

**НЕГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МЕДИЦИНСКИЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ»**

На правах рукописи

СЫЧЕВА ТАТЬЯНА ВАСИЛЬЕВНА

**ПЕРВАЯ АТАКА ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕГО ПРОЦЕССА
(КЛИНИЧЕСКИ ИЗОЛИРОВАННЫЙ СИНДРОМ)
В ПОПУЛЯЦИИ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

14.01.11 – НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
Тринитатский Ю.В.**

Москва-2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Рассеянный склероз – определение, классификация.....	12
1.2. Первая атака демиелинизирующего процесса - клинически изолированный синдром, определение, классификация.....	19
1.2.1. Первая атака демиелинизирующего процесса - клинически изолированный синдром.....	19
1.2.2. История формирования термина «клинически изолированный синдром».....	23
1.2.3. Целесообразность выделения КИС в рамках течения РС.....	26
1.2.4. Прогноз течения КИС.....	28
1.3. Радиологически изолированный синдром.....	34
1.3.1. Определение РИС.....	34
1.3.2 Частота РИС.....	35
1.3.3 Прогноз РИС.....	37
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Материалы исследования.....	41
2.2. Методы исследования.....	42
2.2.1. Клинический метод.....	42
2.2.2. Инструментальные методы.....	43
2.2.2.1. Магнитно-резонансная томография.....	44
2.2.2.2. Офтальмологическое обследование.....	46
2.2.2.2.1. Офтальмоскопия.....	46
2.2.2.2.2. Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП).....	47
2.2.2.2.3. Оптическая когерентная томография.....	48
2.2.3. Статистическая обработка данных.....	49

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВОЙ АТАКОЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕГО ПРОЦЕССА.....	53
3.1. Клиническая картина КИС.....	53
3.2. Особенности клинической картины пациентов с трансформацией клинически изолированного синдрома в достоверный рассеянный склероз.....	59
3.3 Корреляция МРТ-картины и клинических данных у пациентов с КИС.....	62
3.4 Данные офтальмоскопии, зрительных вызванных потенциалов, оптической когерентной томографии у пациентов с КИС.....	66
3.5 Временные характеристики трансформации клинически изолированного синдрома в достоверный рассеянный склероз.....	75
Глава 4. ПОСТРОЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРЕХОДА КИС В КДРС МЕТОДОМ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ.....	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	105
ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	134

Список сокращений

ЗВП – зрительные вызванные потенциалы

ЗН – зрительный нерв

КДРС – клинически достоверный рассеянный склероз

КЖ – качество жизни

КИС – клинически изолированный синдром

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПИТРС – препараты изменяющие течение рассеянного склероза

РИС – радиологически изолированный синдром

РС – рассеянный склероз

ЦНС – центральная нервная система

ЧАЗН – частичная атрофия зрительного нерва

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы: Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы - одна из наиболее значимых социальных и экономических проблем современной неврологии и среди них рассеянный склероз (РС) занимает особое место как наиболее распространенное (54, 59, 62).

Рассеянный склероз (РС) в настоящее время рассматривается как дизимунно-нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое поражает в основном молодых, трудоспособных лиц и с большой вероятностью угрожает им на том или ином этапе страдания развитием инвалидизации, утратой способности к самообслуживанию (59, 62).

Заболевание становится тяжелой ношей как для самих пациентов, так и для их родных, близких, ухаживающих, медицинских работников, а также государства в целом, всвязи с высоким уровнем связанных с этим страданием медицинских и немедицинских расходов.

Внедрение современных методов патогенетической терапии РС, известного сейчас как лечение, изменяющее течение РС (ПИТРС или Disease Modifying Therapy) позволяет во многих случаях предупредить возникновение обострений болезни, сделать их менее выраженными, замедляет нарастание инвалидизации и в значительной мере улучшает качество жизни пациентов (62), хотя, к сожалению, не позволяет полностью излечить больного.

В условиях широкого внедрения ПИТРС (так в Ростовской области их получает более 700 человек) особое внимание уделяется ранней диагностике РС, что связано прежде всего с тем, что иммуномодулирующая терапия оказывается наиболее эффективной на самых ранних этапах заболевания: после первой атаки РС ее эффективность составляет 40-60%, после второй – 30%, а при вторично-прогрессирующем РС – лишь 5-10% (62). В ряде исследований показано, что назначение иммуномодулирующей терапии после первого клинического эпизода демиелинизации отодвигает развитие клинически достоверного РС (КДРС) (44, 62).

С другой стороны, постановка диагноза КДРС достаточно сложна, особенно на ранних стадиях заболевания, что подтверждается данными разных исследований, свидетельствующих о том, что до 10% больных с диагнозом достоверный РС при аутопсии не имеют морфологических признаков РС. Кроме того, точный диагноз КДРС обычно устанавливается в среднем через 2-3 года после появления первых симптомов страдания, а около половины больных к моменту диагностики заболевания больны по крайней мере 5 лет, 9-20% больных диагноз РС ставится ошибочно, а в 4-5% случаев у больных РС диагностируется другое заболевание (22, 23, 61, 62, 141). У части больных, даже при исключении другой патологии, достоверный РС не развивается, а у 5-10% пациентов, особенно в случае дебюта страдания с оптического неврита, заболевание имеет доброкачественное течение с низким риском последующих обострений или развития инвалидности в течение 10 и более лет (44, 133). Необходимо также учитывать относительно высокую стоимость терапии ПИТРС, продолжительность лечения десятилетиями с регулярным введением препаратов.

Таким образом, в мировой клинической практике использование ПИТРС на этапе первого клинического эпизода демиелинизации – клинически изолированного синдрома (КИС) - рассматривается для каждого конкретного пациента отдельно с учетом соотношения риска и пользы, директивных рекомендаций для ведения таких больных, в настоящее время, не существует (44). В России такие пациенты не подлежат терапии препаратами иммуномодулирующего ряда или получают их только в рамках клинических исследований.

В связи с этим, исследование первого клинического эпизода демиелинизации и находок очагов демиелинизации без признаков их клинического проявления является актуальным и необходимым для определения тактики ведения пациентов с первым клиническим эпизодом демиелинизации, выявления наиболее агрессивных форм КИС, наиболее быстро трансформирующихся в КДРС.

Цель исследования – улучшить диагностику первого эпизода демиелинизирующего заболевания (КИС) с целью выявления наиболее агрессивных его вариантов и определения оптимальной тактики лечения пациентов с КИС.

Задачи исследования:

1. Выделить наиболее агрессивные варианты КИС, максимально быстро трансформирующиеся в КДРС.
2. Определить значимые клинические признаки и дополнительные обследования, указывающие на возможность трансформации КИС в КДРС.
3. Расширить комплекс инструментальной диагностики для раннего выявления структурных изменений в зрительном нерве на этапе КИС для подтверждения диссеминации процесса в пространстве и установления диагноза КДРС в максимально ранние сроки.
4. Построить математическую модель, способную с высокой достоверностью предсказывать факт перехода КИС в КДРС.

Научная новизна

Впервые на значительном клиническом материале объединены и комплексно рассмотрены вопросы клиники, диагностики и лечения первого эпизода демиелинизирующего заболевания (КИС), выделены наиболее агрессивные варианты КИС и определены достоверно значимые факторы, влияющие на трансформацию КИС в КДРС.

Показано, что использование метода оптической когерентной томографии значительно чаще и раньше, чем другие методы инструментальной диагностики, в том числе регистрация ЗВПЩ, позволяет выявить структурные изменения в зрительном нерве, характерные для демиелинизирующих заболеваний ЦНС, уже на этапе первого клинического эпизода демиелинизации.

Разработанная с помощью метода логистической регрессии и ROC-анализа математическая модель позволяет с высокой степенью вероятности прогнозировать трансформацию КИС в КДРС. Полученные данные имеют не только диагностическое значение, но и позволяют определить оптимальную тактику ведения пациентов с КИС.

Практическая значимость

Выделены наиболее агрессивные формы КИС с быстрой трансформацией в КДРС и определена оптимальная тактика ведения пациентов с разными типами КИС.

Разработана статистическая модель прогнозирования трансформации КИС в КДРС, построенная методом логистической регрессии и ROC-анализа, с высокой достоверностью предсказывающая развитие КДРС у пациента с КИС и, таким образом, позволяющая скорректировать тактику его ведения.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) определена как доступный неинвазивный метод, позволяющий выявить поражение зрительного нерва на ранних стадиях демиелинизирующего заболевания ЦНС и подтвердить диссеминацию процесса в пространстве.

Установлено, что у пациентов с монофокальным вариантом КИС наиболее неблагоприятным фактором, указывающим на возможность быстрой трансформации в КДРС, являются изменения на МРТ, соответствующие критериям Barkhoff (1997). У данной категории пациентов лечение ПИТРС целесообразно начинать на этапе КИС.

Рекомендовано выполнение МРТ головного мозга у молодых пациентов с оптическим невритом, нейропатией тройничного и лицевого нервов с целью исключения у них демиелинизирующего процесса ЦНС.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Диагностика демиелинизирующего заболевания ЦНС должна осуществляться с его первого эпизода – клинически изолированного синдрома, с выделением наиболее агрессивных вариантов, максимально быстро трансформирующихся в КДРС.
2. Достоверно значимыми факторами, влияющими на трансформацию КИС в КДРС, являются: возраст больного (21-40 лет), данные МРТ (наличие типичных очагов демиелинизации, соответствующих критериям Barkhof, 1997) и результаты регистрации ЗВПШ (выявляющие двустороннее поражение ЗН).
3. Оптическая когерентная томография значительно раньше и чаще, чем другие методы инструментальной диагностики, в том числе регистрация ЗВПШ, выявляет структурные изменения в зрительном нерве, характерные для демиелинизирующих заболеваний ЦНС на этапе первого клинического эпизода демиелинизации и позволяет подтвердить диссеминацию процесса в пространстве.
4. Монофокальный вариант КИС, особенно у молодых пациентов в виде оптического неврита, нейропатии тройничного и лицевого нервов, требует динамического наблюдения и выполнения МРТ головного мозга.
5. Одним из важных предикторов трансформации КИС в КДРС является вариант с наличием множественных демиелинизирующих очагов на МРТ, соответствующих критериям Barkhof (1997).
6. Методом логистической регрессии и ROC-анализа построена математическая модель, способная с высокой достоверностью предсказывать факт перехода КИС в КДРС.

Структура и объем диссертации:

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описания материалов и методов исследования, собственных наблюдений и их обсуждения), заключения,

выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 167 источников (отечественных и иностранных авторов). Работа иллюстрирована 7 рисунками, 25 таблицами и 6 диаграммами.

Аппробация работы:

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ГОУ института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства и апробирована на совместном заседании кафедры нервных болезней и нейростоматологии ГОУ ИПК ФМБА РФ и врачей-неврологов клинических больниц № ... и №... г.Москвы ... 2014, протокол №...

Материалы диссертации доложены на X Всероссийском съезде с международным участием в г.Нижний Новгород, Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «От фундаментальных исследований – к инновационным медицинским технологиям», С.-Петербург, 2010, XVII Российской научно-практической конференции с международным участием «Болевые синдромы в медицинской практике», Ростов-на-Дону, 2011.

Внедрение результатов исследования:

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу лечебных учреждений г.Ростова-на-Дону, амбулаторной и стационарной неврологической службы ГБУ РО «РОКБ», а также используется в материалах преподавания на кафедре нервных болезней и нейростоматологии ГОУ ДПО ИПК ФМБА РФ.

Разработанные практические рекомендации могут быть использованы во всех звеньях практического здравоохранения.

Публикации:

По материалам диссертации имеется 15 публикаций, в т.ч. 5 в рекомендованных ВАК изданиях.

Личный вклад диссертанта в исследование

Клиническое обследование и лечение больных с КИС проводилось лично; осуществлялся сбор, математическая обработка и анализ клинико-инструментальных данных наблюдения за этими пациентами и разработка математической модели прогнозирования перехода КИС в КДРС.

Глава 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Рассеянный склероз – определение, классификация.

Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы являются одной из наиболее значимых социальных и экономических проблем современной неврологии и среди них рассеянный склероз (РС) занимает особое место как наиболее распространенное (54, 59, 62).

Рассеянный склероз (РС) – демиелинизирующее-нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, которое поражает в основном лиц молодого возраста и почти с неизбежностью приводит на определенной стадии своего развития к инвалидизации (59, 62).

Первые описания рассеянного склероза относятся к началу 19 века: в книге S.P.Ollivier “Maladies de la moelle epiniere” (“Болезни спинного мозга”), вышедшей в Париже в 1824 году, описано заболевание, когда в двадцать лет у больного развилась преходящая слабость в ноге, к 29 годам у него отмечалась параплегия, затем наступило улучшение, позволившее ему самостоятельно ходить с тростью (127).

В 1866 году E.Vulpian впервые использует термин “sclerose en plaques disseminee” (“склероз в виде рассеянных бляшек”), им же медицинскому парижскому обществу представлены три случая РС (155).

Благодаря трудам J.M.Charcot произошло выделение РС как самостоятельного заболевания (1868-1887), определен ремиттирующий характер течения РС, в своих лекциях (74,75) он указывал на особое значение внимательного сбора жалоб и анамнеза с целью выявления быстропроходящих ранних эпизодов заболевания, так как знал о возможности полной или частичной ремиссии. Также J.M.Charcot описал триаду характерных симптомов заболевания (нистагм, скандированная речь, интенционное дрожание), ставшей классической в неврологии, выделил стертые формы (“formes frustes”), хроническое ремиттирующее течение, стадию хронического прогрессирования болезни.

A.Strumpell (1896), H.Oppenheim (1913) (59, 128) дополнили описание клинической картины РС такими важными признаками, как частое отсутствие брюшных рефлексов, нарушение чувствительности, своеобразная группировка симптомов. O.Marburg (1906) выделил острую форму рассеянного склероза (115).

Параллельно клинической картине изучался морфологический субстрат заболевания. В 1838 году R.Carswell в своем патологоанатомическом атласе описал “особое болезненное состояние спинного мозга и варолиева моста”, по современным представлениям, несомненно, характерное для демиелинизирующего процесса (73). В 1868 J.M.Charcot (74) изложил патологоанатомическую картину РС столь точно и определенно, что основные положения его классической работы “Histologie de la sclerosis en plaques” стали учебником для нескольких поколений. В его труде были описаны избирательная демиелинизация нервного волокна при относительной сохранности осевого цилиндра, диссеминация типичных бляшек в разных отделах нервной системы. К семидесятым годам девятнадцатого столетия уже существовала довольно подробно изученная патоморфология рассеянного склероза (56, 70, 71, 106, 129).

Вопрос этиологии РС также прошел несколько ступеней своего развития (46, 59, 80, 157). В начале изучения заболевания J.M.Charcot (1868, 1887), P.Marie (1884) высказали мнение об инфекционной природе РС. Теорию инфекционного происхождения РС поддерживали Е.К.Сепп (1927), Н.В.Коновалов, В.В.Михеев (1930) (49, 59). В качестве инфекционного агента, вызывающего РС, рассматривались спирохета (106), микобактерия туберкулёза (59), микроспоридии (12), токсоплазма (59), однако при дальнейшем изучении данные об этиологической роли перечисленных возбудителей не подтвердились.

В 1947 году М.С.Маргулис с сотрудниками выделили 5 штаммов вируса острого энцефаломиелита человека, которых авторы посчитали причиной РС. В результате была предложена вакцина Маргулиса-Шубладзе, длительно

применявшаяся для лечения РС в СССР, однако без ожидаемого эффекта. Также рассматривалась этиологическая роль других вирусов: герпеса (138, 148), паротита (45), полиомиелита (45, 58), бешенства и аденовирусов (59), парамиксовирусов (81, 82), кори (59), ретровирусов (58, 137, 143), вируса Эпштейн-Барр (99). Рассматривался вопрос о двойной и даже тройной вирусной инфекции, например – одновременное присутствие экзогенного и эндогенного ретровирусов, один из которых запускает патогенное действие другого (137, 143). Высказано предположение об особой роли ранее неизвестных вирусов, в частности – особый тип ретровирусов (59).

Многоцентровые исследования, основанные на изучении 24 эпидемиологических выборок в различных странах мира (T.Riise et al., 1997) (58) показали, что ни одна из известных детских инфекций не является причиной РС, хотя эпидемиологи мира долгое время ожидали выявления вирусного или какого-либо другого инфекционного патогена, чтобы этим объяснить интересное географическое распределение РС (25, 42, 72, 96, 97, 107, 116).

В настоящее время нет доказательств того, что РС вызывается известным вирусом, или в том, что вирус персистирует в нервной системе в достаточной для обнаружения форме (59, 96, 97, 100).

В результате миграционных исследований обозначилось влияние возраста, в котором мигрант совершает переезд, на риск развития РС. Изучение мигрантов, переехавших из зоны высокого риска в зону низкого риска (Израиль, ЮАР), указывает, что переезд до пятнадцатилетнего возраста дает мигранту степень риска нового места жительства. У переехавших после пятнадцатилетнего возраста сохраняется степень риска места рождения (107, 156). Миграционные исследования интересны также и потому, что они указывают на наличие, так называемых, протективных факторов – генетических, гуморальных, экологических или их сочетания.

Роль наследственных факторов, влияющих на развитие РС, вызывает интерес неврологов почти сто лет (7, 8, 10, 150). К 1950 году в литературе уже

были сообщения о 85 семьях, в которых, по меньшей мере, два члена семьи страдали РС (58). В 1951 году R.T.Pratt et al. предположили полигенное наследование заболевания. В 1972 году сообщения о связи между некоторыми аллелями системы человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и РС дали первые доказательства в пользу роли генетических факторов в развитии заболевания (58), которые в дальнейшем были продолжены (136).

В настоящее время РС считается мультифакторным заболеванием, развивающимся при возможном участии неопределенного вируса или вирусов, факторов внешней среды и, вероятно, гормональных факторов при наличии генетической предрасположенности. Вклад каждого из вышеперечисленных факторов разными авторами оценивается по-разному (6, 10, 16, 18, 19, 21, 27, 28, 34, 47, 58, 61, 62, 69, 80, 157).

В 1975 J.F.Kurtzke классифицировал показатели распространенности РС на области высокого (более чем 30 случаев на 100 тыс.), среднего (5 - 29 случаев на 100 тыс. населения) и низкого (менее 5 случаев на 100 тысяч населения) риска. К областям высокого риска заболевания относятся Северная и Центральная Европа, Италия, север США, Канада, Юго-Восточная Австралия, Новая Зеландия, северные и центральные области Российской Федерации. Области среднего риска включают Восточную Европу, юг США, север Австралии, Скандинавские страны, часть средиземноморского бассейна, большая часть территории Российской Федерации. Страны Африки, Азии, Южная Америка, Мексика – области низкого риска развития РС (58, 107).

Диагностика РС, особенно на ранних стадиях заболевания, представляет значительные трудности (61, 62, 63, 91, 103, 121, 145). Сложность постановки диагноза РС подтверждается данными разных исследований, свидетельствующих, что до 10% больных с диагнозом достоверный РС при аутопсии не имеют морфологических признаков РС. По данным отечественных авторов точный диагноз РС ставится в среднем через 2-3 года после появления первых симптомов, а около половины больных к моменту установления диагноза больны по крайней мере 5 лет. 9-12% больных диагноз РС ставится

ошибочно, и наоборот в 4-5% случаев больным с РС вначале ставится другой диагноз (22, 23, 61, 62). По данным A.Siva, около 20% пациентов с диагнозом достоверный РС имеют другие заболевания (141).

В 1965 предложены классические клинические критерии диагностики достоверного РС (G. Schumacher и соавт., 1965) (144). В 1977 введены понятия «вероятного» или «возможного» РС (W. MacDonald и A. Halliday, 1977) (118, 157) для диагностики клинически сложных, вызывающих сомнение случаев.

С появлением МРТ стало ясно, что она обладает целым рядом преимуществ перед рентген-компьютерной томографией при выявлении очагов демиелинизации в ЦНС. Уже первое МРТ-исследование при РС выявило в 10 раз больше очагов, чем при РКТ (I.R.Young et al., 1981) (158). Вскоре МРТ стала ведущим методом подтверждения диагноза РС, и в настоящее время чувствительность метода оценивается в 95-99% (50, 57, 58, 61, 62). Еще больше значение МРТ в диагностике РС возросло после опубликования диагностических критериев С.М.Poser (1983) (136). D.W.Paty (1988) и затем F.Fazecas (1993) предложили классические диагностические МРТ-критерии РС (59, 132). Согласно исследованиям D.W.Paty, для подтверждения диагноза РС необходимы следующие признаки: наличие четырех участков измененного белого вещества овальной формы диаметром более 3 мм, один из которых расположен перивентрикулярно. По критериям F.Fazecas, значительные подозрения на наличие РС вызывают следующие изменения: наличие трех очагов в белом веществе мозга диаметром более 6 мм, один из которых расположен перивентрикулярно или субтенториально. Исходя из этих критериев, у более, чем 95% больных с достоверным РС наблюдаются характерные изменения на Т2- взвешенных изображениях. В 1997 F.Barkhof предложил еще более специфические МРТ критерии диагностики РС: наличие не менее 9 очагов в белом веществе овоидной формы, в том числе расположенных субтенториально, в затылочных и височных долях, прилежащие к коре, контрастированных гадолинием (66, 67).

В 1983 предложены диагностические критерии Позера (C.Poser et al.), которые широко использовались до начала 21 века (136). В этих критериях впервые дано четкое определение клинических доказательств основного диагностического признака РС – «диссеминации в месте (пространстве) и времени», подчеркнуты понятия «вероятного» РС, «лабораторно-подтвержденного» и «достоверного» РС и впервые в диагностический процесс включены методы параклинического обследования: результаты исследования магнитно-резонансной томографии мозга (МРТ), вызванных потенциалов (ВП, в первую очередь зрительных – ЗВП), и исследование цереброспинальной жидкости для определения уровня олигоклональных иммуноглобулинов класса G. Всемирное принятие этих критериев как высокочувствительных и высокоспецифичных для РС, способствовало прогрессу изучения эпидемиологии и патогенеза РС. Появление в 1983 году диагностических критериев РС Позера принято считать важной составляющей последующего успеха в разработке и всеобщем внедрении современных методов патогенетического лечения РС, известного сейчас как лечение, изменяющее течение РС (препараты, изменяющие течение РС – ПИТРС или Disease Modifying Therapy) (9, 17, 20, 24, 29, 44, 56, 68, 79, 88, 94, 101, 104, 113, 146, 151). Диагностические критерии Позера использовались повсеместно более 18 лет, однако они не подходили для моносимптомного варианта дебюта болезни, первично-прогрессирующего РС и имели ряд других особенностей (61, 62), что привело в 2001 году к появлению критериев МакДональда, более активно использовавших данные бурно развившиеся методы МРТ.

Благодаря критериям МакДональда (2001), в которых более широко, чем в критериях Позера, использовались данные дополнительного обследования, появилась возможность достоверно диагностировать РС, не дожидаясь развития второй клинической атаки (117). Однако пятилетний опыт применения критериев МакДональда (2001) показал, что они не всегда правильно интерпретируются, что послужило основанием для их пересмотра в 2005 году (23, 134). В 2010 году группой экспертов осуществлен новый

пересмотр критериев МакДональда, опубликованный в феврале 2011 года в журнале *Annals of Neurology*, в которых предлагается в еще большей степени опираться на первоначальные, часто единственные, данные МРТ при постановке диагноза РС (135).

Такое внимание к ранней диагностике РС уделяется, прежде всего потому, что если ранее диагноз РС означал отсутствие перспектив лечения и неотвратимую инвалидизацию лиц молодого возраста, то с появлением ПИТРС положение стало меняться к лучшему, и акцент в диагностике РС сместился от его исключения к подтверждению (22). Кроме того, поиски диагностических критериев, позволяющих максимально рано поставить диагноз достоверного РС, связаны с тем, что иммуномодулирующая терапия ПИТРС оказывается наиболее эффективной на самых ранних этапах заболевания (61, 62). Так после первой атаки РС ее эффективность составляет 40-60%, после второй – 30%, а при вторично-прогрессирующем РС – лишь 5-10% (62). В этих условиях актуальным становится пристальное внимание к первому клиническому эпизоду демиелинизации и случайным МРТ-находкам очагов демиелинизации без каких-либо признаков их клинического проявления.

1.2. Первая атака демиелинизирующего процесса - клинически изолированный синдром, определение, классификация.

1.2.1. Первая атака демиелинизирующего процесса - клинически изолированный синдром.

Клинически изолированный синдром (КИС) – отдельный развившийся клинический эпизод, вызванный повреждением одного или нескольких отделов центральной нервной системы (ЦНС), длящийся более 24 часов (77). КИС развивается за несколько часов или дней и имеет все клинические черты обострения РС (61, 62, 85). Поводом для формулирования определения КИС и выделения его типов послужил возросший интерес к пациентам с первыми проявлениями заболевания, обусловленный возможностью существующей патогенетической терапии влиять на иммунопатологический процесс и прогноз перехода в достоверный РС. Существует 2 основные классификации КИС: деление на моно- и мультифокальный вариант на основании клинической картины заболевания, а также выделение 5 типов (классов) КИС с учетом клинической симптоматики и данных МРТ.

КИС подразделяется на монофокальный или мультифокальный (61, 62) варианты в зависимости от характера неврологической симптоматики: при монофокальном варианте клинически проявляется один очаг демиелинизации, при мультифокальном – несколько. Определение КИС как моно- или мультифокального основывается только на клинических данных, хотя в 50-70% случаев КИС уже при первом МРТ-обследовании выявляются множественные очаги демиелинизации, что подтверждает диссеминацию в пространстве (22, 23). Таким образом, понятие «изолированный» относится только к первому во времени эпизоду неврологических нарушений. Наиболее частыми вариантами КИС являются признаки поражения спинного мозга (50%), оптический неврит (20%), стволовые синдромы (10%) (4, 44, 61, 62). Монофокальный вариант КИС чаще всего проявляется в виде оптического неврита, стволовых синдромов, частичного поперечного миелита, синдрома

Лермитта, чувствительных нарушений, сенситивного пареза в руке, реже – тазовыми нарушениями и пароксизмальными симптомами (30, 44, 61, 62). Мультифокальный КИС включает в себя различные сочетания признаков многоочагового поражения ЦНС. Если КИС расценивается как вероятное начало РС, то он должен иметь все типичные для обострения РС черты: начало на протяжении нескольких часов-дней, характерные для демиелинизации клинические и МРТ-изменения, спонтанное или индуцированное пульс-терапией кортикостероидов улучшение состояния пациента (полная или частичная ремиссия) (30, 44, 61, 62).

Роль МРТ в ранней диагностике РС постоянно становится более значимой. В 2008 в США при проведении неформального опроса неврологов 98% специалистов высказали мнение о высокой значимости данных базовой (первой) МРТ у пациентов с КИС в плане решения вопроса о начале терапии ПИТРС (85). В настоящее время при первичной постановке диагноза РС МРТ головного мозга, а иногда и спинного мозга проводится практически всегда (Гусев Е.И., 2011) (23). На основании клинических и МРТ-признаков диссеминации в пространстве в 2008 группой исследователей из США предложено деление КИС на 5 классов (типов), отличающихся прогностически (28, 29, 36, 120). Данная классификация учитывает клинические проявления и данные МРТ – основного инструментального метода диагностики демиелинизирующего заболевания.

1 тип - клинически монофокальный; по меньшей мере 1 МРТ-очаг;

аси

2 тип - клинически мультифокальный; по меньшей мере 1 МРТ-очаг;

аси

3 тип - клинически монофокальный; МРТ может быть без патологии, нет асимптомных МРТ-очагов;

4 тип - клинически мультифокальный; МРТ может быть без патологии, нет асимптомных МРТ-очагов;

5 тип - нет клинических проявлений, предполагающих демиелинизирующее заболевание, но есть МРТ-данные, дающие основание предполагать наличие КИС.

Пациенты, имеющие по крайней мере один бессимптомный очаг на МРТ, характеризующийся как демиелинизирующий, имеют в дальнейшем высокую вероятность развития РС (это КИС 1 и 2 типа), прогноз при этом различный и не строго зависит от числа и расположения очагов. Пациенты с одним клинически «звучающим» очагом поражения, не имеющие асимптомных очагов по данным МРТ (КИС 3 типа) в дальнейшем имеют относительно низкий риск развития РС. Случаи наличия у пациентов клинических проявлений поражения нескольких систем при отсутствии асимптомных очагов по данным МРТ (КИС 4 типа) являются достаточно редкими и требуют тщательного обследования для исключения другой патологии ЦНС. С целью получения полноты картины возможных вариантов МРТ-картины, экспертами считается целесообразным выделение 5 типа КИС. Сюда включены пациенты, имеющие типичные очаги демиелинизации по данным МРТ, никак не проявляющие себя клинически, и таким образом 5 тип КИС соответствует понятию радиологически изолированного синдрома.

В 2001 группа итальянских исследователей (154) разделила разнообразные клинические проявления КИС как типичные для дебюта РС; редкие, которые могут свидетельствовать как о РС, так и о других заболеваниях ЦНС; нетипичные для РС и предполагающие другой диагноз.

