие / **И.В. Смагина**, С.А. Федянин, Е.В. Пархоменко – Барнаул, 2010. – С. 22.

31. Смагина И.В. Случаи позднего дебюта рассеянного склероза в Алтайском крае / **И.В. Смагина**, С.В. Климанова, А.О. Гридина и др. // Актуальные вопросы лечения, реабилитации и профилактики у ветеранов войн : материалы 2-й регионал. науч.-практ. конф., посвящ. 65-летию Краевого госпиталя для ветеранов войн». – 2010. – С. 163-164.

32. Смагина И.В. Биохимические индикаторы нейроиммунологических процессов при рассеянном склерозе: материалы науч.-практ. конф. неврологов «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» / **И.В. Смагина**, С.А. Ельчанинова, А.Г. Золовкина, В.М. Алифирова // Нейроиммунология. – 2011. – Т. IX, №3-4. – С. 140-141.

33. Смагина И.В. Болевые синдромы в дебюте рассеянного склероза : материалы XVII Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Болевые синдромы в медицинской практике» / **И.В. Смагина**, С.В. Климанова, А.О. Гридина и др. // Российский журнал боли. – 2011. – № 2 (31). – С. 54-55.

34. Кудрявцева Е.А. Генетика рассеянного склероза / Е.А. Кудрявцева, А.С. Рожественский, **И.В. Смагина** и др. // «30 лет с рассеянным склерозом» : материалы V Сибирской межрегионал. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2011. – С. 32-34.

35. Ельчанинова С.А. Лабораторные маркеры течения рассеянного склероза / С.А. Ельчанинова, **И.В. Смагина**, А.Г. Золовкина // Материалы Юбилейной науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки. – Барнаул, 2011. – С. 147-151.

36. Смагина И.В. Неблагоприятные факторы, влияющие на течение рассеянного склероза / **И.В. Смагина**, С.А. Ельчанинова, А.С. Федянин // «30 лет с рассеянным склерозом»: материалы V Сибирской межрегионал. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2011. – С. 85-89.

37. Смагина И.В. Опыт применения препарата митоксантрон в лечении больных рассеянным склерозом в Алтайском крае / **И.В. Смагина**, С.В. Климанова, А.С. Федянин. – Новосибирск, // Материалы 11 межрегиональной научн. – практ. конф. «Актуальные вопросы неврологии». – Новосибирск. – 2011. – С. 163-164.

38. Polymorphic locus rs10492972 of the KIF1B gene association with multiple sclerosis in Russia: Case control study / Е.А. Kudryavtseva, А.С. Rozhdestvenskii, А.В. Kakulya, Е.В. Khanokh, R.A. Delov, N.A. Malkova, D.S. Korobko, F.A. Platonov, Е.Г. Aref'eva, N.N. Zagorskaya, V.M. Aliferova, M.A. Titova, S.A. Babenko, **I.V. Smagina**, S.A. El'chaninova, А.Г. Zolovkina, G.I. Lifshits, V.P. Puzyrev, M.L. Filipenko // Mol. Genet. Metab. – 2011 – Vol. 104, №. 3. – P. 390-394.

39. Смагина И.В. Ассоциация пола, полиморфных локусов генов *HLA-DRB1*, *TNF- α* (rs1800629), *KIF1B* (rs 10492972), *CD40* (rs 6074022) с течением рассеянного

склероза / **И.В. Смагина**, А.В. Поповцева, А.О. Гридина, С.А. Ельчанинова // Актуальные вопросы неврологии : материалы 12-й Межрегионал. науч.-практ. конф. – Новосибирск, Томск, 2012. – С. 132-133.

40. Ельчанинова С.А. Ассоциация фактора некроза опухоли альфа с развитием и особенностями течения рассеянного склероза / С.А. Ельчанинова, **И.В. Смагина**, А.В. Поповцева // материалы науч.-практ. конф. с международным участием «ФПК и ППС АГМУ – практическому здравоохранению». Барнаул, 2012. – С. 110-115.

41. Смагина И.В. Взаимосвязь ликворных показателей воспаления и активации аутоиммунных процессов в ЦНС и течения рассеянного склероза / **И.В. Смагина**, А.В. Поповцева, А.О. Гридина, С.А. Ельчанинова // Актуальные вопросы неврологии : материалы 12-й Межрегионал. науч.-практ. конф. – Новосибирск, Томск, 2012. – С. 134-135.

42. Ельчанинова С.А. Взаимосвязь лабораторных маркеров повреждения гематоэнцефалического барьера с частотой обострений у больных рассеянным склерозом / С.А. Ельчанинова, **И.В. Смагина** // Материалы X Всеросс. съезда неврологов с международным участием. – Нижний Новгород, 2012. – С. 215-216.