Наиболее распространенными КИС, которые обычно рассматриваются как дебют РС, считают односторонний оптический неврит, гемипарез, умеренный субкортикальный когнитивный дефицит, очаговое поражение ствола головного мозга (межъядерная офтальмоплегия, поражение отводящего нерва, онемение лица) или спинного мозга в виде неполного поперечного миелита, синдрома Лермитта как в случае монофокального проявления так и в сочетании с другой неврологической симптоматикой (23).

К менее типичным для РС относят проявления двустороннего оптического неврита, отек диска зрительного нерва, односторонняя межъядерная офтальмоплегия, поражение лицевого нерва, миокимии лица, невралгия тройничного нерва, пароксизмальные тонические спазмы, полный поперечный миелит, радикулопатия, сегментарные расстройства чувствительности, изолированное поражение задних столбов спинного мозга, симметричная прогрессирующая спастическая параплегия, недержание кала, эпилепсия, гемианопсия (23).

Нетипичными для РС, однако, не исключаящими его развитие в дальнейшем, КИС являются прогрессирующая нейропатия зрительного нерва, длительная полная утрата зрения, нейроретинит, полная наружная офтальмоплегия, парез вертикального взора, альтернирующие синдромы, поражение глазодвигательного нерва, прогрессирующая нейропатия тройничного нерва, фокальная мышечная дистония, в том числе спастическая кривошея, синдром передней спинальной артерии (сохранность только задних столбов), синдром конского хвоста, утрата всех видов чувствительности и боль в спине, полный синдром Броун-Секара, острая задержка мочи, прогрессирующая сенситивная атаксия, энцефалопатия, корковая слепота (23).

Вышеописанные варианты КИС также группируются авторами как симптомы поражения зрительного нерва, ствола мозга и мозжечка, спинного мозга, больших полушарий. В случае нетипичной для РС симптоматики необходимо в первую очередь исключать ишемическую, воспалительную, инфекционную, инфильтративную, токсическую и дисметаболическую (алиментарную) природу поражения ЦНС (23).

КИС, не связанный с РС, может наблюдаться при цереброваскулярных заболеваниях (транзиторных ишемических атаках, малых инсультах, артериовенозных мальформациях), опухолях мозга (глиобластомы, астроцитомы, медуллобластомы, невриномы кохлеовестибулярного нерва, опухолях спинного мозга и т.д.), при инфекционных заболеваниях (нейроборрелиозе, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии,

иммунодефицитных состояниях, микоплазменных энцефалопатиях и других возбудителях), васкулитах (при системной красной волчанке, гранулематозе Вегенера), реже при наследственных заболеваниях с нарушением метаболизма (при митохондриальных энцефалопатиях, включая болезнь Лебера), а также как проявление монофазного демиелинизирующего заболевания – острого рассеянного энцефаломиелита, поствакцинальных и постинфекционных энцефаломиелитах, оптикомиелите Девика (23, 147).

1.2.2. История формирования термина «клинически изолированный синдром»

Впервые термин КИС был предложен в конце 80-х – начале 90х годов прошлого века (4) и предполагал первый эпизод развития неврологической симптоматики демиелинизирующего заболевания ЦНС (4, 23). Необходимость формирования термина КИС возникла в связи с тем, что на этапе первого клинического эпизода демиелинизации диагноз РС поставить еще невозможно, так как еще нет признаков диссеминации процесса во времени.

В 2001 году специальной международной комиссией были разработаны диагностические критерии РС МакДональда, благодаря которым появилась возможность достоверно диагностировать РС, не дожидаясь развития второй клинической атаки. В этих критериях впервые официально утверждено понятие КИС (30, 117, 118) – «одна атака, объективные клинические данные о наличии одного очага (моносимптомное начало, клинически изолированный синдром)», которое более соответствовало нынешнему определению монофокального КИС. В дальнейшем понятие КИС трансформировалось, появилось определение монофокального и мультифокального КИС в зависимости от количества клинически проявляющих себя очагов (61, 62), а к 2011 – классификация КИС по типам (классам) с учетом клинической картины и данных МРТ (28, 29, 36, 120).

Пятилетний опыт применения диагностических критериев МакДональда в редакции 2001 года показал, что существующие критерии не всегда

правильно интерпретируются, недооценивая клиническую картину заболевания и переоценивая возможности МРТ. Стремление к наиболее ранней постановке диагноза достоверного РС послужило основанием для пересмотра критериев МакДональда в 2005 году. В результате этой модификации диссеминацию демиелинизирующего процесса во времени рекомендовалось доказывать одним из следующих путей:

- появление нового очага, накапливающего контрастное вещество, выявляемого не менее чем через 3 месяца после первой клинической атаки в месте, отличном от такового при атаке;

- появление нового T2 очага, выявляемого на последующем МРТ в любое время, при сравнении их с МРТ, выполненной не менее чем через 30 дней после начала первой клинической атаки.

Предложенные критерии внесли определенную ясность в ведении пациентов с КИС и предполагали выполнение им МРТ с контрастным усилением через 3 месяца после начала заболевания (23, 117). Проведение повторных МРТ с контрастированием с трехмесячным интервалом позволило подтвердить диссеминацию во времени, не дожидаясь следующих обострений заболевания.

В феврале 2011 года в журнале *Annals of Neurology* был опубликован очередной пересмотр диагностических критериев МакДональда (135). Основные нововведения в критериях МакДональда (2010) сводятся к совершенствованию ранней диагностики РС. В этом пересмотре критериев основное внимание, в сравнении с редакцией 2005 года, уделено первому эпизоду заболевания (КИС) и предлагается еще в большей степени опираться на первые и часто единственные данные МРТ в постановке диагноза достоверного РС (23, 105). В этом пересмотре критериев авторами предложено доказывать диссеминацию демиелинизирующего процесса во времени наличием на МРТ очагов различной давности, как накапливающих, так и не накапливающих контраст, в результате чего появилась возможность поставить диагноз достоверного РС уже при наличии одного клинического обострения и

одного снимка МРТ с контрастным усилением. В случае мультифокального КИС по данным МРТ необходимо наличие бессимптомного одного или более очага, накапливающего контраст, и очага не накапливающего контраст. В случае монофокального КИС по данным МРТ необходимо наличие одного или более T2 -гиперинтенсивного очага, расположенного как минимум в 2 из 4 характерных для РС зонах (юстакортикально, перивентрикулярно, инфратенториально, в спинном мозге) и наличие на МРТ бессимптомного очага(ов) накапливающего и не накапливающего контраст (135).

Таким образом, ключевым моментом в постановке диагноза достоверного РС остается подтверждение признаков диссеминации демиелинизирующего процесса во времени и в пространстве, а также исключение в ходе клинических и лабораторных исследований любого иного заболевания. В новом пересмотре критериев МакДональда 2010 года по-прежнему подчеркивается, что на сегодняшний день не существует какого-либо единственного теста или лабораторного исследования, который мог бы подтвердить или опровергнуть диагноз достоверного РС, в связи с чем необходима комплексная оценка клинической картины заболевания и результатов параклинических обследований, в том числе анализе характерных изменений МРТ, лабораторном исследовании спинномозговой жидкости, а иногда и вызванных потенциалов. Также выделяется моно- и мультифокальные варианты КИС по количеству клинически «звучащих» очагов. При любом варианте КИС в этих критериях диагноз достоверного РС уже возможен при характерных изменениях на первой (базовой) МРТ, однако при монофокальном варианте КИС необходимо наличие клинически «немых» очагов разной давности (135). Особенностью этих критериев является значительная роль данных МРТ в постановке диагноза достоверного РС и необходимость высокопрофессиональной интерпритации данных МРТ, что иногда затруднительно в клинической практике. Использование новой модификации критериев МакДональда 2010 года в настоящее время, находится на стадии оценки перспектив использования (23).

В 2012 на X Всероссийском съезде неврологов были представлены результаты апробации критериев МакДональда в редакции 2010 года при ранней диагностике РС в российской популяции пациентов в г. Нижний Новгород (3). Чувствительность, специфичность и предсказательная валидность МРТ критериев 2005 года составила соответственно 64%, 94%, 96%, тогда как критериев 2010 года – 83%, 94%, 97%. По мнению авторов специфичность, чувствительность и предсказательная валидность диагностических критериев РС у пациентов, проживающих в Нижегородской области, аналогичны показателям европейской и северо-американской популяций, однако возможность установления диагноза РС с учетом единственной МРТ, ограничена относительно высокой стоимостью обследования.

1.2.3. Целесообразность выделения КИС в рамках течения РС.

Актуальность исследования клинически изолированного синдрома во многом определяется тем, что иммуномодулирующая терапия препаратами изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС) – единственный на сегодняшний день метод, позволяющий уменьшить частоту и выраженность обострений РС – оказывается наиболее эффективным на ранних этапах заболевания. Проведенные клинические исследования показывают, что если иммуномодулирующая терапия начата после первой атаки демиелинизирующего заболевания эффективность лечения составляет 40-60%, на этапе достоверного РС – всего 30% (62).

По данным разных авторов (44, 30) интервал дебют-диагноз составляет в среднем $4,6 \pm 0,3$ года. Тем не менее, есть немало аргументов для сомнений в отношении начала проведения терапии ПИТРС на этапе КИС.

Прежде всего, это риск неправильной диагностики, поскольку данный диагноз лишь предполагает наличие у пациента демиелинизирующего заболевания ЦНС, но не исключает другой нозологии, в том числе сифилиса, саркоидоза, нейроборрелиоза, синдрома приобретенного иммунодефицита и др. (15, 23, 53, 55, 142). Сложность постановки диагноза РС подтверждается

данными разных исследователей (22, 23, 61, 62, 141), свидетельствующих что до 10% больных с диагнозом достоверный РС при аутопсии вообще не имеют признаков демиелинизирующего заболевания ЦНС. Т.Е. Шмидт (2010) приводит доказательства того, что точный диагноз РС ставится в среднем через 2-3 года после появления первых симптомов, около половины больных к моменту постановки диагноза больны по крайней мере 5 лет, 9-12% больных диагноз выставляется ошибочно, в 4-5% случаев больным с РС вначале установлен другой диагноз (61, 62). По данным A.Siva около 20% больных, направленных на консультацию в специализированные центры с диагнозом РС, имеют другие заболевания (141). В 2009-2011 годах в центре РС г.Ярославля обследованы 132 первичных пациента с направительными диагнозами «демиелинизирующее заболевание», «рассеянный склероз», в 12% случаев (16 человек) диагноз был снят, выявлена сосудистая патология (53). У части больных, даже при исключении другой патологии, достоверный РС не развивается, а у 5-10% пациентов, особенно в случае дебюта страдания с оптического неврита, заболевание имеет доброкачественное течение с низким риском последующих обострений или развития инвалидности в течение 10 и более лет (41, 133). Лечение же ПИТРС может продолжаться десятилетиями и требует регулярных введений препарата, кроме того, необходимо учитывать высокую стоимость терапии ПИТРС (133).

Таким образом, в мировой клинической практике использование ПИТРС на этапе КИС рассматривается для каждого конкретного пациента отдельно с учетом соотношения риска и пользы, директивных рекомендаций для ведения таких больных, в настоящее время, не существует (23). В России пациенты с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС на этапе КИС не подлежат терапии препаратами иммуномодулирующего ряда или получают лечение только в рамках клинических исследований.

1.2.4. Прогноз течения КИС

Наблюдения естественного течения заболевания показали, что в последующие 1-3 года у 50-60% пациентов с КИС возникает вторая атака заболевания и развивается клинически достоверный РС (30, 44). Обнаружение при первом МРТ-исследовании девяти и более очагов, соответствующих критериям F.Barkhof, у пациента с КИС является прогностически важным признаком: риск развития достоверного РС в течение 3 лет у таких пациентов составляет более 80% (23).

В связи с актуальностью вопроса неоднократно проводилось исследование клинических особенностей КИС, особенно при переходе в достоверный РС.

В работах Miller D.H., опубликованных в 2008 году (120), предложена классификация риска развития РС у пациентов с КИС. Если на основании клинических и инструментальных данных риск развития РС составляет до 20% он оценивается как низкий, 20-60% как средний, 60-90% - как высокий, и более 90% - у таких пациентов может быть диагностирован достоверный РС. Автор разработал схемы ведения пациентов с оптическим невритом, симптомами изолированного поражения ствола и спинного мозга с учетом клинической картины, выделения типичных и нетипичных для РС черт тех или иных симптомов, данных МРТ головного мозга, анализа цереброспинальной жидкости, оптической когерентной томографии, нейрофизиологического и серологического исследования. В результате выполнения рекомендованной схемы обследования производится оценка риска развития РС, и при наличии высокого риска 60-90% автор рекомендует применять критерии МакДональда.

В исследовании А.В.Захарова (30), обследовано 160 пациентов с КИС. Установлено, что монофокальный вариант КИС отмечался у 102 (63,75%) обследованных, а у 58 (36,25%) – мультифокальный. Длительность наблюдения за пациентами составила от 1 года до 7 лет. За период наблюдения трансформация КИС в достоверный РС произошла у 44 пациентов (27,5%), что несколько меньше, чем по данным других исследований (8,9) и по видимому

связано с небольшим периодом наблюдения. Мультифокальный КИС несколько чаще, чаще (36,2%), чем монофокальный (22,5%) конвертировался в достоверный РС. Установлено, что факторами риска перехода монофокального КИС в клинически достоверный РС являлись возраст до 25 лет, поражение зрительной, стволовой или пирамидной систем, наличие более 7 очагов демиелинизации по данным МРТ. Для мультифокального КИС факторами риска признаны возраст до 25 лет, мозжечково-пирамидный синдром в клинической картине заболевания, что по мнению автора можно рассматривать как возможные показания к назначению ПИГРС на этапе КИС у таких пациентов.

Особое внимание уделялось изучению монофокального варианта дебюта демиелинизирующего заболевания с изолированными клиническими симптомами поражения спинного мозга (15). Это связано с данными (95, 123, 125, 153) о более частом переходе в достоверный РС пациентов с КИС, имеющими очаги демиелинизации в спинном мозге. По данным литературы очаги демиелинизации в спинном мозге встречаются у 90% больных достоверным РС (57,58). На этот факт обращала внимание в 1996 году исследовательская группа института неврологии Великобритании (149).

J.Young с соавторами (158) в 2009 году представили результаты наблюдения за 61 пациентами с КИС в виде острого поперечного миелита, наблюдавшихся ими с 2001 по 2005 годы в Christchurch Public Hospital (Новая Зеландия). Некомпрессионный острый поперечный миелит, как вариант КИС, в своей основе мог быть следствием лучевого воздействия, спинального инфаркта, системного заболевания соединительной ткани, РС, иметь параинфекционную природу, или расцениваться как идиопатический поперечный миелит, диагностические критерии которого были предложены в 2002 году специальной рабочей группой (152). За время наблюдения у 83% пациентов с очагами демиелинизации как в головном, так и в спинном мозге произошла трансформация КИС в достоверный РС. Пациенты с диагнозом идиопатического острого поперечного миелита имели МР-очаги в спинном

мозге, характеризующиеся большей протяженностью, чем типичные для РС. За время наблюдения частота развития достоверного РС в этой группе стремилась к 0%, и эти больные были оценены как имеющие низкий риск развития достоверного РС (158).

С 1992 по 2011 годы неврологами Ростовского Государственного медицинского университета (15) наблюдалось 130 пациентов, у которых имели место впервые выявленные симптомы поражения спинного мозга, предположительно вызванные демиелинизирующим заболеванием. Целью исследования было улучшение ранней диагностики РС путем сопоставления клинических и МРТ данных у пациентов со спинальной формой КИС. С целью интраскопии использовались МР-аппараты с различной мощностью магнитного поля от 0,25 до 3 Тл. Длительность наблюдения составила от 3 до 15 лет. Авторам удалось выявить 2 группы пациентов с КИС, которые со 100% вероятностью переходили в РС: это были больные, которые наряду со спинальной симптоматикой имели признаки множественного поражения головного мозга по данным МРТ. Если же подобные пациенты имели всего один очаг демиелинизации в спинном мозге на МРТ, то вероятность трансформации в РС составила 33%, а если изменений на МРТ не было выявлено, то переход КИС в достоверный РС составила не более 12,5%. По итогам своей работы авторы отмечают трудности диагностики демиелинизирующего заболевания, дебютировавшего со спинальной симптоматики, такие как: переоценка сопутствующей патологии, трактовка данных МРТ отдельно от клинической картины, трудности выполнения МРТ (высокая стоимость исследования одновременно нескольких уровней, необходимость контрастирования). Также установлено, что множественные очаги на МРТ высокоспецифичны для демиелинизирующего процесса, а ведущее место в диагностике занимает динамическая оценка как клинических, так и нейровизуализационных данных. Необходимо отметить общую тенденцию отечественных и зарубежных исследователей сопоставлять клиническую симптоматику и МРТ картину в дебюте заболевания с целью

наиболее точного определения варианта его дальнейшего развития (23, 30, 90, 95, 119, 139).

В 2012 отечественными исследователями были представлены результаты апробации критериев МакДональда в редакции 2010 года при ранней диагностике РС в российской популяции пациентов в г. Нижний Новгород (3). Авторами ретроспективно были изучены клинические и нейровизуализационные данные 36 больных с КИС (25 женщин и 11 мужчин в возрасте от 17 до 47 лет). Поражение касалось в 23% случаев спинного мозга, в 39% - зрительного нерва (оптический неврит), в 14% - ствола мозга, в 24% случаев имел место мультифокальный вариант КИС. До момента установления диагноза достоверного РС пациенты наблюдались в среднем 2 года. МРТ головного и спинного мозга, выполненные в дебюте заболевания и в процессе наблюдения оценивались ретроспективно с позиции критериев МакДональда 2005 и 2010 года. Как итоги своей работы авторы приводят данные о том, что нейровизуализационное обследование по протоколу, предусмотренному международными стандартами, ввиду относительно высокой стоимости было выполнено лишь 15 пациентам с КИС (42%). Из них диагноз достоверного РС согласно критериям МакДональда 2010 был установлен в 87% случаев.

А.Р.Хакимова (60) выделила среди обследуемых больных с достоверным РС пациентов с ранним, типичным и поздним дебютом заболевания. К раннему дебюту были отнесены пациенты в возрасте до 16 лет, типичному - от 17 до 44 лет, и к позднему дебюту – пациентов старше 45 лет. У больных с ранним началом заболевания частота монофокального КИС составила 73,9%, самыми частыми клиническими проявлениями были симптомы поражения ствола (26,1%) и чувствительные нарушения (15,2%). Мультифокальный вариант КИС как дебют РС в детском возрасте наблюдался у 26,1% больных. В группе с типичным возрастом начала заболевания преобладал монофокальный вариант КИС (в 72% наблюдений), чаще в виде оптического неврита (22%), парезов (17%) и чувствительных нарушений (15%). При позднем дебюте РС также

доминировал монофокальный вариант КИС (77,3% пациентов), чаще в виде пареза мышц ног (45,5%).

Клинически изолированный синдром также изучался в рамках клинических исследований всех препаратов первой линии для лечения РС.

Первым из них было исследование ETOMS, в котором оценивалась эффективность интерферона-бета-1a в дозе 22 мкг п/к 1 раз в неделю (ребиф) (44, 78) в течение 2-х лет. Критериями включения пациентов в исследование были впервые развившаяся симптоматика, предполагающая демиелинизирующее заболевание ЦНС (моно- и мультифокальный вариант КИС) за 3 месяца до исследования. возраст 18-40 лет, 4 и более очагов демиелинизации по данным МРТ. Следует отметить, что указанная доза препарата была ниже утвержденной для лечения достоверного ремитирующего РС. В исследование было включено 309 пациентов. Переход в клинически достоверный РС определялся развитием второй атаки заболевания. В группе пролеченных ребифом больных конверсия КИС в достоверный РС состоялась у 34%, по сравнению с 45% в группе плацебо. Среднее время до перехода в клинически достоверный РС в группе интерферона бета-1a составило 569 дней, а в группе плацебо – 252 дня.

В исследовании CHAMPS проводилась оценка лечения интерфероном-бета-1a в дозе 30 мкг в/м 1 раз в неделю (авонекс) длительностью до 3 лет (44, 104). В исследование включались только пациенты с моноочаговым дебютом заболевания в возрасте от 18 до 50 лет с продолжительностью страдания до 4 недель при наличии 2 МРТ-очагов. Были рандомизированы 383 пациента из которых 57 выбыли досрочно. В группе с применением интерферона-бета-1a переход в достоверный РС произошел у 35% больных, в сравнении с 50% пациентов в группе плацебо. Продолжением исследования CHAMPS стало исследование CHAMPIONS, во время которого больным предоставлялась возможность перейти к открытому лечению интерфероном-бета-1a и наблюдаться в течение 3 лет. В течение периода наблюдения частота перехода

заболевания в достоверный рассеянный склероз оставалась более низкой в группе пациентов, первоначально получавших интерферон-бета-1a.

В исследовании BENEFIT наблюдалось 487 пациентов с моно- и мультифокальным вариантом КИС в возрасте 18-45 лет с длительностью заболевания менее 60 дней при наличии 2 МРТ-очагов демиелинизации (44, 101). Лечение проводилось интерфероном-бета-1b (Бетаферон) в дозе 250 мкг подкожно через день в течение двух лет. В группе с применением интерферона-бета-1b переход в достоверный РС произошел у 28% больных, в сравнении с 45% пациентов в группе плацебо. Для исследования BENEFIT также было запланировано его продолжение. После окончания «слепого» периода исследование было продлено еще на 5 лет. Пациенты, изначально получавшие интерферон-бета-1b, сохранили более низкий риск перехода КИС в достоверный РС.

Эффективность глатирамера ацетата (Копаксон) изучена в исследовании PreCIS (44, 79). В него были включены 481 пациент с монофокальным вариантом КИС в возрасте 18-45 лет с продолжительностью заболевания менее 90 дней при наличии 2 МРТ-очагов демиелинизации размерами от 6 мм. Длительность терапии составила до 3 лет. При завершении исследования трансформация КИС в достоверный РС в группе пациентов получавших глатирамера ацетат составила 24,7% в сравнении с 42,9% в группе плацебо. Также лечение глатирамера ацетатом ассоциировалось с увеличением среднего времени до перехода в клинически достоверный РС (722 дня и 336 дней, соответственно). При завершении «открытой» фазы, к концу пятилетнего периода риск перехода в достоверный РС оставался более низким у пациентов, изначально принимавших активный препарат.

Полученные в клинических исследованиях данные показали, что раннее начало лечения ПИГРС может снизить активность заболевания, то есть отсрочить развитие клинически достоверного РС, что подтверждено как клинически, так и с помощью МРТ (44). Тем не менее, необходимо помнить о том, что все эти исследования были проведены в группах пациентов с КИС,

прошедших жесткий отбор по клиническим и МРТ-критериям, что часто не соответствует пациентам из повседневной врачебной практики (44), и таким образом важно подтвердить многообещающие результаты экспериментальных клинических исследований в условиях рутинной помощи больным. Поэтому, самым спорным вопросом остается целесообразность лечения ПИТРС пациентов с КИС.

1.3. Радиологически изолированный синдром.

1.3.1. Определение РИС:

Радиологически изолированный синдром (РИС) – это находки на МРТ, заставляющие предполагать РС у пациентов, не имеющих клинико-анамнестических проявлений и неврологических симптомов, типичных для РС (125, 126).

Исторически первое упоминание о случайно обнаруженных при аутопсии демиелинизирующих очагах у пациента, не имевшего клинических признаков РС, относится к 1959 году (84). Аналогичные публикации появлялись и в дальнейшем (92), и частота подобных «находок» составила порядка 0,1% аутопсий.

С 1993 года, в связи с широким внедрением МРТ в клиническую практику, появились первые упоминания об очагах демиелинизации, случайно выявленных при выполнении МР-томограмм у пациентов, обследуемых в связи с другими заболеваниями ЦНС (110, 114). Затем в 2008 году в публикациях «онлайн», а в 2009 – в печатной литературе D.Osuda с соавторами введено приведенное выше определение РИС. Тогда же ими были предложены критерии РИС, а в 2011 году уточнены требования к очагам в спинном мозге (23).

К диагностическим критериям РИС по D.Osuda, 2009, относят (125, 126):
– наличие на МРТ случайно обнаруженных аномалий белого вещества головного мозга, характеризующихся как гомогенные овоидные очаги,

соответствующим критериям F.Barkhof (1997) и не соответствующие сосудистому паттерну

- отсутствие в анамнезе указаний на ремитирующие клинические симптомы, заставляющие предполагать неврологическую дисфункцию
- МР-находки не ассоциированы с клинически очевидным нарушением функционирования в профессиональном, бытовом и социальном плане
- исключение лейкоареоза или патологии белого вещества
- патологические МР-находки нельзя объяснить другим заболеванием.

К критериям поражения спинного мозга при РИС по D.Ocuda, 2011, относят:

- очаговое или мультиочаговое поражение спинного мозга с очагами овоидной формы, с четкими границами
- протяженностью очага по длиннику не более двух сегментов спинного мозга
- наличие очагов более чем на одном срезе МРТ
- МРТ-находки нельзя объяснить другим заболеванием.

Ключевыми и общими особенностями для очагов в головном и спинном мозге при РИС являются их характеристика как демиелинизирующих, бессимптомность и невозможность объяснить наличие этих очагов каким-либо другим заболеванием.

Продолжается поиск радиологических маркеров КИС, применение специальных методик обследования пациентов со случайными находками при выполнении МРТ. Так исследователями из Италии путем сравнительного анализа с помощью применения методики переноса намагниченности были выявлены тонкие различия между степенью повреждения тканей, позволяющие объяснить отсутствие клинических проявлений при РИС (86, 87).

1.3.2 частота РИС:

Как вытекает из определения, РИС, или «бессимптомный рассеянный склероз» (51) выявляется случайно с помощью томографии или аутопсии. С появлением МРТ в клинической практике случайные томографические находки

очагов демиелинизации также стали выявляться у лиц, направленных на МРТ в связи с первичными головными болями, травмой, а также - родственными связями с пациентами, страдающими достоверным РС. Так по данным системного обзора и метаанализа наблюдательных исследований, в среднем у одного из 37 (2,7%) обследованных на МРТ головного мозга случайно выявляются очаги, которые могут рассматриваться как демиелинизирующие, а частота подобных находок возрастает при использовании низкопольных томографов до 4,3% (4, 5, 122).

В 1996 году опубликованы результаты обследования 2783 пациентов частной психиатрической клиники США, которых направляли на МРТ головного мозга согласно стандартной процедуре обследования. У 23 пациентов (0,83%) на МРТ выявлены находки, типичные для РС, хотя очаговой неврологической симптоматики и клинических признаков демиелинизирующего заболевания ЦНС у этих людей не было (4, 114).

В Италии было проведено МРТ-обследование родственников первой линии пациентов, страдающих достоверным РС. Как итоги исследования авторы представили следующие данные: у 4% родственников больных спорадическим РС и у 10% родственников больных семейным РС, не имевших клиники РС, выявлены типичные очаговые изменения вещества головного мозга, неотличимые от тех, которые наблюдаются при РС (4, 86).

Продолжают появляться все новые и новые публикации о случайном выявлении типичных для РС МРТ-находок у лиц, не имеющих анамнестических и клинических признаков демиелинизирующего заболевания ЦНС (4, 110).

Таким образом, частота РИС колеблется по разным данным от 1 до 10% и зависит от контингента обследуемых пациентов, а также технических характеристик используемых МР-томографов (4).

1.3.3 прогноз РИС:

Поскольку известно, что у многих больных развитию демиелинизирующих заболеваний ЦНС предшествует бессимптомный период (51), вопрос трансформации РИС приобрел широкий интерес, так как в этой области нет устоявшихся протоколов о ведении таких пациентов и необходимо ли им получать ПИТРС. Учитывая, что согласно современным представлениям, с одной стороны наибольшая эффективность болезнь-модифицирующих препаратов достигается при их наиболее раннем назначении, с другой – РИС в настоящее время рассматривается как «предболезнь» и не имеет клинических проявлений и, соответственно, не требует лечения, вопрос о назначении ПИТРС у лиц с РИС остается дискуссионным. Клинические исследования, подтверждающие эффективность ПИТРС на этапе РИС, отсутствуют (139). В сложившейся ситуации огромный интерес представляет прогнозирование течения РИС с целью выделения группы лиц с наиболее высоким риском клинической конверсии болезни.

Частота развития достоверного РС у пациентов с РИС составляет около трети случаев в течение пяти лет (44, 51), хотя возможно существуют факторы риска, предполагающие более ранний переход в клиническую стадию болезни, однако, в настоящее время они не определены (4). Было выявлено, что у мужчин в младшей возрастной группе выявленный РИС связан с повышенным риском развития клинической симптоматики, также этот риск выше при наличии очагов демиелинизации в шейном и грудном отделах спинного мозга. Профиль спинномозговой жидкости, этническая принадлежность, накопление контраста в очагах демиелинизации не были значимы при прогнозировании клинических проявлений в будущем (51, 112).

По данным Тотолян Н.А. (56, 57, 58) при выявлении РИС у большинства пациентов в процессе наблюдения выявляются новые очаги, а в 25-30% случаев имеет место развитие достоверного РС, согласно критериям McDonald et al. (2005). Пациенты с РИС нуждаются в динамическом наблюдении.

В 2008 году исследователями университетского госпиталя города Ниццы, Франция (Lebrun C. et al.) представлены данные о наблюдении за 30 пациентами, у которых при выполнении МРТ случайно были выявлены очаги демиелинизации головного мозга, соответствующие критериям диссеминации в месте (107). На протяжении пятилетнего периода наблюдения у 23 человек (76,67%) имела место радиологическая прогрессия, а у 11 (36,67%) развилась клиническая картина болезни в виде оптического неврита (у 5 человек), стволовой симптоматики (у 3 человек), чувствительных нарушений (у 2 человек) и когнитивных расстройств (у 1 пациента) (110, 111).

В 2011 D.Osuda и соавт. опубликовали результаты наблюдения за 71 субъектом с РИС. Среди обследованных у 25 человек имели очаги демиелинизации в спинном мозге, из них у 21 (84%), в среднем через 1,6 года, произошла конвертация в КИС (у 19 пациентов) или в первично прогрессирующий РС (у 2 человек). Среди 46 пациентов первоначально не имевших очагов, лишь у 3 пациентов (7%) имело место клиническое прогрессирование. Авторы выделили такие факторы риска прогрессии РИС как наличие очага демиелинизации в шейном отделе спинного мозга, стволе мозга или задней черепной ямке, накопление очагами контрастного вещества, большое (5-10) количество очагов (125, 126).

В 2012 в журнале *Multiple Sclerosis* опубликован системный обзор, посвященный РИС (95). Согласно усредненным данным, приблизительно в двух третях случаев РИС на протяжении ближайших 5 лет происходит радиологическая прогрессия демиелинизирующего процесса, а у одной трети – клиническая конверсия, то есть появляются неврологические симптомы и развивается КИС или первично прогрессирующий РС. Основными факторами риска появления клинической картины демиелинизирующего заболевания ЦНС авторы обзора обозначили наличие очагов демиелинизации в спинном мозге, наличие инфратенториальных очагов, большое количество очагов, молодой возраст, изменение вызванных потенциалов, изменения иммуноглобулинов в церебро-спинальной жидкости.

Giorgio A. в 2010 году (93) выделил такой фактор риска клинического прогрессирования РИС как наличие очагов в сером веществе головного мозга. Опубликованы сведения о возможной прогностической роли зрительных вызванных потенциалов и иммунологических маркеров цереброспинальной жидкости (95).

Таким образом, распространенность асимптомного демиелинизирующего поражения ЦНС может быть равной или даже превышать распространенность клинически «звучащего» процесса (3). Возможно, не более трети всех случаев РИС на протяжении жизни конвертируют в КИС или достоверный РС и для определения тактики ведения лиц с РИС требуются дальнейшие исследования.

Актуальность исследования особенностей первого во времени клинического эпизода демиелинизации – КИС, определяется шансом наиболее эффективно использовать имеющиеся в настоящее время возможности терапии демиелинизирующих заболеваний ЦНС (61, 62). Клинические проявления в рамках КИС тем более важны, что в ряде стран, в том числе и в России, асимптомные находки типичных очагов демиелинизации на МРТ, рассматриваемые как РИС, не подлежат лечению ПИТРС. Кроме того, терапия ПИТРС требует длительного, часто пожизненного, использования, в большинстве случаев – это инъекционные препараты с рядом побочных действий (липодистрофии, некрозы в местах инъекций, гриппоподобный синдром, депрессия, вегетативные пароксизмы и др.), все ПИТРС дорогостоящи и лечение ими требует больших финансовых вложений со стороны государства. Кроме того, до 10% больных с диагнозом достоверный РС при аутопсии не имеют морфологических признаков РС, по данным разных авторов 9-20% пациентов с диагнозом достоверный РС имеют другие заболевания (61, 62), а также существует так называемое доброкачественное течение РС с редкими обострениями, отсутствием признаков инвалидизации таких пациентов на протяжении десятилетий. Все это привлекает пристальное внимание к пациентам с первым клиническим эпизодом демиелинизации (КИС) и асимптомным МРТ-очагам демиелинизации (РИС) с целью выделения среди

них групп лиц, для которых наиболее целесообразно решение вопроса о проведении иммуномодулирующей терапии.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Исследование проводилось на базе неврологического отделения и поликлиники ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница». В течение 6 лет (с 2006 по 2012 год) было обследовано 132 пациента, которым на этапе первичного осмотра установлен диагноз демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы – клинически изолированный синдром. Выделены следующие варианты КИС – монофокальный, мультифокальный, неклассифицируемый (при преобладании субъективной симптоматики: астенизация, головная боль, слабость, быстрая утомляемость – над объективными признаками поражения ЦНС) и радиологически изолированный синдром (случайная находка характерных для демиелинизирующего процесса признаков поражения ЦНС на МРТ).

Клинически достоверный РС (КДРС) устанавливался согласно критериям W.J. Mc Donald (2010) при наличии двух обострений и двух очагов поражения, двух обострениях, одном клиническом и одном выявленном на МРТ очаге поражения, либо при одном обострении и выявлении на МРТ признаков поражения головного мозга различной давности («черные дыры», активные очаги демиелинизации, накапливающие контраст с гадолинием, в сочетании с ненакапливающими контраст очагами демиелинизации). Возрастной диапазон пациентов – от 16 до 58 лет. Средний возраст составил $32 \pm 4,9$ года. Женщин было 81 (61,36%), мужчин - 51 (38,64%).

Критерием «включения» в исследование являлось наличие впервые возникшего эпизода демиелинизирующего заболевания ЦНС, в сочетании с соответствующими изменениями на МРТ.

2.2. Методы исследования

Клинический, инструментальный, статистический.

2.2.1. Клинический метод.

Данный метод включал сбор жалоб, анамнеза заболевания, в том числе уточнение длительности болезни, провоцирующих факторов, наличие сопутствующей патологии, исследование неврологического статуса. Неврологическая симптоматика оценивалась с учетом выделения неврологических синдромов, определения варианта КИС как монофокального и мультифокального (по критериям The National MS society Web Site, 2009). При изучении клинического материала нами выделены монофокальный (76 пациентов, 57,58% случаев) и мультифокальный (48 пациентов, 36,38% случаев) варианты КИС, а также неклассифицируемый вариант (6 пациентов, 4,55% случаев) и радиологически изолированный синдром (2 пациент, 1,52% случаев).

Монофокальный вариант КИС определялся наличием у пациента одного неврологического симптома или синдрома. Мультифокальный вариант КИС диагностировался, если в процессе сбора жалоб, анамнеза и оценки неврологического статуса у пациента обнаруживались два и более клинически проявляющихся очага. Неклассифицируемый вариант определен при наличии головных болей, патологической утомляемости, когда имеющуюся неврологическую симптоматику невозможно уложить в определенный очаг поражения головного мозга. Радиологически изолированный синдром диагностировался при отсутствии какой-либо клиники демиелинизирующего заболевания ЦНС, когда МРТ выполнялась в связи с другими причинами (травма, головные боли, эпилептический приступ).

При классификации КИС по типам с учетом клинической картины и данных МРТ (28, 29, 36, 120) 1 тип КИС определялся как монофокальный вариант КИС с асимптомными МРТ-очагами демиелинизации; 2 тип как клинически мультифокальный с асимптомными МРТ-очагами демиелинизации;

3 тип - клинически монофокальный без клинически «немых» МРТ-очагов демиелинизации; 4 тип - клинически мультифокальный без клинически «немых» МРТ-очагов демиелинизации; к 5 типу отнесены пациенты с РИС, когда имелись МРТ-данные, дающие основание предполагать наличие КИС, без клинических проявлений демиелинизирующего процесса.

Большая часть пациентов (67 человек, 50,76% случаев) были отнесены к 1 типу КИС. Из них трансформация в достоверный РС произошла у 21 больного (31,34% случаев). Вторая по величине группа была представлена больными со 2 типом КИС (монофокальный вариант КИС с асимптомными МРТ-очагами) – 42 человека (31,81 %). Из них трансформация КИС в КДРС произошла у 10 пациентов (23,81%). КИС 4 и 5 типов составили меньшую часть наблюдаемых пациентов (6 и 8 человек, соответственно 4,54% и 6,06%), у которых лишь у 1 пациента произошла трансформация КИС в КДРС. Распределение пациентов по типу КИС с учетом клинических данных и данных МРТ представлено в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение пациентов по типу КИС

Тип 1		Тип 2		Тип 3		Тип 4		Тип 5	
Всего	Переход в КДРС								
67	21 (31,3%)	42	10 (23,8%)	9	3 (33,3%)	6	0 (0%)	8	1 (12,5%)

2.2.2. Инструментальные методы.

Всем пациентам проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и по показаниям – спинного мозга, МРТ с контрастным усилением препаратами гадолиния. С целью оценки функции зрительного анализатора всем больным проводилось исследование остроты и полей зрения, непрямая офтальмоскопия; 90 пациентам выполнены регистрация зрительных вызванных потенциалов и оптическая когерентная томография обоих глаз с акцентом на структуры зрительного нерва.

2.2.2.1. Магнитно-резонансная томография.

Внедрение в клиническую практику нейровизуализационных методов исследования - самое большое достижение в диагностике РС за последние годы (2, 33, 50, 57, 58, 61, 62, 89, 124, 130, 140).

Всем наблюдаемым нами больным выполнена МРТ головного мозга и по показаниям – МРТ спинного мозга, МРТ с контрастным усилением. Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе фирмы Siemens с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Томограммы получали в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях с помощью спинэховых последовательностей MSSE и RARE с параметрами TR/TE 500\19 и 4000/34 мсек соответственно. Толщина среза составила 3-4 мм. В 102 случаях выполнена МРТ шейного отдела спинного мозга. В 98 наблюдениях проводилась МРТ с контрастным усилением препаратом «Магневист». Контраст вводился внутривенно болюсно в дозе 0,2 ммоль/кг массы тела. Во всех случаях осложнений на введение контраста зафиксировано не было.

Стандартизированная программа исследования (140) включала после выполнения локализирующих срезов, T2-взвешенную, T1-взвешенную импульсные последовательности в трех взаимоперпендикулярных плоскостях.

Очаги демиелинизации определялись пониженной интенсивности (гипоинтенсивные, «черные дыры») на T1-изображении и повышенной (гиперинтенсивные) на T2-взвешенных изображениях. Появление белого кольца или полукольца вокруг очага в T2-взвешенном режиме за счёт накопления контраста расценивалось как признак активности процесса. На МР-томограммах анализировались размер очагов, их число, локализация, накопление очагами контраста.

У больных с КИС выделены 5 групп изменений: отсутствие очагов демиелинизации, типичные множественные очаги (соответствующие критериям F. Barkhof et al., 1997), наличие 1 очага демиелинизации, наличие 2 очагов демиелинизации, атипичные множественные очаги демиелинизации

(менее 3 мм в диаметре, не соответствующие критериям F.Barkhof), сливные очаги демиелинизации.

Соответствие критериям F.Barkhof, подчеркивающих диссеминацию поражения в пространстве (Barkhof F et al, 1998; Tintore M et al, 2000), определялось при наличии 3 признаков из предложенных 4-х:

1. контрастированный очаг или 9 T2-гиперинтенсивных очагов.
2. по крайней мере 1 инфратенториальный очаг.
3. по крайней мере 1 юстакортикальный очаг.
4. по крайней мере 3 перивентрикулярных очага.

При этом диаметр определяемых очагов был не менее 3 мм и 1 очаг в спинном мозге приравнивался к очагу в головном мозге.

Отсутствие очагов демиелинизации выявлено у 7 пациентов, типичные множественные очаги, соответствующие критериям F. Barkhof, у 102 пациентов, атипичные множественные очаги демиелинизации, не соответствующие критериям F.Barkhof, - у 10 пациентов, один очаг демиелинизации - у 11, наличие 2 очагов демиелинизации – у 1, сливные очаги демиелинизации – у 1 пациента.

При выполнении МР-динамики исследование проводилось с интервалом не менее чем 3 месяца, согласно критериям McDonald в редакции 2005 года, на том же аппарате с соблюдением стандартизированной программы исследования, выполнением локализирующих срезов, T2-взвешенной, T1-взвешенной импульсных последовательностей, введением контраста.

МРТ-оценка диссеминации демиелинизирующего процесса во времени, позволяющая поставить диагноз достоверного РС, проводилась согласно диагностическим критериям McDonald (2005). Таким образом, диагноз достоверного РС выставлялся при:

- появлении новых очагов, накапливающих контраст, не менее чем через 3 месяца после первой атаки болезни в новом месте;
- появлении новых T2-очагов на последующих томограммах, выполненных не ранее чем через 30 дней после первой клинической атаки.

2.2.2.2. Офтальмологическое обследование.

Всем 132 обследованным больным на этапе первичного обращения выполнена офтальмоскопия, исследование остроты и полей зрения. 90 пациентам произведены регистрация зрительных вызванных потенциалов и оптическая когерентная томография обоих глаз с акцентом на структуры зрительного нерва.

2.2.2.2.1. Офтальмоскопия.

В процессе обследования пациентам проводилась как прямая, так и обратная офтальмоскопия, что было продиктовано необходимостью детального осмотра глазного дна, так как часть пациентов имела только клинические признаки оптического неврита, что требовало проведения дифференциальной диагностики с другой патологией глаза.

Согласно стандартным методикам консультировавшими офтальмологами для обратной офтальмоскопии использовался зеркальный офтальмоскоп и 2 лупы (+14 дптр и +30 дптр), для прямой офтальмоскопии - только электрический офтальмоскоп без применения луп. При обратной офтальмоскопии с помощью линзы силой +14 дптр осматривался диск зрительного нерва и макулярной области, а линзой +30 дптр – проводился осмотр периферических отделов глазного дна.

Исследование остроты зрения (визометрия) осуществлялось с использованием таблиц Головина-Сивцева, размещенных в аппарате с люминесцентными лампами, создающими одинаковую освещенность таблицы. Соблюдалось стандартное расстояние от таблицы до пациента 5 метров. Исследование остроты зрения проводилось попеременно вначале для правого, затем для левого глаза.

Исследование полей зрения проводилось методом динамической (кинетической) периметрии с помощью периметра Гольдмана, при которой

тестируемый объект плавно перемещался в пространстве по поверхности периметра от периферии до центра по радиусам окружности. Граница видения определялась в момент появления объекта в поле зрения пациента.

По результатам офтальмоскопии, согласно заключениям врачей-офтальмологов, были выделены различные варианты картины глазного дна:

- норма или неспецифические изменения по типу ангиопатии (у 107 пациентов);
- признаки частичной атрофии зрительного нерва (ЧАЗН) с одной стороны (у 5 обследованных);
- признаки ЧАЗН с 2-х сторон (у 18 пациентов);
- явления застойного диска зрительного нерва (у 2 обследованных).

2.2.2.2. Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП).

Исследование зрительного анализатора у 90 пациентов проводилось на программном аппаратном комплексе “Нейромиан” фирмы “Медиком ЛТД” по методике, описанной Л.Р.Зенковым с соавторами (32).

Регистрация ЗВП регистрировались в виде последовательных колебаний, или компонентов, различающихся полярностью (позитивный — Р, негативный — N) и пиковой латентностью — время от момента включения стимула до достижения максимума того или иного колебания. Для определения места происхождения электрической активности была использована техника моделирующего диполя. По рекомендации Л.Р.Зенкова (1991) (32), сверхранные компоненты ЗВП относились к докорковым источникам и связывались с активностью зрительного нерва и тракта, подкорковых ядер (латеральное коленчатое тело) и таламокортикальных путей. В качестве стимулов использовались диффузные вспышки света и пространственно-структурированные стимулы в виде шахматных паттернов и решеток с прямоугольным профилем освещенности. При регистрации ЗВП стимулы предъявлялись либо в режиме включения — выключения, когда средняя освещенность паттерна и сменяющего его гомогенного поля были постоянны,

либо в режиме реверсии, когда в постоянно присутствующем на экране монитора изображении шахматного поля белые квадраты сменялись черными, а черные — белыми. Размер квадрата для паттерн-стимуляции макулярной области составлял 10—15', а для парафовеальной области — 50'. На диффузную вспышку света большой интенсивности регистрировались позитивная волна - P40, затем негативный ответ N70, доминирующий в комплексе волн P100, и поздние волны N130 и P170. Тестировался сначала правый, затем левый глаз.

По результатам исследования зрительных вызванных потенциалов были выделены различные варианты изменений зрительных нервов:

- нормальные показатели (у 47 пациентов);
- увеличение латентного периода P100, являющееся признаком демиелинизирующего поражения зрительного нерва (у 13 пациентов);
- признаки демиелинизирующего поражения обоих зрительных нервов (у 30 пациентов).

2.2.2.2.3. Оптическая когерентная томография.

90 пациентам выполнена оптическая когерентная томография с акцентом на состояние дисков зрительных нервов. Исследование проводилось на аппарате RTVue-100 (фирма Optovue Inc., Fremont, США). Длина пучка скана — 810 нм, частота А-скана — 25 000 сканов в секунду, разрешение прибора — 5 мкм, в области ДЗН (протоколы ONH и 3D Disc) и макулы (протокол GCC).

Выполнение ОКТ проводилось согласно стандартной методики (31, 37, 38). Перед исследованием пациенту расширялись зрачки путем закапывания капель тропикамида или циклопентолата. Пациент садился перед аппаратом, клал подбородок на подставку и фиксировал взгляд предложенной ему метку. В это время врач при помощи аппарата проводил сканирование необходимых структур глаза. Правый и левый глаза исследовались поочередно. Процедура занимала в среднем около 5 минут.

В ходе анализа полученных результатов исследования исключались сканы с грубыми артефактами от мелких движений глаз (нистагма) и с низким

уровнем сигнала (анализировались только сканы, у которых индекс силы сигнала был выше 45), так как это могло повлиять на точность определения границ слоев сетчатки. Если при повторных сканированиях так и не удавалось получить сканы достаточного качества, данный глаз исключался из исследования. В протоколе исследования параметров головки зрительного нерва (ОНН) изучали следующие показатели: отношение площади экскавации к площади ДЗН (C/D AreaRatio), площадь нейроретинального пояска (Rim area), расчетный объем нейроретинального пояска (Rim Volume) и среднюю толщину СНВС (RNFL Avg.). В протоколе исследования сетчатки (GCC) исследовали три индекса: среднюю толщину КГК (Avg. GCC), объем фокальной потери (FLV) и объем глобальной потери (GLV).

Выявленные изменения в ходе исследования позволили выделить 6 групп пациентов:

- ОКТ-признаки одностороннего неврита ЗН (у 5 пациентов);
- признаки атрофии ЗН одного глаза (у 5 пациентов);
- признаки атрофии ЗН обоих глаз (у 10 пациентов);
- начальные признаки ЧАЗН обоих глаз (у 44 пациентов);
- признаки застойного диска ЗН (у 1 пациента);
- признаки неврита ЗН одного глаза и частичной атрофии зрительного нерва другого (у 1 пациента);
- отсутствие патологических изменений (у 24 пациентов).

2.2.3. статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета прикладных программ Statistica 5,0, электронных таблиц Excel 2003. Расчеты выполнены в соответствии с рекомендациями О.Ю.Ребровой (2002) (48) по обработке численных результатов экспериментов в медицине. Все полученные показатели проверялись на нормальность распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. При сравнении групп устанавливалось также равенство дисперсий в сравниваемых группах

согласно критерию Левена. В случае положительного решения этих двух проблем для решения значимости статистических различий количественных показателей в сформированных группах применялся t-критерий Стьюдента, при отрицательном – использовался непараметрический метод (критерий Манна-Уитни).

Достоверность статистических гипотез оценивалась с использованием порогового уровня значимости менее 0,05.

С целью оценки вероятности развития достоверного РС из КИС использовался логистический регрессионный анализ. Особый интерес представлял поиск возможности предсказания развития достоверного РС из КИС, то есть решение вопроса: перейдет ли КИС в достоверный РС или нет на основании клинической картины и данных дополнительных обследований, согласно стандартам обследования больных с подозрением на демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. Поставленная задача соответствует возможностям метода логистической регрессии, и использовалась нами для прогнозирования течения демиелинизирующего процесса ЦНС.

Используя известные методы статистической обработки (Боровков, 2010), было построено уравнение бинарной логистической регрессии, позволяющее с формальной точки зрения оценить вероятность наступления события перехода КИС в РС (p) в зависимости от значений таких независимых переменных, влияющих на формирование указанного события, как:

- X1 - пол больного (ПОЛ);
- X2 - возраст больного (ВОЗРАСТ);
- X3 - (ВАРИАНТ КИС);
- X4 - (СИМПТОМ);
- X5 - (МРТ);
- X6 - (ГЛАЗНОЕ _ДНО);
- X7 - (ЗВПШ);
- X8 - (ОКТ).

При этом области изменения значений { } указанных переменных определяются следующими множествами:

для дихотомической переменной ПЕР_V_SD - {0, 1};

для X1 - {женский, мужской};

X2 - {1, 2, ..., 100};

X3 - {монофокальный, мультифокальный, радиологически изолированный синдром, неклассифицируемый вариант};

X4 - {межъядерная офтальмоплегия, гемигипестезия, синдром «бесполезной руки», вестибуло-атактический синдром, оптический неврит, цефалгия, поперечный миелит, нейропатия тройничного нерва, монопарез, прозопарез, пароксизмальные нарушения сознания, симптом Лермитта, асимптомно};

X5 - {норма, 1 очаг, 2 очага, 3 очага, единичные атипичные очаги, типичные множественные очаги, атипичные множественные очаги, сливные очаги};

X6 - {неспецифическая картина, ЧАЗН OU, 1ст. ЧАЗН, ЗС OU, оптический неврит, ангиопатия};

X7 - { норма, 1ст. поражения, 2ст. поражения};

X8 - { норма, начальные признаки ЧАЗН OU, ЧАЗН OU, 1ст. ЧАЗН, 1ст. неврит, неврит + ЧАЗН, ЗС OU}.

Как правило, в случае с дихотомическими переменными речь идёт о некотором событии, которое может произойти или не произойти. Бинарная логистическая регрессия в таком случае рассчитывает вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных, в частности, переменных X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7, X8.

Вероятность наступления события перехода (ПЕР_V_SD) КИС в РС (p) для рассматриваемого случая рассчитывается по формуле

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где $z = a + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_n * X_n$,

Здесь X_1, X_2, \dots, X_n - значения независимых переменных, a, b_1, \dots, b_n - некоторая константа и коэффициенты, расчёт которых является задачей бинарной логистической регрессии.

Считается, что если для p получится значение меньше 0,5, то можно предположить, что событие не наступает; в противном случае предполагается наступление события.

Статистическая обработка накопленных вышеуказанных экспериментальных данных с использованием системы STATISTICA5 позволила получить следующие значения a, b_1, \dots, b_7 для определяемого уравнения бинарной логистической регрессии, результаты использования которого представлены на рис. 1.

Рисунок 1.

Значения a, b_1, \dots, b_7 для определяемого уравнения бинарной логистической регрессии.

	Const.B0	ПОЛ	ВОЗРАСТ	ВАРИАНТ	СИМПТОМ	МРТ	ГЛАЗ_ДНО	ЗВППШ	ОКТ
Estimate	-,311406	,191171	-,076182	-,185266	-,018590	,158001	-,100377	,591346	,202353

При этом приведенные на панели диалога результаты показывают, что полученный для вышеуказанной модели p -уровень гипотезы, равный 0,00496, существенно меньше 5%. Это говорит о том, что построенная модель значима и может быть использована в практической работе.

Глава 3.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВОЙ АТАКОЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕГО ПРОЦЕССА (собственные исследования)

3.1. Клиническая картина КИС

Среди наблюдаемых 132 пациентов возрастной диапазон колебался от 16 до 58 лет. Средний возраст составил 32 ± 4 года. Наибольшее количество пациентов составила возрастная группа от 21 до 30 и от 31 до 40 лет. Женщин было 71 (61,36%), мужчин - 51 (38,64%). Распределение пациентов по полу и возрасту на момент диагностики у них демиелинизирующего заболевания отражено в таблице 1.

Таблица 1

Возраст и пол пациентов с КИС

Пол больного	Возраст (лет)					Всего
	16-20	21-30	31-40	41-50	51-60	
мужчины	4	25	14	6	2	51
женщины	10	25	25	16	5	81
всего	14	50	39	22	7	132
в %	10,61	37,88	29,55	16,66	5,30	100%

Распределение пациентов по вариантам дебюта демиелинизирующего заболевания представлено в таблице 2.

Таблица 2

Клинические варианты КИС и их трансформация в РС

Варианты	Общее число пациентов	Пациенты с трансформацией КИС в КДРС
Монофокальный	76	21
Мультифокальный	48	13
Неклассифицируемый	6	1
РИС	2	0
Всего	132	35

Монофокальный вариант КИС (76 пациентов) характеризуется наличием у пациента одного неврологического симптома или синдрома. На основании полученных математических данных установлено, что вариант КИС не является фактором, достоверно влияющим на трансформацию КИС в КДРС ($p=,2368370$, что значительно больше 5%). Полученные нами данные совпадают с результатами других исследователей (30, 44, 61, 62). В настоящее время много говорят об астенических проявлениях демиелинизирующих заболеваний как отдельном синдроме, характерном для данной патологии (61, 62). Астенический синдром часто встречается при РС, в том числе изолированно в дебюте заболевания, однако отнести его к моно- или мультифокальному варианту не представляется возможным, также как невозможно классифицировать этот вариант КИС и по типу. Генез головных болей, в том числе головных болей напряжения, при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС также остается неясен (61, 62). Таким образом, цефалгии как единственное проявление КИС также не могут быть отнесены к монофокальному или мультифокальному варианту страдания или быть классифицированы по типу.

Основными клиническими проявлениями монофокального КИС были оптический неврит, который встречался у 21 пациента (27,63% случаев), вестибуло-атактический синдром – у 14 пациентов (18,42% случаев), нарушения чувствительности – у 10 пациентов (13,16% случаев).

Частичный поперечный миелит зафиксирован у 8 пациентов (10,53% случаев) и был одним из наиболее тяжелых проявлений КИС.

Межъядерная офтальмоплегия диагностировалась при наличии у пациентов жалоб на двоение и выявляемых при объективном осмотре характерных глазодвигательных расстройств. Данный синдром отмечен у 7 пациентов (9,21% случаев).

У 7 пациентов (9,21% случаев) выявлен достаточно специфичный для демиелинизирующих заболеваний ЦНС синдром «неловкой руки», который

проявлялся снижением проприоцептивной чувствительности при сохранной силе в руке.

Двигательные нарушения в виде моно-, геми- или парапарезов отмечены у 3 пациентов (3,95% случаев).

Периферический прозопарез выявлялся у 3 пациентов (3,95% случаев).

Приводим пример клинического наблюдения №1.

Пациентка Б., 23 лет, обратилась к неврологу с жалобами на слабость в правой руке и в меньшей степени в правой ноге. Симптоматика развилась в течение недели после перенесенного острого респираторного заболевания. В связи с подозрением на демиелинизирующее заболевание ЦНС госпитализирована в неврологическое отделение Ростовской областной клинической больницы. При осмотре: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, не доводит глазные яблоки кнаружи, больше слева, правосторонний гемипарез (сила в руке проксимально 4 балла, дистально 2 балла, в ноге – 4 балла), сухожильные рефлексы $d > s$, симптом Бабинского справа, брюшные рефлексы $d < s$, правосторонняя гемигипестезия, нистагма нет, координаторные пробы выполняет правильно, в позе Ромберга легкое покачивание без сторонности, астенизирована, эмоционально и вазомоторно лабильна, тазовых нарушений нет. По данным МРТ головного мозга – в лобных, теменных долях с 2-х сторон, в валике мозолистого тела визуализируются округлые очаги, четко очерченные, гиперинтенсивные в T2 и гипоинтенсивные в T1 режимах, максимально размером до 10 мм. Пациентке выполнена ОКТ обоих глаз – выявлены начальные признаки ЧАЗН обоих глаз с акцентом утончения толщины нервных волокон на 7-8 часов. Произведена регистрация ЗВПШ – признаков демиелинизирующего поражения зрительных нервов не выявлено, по данным офтальмоскопии – признаки ангиопатии сетчатки обоих глаз. Состояние расценено как демиелинизирующее заболевание ЦНС, КИС, клинически монофокальный вариант. Согласно классификации КИС по типам в данном случае имел место 1 тип КИС: клинически монофокальный, с «немыми» очагами демиелинизации по данным

МРТ. Кроме того, следует обратить внимание на то, что при выполнении ЗВПШ получены нормальные показатели, однако ОКГ выявила начальные признаки атрофии зрительных нервов обоих глаз на глазном дне. В стационаре пациентке проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3г, на фоне терапии отмечено нарастание объема движений в правой кисти, уменьшение шаткости. Через 3 месяца выполнена контрольная МРТ головного мозга, выявлено увеличение количества очагов демиелинизации, установлен диагноз КДРС, назначены препараты изменяющие течение РС (интерферон бета-1а, 30 мкг, в/м, 1 раз в неделю). Через год пациентка обратилась в связи с нарастанием шаткости, проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3г с полным регрессом симптоматики.

Встретившиеся у наших пациентов варианты монофокального КИС приведены в таблице 3.

Таблица 3.