43. Смагина И.В. Индукционная терапия митоксантроном в лечении больных рассеянным склерозом / **И.В. Смагина**, С.А. Ельчанинова, С.В. Климанова, О.М. Ночевная, А.С. Федянин // Материалы X Всеросс. съезда неврологов с международным участием. – Нижний Новгород, 2012. – С. 246.

44. Смагина И.В. Рассеянный склероз. Этиопатогенез. Современные аспекты. Диагностики и терапии: методическое пособие / **И.В. Смагина**, С.А. Ельчанинова. – Барнаул, 2012. – 31 с.

45. Смагина И.В. Факторы риска развития и быстрого прогрессирования рассеянного склероза: монография / **И.В. Смагина**, С.А. Ельчанинова, В.М. Алифирова. – Барнаул, 2012. – 118 с.

46. Смагина И.В. Взаимосвязь ликворных показателей повреждения гематоэнцефалического барьера с прогрессированием рассеянного склероза / **И.В. Смагина**, С.А. Ельчанинова, О.М. Ночевная, Ю.Н. Игнатова // Актуальные вопросы неврологии : материалы 13-й Межрегионал. науч.-практ. конф. – Новосибирск, Томск, 2012. – С. 124.

47. Kudryavtseva E.A. Association of CD40 polymorphisms with the multiple sclerosis in population of Russian Federation / E.A. Kudryavtseva, A.S. Rozhdestvenskii, A.V. Kakulya, E.V. Khanokh, N.A. Malkova, D.S. Korobko, F.A. Platonov, E.G. Aref'eva, N.N. Zagorskaya, V.M. Aliferova, M.A. Titova, V.P. Puzyrev, **I.V. Smagina**, S.A. El'chaninova, A.G. Zolovkina, E.Y. Tsareva, O.O. Favorova, A.N. Boiko, M.L. Filipenko // 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple sclerosis. – France, 2012 // Multiple sclerosis J. –2012. – Vol. 18, №. 4. – P. 130.

48.Smagina I.V. Genetic Risk Factors for Multiple Sclerosis in the Population of the Altai District / **I.V. Smagina**, S.A. Elchaninova, F.G. Zolovkina, Yu.N. Ignatova, E.A. Kudryavtseva // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2012. – Vol. 42, №. 8. – P. 876-879.

49.Смагина И.В. Поражение зрительного нерва у больных на специализированном приеме по демиелинизирующим заболеваниям / Ю.Н Игнатова., **И.В. Смагина**, С.А. Ельчанинова, А.С. Федянин // «Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы»: материалы VI Сибирской межрегионал. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2013. – С. 65-69.

50.Смагина И.В. Иммунобиохимические биомаркеры в прогнозировании течения рассеянного склероза : материалы науч.-практ. конф. неврологов «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» / **И.В. Смагина**, С.А. Ельчанинова и др. // Нейроиммунология. – 2013. – Т. XI, № 1-2. – С. 123-124.

51.Sokolova E.A. Association of SNPs of CD40 Gene with Multiple Sclerosis in Russians / E.A. Sokolova, N.A. Malkova, D.S. Korobko, A.S. Rozhdestvenskii, A.V. Kakulya, E.V. Khanokh, N.A., R.A. Delov, F.A. Platonov, T.Y. Popova, E.G. Aref'eva, N.N. Zagorskaya, V.M. Aliferova, M.A. Titova, **I.V. Smagina** et al. // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 4. – doi:10.1371.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ДИ	– 95% доверительный интервал
ОШ	– отношение шансов
ПИТРС	– препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
РС	– рассеянный склероз
СП	– скорость прогрессирования
ЦНС	– центральная нервная система
EDSS	– расширенная шкала инвалидизации (Expanded Disability Status Scale)
IL-1 β	– интерлейкин - 1 бета (interleukin-1beta)
HLA	– антигены лейкоцитов человека (Human Leukocyte Antigen)
KIF	– белки семейства кинезинов
MMP-2	– матриксная металлопротеиназа 2-го типа (matrix metalloproteinase-2)
PECAM-1	– тромбоцитарно-эндотелиальная молекула адгезии 1 типа (platelet endothelial cell adhesion molecule – 1)
TNF- α	– фактор некроза опухолей альфа (tumor necrosis factor α)
VCAM-1	– молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (vascular cell adhesion molecule – 1)

На правах рукописи

СМАГИНА ИННА ВАДИМОВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО
СКЛЕРОЗА НА ОСНОВЕ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ,
ГЕНЕТИЧЕСКИХ И НЕЙРОБИОХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК**

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2013

Подписано в печать
Формат 60x90/16. Бумага офсетная.
Печать ризографическая.
Гарнитура Таймс Нью Роман.
Тираж 100 экз. Объем 2,0 п. л. Заказ №

Алтайский государственный медицинский университет
г. Барнаул, пр. Ленина, 40