Неврологическая симптоматика при монофокальном КИС

Неврологические симптомы и синдромы	Количество больных	
	Абс.	%
Оптический неврит	21	27,63%
Атактический синдром	14	18,42%
Нарушения чувствительности	10	13,16%
Частичный поперечный миелит	8	10,53%
Межъядерная офтальмоплегия	7	9,21
Синдром «неловкой» руки	7	9,21%
Моно-, геми, парепарез	3	3,95%
Прозопарез	3	3,95%
Нейропатия тройничного нерва	2	2,63%
Симптом Лермитта	1	1,32%
Итого	76	100%

Полученные нами данные в целом совпадают с результатами других исследователей (4, 30, 44, 61, 62), и исходя из них можно сделать вывод о необходимости тщательного наблюдения и выполнения визуализации головного мозга у пациентов с оптическим невритом, нейропатией тройничного и лицевого нервов, которые в случае монофокального КИС могут быть

расценены неврологом как самостоятельные заболевания, а не как проявления демиелинизирующего процесса ЦНС.

Мультифокальный вариант КИС (48 пациентов) определялся, если в процессе сбора жалоб и оценки неврологического статуса у пациента обнаруживались два и более клинически проявляющихся очага. Наиболее часто встречались различные сочетания оптического неврита, вестибуло-атактического синдрома, нарушений чувствительности, двигательных нарушений. В комплексе с другими синдромами у наших пациентов встречались нейропатия отводящего нерва, невралгия тройничного нерва. Наиболее часто (у 18 пациентов, 37,5 % случаев) отмечался мозжечково-пирамидный синдром.

Приводим пример клинического наблюдения №2.

Пациент С., 20 лет, обратился к неврологу в июне 2010 с жалобами на онемение рук, туловища, слабость в руках, изменение речи. Страдает в течение месяца без видимой причины. Неврологически – глазодвижение в полном объеме, сухожильные рефлексы $d=s$, с рук средней живости, с ног высокие, патологических стопных знаков нет, слабо положительный симптом Баре верхний с 2-х сторон, выпадение брюшных рефлексов, парестезии по типу «перчаток», интенция при выполнении пальце-носовой пробы слева, шаткость в позе Ромберга без сторонности. Астенизирован, эмоционально лабилен, скандированная речь, тазовых нарушений нет. Пациенту выполнена МРТ головного мозга – в белом веществе головного мозга перивентрикулярно в правой и левой теменных долях, в мозолистом теле выявляются множественные гиперинтенсивные на T2 очаги от 1,9 до 9,9 мм в диаметре, в правой половине моста аналогичный очаг диаметром 7,2 мм. По данным офтальмоскопии – нормальная картина глазного дна. При регистрации ЗВПШ – данных за демиелинизирующее поражение зрительных нервов не выявлено. При проведении ОКТ получены нормальные характеристики толщины зрительных нервов с 2-х сторон. Заболевание расценено как первая атака демиелинизирующего заболевания (КИС), мультифокальный вариант. Согласно

классификации КИС по типам в данном примере имел место 2 тип: клинически мультифокальный, с «немыми» очагами по данным МРТ. Пациенту проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3г с полным регрессом симптоматики. Выполнение МРТ головного мозга в динамике не выявило увеличения количества очагов демиелинизации. В мае 2011 у пациента развился второй клинический эпизод в виде онемения рук, на основании которого был установлен диагноз КДРС, назначены ПИТРС.

Варианты клинической картины при мультифокальном варианте КИС представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Неврологическая симптоматика
у пациентов с мультифокальным вариантом КИС

Неврологические симптомы и синдромы	Количество больных	
	Абс.	%
Мозжечково-пирамидный синдром	18	37,50
Вестибуло-атактический синдром	11	22,92
Расстройства чувствительности	11	19,64%
Межъядерная офтальмоплегия	9	18,75
Пирамидный синдром	6	10,71%
Оптический неврит	5	10,41%
Нейропатия тройничного нерва	4	8,33
Частичный поперечный миелит	2	4,17
Дизартрия	2	4,17
Когнитивные нарушения	2	4,17
Нейропатия отводящего нерва	1	2,08
Прозопарез	1	2,08
Тазовые нарушения	1	2,08

При наличии у пациентов головных болей, утомляемости в сочетании с изменениями на МРТ они относились к неклассифицируемому варианту КИС (6 человек).

Двум пациентам, при отсутствии очаговой симптоматики и жалоб, выполнившим МРТ в качестве скринингового метода заболеваний головного

мозга, установлен диагноз радиологически изолированного синдрома (РИС), одного из вариантов КИС.

Приводим пример клинического наблюдения № 3.

Пациентка И., 20 лет, обратилась к неврологу с жалобами на давящие головные боли в лобно-теменной области, общую утомляемость. Страдает около месяца без видимой причины. В неврологическом статусе – черепные нервы без особенностей, сухожильные рефлексy d=s, средней живости, выпадение брюшных рефлексов, патологических стопных знаков нет, координаторные пробы выполняет правильно, в позе Ромберга устойчива, астенизирована, эмоционально лабильна, тазовых нарушений нет. При выполнении МРТ головного мозга выявлены множественные очаги демиелинизации в белом веществе полушарий мозга и в мозжечке диаметром от 2,1 до 5,7 мм. По данным офтальмоскопии нормальная картина глазного дна. При выполнении ЗВПШ признаков поражения зрительных нервов не выявлено. ОКТ также не выявила изменения диска зрительных нервов глазного дна. Пациентке установлен диагноз «Демиелинизирующее заболевание ЦНС, радиологически изолированный синдром». При выполнении МРТ-динамики через 4 месяца увеличения количества очагов демиелинизации не выявлено. Пациентка наблюдается в центре неврологии Ростовской областной клинической больницы.

3.2. Особенности клинической картины пациентов с трансформацией клинически изолированного синдрома в достоверный рассеянный склероз

Среди 35 пациентов, у которых осуществилась трансформация КИС в достоверный РС, были 21 женщина в возрасте от 18 до 49 лет и 14 мужчин в возрасте от 19 до 38 лет. Распределение пациентов по полу и по возрасту представлено в таблице 5.

Таблица 5.

Влияние возраста на трансформацию КИС в КДРС

Пол больного	Возраст (лет)					Всего
	16-20	21-30	31-40	41-50	51-60	
мужчины	4	25	14	6	2	51
Переход в достоверный РС	1	10	3	0	0	14
женщины	10	25	25	16	5	81
Переход в РС	3	10	6	2	0	21
всего	14	50	39	22	7	132
Переход в КДРС	4	20	9	2	0	<u>35</u>
в %	10,61	37,88	29,55	16,66	5,30	100%

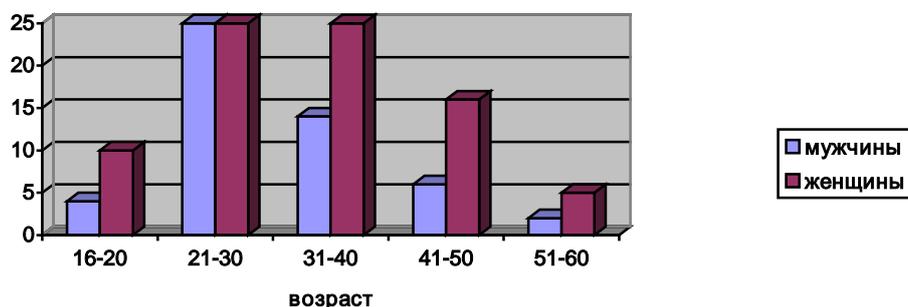
На основании математической модели выявлена достоверность влияния возраста пациентов на прогноз трансформации КИС в КДРС ($p = ,0059118$, что существенно меньше 5%). Изолированного влияния половой принадлежности на возможность трансформации КИС в КДРС исходя из модели логистической регрессии не обнаружено ($p = ,76331780$).

Наиболее часто переход КИС в КДРС происходил в возрастном диапазоне 21-30 лет, причем одинаково часто как у мужчин, так и у женщин, что также подтверждает отсутствие значимого влияния половой принадлежности пациентов на развитие КДРС из КИС. Не отмечено трансформации КИС в КДРС в возрасте старше 50 лет, что ставит под сомнение факт существования демиелинизирующего заболевания у всех 7 наблюдаемых нами лиц.

На диаграмме 1 представлено распределение наблюдавшихся нами пациентов по полу и по возрасту.

Диаграмма 1.

Распределения пациентов с КИС по полу и по возрасту.



В клинической картине дебюта демиелинизирующего процесса у 21 пациента имел место монофокальный вариант КИС (14 женщин и 7 мужчин), у 13 – мультифокальный (6 женщин и 7 мужчин), у 1 женщины – неклассифицируемый вариант.

При монофокальном варианте болезни в дебюте заболевания в 6 случаях (3 мужчины и 3 женщины) отмечался оптический неврит, у 2 пациентов имел место атактический синдром (1 мужчина и 1 женщина), у 3 больных (все женщины) – выявлены нарушения чувствительности, у 4 (2 мужчины и 2 женщины) – межъядерная офтальмоплегия, у 2 (1 мужчина и 1 женщина) – монопарез. Реже встречались нейропатия тройничного нерва (у 1 женщины), поперечный миелит (у 1 мужчины и 1 женщины), синдром «неловкой» руки (у 1 пациента).

При мультифокальном дебюте болезни (7 мужчин и 6 женщин) имели место различные комбинации чувствительных, координаторных и двигательных нарушений.

Как видно из представленных данных, соотношение мужчин и женщин, у которых произошла трансформация КИС в достоверный РС, составило 2:3, доминировали пациенты с монофокальным дебютом страдания в возрасте 21-30 лет, что соответствует данным отечественных и зарубежных исследователей (23, 30, 44, 61, 62).

3.3 Корреляция МРТ-картины и клинических данных у пациентов с КИС

При выполнении первичного МРТ-исследования выявлены различные варианты: типичные множественные очаги (соответствующие критериям F.Barkhof) отмечены у 102 пациентов; атипичные множественные очаги демиелинизации (не соответствующие критериям F.Barkhof) у 10 пациентов; один очаг демиелинизации зафиксирован у 11 больных, два очага демиелинизации – у 1 пациента, сливные очаги демиелинизации – у 1 больного; отсутствие очагов демиелинизации выявлено у 7 пациентов.

Трансформация в КДРС фиксировалась по критериям Мак Дональда в редакции 2010 года, в диагностически сложных случаях – по критериям редакции 2005 года, при наличии второго клинического обострения или по прогрессированию МРТ-изменений (увеличение количества очагов, появление очагов, накапливающих контраст)

Результаты МРТ-исследований у больных с КИС представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Результаты МРТ-исследований у больных с КИС

Варианты изменений на МРТ	всего	Переход в РС		2й клинический эпизод		МРТ-динамика	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Типичные множественные очаги демиелинизации	102	30	29,4	21	20,6	9	8,8
1 очаг демиелинизации	11	2	18,2	2	18,2	0	-
2 очага демиелинизации	1	0	-	0	-	0	-
Сливные очаги демиелинизации	1	0	-	0	-	0	-
Атипичные множественные очаги демиелинизации	10	2	20	1	10	1	10
Отсутствие очагов	7	1	14,3	1	14,3	0	-
Всего	132	35		25		10	

Таким образом, у большинства пациентов (102 наблюдения, 77,27% случаев) имели место типичные множественные очаги демиелинизации, соответствующие критериям Barkhof et al., 1997. Достоверность влияния данного параметра на трансформацию КИС в КДРС низкая ($p = ,2339118$, что существенно превышает 5%). Полученные результаты совпадают с результатами других исследователей (2, 5, 27, 28, 41, 58, 59), объясняют существование РИС, «случайных» находок очагов демиелинизации на аутопсии (81, 89) и еще раз подчеркивают, что само наличие очагов демиелинизации не означает факта наличия у пациента РС.

При отсутствии очагов демиелинизации на исходной МРТ в дальнейшем диагноз КДРС был установлен только у 1 пациента из 7 наблюдаемых на основании развития второй клинической атаки. При наличии 1 очага демиелинизации на МРТ у 2 больных из 11 обследованных в дальнейшем развился КДРС, диагноз также был установлен на основании второго клинического эпизода заболевания. Сливные очаги на МРТ в динамике заболевания были расценены как острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ). Следует отметить, что при обследовании зрительного анализатора у этого пациента был выявлен отек дисков зрительных нервов, что также типично для ОРЭМ. При атипичных множественных очагах демиелинизации в дальнейшем диагноз КДРС был установлен у 2 пациентов из 10 (20% случаев), у одного из них имел место повторный клинический эпизод заболевания, у другого – увеличение количества очагов по данным МРТ, выполненной через 3 месяца после первичного обращения.

При анализе данных МРТ головного и спинного мозга у 35 пациентов с трансформацией КИС в достоверный РС, типичные множественные очаги имели место у 30 пациентов. Очаги, не соответствующие критериям F.Barkhof (1997) - у 2 человек, 1 очаг демиелинизации отмечался у 2 больных, нормальная картина МРТ имела место у 1 женщины с клинической картиной оптического неврита, у которой через 6 лет после дебюта заболевания развился повторный эпизод. Данные МРТ-картины у пациентов с трансформацией КИС в

достоверный РС с учетом пола и клинического варианта представлены в таблице 8.

Таблица 8

Данные МРТ у пациентов с трансформацией КИС в КДРС с учетом пола и варианта КИС.

Данные МРТ	всего	пол		Вариант дебюта		
		м	ж	Моно фокальный	Мульти фокальный	Неклассифи цируемый
норма	1	0	1	1	0	0
1 очаг	2	1	1	2	0	0
Типичные множествен ные очаги	30	13	17	18	11	1
Атипичные множествен ные очаги	2	0	2	0	2	0
Всего	35	14	21	21	13	1

Как видно из приведенной выше таблицы, среди пациентов, у которых произошла трансформация КИС в достоверный РС, доминируют больные с множественными очагами демиелинизации, соответствующими критериям F.Barkhof (1997), преимущественно женского пола, с монофокальным дебютом демиелинизирующего процесса. При оценке совокупного воздействия пола, возраста пациентов, данных МРТ на трансформацию КИС в КДРС методом логистической регрессии рассчитываемая достоверность составила 2,6% ($p=,0259560$), что указывает на достоверность влияния этих факторов на течение демиелинизирующего процесса и подчеркивает, с одной стороны их значимость, а с другой - необходимость комплексного анализа имеющихся клинических и инструментальных данных.

С учетом классификации КИС по типам на основании клинической картины и данных МРТ у пациентов с 1 типом КИС (монофокальный вариант КИС с асимптомными МРТ-очагами) трансформация в достоверный РС произошла у 21 больного из 67 наблюдавшихся (31,34% случаев). Во второй по величине группе пациентов со 2 типом КИС (мультифокальный вариант КИС с

асимптомными МРТ-очагами) из 42 наблюдавшихся трансформация КИС в КДРС произошла у 10 пациентов (23,81%). У пациентов с 3 типом КИС (клинически монофокальный вариант демиелинизирующего процесса без асимптомных МРТ-очагов) трансформация в КДРС отмечена у 3 больных из 9 (33,33%). Распределение пациентов по типу КИС с учетом клинических данных и данных МРТ представлено в таблице 9.

Таблица 9

Распределение пациентов по типу КИС и их трансформация в КДРС.

Тип КИС	Всего	Трансформация в КДРС	
		Абс.	%
Тип 1	67	21	31,34
Тип 2	42	10	23,80
Тип 3	9	3	33,33
Тип 4	6	0	0
Тип 5	8	1	12,5
Всего	132	35	100

Полученные данные подчеркивают роль прогрессирования демиелинизирующего процесса в пространстве, так как большая часть пациентов, у которых произошла трансформация КИС в КДРС, в дебюте заболевания имели асимптомные МРТ-очаги (22 пациента из 35). Однако, обращает внимание, что среди пациентов с мультифокальным вариантом КИС без клинически «немых» МРТ-очагов (тип 4) не было ни одного случая трансформации КИС в КДРС, что может быть связано с тем, что у всех этих пациентов была исходно нормальные результаты МРТ, то есть очагов демиелинизации на них вообще выявлено не было. В критериях McDonald, 2010, также подчеркнута роль клинически «немых» очагов и диссеминации процесса в пространстве: так в случае наличия очага, накапливающего контраст, и клинически «немого» T2-очага мы можем ставить диагноз КДРС в первом клиническом эпизоде демиелинизации.

3.4 Данные офтальмоскопии, зрительных вызванных потенциалов, оптической когерентной томографии у пациентов с КИС.

Признаки поражения ЗН на том или ином этапе заболевания выявляются у подавляющего числа больных РС, а на аутопсии вовлечение зрительных нервов в патологический процесс обнаруживается в 94-99% случаев (26, 41, 61, 62, 64, 131). В основе патогенеза демиелинизирующих заболеваний ЦНС лежит дегенерация аксонов и тел нейронов, затрагивающая также и переднюю часть зрительного анализатора (61, 62, 131). Сетчатка представляет собой уникальную часть ЦНС, содержащую в слое нервных волокон сетчатки аксоны, лишенные миелина, и глию, что делает их идеальным объектом для изучения процессов нейродегенерации. Субклиническое поражение ЗН при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС встречается в 45-65% случаев (61, 62) и проявляется снижением остроты зрения, контрастной чувствительности зрения, изменении полей зрения, нарушении цветового зрения, зрачковых рефлексов. Особенность картины глазного дна при РС заключается в том, что патологический процесс развивается в основном в ЗН ретробульбарно, очаги в зрительном нерве, хиазме вызывают такие же изменения, как и демиелинизация в головном и спинном мозге: иммунное воспаление, демиелинизация, глиоз, повреждение аксонов и атрофия (1, 61, 62, 108, 131). Столь значимая роль поражения зрительного нерва в диагностике демиелинизирующего заболевания объясняется тем, что источником миелина аксонов ганглионарных клеток сетчатки, образующих зрительный нерв, являются олигодендроциты, а не шванновские клетки, то есть миелиновая оболочка зрительного нерва идентична миелину ЦНС. Классическим признаком демиелинизирующего заболевания ЦНС является побледнение височных половин дисков зрительного нерва и признаки его атрофии (61, 62).

Всем обследованным больным на этапе первичного обращения выполнена офтальмоскопия, исследование остроты и полей зрения. Картина глазного дна соответствовала норме или неспецифическим изменениям по типу

ангиопатии у 107 пациентов, признаки частичной атрофии зрительного нерва (ЧАЗН) с одной стороны выявлены у 5 обследованных, с 2-х сторон – у 18, явления застойного диска зрительного нерва – у 2 больных. Полученные результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10.

Результаты офтальмоскопии у пациентов с КИС

	всего	Переход в РС		2й клинический эпизод		МРТ-динамика	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Норма или неспецифические изменения	107	27	25,2	18	16,8	9	8,4
Признаки ЧАЗН одного глаза	5	3	60	3	60	0	-
Признаки ЧАЗН обоих глаз	18	5	27,8	4	22,2	1	5,6
Застойный диск зрительного нерва	2	0	-	0	-	0	-
Всего	132	35		25		10	

Из приведенных данных следует, что наибольшую группу пациентов с КИС составили лица с нормальной картиной глазного дна. На этапе осмотра офтальмологом признаки ЧАЗН одного или обоих глаз были выявлены лишь у 23 пациентов из 132 (17,42% случаев). Это с одной стороны, подчеркивает клиническую диссоциацию симптомов (при наличии субклинических очагов демиелинизации в зрительном нерве, хиазме картина глазного дна остается нормальной) (36, 39, 58, 59) и их неспецифичность. Характерное побледнение височных половин ЗН, ранее считавшееся патогномоничным для РС, встречается и при других заболеваниях и объясняется структурными особенностями формирования диска ЗН на глазном дне (1, 61, 62), а с другой стороны указывает на необходимость поиска новых методов объективного измерения поражения ЗН у таких пациентов.

У 2 пациентов с признаками застойных дисков ЗН при дальнейшем наблюдении КДРС не развился ни у одного пациента, и имевшееся заболевание по течению и имевшейся клинической картине было расценено как ОРЭМ.

Отдельно проанализированы пациенты, в клинике страдания которых имел место оптический неврит, как монофокальный вариант КИС или в комплексе с другими симптомами поражения ЦНС. Результаты наблюдений приведены в таблице 11.

Таблица 11

Корреляция картины изменений глазного дна
у больных с оптическим невритом и развития КДРС

Картина глазного дна		Монофокальный	Мультифокальный
Норма или неспецифические изменения	Всего	15	3
	Развитие КДРС	0	2
Признаки ЧАЗН одного глаза	Всего	4	1
	Развитие КДРС	2	1
Признаки ЧАЗН обоих глаз	Всего	1	1
	Развитие КДРС	0	0
Застойный диск	Всего	1	0
	Развитие КДРС	0	0
Всего	Всего	21	5
	Развитие КДРС	2	3

Полученные данные являются одним из проявлений диссоциации симптомов РС, когда картина глазного дна не соответствует утрате зрительной функции. Так при клинических проявлениях оптического неврита у 26 пациентов изменения глазного дна, характерные для демиелинизирующего заболевания, имели место лишь у 8 человек (30,7% случаев). Наблюдаемые нами пациенты находились в фазе дебюта демиелинизирующего заболевания, когда в случае оптического неврита глазное дно чаще всего не изменено, тогда как признаки атрофии ЗН в виде побледнения височных половин формируются в период восстановления функции в течение 3-6 месяцев от начала заболевания (58, 59). Обращает внимание, что у 15 больных, имевших признаки одно- или

двусторонней частичной атрофии зрительных нервов, в 26,6% случаев произошла трансформация заболевания в достоверный РС.

Результаты наших исследований подтверждают достаточно низкую чувствительность рутинной офтальмоскопии в диагностике повреждений зрительных нервов в дебюте демиелинизирующего заболевания ЦНС, в связи с чем становится очевидной необходимость поиска других, более информативных методов исследования зрительного анализатора для точной и ранней диагностики демиелинизирующих поражений нервной системы.

Для исследования зрительного анализатора у 90 пациентов нами использованы исследование зрительных ВП шахматного паттерна (ЗВПШ) и оптическая когерентная томография (ОКТ). Результаты регистрации ЗВПШ представлены в таблице 12.

Таблица 12.

Изменения ЗВПШ у пациентов с КИС

	Всего	Норма		Признаки поражения ЗН одного глаза		Признаки поражения ЗН обоих глаз	
		Всего	Переход в РС	Всего	Переход в РС	Всего	Переход в РС
Все пациенты с КИС	90	47	16 (34,04%)	13	3 (23,07%)	30	11 (36,66%)
Оптический неврит	21	8	2 (25%)	6	2 (33,33%)	7	3 (42,8%)

Установлено, что несмотря на неспецифичность метода ВП, существует отчетливая связь между результатами регистрации ЗВПШ и трансформацией КИС в КДРС, так как расчет достоверности влияния признака на этот переход менее 5% ($p = ,0156002$). Возможно, это связано с тем, что метод позволяет выявить дополнительные очаги поражения ЦНС, не регистрируемые при выполнении МРТ (14, 30, 40, 61, 62) и таким образом подтвердить диссеминацию демиелинизирующего процесса во времени. Несмотря на то, что чувствительность метода МРТ составляет 95% в случае подозрения на демиелинизирующий процесс, выявление поражения зрительных нервов

затруднительно, т.к. в радиологии существует понятие «помех» и «двигательных артефактов» (57), влияющих на результаты получаемых МР-изображений. Поэтому при заинтересованности ЗН целесообразна МРТ с программой «подавления сигнала от параорбитального жира», которая не всегда включается в рутинный протокол выполнения МРТ врачом-радиологом (57). При регистрации же ЗВПШ затруднений для выявления поражения ЗН нет, что позволяет подтвердить диссеминацию демиелинизирующего процесса в пространстве и поставить диагноз КДРС в более ранние сроки. Однако, несмотря на вышеизложенное, следует обратить внимание на то, что в дебюте демиелинизирующего процесса у 47 пациентов при регистрации ЗВПШ были получены нормальные показатели, причем у 8 из них имелись клинические проявления оптического неврита. Кроме того, лишь у 13 пациентов из 21 (61,9% случаев) с клиническими признаками оптического неврита выявлены признаки поражения одного или двух ЗН, что указывает на достаточно низкую чувствительность метода.

90 пациентам выполнена оптическая когерентная томография с акцентом на диски зрительных нервов. По выявленным изменениям в ходе исследования было выделено 6 групп пациентов: ОКТ-признаки одностороннего неврита ЗН, признаки атрофии ЗН одного глаза, начальные признаки ЧАЗН обоих глаз, признаки застойного диска ЗН, признаки неврита ЗН одного глаза и частичной атрофии зрительного нерва другого, отсутствие патологических изменений. Установлена высокая диагностическая информативность истончения слоя нервных волокон сетчатки по данным ОКТ при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС. При выполнении ОКТ у 59 пациентов из 90 выявлены признаки начальной или выраженной ЧАЗН одного или обоих глаз (65,56%), в то же время при выполнении рутинной офтальмоскопии подобные изменения выявлены в 17,4% случаев. Также при регистрации ЗВПШ признаки одно- или двустороннего поражения ЗН выявлены у 43 пациентов из 90 обследованных (47,78%), что существенно меньше, чем при выполнении ОКТ (65,56% случаев). Полученные нами результаты соответствуют данным других

исследователей (37, 39, 64, 76, 83, 102) и подчеркивают необходимость комплексного обследования зрительного анализатора у пациентов с КИС (29, 52, 65, 99). Результаты оптической когерентной томографии у пациентов с КИС с учетом его трансформации в достоверный РС представлены в таблице 13.

Таблица 13

Результаты оптической когерентной томографии у пациентов с КИС при переходе в достоверный РС

Данные ОКТ	Всего	Переход в КДРС	
		абс.	%
Односторонний неврит	5	2	40
Признаки атрофии ЗН одного глаза	5	3	60
Начальные признаки ЧАЗН обоих глаз	44	11	25
ЧАЗН обоих глаз	10	2	20
Признаки застойного диска ЗН	1	0	0
Признаки неврита ЗН одного глаза и ЧАЗН другого	1	1	100
Отсутствие изменений	24	3	12,5
Всего	90	21	23,33

Вместе с тем обнаружен интересный факт, который достаточно трудно объяснить проведенным исследованием. Так, при наличии клинических признаков оптического неврита в дебюте заболевания у 8 пациентов изменения дисков зрительных нервов выявлены лишь у 2 из них, тогда как по данным ЗВПШ признаки поражения зрительных нервов установлены у всех 8 пациентов. Возможно, это связано с тем, что регистрация зрительных вызванных потенциалов, выявляет нарушение проводимости во всем зрительном анализаторе от зрительного нерва до коры больших полушарий, в отличие от ОКТ, объективно оценивающей лишь часть ЗН на глазном дне. Эти данные также указывают на диссоциацию клинических проявлений и результатов дополнительного обследования при первом эпизоде демиелинизирующего заболевания ЦНС, так как признаки атрофии ЗН с

утоплением слоя нервных волокон сетчатки формируются в течение 3-6 месяцев от дебюта заболевания (61, 62).

У 30 пациентов с трансформацией КИС в достоверный РС, выполнено комплексное обследование зрительного анализатора: офтальмоскопия, зрительные вызванные потенциалы в шахматном порядке, оптическая когерентная томография.

Сопоставление данных МРТ-картины с данными комплексного исследования зрительного анализатора у пациентов с трансформацией КИС в достоверный РС представлено в таблицах 14, 15, 16.

Таблица 14

Сопоставление данных МРТ-картины с результатами офтальмоскопии пациентов с трансформацией КИС в достоверный РС.

Офтальмоскопия	Данные МРТ				
	норма	2 очага	Типичные множествен ные очаги	Атипичные множествен ные очаги	Всего
Неспецифические изменения и норма	0	0	18	2	20
Односторонняя ЧАЗН	1	0	0	0	1
ЧАЗН обоих глаз	0	0	6	0	6
ЗС	0	0	0	0	0
Неврит ЗН	0	0	3	0	3
Всего	1	0	27	2	30

Установлено, что у ряда пациентов при наличии типичных множественных очагов демиелинизации на МРТ картина глазного дна остается нормальной, в нашем случае – 18 человек из 30 наблюдаемых (60% случаев). Кроме того, эти больные с нормальной картиной глазного дна составили большинство из наблюдавшихся пациентов с трансформацией КИС в КДРС (20 человек из 30, 66,67% случаев).

Сопоставление данных МРТ и результатов регистрации зрительных вызванных потенциалов у пациентов с трансформацией КИС в КДРС представлено в таблице 15.

Сопоставление данных МРТ с результатами регистрации зрительных вызванных потенциалов у пациентов с трансформацией КИС в КДРС.

ЗВПШ	Данные МРТ				
	норма	2 очага	Типичные множествен ные очаги	Атипичные множествен ные очаги	Всего
норма	0	0	18	2	20
1-стороннее поражение	0	0	2	0	2
2-стороннее поражение	1	0	7	0	8
Всего	1	0	27	2	30

Отсутствие изменений по результатам регистрации ЗВПШ выявлено у 20 пациентов из 30 с трансформацией КИС в КДРС (66,67% случаев). Также у 18 больных из 20 (90% случаев) при наличии типичных множественных очагов демиелинизации по данным МРТ регистрация ЗВПШ не выявила патологических изменений.

Нормальные показатели толщины ЗН на глазном дне выявлены у 14 пациентов из 30 (46,67% случаев) с трансформацией КИС в КДРС, из них у 12 пациентов (85,71% случаев) имели место множественные типичные очаги демиелинизации на МРТ. Также при проведении ОКТ получены не только показатели, указывающие на поражение или целостность ЗН как при регистрации ЗВПШ, но и выявлены отек диска ЗН на глазном дне, сочетание отека ЗН и его атрофии.

Сопоставление данных МРТ и результатов оптической когерентной томографии у пациентов с трансформацией КИС в КДРС представлено в таблице 16.

Сопоставление данных МРТ с результатами оптической когерентной томографии у пациентов с трансформацией КИС в КДРС.

ОКТ	Данные МРТ				
	норма	2 очага	Типичные множествен ные очаги	Атипичные множествен ные очаги	Всего
норма	0	0	12	2	14
односторонняя ЧАЗН	1	0	2	0	3
двусторонняя ЧАЗН	0	0	8	0	8
односторонний неврит	0	0	3	0	3
ЗС	0	0	0	0	0
Неврит ЗН + ЧАЗН	0	0	2	0	2
Всего	1	0	27	2	30

Согласно полученным данным, при проведении офтальмоскопии характерные для демиелинизирующего заболевания ЦНС изменения выявлены у 10 больных из 30 (33,33% случаев), изменения ЗВПШ - также у 10 пациентов (33,33% случаев), выполнение ОКТ обнаружило специфические нарушения у 16 больных из 30 (53,33% случаев), что подчеркивает более высокую чувствительность ОКТ к изменениям в зрительном нерве, развивающимся при демиелинизирующем процессе. По данным ОКТ в дебюте процесса доминировали проявления атрофии – истончения слоя волокон зрительного нерва сетчатки одного или обоих глаз. Установлено, что изменения зрительного анализатора в абсолютном большинстве случаев выявлены у пациентов с типичными множественными очагами демиелинизации по данным МРТ, соответствующим критериям F.Barkhof (1997). У них же в большинстве случаев отмечалась трансформация КИС в достоверный РС (60% случаев).

3.3 Временные характеристики трансформации клинически изолированного синдрома в достоверный рассеянный склероз.

Среди наших пациентов, у которых произошла трансформация КИС в достоверный РС (35 человек), сроки развития достоверного РС составили от 2 месяцев до 6 лет, при этом у 25 пациентов развился второй клинический эпизод заболевания, у 10 диагноз достоверного РС был поставлен на основании критериев Mc Donald (2010) в связи с увеличением числа МРТ-очагов в динамике и появления очагов, накапливающих контраст. Сопоставление сроков перехода КИС в КДРС у лиц разного пола представлено в таблице 17 и диаграмме 2.

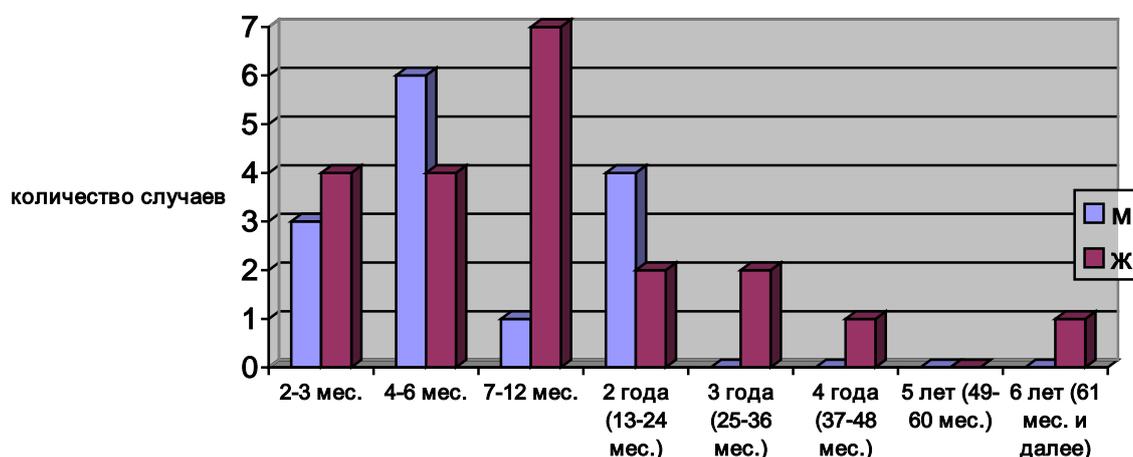
Таблица 17

Сопоставление сроков перехода КИС в КДРС у лиц разного пола.

Сроки перехода	Пол		
	мужской	женский	всего
2-3 месяца	3	4	7
4-6 месяцев	6	4	10
7-12 месяцев	1	7	8
1-2 года	4	2	6
2-3 года	0	2	2
3-4 года	0	1	1
4-5 лет	0	0	0
5-6 лет	0	1	1
Всего	14	21	35

Диаграмма 2.

Сопоставление сроков перехода КИС в КДРС у лиц разного пола.



Согласно полученным результатам у наблюдавшихся мужчин трансформация КИС в КДРС отмечалась преимущественно в течение двух лет, причем наиболее часто - в сроки до 6 месяцев от первого эпизода болезни. У женщин пик трансформации КИС пришелся на промежуток от 3 до 12 месяцев. Тем не менее, переход в КДРС отмечался до 6 лет от начала заболевания, хотя и с меньшей частотой. Сопоставление сроков перехода КИС в КДРС у лиц разного возраста представлено в таблице 16 и диаграмме 3.

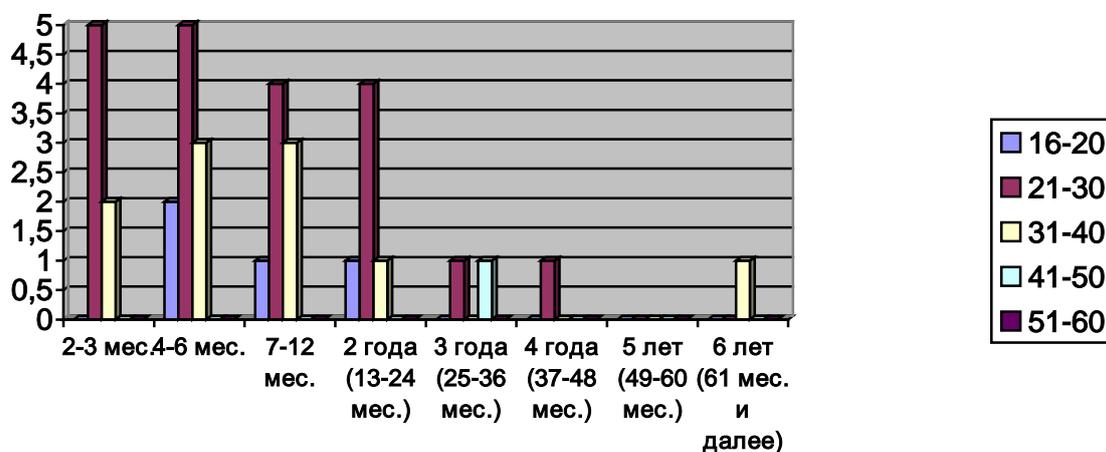
Таблица 16.

Сопоставление сроков перехода КИС в КДРС у лиц разного возраста.

Сроки перехода	Возраст					Всего
	16-20 лет	21-30 лет	31-40 лет	41-50 лет	51-60 лет	
2-3 мес.	0	5	2	0	0	7
4-6 мес.	2	5	3	0	0	10
7-12 мес.	1	4	3	0	0	8
1-2 года	1	4	1	0	0	6
2-3 года	0	1	0	1	0	2
3-4 года	0	1	0	0	0	1
4-5 лет	0	0	0	0	0	0
5-6 лет	0	0	1	0	0	1
Всего	4	20	10	1	0	35

Диаграмма 3.

Сопоставление сроков перехода КИС в КДРС у лиц разного возраста



Установлено, что КДРС развивался из КИС преимущественно в возрасте от 21 до 40 лет, причем в интервале 21-30 лет в 2 раза чаще, чем в промежутке 31-40 лет. Дебют в возрасте до 20 лет составлял всего 11,4% случаев, а после 40 лет трансформация КИС в КДРС зафиксирована у одного пациента.

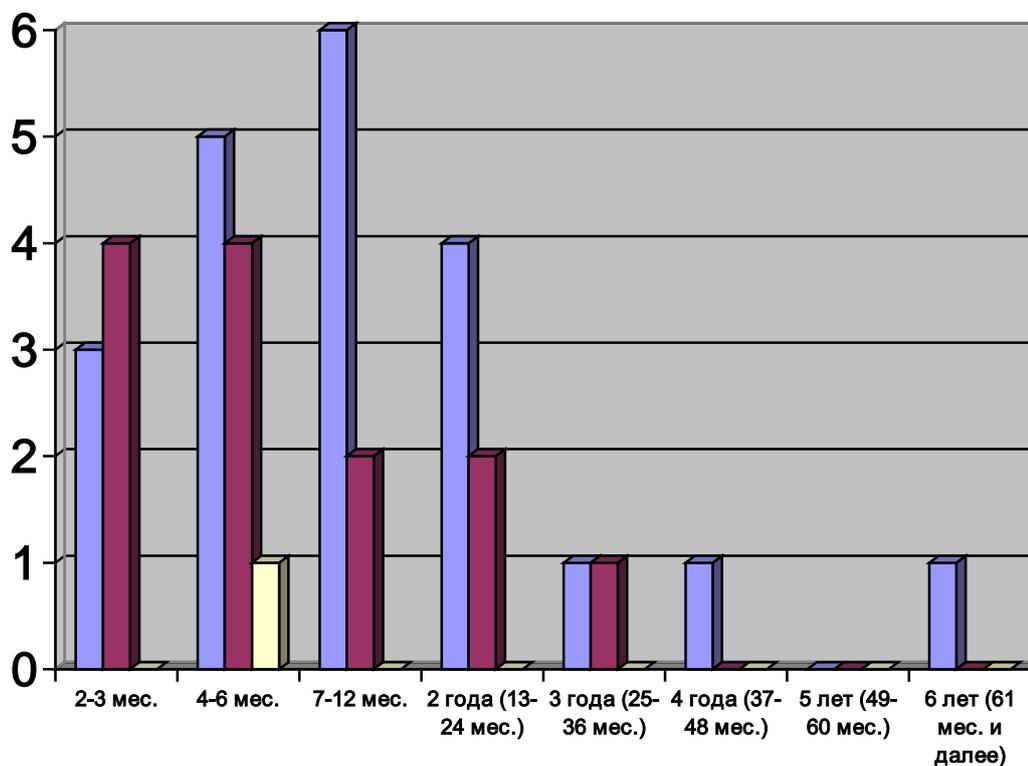
Сопоставление сроков перехода КИС в КДРС у лиц с различным клиническим вариантом дебюта болезни представлено в таблице 17 и диаграмме 4.

Таблица 17.

Сопоставление сроков перехода КИС в КДРС у лиц с различным клиническим вариантом дебюта болезни

Время трансформации и	Клинический вариант дебюта болезни (количество случаев)			
	монофокальный	мультифокальный	Неклассифицируемый	всего
2-3 месяца	3	4	0	7
4-6 месяцев	5	4	1	10
7-12 месяцев	6	2	0	8
1-2 года	4	2	0	6
2-3 года	1	1	0	2
3-4 года	1	0	0	1
4-5 лет	0	0	0	0
5-6 лет	1	0	0	1
Всего	21	13	1	35

Сопоставление сроков перехода КИС в КДРС у лиц с различным клиническим вариантом дебюта болезни



В нашем исследовании монофокальный вариант КИС встречался достоверно чаще ($p < 0,05$), чем мультифокальный (соответственно 76 и 48 пациентов). Трансформация КИС в КДРС произошла в 27,6% случаев при монофокальном варианте дебюта болезни и в 27,15% случаев при мультифокальном КИС ($p > 0,1$). Таким образом, установлено, что клинический вариант КИС не влияет на вероятность его перехода в КДРС.

У лиц с монофокальным дебютом заболевания большая часть КДРС развилась в течение первых 2 лет болезни с максимумом частоты трансформации в первые 12 месяцев от первого клинического эпизода

заболевания (у 18 человек из 21). При мультифокальном варианте трансформация КИС в КДРС происходила более медленно, преимущественно в первые 3 года заболевания.

Сопоставление сроков перехода КИС в КДРС у лиц с различными изменениями на МРТ представлено в таблице 18 и диаграмме 5.

Таблица 18.

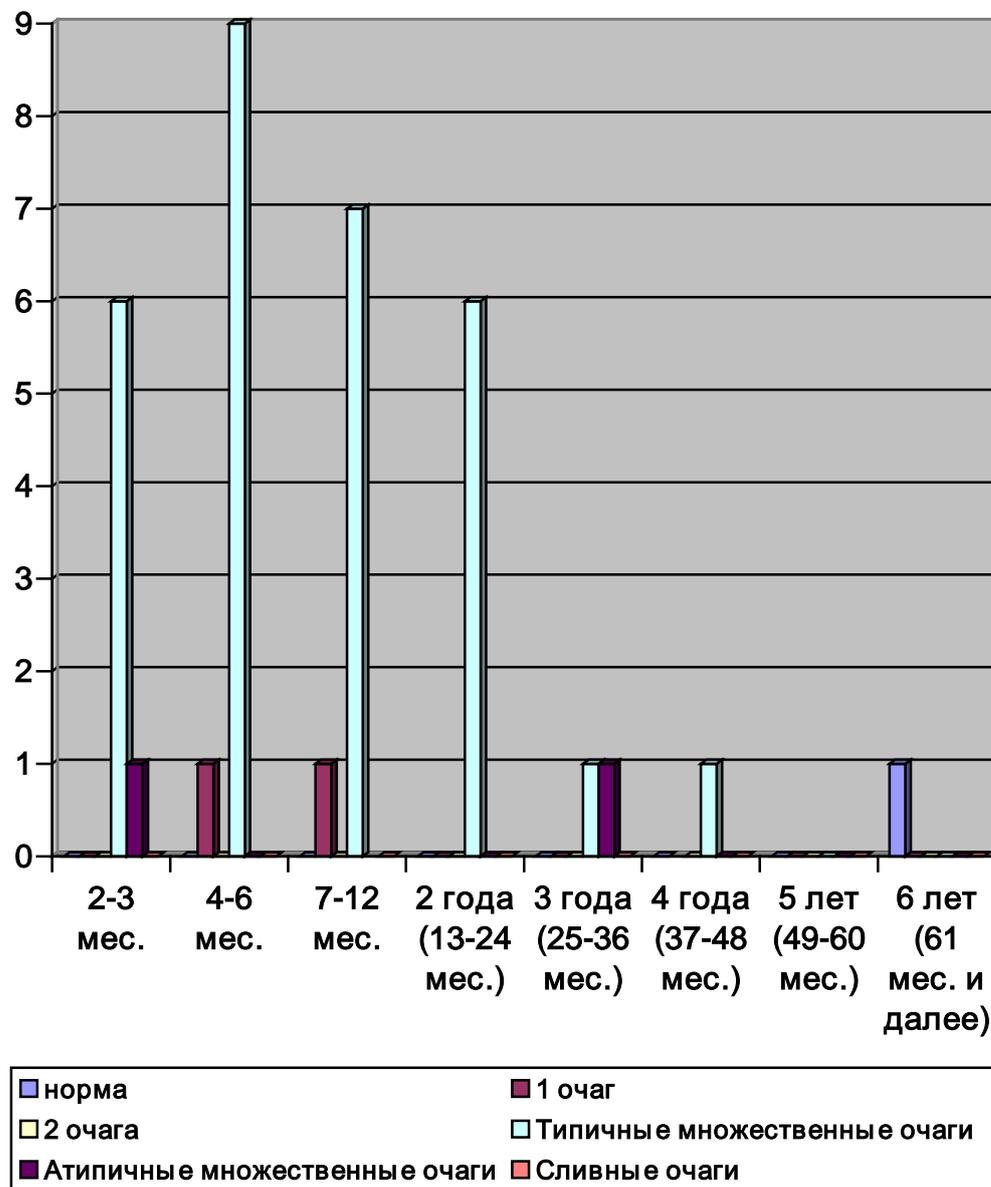
Сроки перехода КИС в КДРС у лиц с различными вариантами данных МРТ

Сроки перехода	Данные МРТ						Всего
	1	2	3	4	5	6	
2-3 месяца	6	1	0	0	0	0	7
4-6 месяцев	9	0	1	0	0	0	10
7-12 месяцев	7	0	1	0	0	0	8
1-2 года	6	0	0	0	0	0	6
2-3 года	1	1	0	0	0	0	2
3-4 года	1	0	0	0	0	0	1
4-5 лет	0	0	0	0	0	0	0
5-6 лет	0	0	0	0	0	1	1
Всего	30	2	2	0	0	1	35

- 1 – Типичные множественные очаги демиелинизации
- 2 – Атипичные множественные очаги демиелинизации
- 3 – Один очаг демиелинизации
- 4 – Два очага демиелинизации
- 5 – Сливные очаги
- 6 – Норма

Установлено, что наличие типичных множественных очагов демиелинизации на МРТ (по критериям Barkhov, 1997), является весьма существенным признаком возможной трансформации КИС в КДРС уже в первые два года после дебюта заболевания. Именно у этого контингента больных в 80% случаев развился КДРС в течение 2 лет от первого эпизода болезни, еще в 6% случаев это произошло в последующие 2 года заболевания. Другие изменения на МРТ (единичные, сливные, атипичные очаги) достаточно редко (44% случаев) явились маркером развития КДРС из КИС. У единственного пациента, имевшего исходно нормальную картину МРТ, развитие КДРС произошло через 6 лет от дебюта болезни.

Сопоставление сроков перехода КИС в КДРС у лиц с различными данными МРТ



Согласно модификации критериев McDonald 2005 года диагноз КДРС может быть установлен на основании развития второй клинической атаки, не ранее чем через месяц от первого клинического эпизода, или на основании увеличения количества МР-очагов по данным МРТ, выполненных не ранее чем через 3 месяца от клинического дебюта болезни (134). Сопоставление сроков перехода КИС в КДРС у пациентов с различными вариантами диагностики

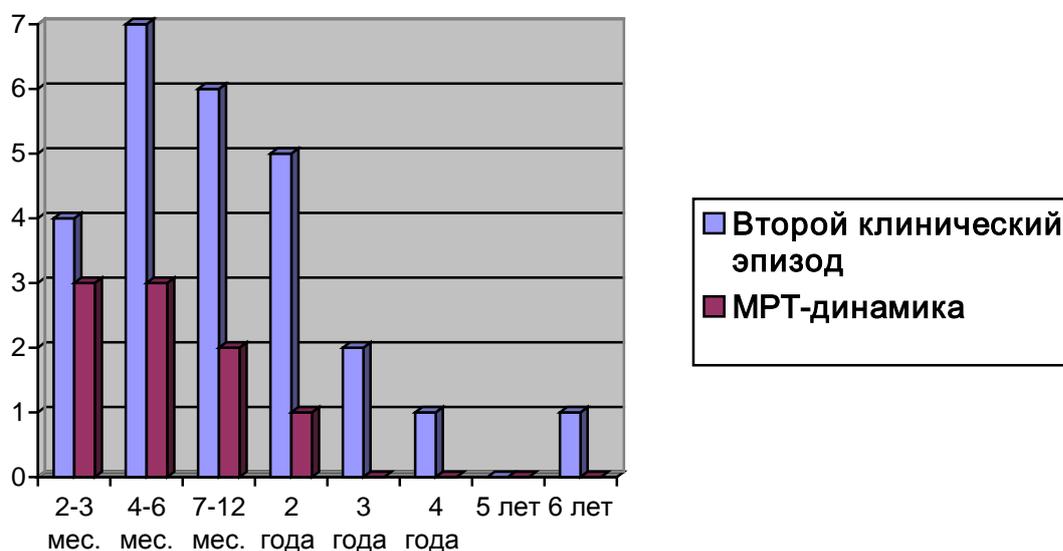
КДРС согласно критериям McDonald, 2005, представлено в таблице 19 и диаграмме 6.

Таблица 19.

Сопоставление сроков трансформации КИС в КДРС по варианту трансформации

Сроки перехода	Вариант перехода		
	Второй клинический эпизод	МРТ-динамика	всего
2-3 месяца	4	3	7
4-6 месяцев	7	3	10
7-12 месяцев	6	2	8
13-24 месяца	5	1	6
25-36 месяцев	2	0	2
37-48 месяцев	1	0	1
49-60 месяцев	0	0	0
61-72 месяца	1	0	1
Всего	26	9	35

Сопоставление сроков трансформации КИС в КДРС с различным вариантом трансформации болезни.



Диагноз КДРС у пациентов с КИС был поставлен в 26 наблюдениях на основании развития второго клинического эпизода болезни (19,7% случаев), а в 9 – в связи с увеличением количества очагов демиелинизации по данным МРТ (6,8% случаев). У пациентов со второй клинической атакой заболевания, диагностика КДРС в большинстве случаев (18 пациентов из 26) произошла в сроки от 4 месяцев до 2 лет. При установлении диагноза КДРС на основании МР-прогрессии у 8 пациентов из 9 длительность трансформации составила от 2 до 12 месяцев, что позволило этим пациентам начать терапию ПИГРС раньше, чем в первой группе.

При анализе влияния варианта КИС (мультифокальный, монофокальный, РИС) на трансформацию в КДРС установлено, что второй клинический эпизод развился у пациентов с монофокальным КИС в 80,95% случаев и больных с мультифокальным КИС в 61,54% случаев ($p < 0,05$), то есть монофокальный вариант статистически достоверно чаще переходил в КДРС, чем мультифокальный. Трансформация КИС на основании МРТ-динамики произошла у больных с монофокальным вариантом КИС у 4 пациентов (19,05% случаев) и с мультифокальным КИС у 5 больных (38,46% случаев).

Распределение пациентов с монофокальным и мультифокальным КИС, с учетом перехода КИС в КДРС по данным МРТ-динамики или на основании развития второй клинической атаки, представлено в таблице 20.

Таблица 20.

Влияние варианта КИС на переход в КДРС

Вариант перехода	Вариант КИС			Всего
	1	2	3	
Второй клинический эпизод	17	8	0	25
МРТ-динамика	4	5	1	10
Всего	21	13	1	35

- 1 - монофокальный вариант КИС
- 2 - мультифокальный вариант КИС
- 3 - неклассифицируемый вариант КИС

Распределение симптомов у пациентов с монофокальным КИС с учетом перехода КИС в КДРС представлено в таблице 21.

Таблица 21.

Неврологическая симптоматика у пациентов с монофокальным КИС, трансформировавшимся в КДРС

Неврологические симптомы и синдромы	Количество больных	Переход в КДРС	
		Абс.	%
Оптический неврит	21	6	28,57%
Атактический синдром	14	2	14,29%
Нарушения чувствительности	10	3	30,00%
Частичный поперечный миелит	8	2	25,00%
Межъядерная офтальмоплегия	7	4	57,15%
Синдром «неловкой» руки	7	1	14,29%
Моно-, геми, парапарез	3	2	66,67%
Прозопарез	3	0	0%
Нейропатия V нерва	2	1	50%
Симптом Лермитта	1	0	0%
Итого	76	21	27,63%

Таким образом, нам удалось установить факторы, способствующие трансформации КИС в КДРС.

Весьма важным при переходе КИС в КДРС является наличие монофокального варианта КИС, прежде всего, оптического неврита, чувствительных нарушений, межъядерной офтальмоплегии, двигательных нарушений, нейропатии тройничного нерва.

Установлено, что трансформация КИС в КДРС чаще всего происходила у пациентов в возрасте 21-40 лет (23 человека из 25).

При этом решающим фактором ранней трансформации КИС в КДРС являются изменения МРТ, соответствующие критериям F.Barkhof (1997). При наличии подобных данных в течение 3 лет КИС развивался в КДРС в 96,6% случаев. Таким образом, данный контингент пациентов с КИС имел очень высокую степень риска развития КДРС и нуждался в лечении ПИГРС уже на стадии КИС.

Глава 4.

ПОСТРОЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРЕХОДА КИС В КДРС МЕТОДОМ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ (собственное исследование)

Клиническими исследованиями установлено, что РС значительно чаще дебютирует в молодом возрасте (18-28 лет у женщин и 25-35 лет у мужчин). Кроме того, в последние годы все больше подчеркиваются гендерные различия: у женщин РС встречается в 2,5-3 раза чаще, чем у мужчин. В связи с этим, было интересно проанализировать влияние возраста и пола на трансформацию КИС в КДРС.

Возрастной диапазон обследованных нами пациентов составил от 16 до 58 лет, средний возраст – 32 ± 4 года. Наибольшее количество пациентов находилось в возрастной группе от 21 до 30 и от 31 до 40 лет, соответственно 50 и 39 человек. При анализе влияния возраста пациента на вероятность перехода КИС в достоверный РС рассчитываемая погрешность составила 52,7%, что указывает на невозможность изолированного анализа влияния этой характеристики на вероятность развития РС из КИС из-за своей недостоверности.

В нашем исследовании женщин было 71 (61,36% случаев), мужчин - 51 (38,64% случаев), из них трансформация КИС в достоверный РС произошла у 21 женщины и 14 мужчин. При анализе влияния пола на вероятность перехода КИС в достоверный РС погрешность составила 52,7%, что также указывает на невозможность изолированного анализа влияния этой характеристики на вероятность развития РС из КИС.

Наиболее часто развитие достоверного РС из КИС наблюдалось у женщин и мужчин в возрасте от 21 до 30 лет (40% в обеих группах) и в возрасте 31-40 лет (21,4% у мужчин и 24% у женщин). При оценке влияния сочетанного показателя возраста и пола пациента на вероятность перехода КИС в достоверный РС в комплексе рассчитываемая погрешность составила 0,8%, что

указывает на высокую достоверность влияния сочетанного показателя пола и возраста пациентов на течение болезни.

Информация о распределении пациентов по полу, возрасту при трансформации КИС в достоверный РС представлена в таблице 22.

Таблица 22

Распределение пациентов по полу, возрасту при трансформации КИС в достоверный РС

Пол больного	Возраст (лет)					Всего
	16-20	21-30	31-40	41-50	51-60	
Мужчины	4	25	14	6	2	51
Переход в достоверный РС	1	10	3	0	0	14
%	25	40	21,4			27,45%
Женщины	10	25	25	16	5	81
Переход в РС	3	10	6	2	0	21
%	30	40	24	12,5		25,92%
Всего	14	50	39	22	7	132
в %	10,61	37,88	29,55	16,66	5,30	100%
Переход в РС	4	20	9	2	0	35
%	28,57	40	23,08	9,09		<u>26,51%</u>

При оценке влияния варианта КИС (моно- и мультифокальный) на его дальнейшее течение рассчитываемая погрешность составила 48,79%, что указывает на низкую достоверность влияния данного показателя на возможность перехода КИС в достоверный РС. То есть, несмотря на то, что при мультифокальном варианте дебюте демиелинизирующего заболевания исходно клинически проявляется большее количество очагов, говорить о том, что вероятность развития достоверного РС у таких пациентов выше, чем у больных с монофокальным вариантом страдания, необоснованно. Варианты перехода КИС в достоверный РС представлены в таблице 23.

Варианты перехода КИС в достоверный РС

		всего	Переход в РС	
			абс.	%
Монофокальный	м	24	7	29,2
	ж	52	14	26,9
Мультифокальный	м	24	7	29,2
	ж	24	6	25
РИС	м	1	0	-
	ж	0	0	-
Неклассифицируемый вариант	м	1	0	-
	ж	6	1	16,7
Всего		132	35	26,51

Среди наблюдаемых нами пациентов переход КИС в достоверный РС при монофокальном варианте болезни состоялся у 29,2% мужчин и 26,9% женщин, при мультифокальном – 29,2% и 25%, соответственно. Таким образом, среди наблюдаемых нами пациентов как мужчины, так и женщины с моно- и мультифокальными вариантами демиелинизирующего заболевания ЦНС имеют сопоставимые шансы для перехода КИС в достоверный РС.

При оценке влияния данных МРТ на дальнейшее течение болезни результаты были классифицированы в 6 групп: с типичными множественными демиелинизирующими очагами по критериям F.Barkhof (102 человека); с 1 очагом демиелинизации (11 больных); с 2 очагами демиелинизации (1 человек); со сливными очагами, не поддающимися подсчету (1 пациент); со множественными очагами, не соответствующими критериям F.Barkhof (10 человек); без очагов демиелинизации в головном и спинном мозге (7 пациентов). Наибольший процент перехода КИС в достоверный РС имел место у пациентов с множественными очагами демиелинизации (более двух), соответствующими или не соответствующими критериям F.Barkhof (29,4% и 20%, соответственно), что в очередной раз подчеркивает роль диссеминации в пространстве в развитии демиелинизирующего процесса ЦНС. При расчете методом логистической регрессии погрешность влияния признака (данные

МРТ) превысила 5% и составила 9,35%, что недостаточно для выделения этого признака как основного при трансформации КИС в КДРС и указывает на необходимость поиска дополнительных критериев вероятности перехода КИС в достоверный РС. Результаты влияния изменений на МРТ при трансформации КИС в КДРС представлены в таблице 24.

Таблица 24

Результаты МРТ-исследований у пациентов с переходом КИС в КДРС

Данные МРТ	всего	Переход в РС	
		абс.	%
Норма	7	1	14,3
Типичные множественные очаги демиелинизации	102	30	29,4
1 очаг демиелинизации	11	2	18,2
2 очага демиелинизации	1	0	-
Сливные очаги	1	0	-
Атипичные множественные очаги	10	2	20
Всего	132	35	

В комплексной оценке варианта изменений на МРТ, пола и возраста пациентов на трансформацию КИС в КДРС значение погрешности, установленной методом логистической регрессии, существенно уменьшилось и составило 1,23%, что не превышает порога достоверности 5% и позволяет включить эти показатели для достоверной оценки риска развития КИС в КДРС. Среди наблюдаемых нами пациентов наиболее часто трансформация КИС в достоверный РС происходила у мужчин и женщин в возрасте 21 – 40 лет с множественными очагами на МРТ, соответствующими критериям F.Barkhof (1997). Результаты оценки комплексного влияния данных МРТ, пола и возраста пациентов на трансформацию КИС в КДРС представлены в таблице 25.

Оценка комплексного влияния результатов МРТ, пола и возраста на трансформацию КИС в КДРС.

Данные МРТ	Возраст (лет)																			
	16-20				21-30				31-40				41-50				51-60			
	м		ж		м		ж		м		ж		м		ж		м		ж	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Норма	-	-	1	0	1	0	1	0	1	0	3	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Типичные множественные очаги демиелинизации	3	1	8	3	22	10	22	10	13	2	15	3	2	0	13	1	-	-	4	0
1 очаг демиелинизации	1	0	1	0	2	0	-	-	3	1	3	1	-	-	-	-	-	-	1	0
2 очага демиелинизации	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Сливные очаги	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Атипичные множественные очаги	-	-	-	-	-	-	2	0	1	0	4	1	-	-	3	1	-	-	-	-
Всего	4	1	10	3	25	10	25	10	19	3	26	6	2	0	16	2	-	-	5	0

1 – всего

2 – пациенты, у которых развился достоверный РС

При оценке влияния данных офтальмоскопии на течение демиелинизирующего заболевания методом логистической регрессии рассчитываемая погрешность составила 88,89%, несколько меньше была погрешность при оценке данных ЗВПШ 86,93%, и существенно ниже - данных ОКТ – 33,77%. При оценке комплексного влияния результатов офтальмокопии, ЗВПШ и ОКТ погрешность составила 79,67%. Полученные результаты подчеркивают неспецифичность данных обследования зрительного анализатора, свидетельствующих о поражении одной функциональной системы ЦНС. Самая низкая погрешность метода оказывалась у оптической когерентной томографии, объективно измеряющей толщину слоя нервных волокон сетчатки.

Таким образом, изолированное влияние как клинических, так и параклинических данных (МРТ, ЗВПШ, ОКТ) на вероятность трансформации КИС в КДРС достаточно мало, что диктует необходимость построения математической модели при помощи комплексных данных.

В математической модели прогнозирования перехода КИС в достоверный РС с помощью метода логистической регрессии с учетом пола, возраста пациентов, варианта дебюта заболевания (моно- и мультифокальный), данных МРТ, офтальмоскопии, ЗВПШ, ОКТ рассчитываемая погрешность составила 4,42%, т.е. менее 5%, что делает модель достоверной для прогнозирования возможности перехода дебюта демиелинизирующего процесса (КИС) в достоверный РС.

Далее, рассмотрим вопросы построения математической модели прогнозирования перехода (*ПЕР_В_SD*) КИС в КДРС в зависимости от значений факторов, влияющих на формирование указанного события, и создания на базе данной модели диагностического комплекса для моделирования течения КИС. Отметим, что построение математической модели прогнозирования перехода первого эпизода демиелинизирующего заболевания в фазу РС основывалось на результатах исследования 132 больных, наблюдавшихся в период с 2006– 2012 годы.

При этом переход (*ПЕР_В_SD*) патологического процесса у больного в фазу рассеянного склероза рассматривается в модели как зависимая переменная Y , которая может принимать только два значения: 0 или 1. В качестве факторов, влияющих на переход КИС у больного в КДРС, были выбраны следующие переменные:

X_1 - пол больного (*ПОЛ*);

X_2 - возраст больного (*ВОЗРАСТ*);

X_3 - (*ВАРИАНТ КИС*);

X_4 - (*МРТ*);

X_5 - (*ГЛАЗ_ДНО*);

X_6 - (*ЗВПШ*);

X_7 - (*ОКТ*).

Далее для построения математической модели прогнозирования трансформации КИС в КДРС (*ПЕР_В_SD*) в зависимости от значений

вышеприведенных факторов, определим области изменения значений данных факторов. Последние могут быть охарактеризованы следующими множествами:

X_1 - {женский, мужской};

X_2 - {1, 2, ..., 100};

X_3 - {монофокальный, мультифокальный, радиологически изолированный синдром, неклассифицируемый вариант};

X_4 - {норма, 1 очаг демиелинизации, 2 очага демиелинизации, единичные атипичные очаги, типичные множественные очаги, атипичные множественные очаги, сливные очаги};

X_5 - {норма, ЧАЗН обоих глаз, односторонняя ЧАЗН, ЗС обоих глаз, оптический неврит, ангиопатия};

X_6 - {норма, одностороннее поражение зрительного нерва, двустороннее поражение зрительных нервов};

X_7 - {норма, начальные признаки ЧАЗН обоих глаз, ЧАЗН обоих глаз, односторонняя ЧАЗН, односторонний оптический неврит, оптический неврит с одной стороны + ЧАЗН с другой, ЗС обоих глаз}.

С учетом изложенного для оценки вероятности p наступления события трансформации КИС в КДРС ($ПЕР_B_SD$) в зависимости от значений вышеуказанных факторов, влияющих на формирование указанного события, целесообразно выбрать в качестве прогнозной модели уравнение бинарной логистической регрессии (11, 48).

Логистическая регрессия применяется для предсказания вероятности возникновения некоторого события по значениям множества признаков. Для этого вводится так называемая зависимая переменная Y , принимающая лишь одно из двух значений — как правило, это числа 0 (событие не произошло) и 1 (событие произошло), и множество независимых переменных (также называемых признаками, предикторами или регрессорами) — вещественных X_1, X_2, \dots, X_n на основе значений которых требуется вычислить вероятность принятия того или иного значения зависимой переменной. При этом в

соответствии с уравнением логистической регрессии вероятность наступления события $Y = 1$ равна:

$$P\{ Y=1 | X_1, X_2, \dots, X_n \} = \frac{e^{\bar{Y}}}{1 + e^{\bar{Y}}} = \frac{1}{1 + e^{-\bar{Y}}},$$

где $P\{ \bullet \}$ – вероятность того, что произойдет интересующее исследователя событие ($ПЕР_B_SD = 1$ - переход патологических процессов у больного в фазу рассеянного склероза);

$e = 2,718\dots$ – основание натуральных алгоритмов;

$\bar{Y} = a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + a_3 X_3 + \dots + a_n X_n$ – линейное уравнение регрессии;

X_1, X_2, \dots, X_n – значения независимых переменных;

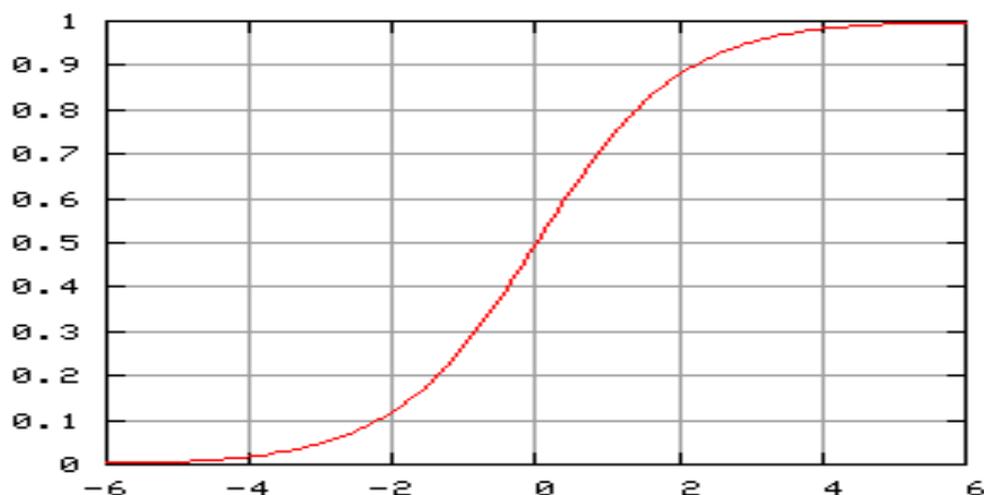
$a_0, a_1, a_2, a_3, \dots, a_n$ – некоторая константа и коэффициенты, расчёт которых является задачей бинарной логистической регрессии.

Таким образом, модель предсказания, представленная вышеуказанным видом регрессии, по сути, является функцией логистического распределения, в которой в качестве аргумента используется линейная комбинация независимых переменных X_1, X_2, \dots, X_n .

График зависимости, связывающей вероятность события $P\{ Y=1 | X_1, X_2, \dots, X_n \}$ и величину \bar{Y} , показан на рисунке 2.

Рисунок 2.

Логистическая кривая вероятности наступления события $P\{ Y=1 | X_1, X_2, \dots, X_n \}$.



Расчет значений константы a_0 и коэффициентов $a_1, a_2, a_3, \dots, a_7$ при независимых переменных X_1, X_2, \dots, X_7 для логистической модели прогнозирования перехода (*ПЕР_B_SD*) патологических процессов у больного в фазу рассеянного склероза в зависимости от значений множества выделенных факторов X_1 - пол больного (*ПОЛ*); X_2 - возраст больного (*ВОЗРАСТ*); X_3 - (*ВАРИАНТ КИС*); X_4 - (*МРТ*); X_5 - (*ГЛАЗ_ДНО*); X_6 - (*ЗВПШ*); X_7 - (*ОКТ*), влияющих на формирование указанного события, в работе получен посредством статистической обработки данных наблюдения за больными с дебютом демиелинизирующего заболевания с использованием системы «Statistica 5» фирмы «Stat Soft» (США) и специализированного пакета «Excel» фирмы «Microsoft».

Ниже на рисунке 3 приведены рассчитанные значения $a_0, a_1, a_2, a_3, \dots, a_7$ для вышеопределенного уравнения бинарной логистической регрессии.

Рисунок 3.

Рассчитанные значения $a_0, a_1, a_2, a_3, \dots, a_7$ для уравнения бинарной логистической регрессии.

N=132	Const.B0	ПОЛ	ВОЗРАСТ	ВАРИАНТ	МРТ	ГЛАЗ_ДНО	ЗВПШ	ОКТ
Estimate	-,283606	,180104	-,076933	-,302041	,196417	-,099243	,581171	,201980

Данные результаты показывают, что полученный для модели р-уровень гипотезы, равный 0,00273, существенно меньше 5%, что говорит о значимости построенной начальной логистической модели.

С целью решения вопроса практического применения полученной модели в работе была проведена непараметрическая оценка взаимозависимости наблюдений переменных модели *ПЕР_B_SD* и X_1, X_2, \dots, X_7 посредством расчета для них коэффициентов ранговой корреляции Кендала, а также

выполнен ROC – анализ логистической модели, скорректированной по результатам оценки взаимозависимости $ПЕР_B_SD$ и X_1, X_2, \dots, X_7 (11, 13).

Ниже приведена таблица наблюдаемой значимости коэффициентов ранговой корреляции для указанных переменных.

Рисунок 4.

Наблюдаемая значимость коэффициентов ранговой корреляции

Continue...		MD pairwise deleted			
Pair of Variables	Valid N	Kendall Tau	Z	p-level	
ПЕР_B_SD & ПОЛ	132	,027732	,37806	,705386	
ПЕР_B_SD & ВОЗРАСТ	132	-,192803	-2,62841	,008579	
ПЕР_B_SD & ВАРИАНТ	132	-,111595	-1,52133	,128177	
ПЕР_B_SD & МРТ	132	,185901	2,53431	,011267	
ПЕР_B_SD & ГЛАЗ_ДНО	132	,115807	1,57875	,114394	
ПЕР_B_SD & ЗВПШ	132	,182768	2,49160	,012717	
ПЕР_B_SD & ОКТ	132	,130969	1,78545	,074188	

Анализ данной таблицы показывает, что приемлемые значения уровней значимости $p\text{-level}$ (менее 0,05) при оценке взаимозависимости наблюдений получились для переменных $ПЕР_B_SD$ и X_2 – возраст больного ($ВОЗРАСТ$), X_4 – ($МРТ$), X_6 – ($ЗВПШ$). Таким образом, в скорректированном варианте структуры логистического уравнения в качестве реальных факторов, влияющих на переход КИС у больного в КДРС, следует рассматривать переменные X_2 – возраст больного ($ВОЗРАСТ$), X_4 – ($МРТ$) и X_6 – ($ЗВПШ$).

На рисунке 5 приведены пересчитанные значения весовых коэффициентов уравнения бинарной логистической регрессии a_0, a_1, a_2, a_3 после соответствующей корректировки его структуры и данных наблюдений.

Значения весовых коэффициентов уравнения бинарной логистической регрессии после корректировки его структуры и данных наблюдений

Model: Logistic regression (logit) N of 0's:51 1's:35

Dep. var: ПЕР_B_SD Loss: Max likelihood
Final loss: 50,448685817 ChiI(3)=15,330 p=,00156

N=86	Const.B0	ВОЗРАСТ	МРТ	ЗВППШ
Estimate	-,403747	-,080056	,385205	,489321

Отмечаемое при этом снижение уровня значимости *p-level* со значения 0,00273 до 0,00156, говорит об определенном улучшении качества модели. После корректировки структура линейного уравнения регрессии выглядит следующим образом

$$\bar{Y} = -0,4037 - 0,0801X_1 + 0,3852X_2 + 0,4893X_3.$$

Если подставить соответствующие значения независимых переменных в это уравнение, результатом будет логарифм шансов ($OШ = P / (1 - P)$) перехода патологических процессов у больного в фазу рассеянного склероза ($ПЕР_B_SD = 1$). Для того, чтобы определить саму вероятность перехода патологических процессов у больного в КДРС необходимо возвести число *e* (основание натуральных логарифмов) в эту степень.

Для более полной оценки качества построенной модели логистической регрессии в работе проведен ее ROC-анализ, в рамках которого для вышеприведенной модели построена ROC-кривая, показывающая зависимость количества верно классифицированных случаев перехода патологических процессов у больного в КДРС (положительных исходов) от количества неверно классифицированных отрицательных исходов. Иначе, ROC-кривая полезна для оценки качества классификации больных с использованием модели бинарной логистической регрессии. При этом предполагается, что у данного «классификатора» имеется некоторый параметр, варьируя который, мы будем

получать то или иное деление больных на два класса. Этот параметр часто называют порогом, или точкой отсечения (*cut-off value*). Порог отсечения определяет порог вероятности для прогнозирования «принадлежности» или «не принадлежности» состояния больного к фазе РС. Иначе, если вероятность перехода КИС в КДРС больше порога отсечения, то можно говорить о реальном наступлении данного состояния, в противном случае такого решения принимать нельзя.

Очевидно, что в зависимости от уровня порога отсечения на практике будут формироваться различные ошибки, в частности, ошибки I и II рода. Для понимания сути ошибок I и II рода сформируем четырехпольную таблицу (Рисунок 6) сопряженности (*confusion matrix*), которая строится на основе сопоставления модельных оценок состояния больных и фактических (объективных) данных наблюдений.

Рисунок 6.

Сопряженность сопоставления модельных оценок состояния больных и фактических (объективных) данных наблюдений

Модель	Фактически	
	положительно	отрицательно
положительно	TP	FP
отрицательно	FN	TN

В приведенной таблице использованы следующие обозначения:

TP (True Positives) – верно классифицированные положительные примеры (так называемые истинно положительные случаи, когда модельный прогноз перехода состояния больного к фазе рассеянного склероза и его фактическое состояние совпадают);

TN (True Negatives) – верно классифицированные отрицательные примеры (истинно отрицательные случаи, когда модельный прогноз отсутствия перехода

состояния больного к фазе рассеянного склероза и его фактическое состояние совпадают);

FN (False Negatives) – примеры так называемого "ложного пропуска", классифицированные как отрицательный диагноз (ошибка I рода). Здесь имеет место ситуация, когда модельный прогноз говорит об отсутствии перехода состояния больного в фазу рассеянного склероза, а его фактическое состояние этого не подтверждает (ложно отрицательные примеры);

FP (False Positives) – примеры так называемого "ложного обнаружения", классифицированные как положительный диагноз (ошибка II рода). Здесь имеет место ситуация, когда модельный прогноз говорит о переходе состояния больного к фазе рассеянного склероза, а его фактическое состояние этого не подтверждает (ложно положительные случаи).

Отметим, что в практике ROC-анализа чаще оперируют не с абсолютными показателями, а с относительными – долями (*rates*), выраженными в процентах. При этом выделяют:

- долю истинно положительных примеров (*True Positives Rate*)

$$TPR = (TP / (TP + FN)) \times 100\% ;$$

- долю ложно положительных примеров (*False Positives Rate*)

$$FPR = (FP / (TP + FP)) \times 100\% .$$

Введенные показатели позволяют определить понятия чувствительности и специфичности модели, которые необходимы для характеристики объективной ценности построенного бинарного классификатора. При этом

- чувствительность (*Sensitivity*) классификатора определяется как доля истинно положительных случаев, рассчитываемая по формуле

$$Se = TPR = (TP / (TP + FN)) \times 100\% ;$$

- специфичность (*Specificity*) классификатора определяется как доля истинно отрицательных случаев, которые были правильно идентифицированы моделью. Ее значение рассчитывается как

$$Sp = TNR = (TN / (TN + FP)) \times 100\% .$$

Здесь следует отметить, что для построения ROC-кривой более важной характеристикой, чем Sp , является показатель $(100\% - Sp) = FPR$.

Из приведенных определений следует, что модель с высокой чувствительностью больше ориентирована на максимальное предотвращение пропуска больных, а модель с высокой специфичностью чаще дает истинный результат при наличии отрицательного исхода (обнаруживает отрицательные примеры). Очевидно, что указанное обстоятельство обуславливает необходимость построения и оценки для разработанной модели ROC-кривой, позволяющей определить характер и качество модели, а также «эффективное» значение порога отсечения для прогнозирования «принадлежности» или «не принадлежности» состояния больного к фазе рассеянного склероза.

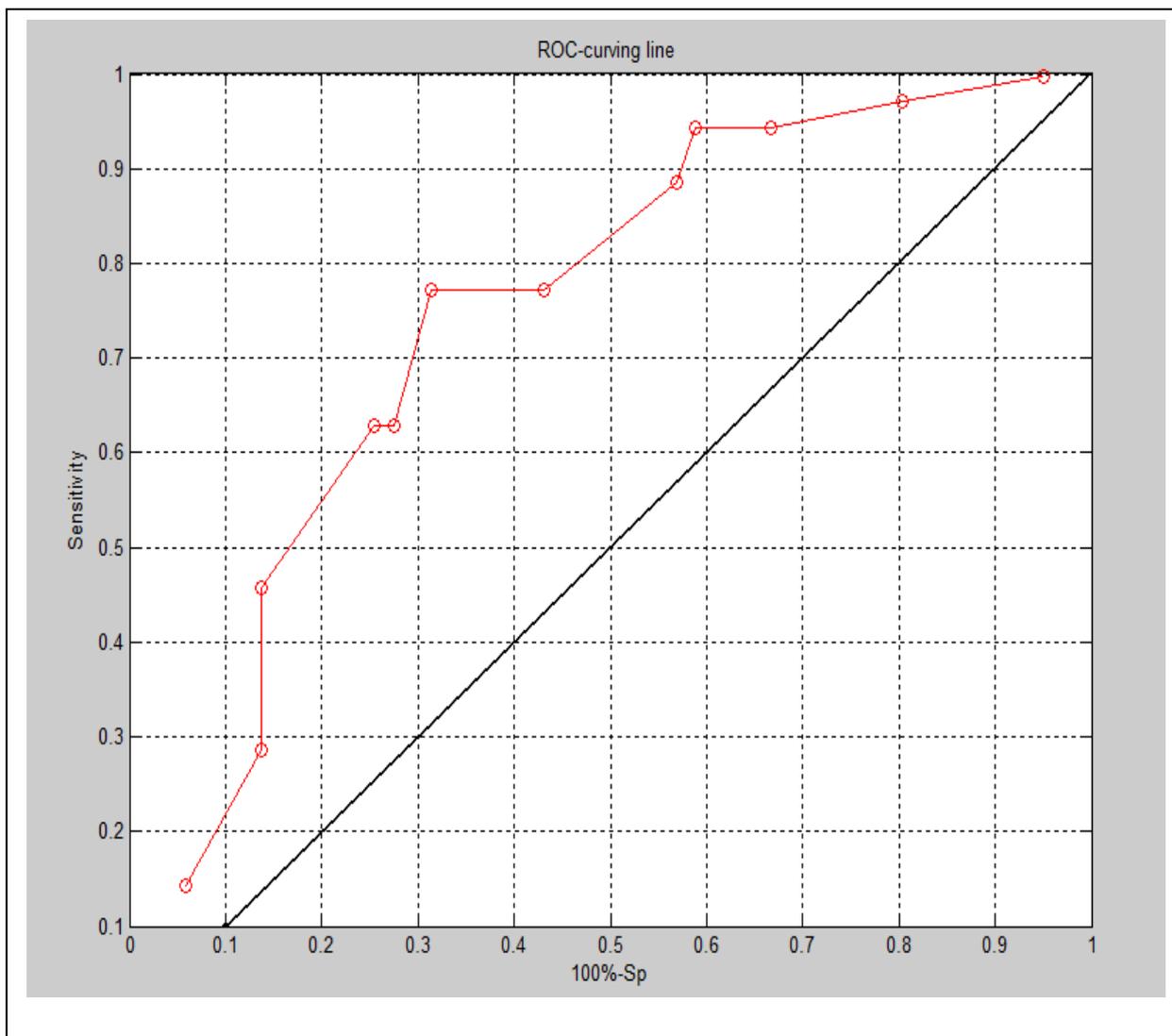
Для построения ROC-кривой в работе использована следующая процедура:

1. Для каждого значения порога отсечения, которое меняется от 0 до 1 с шагом $dx = 0.5$, рассчитываются значения чувствительности Se и специфичности Sp .

2. По полученным значениям Se и $(100\% - Sp)$ строится график ROC-кривой: по оси Y откладывается чувствительность Se , по оси X – $(100\% - Sp)$ или, что то же самое, FPR – доля ложно положительных случаев.

Полученная с применением вышеуказанной процедуры ROC-кривая для разработанной модели представлена на рисунке 7. Отметим, что для идеального классификатора график ROC-кривой проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев TPR составляет 100% (идеальная чувствительность), а доля ложно положительных примеров $(100\% - Sp)$ равна 0. Очевидно, что чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность модели. На практике качество ROC-кривой оценивается через вычисление площади многогранника под экспериментально полученной ROC-кривой (43). Численный показатель данной площади называется AUC (*Area Under Curve*). Для ROC – кривой, приведенной на рисунке 7, полученное значение $AUC = 0,74$.

ROC-кривая для разработанной модели прогнозирования трансформации КИС в КДРС методом логистической регрессии



В соответствии со шкалой оценки качества моделей по значению AUC, качество разработанной модели можно оценить как «хорошее», что позволяет сделать вывод о том, что построенная модель может быть использована в практической работе. Анализ ROC – кривой, приведенной на рисунке 7, также показывает, что в качестве «эффективного» порога отсечения для прогнозирования трансформации КИС в КДРС целесообразно выбрать значение, равное 0,4.

Приводим клинический пример.

Пациентка К., 34 лет обратилась к неврологу ГБУ РО «РОКБ» с жалобами на головные боли, тошноту, нечеткость видения. Заболела около месяца до обращения. В неврологическом статусе – сознание ясное, межъядерная офтальмоплегия, сглаженность правой носогубной складки, сухожильные рефлексы d=s, оживлены, патологических стопных знаков нет, интенция при выполнении координаторных проб, шаткость в позе Ромберга без сторонности. По данным МРТ головного мозга – типичные множественные очаги демиелинизации, соответствующие критериям Barkhoff, 1997. При офтальмоскопии – нормальная картина глазного дна. При регистрации зрительных вызванных потенциалов признаков демиелинизирующего поражения зрительных нервов не выявлено. При выполнении ОКТ выявлены начальные признаки атрофии зрительных нервов обоих глаз. Согласно разработанной модели логистической регрессии:

1. рассчитываем $Y = -0,4037 - 0,0801X_1 + 0,3852X_2 + 0,4893X_3$.

X_1 (возраст больного в годах) = 34

X_2 (МРТ) = 5

X_3 (ЗВПШ) = 1

$Y = -0,4037 - (0,0801 \times 34) + (0,3852 \times 5) + (0,4893 \times 1) = -0,4037 - 2,7234 + 1,926 + 0,4893 = -0,7118$.

2. возводим основание натурального логарифма ($e=22,71828..$) в степень - 0,7118, получаем 0,49076

По результатам анализа ROC – кривой, в качестве «эффективного» порога отсечения для прогнозирования трансформации КИС в КДРС выбрано значение, равное 0,4. Полученный результат 0,49076, больше 0,4, соответственно у данной пациентки, согласно модели логистической регрессии, в дальнейшем должен развиваться КДРС. Действительно, через год после первичного обращения у этой пациентки развился второй клинический эпизод демиелинизации в виде межъядерной офтальмоплегии и шаткости, на основании чего установлен диагноз КДРС.

Приводим другой клинический пример.

Пациентка А., 24 лет обратилась к неврологу ГБУ РО «РОКБ» с жалобами на двоение при взгляде влево, онемение в левой руке и ноге. В неврологическом статусе – сознание ясное, нейропатия левого отводящего нерва, сухожильные рефлексы $d \geq s$, патологических стопных знаков нет, выпадение брюшных рефлексов, атактическая походка, легкая интенция при выполнении координаторных проб, шаткость в позе Ромберга без сторонности. По данным МРТ головного мозга – типичные множественные очаги демиелинизации, соответствующие критериям Barkhoff, 1997. При офтальмоскопии – нормальная картина глазного дна. При регистрации зрительных вызванных потенциалов, так же как и в предыдущем примере, признаков демиелинизирующего поражения зрительных нервов не выявлено. При выполнении ОКТ также выявлены начальные признаки атрофии зрительных нервов обоих глаз. Проведена пульс-терапия метил-преднизолоном в суммарной дозе 3 грамма с полным регрессом имевшейся симптоматики. Согласно методу логистической регрессии:

- рассчитываем $Y = -0,4037 - 0,0801X_1 + 0,3852X_2 + 0,4893X_3$.

X_1 (возраст больного в годах) = 24

X_2 (МРТ) = 5

X_3 (ЗВПШ) = 1

$Y = -0,4037 - (0,0801 \times 24) + (0,3852 \times 5) + (0,4893 \times 1) = -0,4037 - 1,9224 + 1,926 + 0,4893 = 0,0892$.

- возводим основание натурального логарифма ($e=22,71828..$) в степень 0,0892, получаем 1,093299.

Полученный результат 1,093299, больше «эффективного» порога отсека для прогнозирования трансформации КИС в КДРС, равного 0,4, соответственно, у данной пациентки, модель логистической регрессии предсказывает переход КИС в КДРС. Через 10 месяцев после первого клинического эпизода в данном случае также повторно развиваются диплопия, шаткость, устанавливается диагноз КДРС, назначаются ПИТРС.

Приводим еще один клинический пример.

Пациентка И., 44 лет обратилась к неврологу ГБУ РО «РОКБ» с жалобами на снижение остроты зрения на оба глаза, учащенное мочеиспускание, родственники отметили изменения поведения женщины в быту. В неврологическом статусе – в сознании, синдром нарушения психических функций (высказывает идеи о «луче света» в ее жизни в виде лечащего врача), сухожильные рефлексы d=s, средней живости, симптом Бабинского справа, выпадение брюшных рефлексов, атактическая походка, интенция при выполнении координаторных проб, шаткость в позе Ромберга без сторонности, императивные позывы к мочеиспусканию. По данным МРТ головного мозга – типичные множественные очаги демиелинизации, соответствующие критериям Barkhoff, 1997. При офтальмоскопии – нормальная картина глазного дна. При регистрации зрительных вызванных потенциалов – указание на поражение зрительного нерва одного глаза. При выполнении ОКТ – признаки легкого отека дисков зрительных нервов. Проведена пульс-терапия метил-перднизолоном в суммарной дозе 3 грамма со значительным регрессом имевшейся симптоматики, в том числе, расстройств поведения. Согласно методу логистической регрессии:

$$2. \text{ рассчитываем } Y = -0,4037 - 0,0801X_1 + 0,3852X_2 + 0,4893X_3 .$$

$$X_1 \text{ (возраст больного в годах)} = 44$$

$$X_2 \text{ (МРТ)} = 5$$

$$X_3 \text{ (ЗВПШ)} = 2$$

$$Y = -0,4037 - (0,0801 \times 44) + (0,3852 \times 5) + (0,4893 \times 2) = -0,4037 - 3,5244 + 1,926 + 0,9786 = -1,0235.$$

2. возводим основание натурального логарифма ($e=22,71828..$) в степень - 1,0235, получаем 0,35934

Полученный результат 0,35934, что меньше «эффективного» порога отсеечения для прогнозирования трансформации КИС в КДРС, равного 0,4, соответственно, у данной пациентки, модель логистической регрессии не

предполагает переход КИС в КДРС. Действительно, через 3 месяца и через год от начала заболевания, когда пациентка явилась на контрольный осмотр, неврологической симптоматики не выявлено, психических нарушений не отмечено, при выполнении МРТ в динамике увеличения количества очагов демиелинизации отмечено не было. Данный пример интересен тем, что клиническая картина заболевания, за счет доминирования в ней синдрома поведенческих расстройств, более соответствует ОРЭМ, чем РС, однако при выполнении МРТ выявлены типичные очаги демиелинизации, соответствующие критериям Barkhoff, 1997. В разработанной нами модели не учитывается клиническая картина заболевания (моно- или мультифокальный характер симптомов, наличие когнитивных расстройств), однако, несмотря на характер изменений на МРТ, модель не предсказала трансформацию КИС в КДРС у данной пациентки, что соответствовало течению ее заболевания в действительности и заставило предполагать, что в данном случае все-таки имел место эпизод ОРЭМ.

Приводим следующий клинический пример.

Пациент В., 25 лет, обратился к неврологу ГБУ РО «РОКБ» с жалобами на онемение в левой руке и ноге. В неврологическом статусе – сознание ясное, сухожильные рефлексы d=s, средней живости, патологических стопных знаков нет, выпадение брюшных рефлексов, нистагма нет, координаторные пробы выполняет правильно, в позе Ромберга легкая шаткость без сторонности, левосторонняя гемигипестезия. По данным МРТ головного мозга – типичные множественные очаги демиелинизации, соответствующие критериям Barkhoff, 1997. При офтальмоскопии – нормальная картина глазного дна. При регистрации зрительных вызванных потенциалов – указание на поражение зрительного нерва одного глаза. При выполнении ОКТ – изменений дисков зрительных нервов на глазном дне не выявлено. Проведена пульс-терапия метил-преднизолоном в суммарной дозе 3 грамма с полным регрессом симптоматики. Согласно методу логистической регрессии:

$$\text{рассчитываем } Y = -0,4037 - 0,0801X_1 + 0,3852X_2 + 0,4893X_3 .$$

X1 (возраст больного в годах) = 25

X2 (МРТ) = 5

X3 (ЗВПШ) = 2

$$Y = -0,4037 - (0,0801 \times 25) + (0,3852 \times 5) + (0,4893 \times 2) = -0,4037 - 2,0025 + 1,926 + 0,9786 = 0,4984.$$

возводим основание натурального логарифма ($e=22,71828..$) в степень - 1,0235, получаем 1,64609.

Полученный результат 1,64609 превышает «эффективный» порог отсеечения прогнозирования трансформации КИС в КДРС, равного 0,4, соответственно, у данного больного модель логистической регрессии предсказывает переход КИС в КДРС. Действительно, в динамике через 3 месяца пациент выполнил МРТ головного мозга в динамике, которая выявила появление новых очагов демиелинизации, что позволило поставить ему диагноз КДРС. От назначения ПИТРС было решено воздержаться по социальным причинам, и через год у него развивается второе клиническое обострение. Данное клиническое наблюдение интересно тем, что благодаря выполнению динамики МРТ удалось поставить диагноз КДРС согласно критериям МакДональда в редакции 2005 года до развития второго клинического обострения, а разработанная нами математическая модель также предсказала развитие КДРС у пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Демиелинизирующие заболевания ЦНС, среди которых лидирующие позиции по распространенности имеет РС, занимают третье место среди болезней ЦНС, поражают в основном лиц молодого возраста, и при хроническом течении почти с неизбежностью приводят на определенной стадии своего развития к инвалидизации (23, 35, 59). С появлением ПИТРС, достоверно снижающих частоту и выраженность эксцессов РС, скорость прогрессирования инвалидизации, тормозящих атрофические и дегенеративные изменения ЦНС, РС стал относиться к условно курабельным заболеваниям.

Особенностью терапии ПИТРС является то, что это лечение оказывается наиболее эффективным на ранних этапах заболевания, после первой атаки РС её эффективность оценивается в 40-60%, после второй – 30%, а при вторично-прогрессирующем РС – лишь 5-10% (61, 62). Все это определяет актуальность исследования особенностей первого во времени клинического эпизода демиелинизации – КИС, как шанса наиболее эффективно использовать имеющиеся в наше время возможности терапии РС. Клинические исследования первого эпизода демиелинизации тем более важны, что в ряде стран, в том числе и в России, КИС и РИС не подлежат лечению ПИТРС. Эта позиция обоснованна хотя бы потому, что до 10% больных с диагнозом достоверный РС при аутопсии не имеют морфологических признаков РС, а по данным разных авторов 9-20% пациентов с диагнозом достоверный РС имеют другие заболевания (61, 62), кроме того, существует так называемое доброкачественное течение РС с редкими обострениями, и отсутствием признаков инвалидизации таких пациентов на протяжении десятилетий. Терапия ПИТРС требует длительного, часто пожизненного использования, в большинстве случаев – это инъекционные препараты с рядом побочных действий (липодистрофии, некрозы в местах инъекций, гриппоподобный синдром, депрессия, грубые вегетативные пароксизмы и др.), все ПИТРС дорогостоящи и лечение ими требует больших финансовых вложений со стороны государства. Все это привлекает пристальное внимание к пациентам с

первым клиническим эпизодом демиелинизации (КИС) и асимптомным МРТ-очагам демиелинизации (РИС).

В работе проанализированы 132 собственных наблюдения пациентов с первым клиническим эпизодом демиелинизации и впервые выявленными очагами демиелинизации по данным МРТ. В комплекс клинического анализа включены такие параметры как пол, возраст пациентов, картина болезни с выделением клинического варианта дебюта – моно- и мультифокальный, результаты данных дополнительного обследования – МРТ, офтальмоскопии, ЗВПШ, ОКТ. На основании анализа полученных данных методом ROC-анализа и логистической регрессии выделены факторы, наиболее достоверно влияющие на прогноз трансформации КИС в КДРС, предложена математическая модель прогнозирования этой трансформации.

Проанализировав возрастную-половую принадлежность наблюдавшихся пациентов установлена достоверность влияния возраста больных на прогноз трансформации КИС в КДРС с наиболее частым событием у лиц в возрастном диапазоне 21-30 лет.

Изолированного влияния половой принадлежности на возможность трансформации КИС в КДРС не было выявлено, т.к. РС болеют как мужчины, так и женщины, правда в неравной пропорции. За период наблюдения не отмечено трансформации КИС в КДРС у пациентов с дебютом в возрасте старше 50 лет, и мы не ожидаем развития признаков КДРС у этих больных в дальнейшем, так как рассчитываем на снижение активности аутоиммунного ответа с возрастом (59, 61, 62).

Несмотря на то, что среди наблюдавшихся нами пациентов доминировали пациенты с монофокальным дебютом страдания, процент перехода КИС в КДРС при моно- и мультифокальном варианте первого клинического эпизода демиелинизации сопоставим (27,63% и 27,08% соответственно, $p > 0,5$).

Анализируя клиническую картину дебюта демиелинизирующего процесса, можно сделать вывод о необходимости пристального наблюдения и выполнения визуализации (МРТ) у пациентов с оптическим невритом,

нейропатией тройничного и лицевого нервов, которые могут быть расценены как самостоятельные заболевания, а не проявления демиелинизирующего процесса ЦНС. Невропатия тройничного нерва у наблюдавшихся нами пациентов характеризовалась дебютом у сравнительно молодых лиц, упорными выраженными приступами боли, резистентными к действию антиконвульсантов, в 1 случае - двусторонней локализацией. Поражение зрительного нерва в виде оптической нейропатии при монофокальном варианте демиелинизирующего процесса отмечались у 21 пациента из 132 (15,9% случаев), из них у 6 (28,57% случаев) в течение 6 лет наблюдения развился КДРС. В комплексе с другими симптомами оптический неврит зафиксирован у 5 из 48 пациентов (10,41%). Клинически при оптическом неврите чаще всего имело место снижение остроты и изменение полей зрения. Объективизировать наличие поражения зрительного нерва удавалось с помощью ЗВПШ, выявлявших увеличение латентного потенциала, деформацию компонентов вызванных ответов, и ОКТ, регистрировавшей даже ранние признаки истончения слоя нервных волокон зрительного нерва, диффузно или локально с акцентом на височные квадранты. Нейропатия лицевого нерва встречалась как изолированно (у 3 пациентов), так и в комплексе с чувствительными расстройствами на туловище (у 1 пациента).

Отдельно необходимо отметить роль МРТ в диагностике демиелинизирующих заболеваний ЦНС. Неоценимая роль МРТ в диагностике демиелинизирующих заболеваний ЦНС, и прежде всего РС, определяется тем, что чувствительность МРТ при РС оценивается в 95-99%, и таким образом, отсутствие изменений на МРТ головного и спинного мозга почти наверняка исключает диагноз РС (2, 3, 85, 86). МРТ-критерии диагностики РС были сформулированы уже в одной из первых работ по клиническому применению метода МРТ (136). В 1997 были разработаны критерии F. Barkhof et al., которые стали классическими и в дальнейшем легли в основу диагностических критериев МакДональда 2000, 2005 и 2010 годов. МРТ-критерии диссеминации во времени уточнялись в каждой новой редакции диагностических критериев. В

критериях МакДональда 2001 г. диссеминацию во времени подтверждали только через 3 месяца после клинического обострения или негативного результата по данным МРТ. Модифицированные диагностические критерии МакДональда 2005 г. предоставляли возможность подтвердить диссеминацию во времени уже через 30 дней после клинической атаки и раньше поставить диагноз. В критериях МакДональда 2010 г. диссеминацию во времени можно подтвердить сразу, не ожидая 30 дней или 3 месяцев, при выявлении новых очагов следующими двумя способами:

1) при появлении новых T2-очагов и/или очагов, накапливающих парамагнитный контраст, на повторных томограммах в сравнении с предыдущими, независимо от того, когда предыдущие/исходные томограммы были сделаны;

2) если одновременно выявляются накапливающие и ненакапливающие парамагнитный контраст очаги на томограммах, независимо от времени, когда они были сделаны. Таким образом, диагностические критерии МакДональда 2010 г. позволяют упростить и ускорить установление диагноза РС. Они являются более чувствительными (85 % против 74 %) по сравнению с критериями 2005 г. (3).

Среди обследованных нами пациентов у большинства (102 наблюдения, 77,27% случаев) имели место типичные множественные очаги демиелинизации, соответствующие критериям Barkhof et al., 1997. С одной стороны, сам факт обнаружения подобных очагов на МР-томограммах предполагает высокую вероятность наличия у таких пациентов РС. Однако трансформация КИС в КДРС за наблюдаемый период произошла лишь у 30 пациентов из 102 (29,4% случаев). С другой стороны, математически рассчитанная достоверность влияния характера изменений МРТ на трансформацию КИС в КДРС, составила 23,39118%, что существенно превышает пороговое значение 5%, и не позволяет считать влияние фактора на развитие КДРС из КИС достоверным. Таким образом, само наличие очагов демиелинизации, даже полностью соответствующих классическим критериям Barkhof et al., 1997 года, не

означает факта наличия у пациента РС. Аналогичные результаты получены рядом других исследователей (30, 44, 61, 62). Этот факт еще раз подчеркивает, что в настоящее время не существует клинических, инструментальных, лабораторных предикторов, способных достоверно спрогнозировать трансформацию КИС в КДРС.

Вместе с тем нами было установлено, что при отсутствии очагов демиелинизации на исходной МРТ в дальнейшем диагноз КДРС был подтвержден только у 1 пациента из 7 наблюдавшихся (14,29% случаев), при наличии 1 очага демиелинизации - у 2 больных из 11 обследованных (18,18 % случаев), при атипичных множественных очагах - у 2 пациентов из 10 (20% случаев), что существенно меньше, чем при типичной «классической» МРТ-картине демиелинизирующего процесса (29,4% случаев).

Таким образом, при наличии типичных очагов демиелинизации, соответствующих критериям Barkhoff, 1997, трансформация КИС в КДРС происходила значительно чаще. Обращает на себя внимание тот факт, что большая часть пациентов, у которых произошла трансформация КИС в КДРС, в дебюте заболевания имели асимптомные МРТ-очаги (КИС 1 и 2 типов и РИС): 22 пациента из 35 (62,86% случаев).

В связи с тем, что нам не удалось обнаружить какого-либо одного признака, являющегося предиктором перехода КИС в КДРС, мы попытались найти комплекс признаков, при наличии которых возможна данная трансформация.

При анализе вариантов данных МРТ в комплексе с полом и клиническими особенностями процесса выявлено, что среди больных с трансформацией КИС в КДРС доминируют больные с множественными очагами демиелинизации, соответствующим критериям F.Barkhof (1997), преимущественно женского пола, с монофокальным дебютом демиелинизирующего процесса. Достоверность этого комплекса, рассчитываемая по методу логистической регрессии, составила 2,6%, что указывает на значительное влияние данных факторов на течение

демиелинизирующего процесса и подчеркивает, с одной стороны их значимость, а с другой - необходимость комплексного анализа имеющихся клинических и инструментальных данных.

С внедрением критериев McDonald в редакции 2005 года в клиническую практику появилась возможность постановки диагноза КДРС у пациентов с КИС не дожидаясь развития второго клинического обострения при наличии отрицательной динамики по данным МРТ. Установление диагноза КДРС в случае появления новых Т2-очагов по данным МРТ, не ранее чем через 3 месяца от клинического дебюта болезни, у наблюдаемых нами больных имела место у 10 пациентов из 35 (28,57% случаев), что с одной стороны позволило назначить этим пациентам терапию ПИГРС до развития второй клинической атаки, на более ранних сроках заболевания когда лечение иммуномодулирующими препаратами оказывается наиболее эффективным (61, 62), с другой – увеличило количество заболевших КДРС с 25 до 35 человек (на 40%).

Зрительные нарушения на том или ином этапе заболевания выявляются у подавляющего числа больных РС, а на аутопсии повреждение зрительных нервов обнаруживается в 94-99% случаев (2). Субклиническое поражение ЗН при достоверном РС встречается в 45-65% случаев (61, 62) и проявляется снижением остроты зрения, контрастной чувствительности зрения, изменении полей зрения, нарушении цветового зрения, зрачковых рефлексов.

В комплексное исследование зрительного анализатора при демиелинизирующих заболеваниях включают, как правило, офтальмоскопию, визометрию, периметрию, ЗВПШ и в последние годы – ОКТ.

90 наблюдавшихся пациентов выполнено комплексное исследование зрительного анализатора: офтальмоскопия, регистрация зрительных ВП шахматного паттерна (ЗВПШ), и ОКТ.

Из них у 43 больных (47,78%) по данным регистрации ЗВПШ выявлено одно- или двустороннее поражение зрительного нерва. Проявления оптического неврита имели место у 21 пациента из 90 обследованных, и

обращает на себя внимание тот факт, что даже при клинической картине оптического неврита при регистрации ЗВПШ можно не выявить отклонений от нормы, как случилось у 8 наших пациентов (38,09% случаев), что указывает на достаточно низкую чувствительность метода. Однако, несмотря на неспецифичность метода ВП, существует отчетливая связь между результатами регистрации ЗВПШ и трансформацией КИС в КДРС, так как расчет достоверности влияния признака на переход составляет менее 5% ($p = ,0156002$), что возможно обусловлено тем, что метод выявляет дополнительные очаги поражения ЦНС, не регистрируемые при выполнении МРТ (61, 62) и так подтверждает диссеминацию демиелинизирующего процесса во времени. Обращает на себя внимание также тот факт, что при проведении анализа методом логистической регрессии и построения ROC – кривой именно ЗВВШ, а не ОКТ, в скорректированном варианте структуры логистического уравнения, вместе с возрастом пациента и данными МРТ, выделены в качестве реальных факторов, влияющих на переход КИС в КДРС.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – появившийся в последние годы новый информативный способ диагностики, которая позволяет объективно детально неизвазивно исследовать диски зрительных нервов.

Среди наблюдавшихся пациентов, которым была выполнена ОКТ, изменение показателей толщины ЗН выявлены у 66 больных из 90 обследованных (73,33% случаев), кроме того, при проведении ОКТ получены не только признаки, указывающие на поражение ЗН как при регистрации ЗВПШ, но также объективно выявляли отек диска ЗН на глазном дне, сочетание отека и атрофии, таким образом, установлена высокая диагностическая информативность истончения слоя нервных волокон сетчатки по данным ОКТ при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС. При выполнении ОКТ у 59 пациентов из 90 выявлены признаки начальной или выраженной ЧАЗН одного или обоих глаз (65,56%), в то время как при выполнении рутинной офтальмоскопии подобные изменения обнаружены в 17,4% случаев. В сравнении с ЗВПШ, выявившим характерные для демиелинизирующего

поражения ЗН изменения у 43 из 90 обследованных пациентов (47,78% случаев), ОКТ показывает более высокую чувствительность метода к изменениям в зрительном нерве, развивающимся при демиелинизирующем процессе. Таким образом, по нашему мнению, ОКТ является одним из наиболее чувствительных методов, выявляющим поражение ЗН, что необходимо для определения диссеминации в пространстве на ранних этапах демиелинизирующего процесса.

Анализ клинической картины и результатов дополнительного обследования пациентов с КИС, с нашей точки зрения позволяет считать, что для трансформации КИС в КДРС наиболее важным является монофокальный вариант дебюта демиелинизирующего заболевания, прежде всего, в виде оптического неврита, чувствительных расстройств, межъядерной офтальмоплегии, парезов, нейропатии тройничного нерва. Установлено существенное влияние возраста на трансформацию КИС в КДРС: наиболее часто КДРС развивался у пациентов в возрасте 21-40 лет (23 человека из 25, 92% случаев), значительно реже трансформация КИС в КДРС отмечалась в возрасте старше 40 лет (2 человека из 25, что составляет 8% случаев).

Учитывая этапы установления диагноза КДРС и особенности ведения таких больных, требующих длительного, часто пожизненного, назначения ПИТРС, лечение которыми оказывается наиболее эффективным при раннем назначении, пристальное внимание привлекают пациенты с первым клиническим эпизодом демиелинизации (КИС) и асимптомными МРТ-очагами демиелинизации (РИС), с целью выделения среди них группы лиц с наиболее высоким риском развития КДРС. В настоящее время не существует ни одного метода обследования, с помощью которого можно было бы с высокой степенью точности предсказать трансформацию КИС в КДРС. МРТ с чувствительностью метода, оцениваемой в 95-97%, является ключевым инструментом при постановке диагноза и наблюдении за течением РС, но оказывается малоэффективной для прогнозирования развития заболевания у больных с КИС. Нами осуществлена попытка разработать математическую модель

прогнозирования трансформации КИС в КДРС методом логистической регрессии (логит-регрессии).

Основное отличие логит-регрессии от множественной линейной регрессии заключается в том, что в данном методе с помощью полученного уравнения оценивается не само значение зависимой количественной переменной Y , а лишь вероятность принадлежности наблюдения к той или иной градации качественного признака, что делает возможным применение метода для предсказания вероятности возникновения некоторого события по значениям множества признаков (11, 48). В случае КИС нами проанализировано влияние таких признаков как пол, возраст пациентов, вариант дебюта заболевания (моно- и мультифокальный), данные МРТ, офтальмоскопии, результаты регистрации ЗВПШ и выполнения ОКТ на трансформацию КИС в КДРС на основании наблюдения за 132 пациентами в течение 6 лет, которым на этапе первичного осмотра установлен диагноз первого эпизода демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы (КИС). Для оценки вероятности p наступления события трансформации КИС в КДРС в зависимости от значений вышеперечисленных факторов в качестве прогнозной модели было выбрано уравнение бинарной логистической регрессии (11, 48), где значение переменная Y , принимает лишь одно из двух значений : переход КИС в КДРС наступает или не наступает.

Расчеты коэффициентов $a_0, a_1, a_2, a_3, \dots, a_n$ показали, что приемлемые значения уровней значимости p -level (менее 0,05) при оценке взаимозависимости наблюдений получились для таких показателей как возраст больного, результаты МРТ и результаты регистрации ЗВПШ. Пол пациентов, вариант КИС (моно- и мультифокальный), результаты офтальмоскопии и проведения ОКТ не выявили достоверного влияния на факт перехода КИС в КДРС. Таким образом, в скорректированном варианте логистического уравнения в качестве реальных факторов, влияющих на трансформацию КИС в КДРС, следует рассматривать переменные X_1 – возраст больного (ВОЗРАСТ),

X2 – (МРТ) и X3 – (ЗВПШ). С учетом вышеизложенного получено следующее уравнения логистической регрессии:

$$\bar{Y} = -0,4037 - 0,0801X_1 + 0,3852X_2 + 0,4893X_3.$$

Для того, чтобы определить саму вероятность перехода КИС в КДРС необходимо возвести число e (основание натуральных логарифмов) в эту степень (Y) и сравнить полученный результат с рассчитанным методом ROC-анализа «пороговым значением» или «точкой отсечения» (*cut-off value*), определяющим: разовьется КДРС из в КИС в данном конкретном случае или не разовьется. При анализе ROC – кривой, установлено, что в качестве «эффективного» порога отсечения для прогнозирования трансформации КИС в КДРС целесообразно выбрать значение, равное 0,4. При превышении значения e^Y 0,4, согласно созданной модели, прогноз у данного конкретного пациента следующий: из КИС должен развиться КДРС. Получаемая при этом достоверность, *p-level* со значением 0,00156 (0,156%) говорит достаточно высоком качестве модели.

Поэтому мы предлагаем следующий алгоритм для определения вероятности перехода КИС в КДРС:

1. расчет Y - вероятности трансформации КИС в КДРС - с помощью уравнения, полученного методом логистической регрессии:

$$Y = -0,4037 - 0,0801X_1 + 0,3852X_2 + 0,4893X_3, \text{ где}$$

X1 – возраст больного в годах,

X2 – результат выполнения МРТ (1 – норма, 2 – один очаг, 3 – 2 очага, 6 – типичные множественные очаги, 7 – типичные множественные очаги, 8 – сливные очаги).

X3 – результат регистрации ЗВПШ (1 – норма, 2 – одностороннее поражение зрительного нерва, 3 – двустороннее поражение зрительного нерва).

2. возведение основания натурального логарифма ($e=22,71828..$) в степень Y .
3. сравнение e^Y со значением «эффективного порога отсечения» для прогнозирования трансформации КИС в КДРС, рассчитанного путем

построения ROC-кривой, и равного 0,4; если значение e^Y превышает 0,4 согласно разработанной нами модели у данного пациента должен развиваться КДРС, если e^Y меньше 0,4 - развития КДРС из КИС мы не ожидаем.

Специфичность данного уравнения для значения «порога отсечения» 0,4 составляет 0,688275, что позволяет использовать его в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Анализ клинической картины и результатов дополнительного обследования пациентов с КИС позволяет считать наиболее агрессивным в плане трансформации в КДРС монофокальный вариант дебюта демиелинизирующего заболевания, прежде всего, в виде оптического неврита, чувствительных расстройств, межъядерной офтальмоплегии, двигательных нарушений.
2. Достоверно значимыми факторами, влияющими на трансформацию КИС в КДРС, являются: возраст больного (21-40 лет), данные МРТ (наличие типичных очагов демиелинизации, соответствующих критериям Barkhof, 1997) и результаты регистрации ЗВПШ (выявляющие двустороннее поражение ЗН).
3. Оптическая когерентная томография значительно чаще, чем другие методы инструментальной диагностики, в том числе регистрация ЗВПШ, выявляет структурные изменения в зрительном нерве, характерные для демиелинизирующих заболеваний ЦНС на этапе первого эпизода, что позволяет выявить диссеминацию процесса в пространстве и правильно поставить диагноз.
4. Монофокальный вариант КИС, особенно у молодых пациентов в виде оптического неврита, нейропатии тройничного и лицевого нерва, требует тщательного наблюдения и выполнения МРТ, так как данные клинические изменения могут быть расценены как самостоятельные заболевания, а не проявления демиелинизирующего процесса ЦНС, что существенно по времени отодвигает правильную постановку диагноза.
5. С помощью математической модели логит-регрессии не удалось выявить ни одного изолированного фактора (пол, возраст, вариант КИС, данные МРТ, офтальмоскопии, ЗВПШ, ОКТ), который самостоятельно мог бы определить вероятность и скорость перехода КИС в КДРС.
6. На основании метода логистической регрессии построена математическая модель, способная с высокой достоверностью (p -level со значением 0,00156

(0,156%)) предсказывать факт перехода КИС в КДРС. Метод прост в использовании и, помимо исходных данных, требует наличия у врача персонального компьютера с установленной прикладной программой расчета (возможно, Excel).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения вероятности трансформации КИС в КДРС рекомендуется использовать статистическую модель, построенную методом логистической регрессии и ROC-анализа. Разработанная модель прогноза позволяет с высокой достоверностью выделить группу лиц с высоким риском развития КДРС и скорректировать тактику их ведения.
2. Оптическая когерентная томография (ОКТ) является доступным неинвазивным методом, позволяющим объективно измерять толщину волокон ЗН, выявлять его поражение уже на ранних стадиях, что дает возможность определить диссеминацию демиелинизирующего процесса в пространстве и установить диагноз уже на ранних стадиях.
3. Выявление на МРТ множественных очагов демиелинизации, соответствующих критериям Barkhoff, 1997, у пациентов с монофокальным вариантом КИС диктует необходимость выполнения МРТ-динамики через 3 месяца, что может сократить время между клинической манифестацией заболевания и моментом постановки диагноза КДРС и начать терапию ПИТРС в более ранние сроки.
4. Целесообразно выполнение визуализации ЦНС методом МРТ у молодых пациентов с оптическим невритом, нейропатией тройничного и лицевого нервов с целью исключения у них демиелинизирующего процесса ЦНС.

ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Акопян В.С.* Нейроархитектоника сетчатки при рассеянном склерозе: диагностические возможности оптической когерентной томографии (предварительные результаты) / В.С.Акопян, А.Н.Бойко., М.В.Давыдовская. и др. // Офтальмология – М.,2011. – №8 (1). – С.32-36.
2. *Арасланова Л.В.* МРТ в ранней диагностике и мониторинге рассеянного склероза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. /Л.В. Арасланова. – Москва,
3. *Белова А.Н.* Апробации критериев МакДональда 2010 при ранней диагностике РС в российской популяции пациентов / А.Н.Белова, И.В.Шаленков, Д.Н.Шакурова // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием – Нижний Новгород. – 2012. – С.202.
4. *Белова А.Н.* Радиологически изолированный синдром и рассеянный склероз / А.Н. Белова, И.В. Шаленков, Д.Н. Шакурова // Практическая медицина. Неврология. Рассеянный склероз – Казань, 2013. – С. 126-129.
5. *Бисага Г.Н.* Клинико-магнитно-резонансные соотношения при рассеянном склерозе/ Бисага Г.Н., Головкин В.И. // Неврологический журнал. – 1997. - № 3. – С. 26-29.
6. *Бойко А.Н.* Рассеянный склероз: молекулярные и клеточные механизмы / А.Н. Бойко, О.О. Фаворова // Молекул. биол. – 1995. – № 29. – С. 727–749.
7. *Бойко А.Н.* Иммуногенетика рассеянного склероза / А.Н. Бойко, О.О. Фаворова, М.А. Судомоина и др. // Вопросы диагностики и лечения демиелинизирующих заболеваний нервной системы: Сб. стат. – Ступино. 1999. – С. 4–10.
8. *Бойко А.Н.* Связь риска развития рассеянного склероза с сочетанием аллелей генов основного белка миелина и генов главного комплекса гистосовместимости / А.Н. Бойко, Ф. Гуерини, П. Ферранте и др. // Вопросы диагностики и лечения демиелинизирующих заболеваний нервной системы Сб. стат. – Ступино. 1999. – С. 104 – 106.

9. *Бойко А.Н.* Бета-интерфероны при рассеянном склерозе: сравнительные исследования возможности индивидуального подбора при разных типах течения заболевания / А.Н. Бойко, Е.И. Гусев // Журн. неврологии и психиатрии. Спец. вып. «Рассеянный склероз». – 2002. – № 31. – С. 65–71.
10. *Бойко А.Н.* Сравнительный анализ клинико-демографических параметров РС с ранним дебютом в двух популяциях (Москва, Россия и Ванкувер, Канада) / А.Н. Бойко, О.В. Быкова, С.Н. Федосова и др. // Нейроиммунология. – 2003. – № 1. – С. 38–44.
11. *Боровиков В.П.* STATISTICA – Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. / Боровиков В.П., Боровиков И.П. – М.: Информационно-издательский дом «Филинь», 1997. – 608 с.
12. *Витинг А.И.* К этиологии рассеянного склероза в свете данных морфологических исследований центральной нервной системы / А.И. Витинг // Журн. неврологии и психиатрии. – 1995. – Т. 65. – № 11. – С. 1641–1645.
13. *Вуколов Э.А.* Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTICA и EXCELL: учебное пособие / Вуколов Э.А. // М.: ФОРУМ, 2008. 464 с.
14. *Гнездицкий В.В.* Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В.В.Гнездицкий – М. 2003.
15. *Гончарова З.А.* Дебют рассеянного склероза с изолированными клиническими симптомами поражения спинного мозга. / З.А.Гончарова, В.А.Балязин, Н.А. Фомина-Чертоусова, Е.Н.Масленникова // Неврологический вестник. – Казань, 2011, Т. XLIII, вып. 1 – С. 54-57.
16. *Гусев Е.И.* Рассеянный склероз / Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. // Неврологический журнал. – 1997. - № 3. – С.4 – 11.
17. *Гусев Е.И.* Проблемы и перспективы использования β -интерферонов и копаксона в лечении рассеянного склероза / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, Ч. Позер // Журн. неврологии и психиатрии. – 1999. – № 4. – С. 33–36.

18. *Гусев Е.И.* Факторы риска развития рассеянного склероза в московской популяции / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, Н.Ф. Смирнова, Т.Л. Демина. Экзогенные факторы риска // Журн. неврологии и психиатрии. – 1999. – № 5. – С. 32–40.
19. *Гусев Е.И.* Рассеянный склероз. / Гусев Е.И., Демина Т.Л. // *Consilium medicum*, 2000. – Т. 2. - № 2. – С. 76-83.
20. *Гусев Е.И.* Современные подходы к использованию бета-интерферона в лечении рассеянного склероза / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко // Журн. неврологии и психиатрии. – 2000. – № 11. – С. 54–59.
21. *Гусев Е.И.* Рассеянный склероз от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко. – М., 2001. – С. 25–31.
22. *Гусев Е.И.* Рассеянный склероз и др. демиелинизирующие заболевания: Руководство для врачей / Е.И. Гусев и соавт. – М., 2004.
23. *Гусев Е.И.* Рассеянный склероз / Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. и др. – М., 2011.
24. *Жученко Т.Д.* Лечение рассеянного склероза: современные возможности и перспективы / Т.Д. Жученко, И.А. Завалишин // *Рассеянный склероз: Избранные вопросы теории и практики* / Под ред. И.А. Завалишина, В.И. Головкина. – М., 2000. – С. 585–591.
25. *Завалишин И.А.* Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики / И.А.Завалишин, В.И.Головкин и др. – М.2000.
26. *Завалишин И.А.* О патогенезе ретробульбарного неврита / Завалишин И.А., Захарова М.Н., Дзюба А.Н. и др. // *Ж. неврол. и психиатр.* – 1992. – № 2. – С. 61-64.
27. *Завалишин И.А.* Рассеянный склероз: патогенез и лечение. В сб. “Неотложные состояния в неврологии” / Завалишин И.А., Переседова А.В. – Орел, 2002. – С. 261-272.
28. *Завалишин И.А.* Рассеянный склероз: современные аспекты этиологии и патогенеза / И.А. Завалишин, М.Н. Захарова // Журн. неврологии и психиатрии. Спец. вып. «Рассеянный склероз». – 2003. – № 2. – С. 10–17.

29. *Завалишин И.А.* Диагностика и лечение рассеянного склероза / И.А.Завалишин, А.В.Переседова, Н.И. Стойда и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – М., 2011, 6 – С. 89 – 96.
30. *Захаров А.В.* Клиника, диагностика, течение клинически изолированного синдрома: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Захаров – Саратов, 2011.
31. *Зеленцов С.Н.* Оптическая когерентная томография в диагностике поражения зрительного анализатора при рассеянном склерозе. Лечение заболеваний сетчатки и зрительного нерва / Зеленцов С.Н., Зеленцова В.М.// Конференция по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад» – Уфа, 2011. – С.234
32. *Зенков Л.Р.* Функциональная диагностика нервных болезней / Зенков Л.Р., Ронкин М.А. — М., 1991.
33. *Евтушенко С.К.* Магнитно-резонансная томография в диагностике рассеянного склероза / Евтушенко С.К., Деревянко И.Н. // Ж. неврол. и психиатр. – 2001. – № 4. - С. 61-64.
34. *Иванова Г.П.* Лейкоэнцефалиты и рассеянный склероз у детей: причинно-следственная связь / Г.П. Иванова, Н.В.Скрипченко, Т.Н.Трофимова // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием – Нижний Новгород, 2012. – С.217.
35. *Карнаух Л.В.* Инвалидизация и социальная адаптация больных рассеянным склерозом / Л.В. Карнаух // Тезисы докладов VII Всероссийского съезда неврологов. – Н. Новгород, 1995. – С. 112.
36. Клинически изолированный синдром. Neurology. Published online Aug. 20th, 2011.
37. *Коваленко А. В.* Роль оптической когерентной томографии в диагностике и лечении демиелинизирующих заболеваний / А. В. Коваленко, Э. В. Бойко, Г. Н. Бисага, Е. Е. Краснощекова // Офтальмологические ведомости – СПб., 2010 – №3 (1) – С. 4-10.
38. *Коваленко А.В.* Изменения зрительного анализатора при рассеянном склерозе: клиника и методы диагностики / А.В. Коваленко, Г.Н. Бисага,

И.Ю. Коваленко // Вестник военно-медицинской академии – СПб., 2012. – №2(38). – С.128–135.

39. *Коваленко А. В.* Результаты оценки толщины слоя нервных волокон сетчатки при рассеянном склерозе / А. В. Коваленко, Г. Н. Бисага, С.А.Букин, И.Ю.Коваленко // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием – Нижний Новгород, 2012. – С. 221.
40. *Кузнецова Е.А.* Изменение параметров вызванных потенциалов мозга и их информативность при рассеянном склерозе // Е.А.Кузнецова, Э.З.Якупов // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием – Нижний Новгород, 2012. – С.95.
41. *Малов В.М.* Новые перспективы ранней диагностики оптического неврита и рассеянного склероза / Малов В.М., Малов И.В., Синеок Е.В., Власов Я.В // Неврологический вестник – Казань, 2010. – № 42 (1). – С.71–74.
42. *Марков Д.А.* Рассеянный склероз / Марков Д.А. // В кн. Многотомное руководство по неврологии. – М., 1962. – Т. 3. – С. 457-501.
43. Многомерный статистический анализ в экономических задачах: компьютерное моделирование в SPSS: Учеб. пособие / Под ред. И.В. Орловой. – М.: Вузовский учебник, 2011. – 310 с.
44. Новая эра в изучении рассеянного склероза. Взгляды на терапевтические подходы. Нидерланды. Перевод и издание на русском языке. ЗАО «Издательский дом «СвитГрупп-Пресс», 2012.
45. *Панов А.Г.* Опыт этиологической и патогенетической дифференциации синдрома рассеянного склероза / А.Г. Панов, А.П. Зинченко // Рассеянный склероз и др. демиелинизирующие заболевания нервной системы в клинике и эксперименте. – Минск, 1966. – С. 305–320.
46. *Пенцик А.С.* Рассеянный склероз / А.С. Пенцик. – Рига, 1970.
47. *Позер Ч.М.* (Poser С.М.) Рассеянный склероз (наблюдения и размышления) / Ч.М. Позер // Журн. неврологии и психиатрии. – 1993. – Т. 93. – № 4. – С. 77–88.

48. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. / Реброва О.Ю. – М.: Медиасфера, 2002. – 312 с.
49. *Сепп Е.К.* Клинический анализ нервных болезней / Е.К. Сепп. – М., 1927. – Ч. I.
50. *Серков С.В.* Роль МРТ в диагностике и дифференциальной диагностике рассеянного склероза и других заболеваний с поражением белого вещества головного мозга / Серков С.В., Пронин И.Н., Бойко А.Н., Корниенко В.Н. // «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания» под редакцией Е.И.Гусева, И.А.Завалишина, А.Н.Бойко. – М., 2004. – С.318-343.
51. *Сива А.* Радиологически изолированный синдром / А.Сива // Практическая медицина. Неврология. Рассеянный склероз – Казань, 2013. – С.113.
52. *Синеок Е.В.* Ранняя диагностика демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы на основе оптической когерентной томографии глазного дна / Е.В. Синеок, И.В. Малов, Я.В. Власов – Казань, 2013.
53. *Скрипин И.Н.* Дифференциальная диагностика рассеянного склероза и сосудистой энцефалопатии / И.Н.Скрипин, Е.Г.Шипова, Н.С.Баранова, И.О.Степанов, Д.С.Касаткин, В.А.Шардичев // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием – Нижний Новгород, 2012. – С.247.
54. *Столяров И.Д.* Рассеянный склероз: Практическое руководство / И.Д. Столяров, Б.А. Осетров. СПб., ЭЛБП. – СПб., 2002. – 176 с.
55. *Томпсон А.Д.* Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы / А.Д. Томпсон, К. Полман, Р. Холфельд. – СПб., 2001. – С. 422.
56. *Тотолян Н.А.* Рассеянный склероз: диагностика и лечение с позиции доказательной медицины / Н.А. Тотолян // Мир медицины. 2000. – № 5–6. – С. 34–37.

57. *Тотолян Н.А.* Возможности методов магнитно-резонансной визуализации в диагностике рассеянного склероза / Тотолян Н.А., Трофимова Т.Н., Скоромец А.А. и др. // Журн. невропатол. и психиатр. Спец. выпуск – Рассеянный склероз. – 2002. - № 1. – С. 32-41.
58. *Тотолян Н.А.* Магнитно-резонансная томография: диагностика и дифференциальная диагностика воспалительных демиелинизирующих заболеваний: учебное пособие / Н.А.Тотолян, Т.Н.Трофимова, А.В.Пахомов - СПб., 2009.
59. *Тринитатский Ю.В.* Клинико-иммунологические и МРТ-основы диагностики и лечения рассеянного склероза: Автореф. дис. ...докт. мед. наук / Ю.В. Тринитатский. – М., 2003. – С. 44.
60. *Хакимова А.Р.* Клинические особенности рассеянного склероза с ранним, типичным и поздним дебютом в Республике Татарстан /А.Р.Хакимова, Т.В.Матвеева, Э.З.Якупов // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием – Нижний Новгород, 2012. – С.253.
61. *Шмидт Т.Е.* Рассеянный склероз / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – М.: Медицина, 2003.
62. *Шмидт Т.Е.* Рассеянный склероз. Воспаление. Дегенерация. 2-е изд./ Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н.– М., 2010.
63. *Яворская В.А.* Диагностические критерии рассеянного склероза / В.А. Яворская, В.М. Кривчун, О.Л. Пелехова // Нейроиммунология. Исследования, клиника, лечение. – СПб., 2002. – С. 310–312.
64. *Andrew P.D.* An investigation of the retinal nerve fiber layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography / P.D. Andrew, S. Henderson, T. Anand et al. // J. Brain. — 2008. — Vol. 131, № 1. — P. 277-287.
65. *Baier M.L.* Low contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in patient with multiple sclerosis / Baier M.L., Gutter G.R., Rudick R.A. et al. //Neurology. – 2005. – Vol. 64. – P. 992-995.

66. *Barkhof F.* Pre- and post-mortem MR imaging of unsuspected multiple sclerosis in a patient with Alzheimer's disease / Barkhof F., Scheltens P., Kamphorst W. // *J. Neurol. Sci.* – 1993. – Vol. 117. – P. 175 – 178.
67. *Barkhof F.* Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis / F. Barkhof, M. Filippi, D.H. Miller et al. // *Brain.* – 1997. – V. 120. – P. 2059–2069.
68. *Baumhackl U.* The search for a balance between short and long-term treatment outcomes in multiple sclerosis / Baumhackl U. // *Neurol.* – 2008. – Vol.255 (Suppl/1). – P. 41-46.
69. *Bernard C.C.A.* Experimental models of human autoimmune diseases overview and prototypes / C.C.A. Bernard, T.E. Mandel, J.R. Mackay. In: «The autoimmune diseases» Rose N.R., Mackay J.R. – San Diego: Academic Press. – 1992. – V. 1. – P. 47–106.
70. *Borst M.* Pathologische Histologie / M. Borst. – Berlin, 1938.
71. *Bourneville D.M.* De la sclerose en Plaques Disseminées / D.M. Bourneville, J. Guérard, A. Delahaye. – Paris, 1867.
72. *Bright J.J.* Vaccination with peptides from MHC class II beta chain hyper variable region causes allele-specific suppression of EAE / J.J. Bright, D.J. Topham, B. Nag et al. // *J. Neuroimmunol.* – 1996. – V. 67. – P. 119–124.
73. *Carswell R.* Pathologic Anatomy Illustrations of the Elementary Forms of Disease Longman, Orme, Brown, Green and Longman / R. Carswell. – London, 1838.
74. *Charcot J.M.* Histologie de la sclerose en plaques / J.M. Charcot // *Gazette Hopitaux (Paris).* – 1868. – V. 41. – P. 554–555, 557–558, 566.
75. *Charcot J.M.* Lectures on Disease of the Nervous System / J.M. Charcot. – New Sydenham Society Series. – London, 1887.
76. *Cettomai, D.* Reproducibility of Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis / D. Cettomai, M. Pulicken, E. Gordon-Lipkin et al. // *Arch Neurol.* — 2008. — Vol. 65, № 9. — P. 1218—1222.
77. Clinically isolated syndrome (CIS): The National MS society Web Site. Available at <http://main.nationalmssociety.org>.

78. *Comi G.* Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study / Comi G., Filippi M., Barkhoff F., et al. // *Lancet* – 2001. – 357. – P.1576-1582.
79. *Comi G.* Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes (PreCISE study): a randomized double-blind, placebo-controlled trial / Comi G., Martinelli V., Rodegher M., et al. // *Lancet*. – 2009. – 374. – P.1503- 1511.
80. *Confavreux C.* Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. / Confavreux C., Vukusic S. // *Brain*. – 2006. – 129 – P.606-616.
81. *Cook S.D.* Multiple sclerosis and viruses. An overview / S.D. Cook, P.C. Douling // *Neurology (Minneap)*. – 1980. – V. 30. – № 7. – P. 80–91.
82. *Cook S.D.* Evidence for a viral etiology of multiple sclerosis / S.D. Cook, C. Rohowsky-Kochan, S. Bansil et al. // *Cook S.D. Handbook of Multiple Sclerosis*, 2–nd edn. – New York: Marcel Dekker, Inc., 1996. – P. 97–119.
83. *Costello F.* Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography / Costello F., Coupland S., Hodge W., et al. // *Ann. Neurol.* – 2006. – №59 – P. 963–969.
84. *Courville C.B.* Multiple sclerosis as an incidental complication of a disorder of lipid metabolism / Courville C.B. // *Bull. Los Angel Neuro. Soc.* – 1959. – Vol. 24. – № 2. – P. 77 – 88.
85. *Cree B.* Clinically isolated syndrome: evaluation, risk stratification, and treatment decisions / Bruce Cree, Timothy L. // *Adv Stat Med.* – 2008. –Vol. 8 – №8. – P. 257265.
86. *De Stefano N.* Imaging brain damage in first-degree relatives of sporadic and familial multiple sclerosis / De Stefano N., Cocco E., Lai M., Battaglini M. et al. // *Ann. Neurol.* – 2006. - Vol. 59 №4 – P. 634-639.
87. *De Stefano N.* Improving the characterization of radiology isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis / De Stefano N., Stromillo M.L., Rossi F., Battaglini M. et al. // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. - № 4. – e19452.

88. *Filippi M.* Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndroms suggestive of multiple sclerosis: a randomized, doubler-blind, placebocontrolled trial. / Filippi M., Rovaris M., Inglese M., et al. // *Lancet.* – 2004. – 364. – P.1489-1496.
89. *Filippi M.* Quantitative brain MRI lesions load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis / Filippi M., Horsfield M.A., Morrissey S.P., MacManus D.G. et al. // *Neurology.* 1994. - Vol. 44. – P. 635 – 641.
90. *Francis D.A.* A reassessment of the risk of multiple sclerosis developing in patients with optic neuritis after extended follow-up / D.A. Francis, D.A. Compston, J.R. Batchelor // *J. Neurol, Neurosurg, Psychiatry.* – 1987. – V. 50. – P. 758–765.
91. *Fu Y.* New imaging techniques in the diagnosis of multiple sclerosis / Y. Fu, T.M Talavage, Ji-Xin Cheng et al. // *Expert. Opin. Med. Diagn.* — 2008. — Vol. 2, №9. — P. 1055—1065.
92. *Georgy W.* Multiple sclerosis. Anatomopathological findings of multiple sclerosis in diseases not clinically diagnosed / Georgy W. // *Schweiz Med Wochenschr.* – 1961. – Vol. 20. – P. 605-607.
93. *Giorgio A.* Cortical lesions in radiologically isolated syndrome / Giorgio A., Stromillo M.L., Rossi F, Battaglini M. et al. // *Mult. Scler.* – 2010. – Vol. 16. – №8. – P. 919-925.
94. *Goodin D.S.* Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and MS Council Practice Guidelines / D.S. Goodin, E.M. Frohman, G.P. Garmany et al. // *Neurology.* – 2002. – V. 58. – P. 169–178.
95. *Granberg T.* Radiologically isolated syndrome – incidental magnetic resonance imaging: systematic review / Granberg T., Matrola J., Kristoffersen-Wiberg M., Aspein P., Fredrikson S. // *Mult Scler.* – 2012. – Jul. 3. – PMID.: 22760099 Abstract.

96. *Granieri E.* Multiple sclerosis: infections hypothesis / E. Granieri, I. Casetta, M R. Tola, P. Ferrante // *Neurol Sci.* – 2001. – V. 22. – P. 179–185.
97. *Gronning M.* Infections in childhood and adolescence in multiple sclerosis / M. Gronning, T. Riise, G. Kvale // *Neuroepidemiology.* 1993. – V. 12. – P. 61–69.
98. *Gundogan, F.C.* Is Optical Coherence Tomography Really a New Biomarker Candidate in Multiple Sclerosis? — A Structural and Functional Evaluation / F.C. Gundogan, S. Demirkaya, G. Sobaci // *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* — 2007. — Vol. 48. — P. 5773—5781.
99. *Haahr S.* Multiple sclerosis is linked to Epstein-Barr virus infectios / S. Ha-ahr, P. Ferrante // *Rev. Med. Virol.* – 2006. – V. 16. – P. 297–310.
100. *Haire M.* Significance of virus antibodies in multiple sclerosis / M. Haire // *Brit. med. Bull.* – 1977. – V. 33. – № 1. – P. 40–44.
101. *Kappos L.* Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes / Kappos L., Polman C., Freedman M. et al. // *Neurology.* – 2006. – 67. – P. 1242-1249.
102. *Kallenbach K.* Optical coherence tomography in optic neuritis and multiple sclerosis: a review / K. Kallenbach, J. Frederiksen // *Eur. J. Neurol.* — 2007. — Vol. 14, № 8. — P. 841-849.
103. *Kesselring J.* Multiple sclerosis/ J.Kesselring (Eds.) – Cambridge. – 1997.
104. *Kinkel R.* IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after first demyelinating event / Kinkel R., Kollman C., O`Connor P., et al. // *Neurology.* – 2006. – 66. – P.678-684.
105. *Kornek B.* Evaluation of the 2010 McDonald multiple sclerosis criteria in children with a clinically isolated syndrome / Kornek B., Schmitl B., Vass K. // *Multiple Sclerosis Journal.* — 2012. — 18 (9). — P.112-119.
106. *Kuhn P.* Uber die Ursache der multiplen sclerose / P. Kuhn, J. Steiner // *Med. Clin.* 1917. – Ig. 13. – S. 1007–1009.
107. *Kurtzke J.F.* A reassessment of the distribution of multiple sclerosis / J.F. Kurtzke. Pts I and II // *Acta Neurol. Scand.* – 1975. – V. 51. – P. 110–157.

108. *Lassman H.* Mechanisms of demyelization and tissue destruction in multiple sclerosis / H. Lassman // Clin. Neurol. Neurosurg. – 2002. – V. 104. – P. 168–171.
109. *Lauer K.* Diet and multiple sclerosis / K. Lauer // Neurology. – 1997. – V. 49. – P. 55–65.
110. *Lebrun C.* Unexpected multiple sclerosis: follow-up of 30 patients with magnetic resonance imaging and clinical conversion profile / Lebrun C., Bensa C., Debouverie M., De Seze J. et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2008. – Vol 79, №2. – P. – 195-198.
111. *Lebrun C.* Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiology isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients / Lebrun C., Bensa C., Debouverie M. et al. // Arch. Neurol. – 2009. – Vol. 66 – P. 841-846.
112. *Lublin F.D.* Predicting the Course of Multiple Sclerosis: Implications for Treatment / Lublin F.D. // Medscape Education Neurology & Neurosurgery. – 2011.
113. *Lucchinetti C.* Multiple sclerosis: recent developments in neuropathology, pathogenesis, magnetic resonance imaging studies and treatment / C. Lucchinetti, W. Bruck, J. Noseworthy // Cur. Opin. Neurol. – 2001. – V. 14. – P. 259–269.
114. *Lyoo I.K.* Unsuspected multiple sclerosis in patients with psychiatric disorders: a magnetic resonance imaging study / Lyoo I.K., Seol H.Y., Byun H.S., Renshaw P.F. // J Neuropsychiatry Clin. Neurosci. – 1996. – Vol.8, №1. – P. 54–59.
115. *Marburg O.* Die sogenannte acute multiple sclerose (Encephalomyelitis periaxiales scleroticans) // Jahrb. Psychiat. Neurol. – Bd. 27. – Leipzig, 1906. – S. 213–312.
116. *McAlpine D.* Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis / D. McAlpine, N. Compston // QJM. – 1972. – V. 82. – P. 135–167.

117. *Mc Donald W.* Recommended Diagnostic Criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel of the Diagnosis of Multiple Sclerosis / W. Mc Donald, A. Compston, G. Edau et al. // *Ann. of Neurology.* – 2001. – V. 50 (1). – P. 212–227.
118. *Mc Donald W.J.* Сколько типов рассеянного склероза существует? / W.J. Mc Donald, A.J. Thompson // *Рассеянный склероз. Клинические аспекты и спорные вопросы* / Под ред. Ф.Дж. Томпсона, К. Полмана, Р. Холфельда. – СПб.: Политехника, 2001. – С. 51–58.
119. *Miller D.H.* Magnetic resonance imaging in isolated noncompressive spinal cord syndromes / Miller D.H., McDonald W.I., Blumhardt L.D. et al. // *Ann Neurol.* – 1987. – Vol. 229. – P. 714 – 723.
120. *Miller D.H.* Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach / Miller D.H., Weinshenker B.G., Filippi M. et al. // *Mult. Scler.* – 2008. – 14. – P.1157-1174.
121. *Moreira J.* The open ring: a new imaging sign in demyelinating disease / J. Moreira, J.C. Masden, S. Trasi et al. // *Ann. Neurol.* 1994. – V. 36. – P. 302.
122. *Morris Z.* Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis / Morris Z., Whiteley W., Longstrenght W. et al. // *BMJ.* – 2009. – Vol. 339 – P.3016.
123. *Morrissey S.P.* Prognostic significance of brain MRI et presentation in patients with a clinically isolated syndrome suggestive of MS – a five year follow-up study / S.P. Morrissey, D.H. Miller, B.E. Kendall et al. // *Brain.* – 1993. – V. 116. – P. 115–146.
124. *Morrissey S.P.* In vivo MRI and its histological correlates in acute adoptive transfer experimental allergic encephalomyelitis / S.P. Morrissey, H. Stodal, U. Zettl, et al. *Brain.* – 1996. – V. 119. – P. 239–248.
125. *Okuda T.* Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiology isolated syndrome / Okuda T., Mowry E.M., Beheshtian A., Wabaund E. et al. // *Neurology.* – 2009. – Vol. 72. – №9. – P. 800 – 805.

126. *Okuda T.* Unanticipated demyelinating pathology of the CNS / Okuda T. // Nat. Rev. Neurol. – 2009. – Vol. 5 – № 11. – P. 591 – 597.
127. *Ollivier S.P.* De la moelle epiniere et de ses maladies / C.P. Ollivier. – Crevot, Paris, 1824.
128. *Oppengheim H.* Lehrbuch der Nervenkrankheiten / Oppengheim H. – Berlin, 1913.
129. *Ordenstein M.* Sur la Paralyse Agitante et la Sclerose en Plaques Generalisee / M. Ordenstein, A. Delahaye. – Paris, 1867.
130. *Ormerod I.E.* Magnetic resonance imaging in clinically isolated lesions of the brain system / Ormerod I.E., Bronstein A., Rudge P. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1986. – Vol. 49. – P. 737 – 743.
131. *Parisi V.* Correlation between Morphological and Functional Retinal Impairment in Multiple Sclerosis Patients / V. Parisi, G. Manni, M. Spadaro et al. // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 1999. — Vol. 40. — P. 2520—2527.
132. *Paty D.W.* Multiple sclerosis / D.W. Paty, G.C. Ebers. – Philadelphia, 1997.
133. *Pittock S.J.* Benign multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease / Pittock SJ, Rodriguez M. // Ann. Neurol. – 2009. – 65. – P.239-48.
134. *Polman C.H.* Diagnostic Criteria for Multiple sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria” / Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. et al. // Ann. Neurol. – 2005. – 58. – P.840-846.
135. *Polman C.H.* Diagnostic Criteria for Multiple sclerosis: 2010 Revisions to the “McDonald Criteria” // Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. // Ann. Neurol. – 2011. – 69. – P.292-302.
136. *Poser C.M.* New diagnostic criteria for MS. Guidelines for searching protocols / Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L. et al. // Ann. Neurol. – 1983. – Vol. 13. – P. 227-231.

137. *Rasmussen H.B.* Endogenous retroviruses and multiple sclerosis / H.B. Rasmussen, G. Lucotte, J. Clausen // *J. Neurology.* – 2000. – № 6 (Suppl. 2). – P. 80–84.
138. *Ross C.A.* Infective agents and multiple sclerosis / C.A. Ross, I.A. Lenman, C. Rutter // *Brit. Med. J.* – 1965. – V. 1. – № 3. – P. 266–269.
139. *Sellner J.* Radiologically isolated syndrome: multiple sclerosis based solely on MRI findings? / Sellner J., Schirmer L., Hemmer B., Muhlau M. // *Nervenarzt.* – 2010. – Vol. 81, № 10. – P. 1208-11217.
140. *Simon J.H.* Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers consensus guidelines / Simon J.H., Li D., Traboulsee A., et al. // *AmJ Neuroradiol* – 2006. – Vol.27(2). – P.455-61.
141. *Siva A.* *Frontiers in Multiple Sclerosis* / Siva A., Kesselring J., Thompson A. - UK: London. - 1999.
142. *Sorenson P.* The McDonald diagnostic criteria for patients with clinically isolated syndromes: strength and weakness / Sorenson P. // *Materials of teaching course Differential diagnosis of MS, ENS IX-th meeting.* – Milan. – 2009. – P. 9-18.
143. *Sotgiu S.* Multiple sclerosis associated retrovirus in early multiple sclerosis: asix-early follow-up of a Sardinian cohort / S. Sotgiu, G. Arru, G. Mateli et al. // *Mult Scler.* – 2006. – V. 12. – P. 698–703.
144. *Schumacher G.A.* Problems of experimental trials of therapy of multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis / Schumacher G.A., Beebe G., Kibler R.F. et al. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1965. – V. 122. – P. 552-568
145. *Steiner J.* *Multiple Sklerose* / J. Steiner. – Berlin: Gottingen-Heidelberg, 1962.
146. *Stuart W.* Selecting a disease-modifying agent as platform therapy in the long-term management of multiple sclerosis / Stuart W., Cohan S., Richert J., Achiron A. // *Neurol.-2004-Vol.63 (Suppl.5).*- P.S. 19-27.

147. *Thompson A.J.* Multiple sclerosis: Clinical challenges and controversies / A.J. Thompson, C. Polman, R. Hohlfeld. – London: Martin Dunitz, 1997. – P. 422.
148. *Thormar H.* Attempts to isolate virus from the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis / H. Thormar, H. Magnus // *Acta. Neurol. Scand.* – 1963. – V. 39. – № 3. – P. 209–212.
149. *Thorpe JW.* Spinal MRI In Suspected Multiple Sclerosis and Negative Brain MRI / Thorpe J.W., Kidd D., Moseley I.F. et al. // *Brain* – 1996. – Jun. – 119. - Pt 3. – P.709-714.
150. *Threadgill D.W.* Genetic dissection of complex and quantitative traits: from fantasy to reality via a community effort / D.W. Threadgill, K.W. Huntr, R.W. Williams // *Mamm. Genome.* – 2002. – V. 13. – P. 175–178.
151. *Tomassini V.* Predictors of long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing-remitting MS / Tomassini V., Paolillo A. et al. // *J.Neurol.* - 2006-Vol.253 - P. 287-293.
152. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis // *Neurology* – 2002. – 59. – P.499-505.
153. *Trojano M.* The differential diagnosis of multiple sclerosis: classification and clinical features of relapsing and progressive neurological syndromes / Trojano M., Paolicelli D. // *Neurol. Sci.* – 2001. – 22. – P.98-102.
154. *Vulpian E.* Note sur la sclerosie en plaques de la moelle epiniere / Vulpian E. // *Union Medicale Pratique Francais.* – 1866. – V. 30. – P. 459-465, 475-482, 541-548
155. *Wallin M.T.* Trends in multiple sclerosis (MS) prevalence and incidence: Geographic, racial, and ethnicity risk factors / M.T. Wallin, J.F. Kurtzke // *MSQR.* – 2003. – V. 22. – P. 1:3–7.
156. *Weinshenker B.G.* The natural history of multiple sclerosis / B.G. Weinshenker // *Neurol Clin.* – 1995. – V. 13. – P. 119–146.

157. *Young J.R.* Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis / Young J.R., Hall A.S., Pallis C.A. et al. // *Lancet.* – 1981. – ii. P. 1063-1066
158. *Young J.* Clinically isolated acute transverse myelitis: prognostic features and incidence / J.Young, S.Quinn, M.Hurrell, B.Tailor // *Mult. Scler.* – 2009. Nov. – Vol. 15 (11). – P. 1295-1302.