

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА

А.И. Волков¹, О.В. Бойко², И.И. Хорошилова²,
А.Р. Кабаева¹, А.Н. Бойко^{1,2}

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF BEHCET'S DISEASE

A.I. Volkov¹, O.V. Boyko², I.I. Kchoroshilova²,
A.R. Kabaeva¹, A.N. Boyko^{1,2}

¹Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Введение. Болезнь Бехчета (ББ, или болезнь «Шелкового пути») — редкое системное аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит диссеминированный васкулит с поражением артериол и венул среднего и мелкого диаметра. Распространенность в России <10 случаев на 100 тыс. населения. Типично волнообразное течение с обострениями в виде появления язв на слизистой оболочке ротовой полости, в районе гениталий, высыпаний на коже. Характерно поражение глаз (увеит, иридоциклит, оптические невриты), моно- или полиартриты (чаще крупные суставы — коленные и голеностопные), венозные тромбозы, острый или хронический энцефалит, реже деменция и галлюцинации, поражение сосудов легких, почек, желудочно-кишечного тракта. У 40—80% пациентов (чаще у этнических представителей Северного Кавказа и стран Средиземноморского бассейна) выявляется полиморфизм HLA B5(51). Связь этого маркера с какими-либо клиническими проявлениями и тяжестью ББ не прослежена. Наличие HLA B5(51) не является диагностическим критерием ББ. В Китае в 2019 г. обследованы 62 больных с ББ, средний возраст 30 лет, соотношение М:Ж 1,5, у 100% были язвы в ротовой области, у 64% — на гениталиях, артриты — у 21%, поражение глаз — у 36%. При МРТ: очаги в стволе мозга отмечены в 55% случаев, в полушариях — в 52%, в спинном мозге — в 12%. Описаны серии случаев ББ с началом в детском возрасте, также без специфических диагностических маркеров. Часто выявляются антитела к миелинолигодендропроцитарному гликопротеину (МОГ). Могут быть минимальные изменения в ревмопробах, повышение СРБ. Диагноз выставляется по клинической картине и подтверждается тестом патергии — введение подкожно физиологического раствора в 3 разных местах приводит к образованию воспалительных пустул в месте инъекций через 24—48 ч. Из-за полиморфной клинической картины и выявления очагов на Т2-ВИ МРТ неврологические проявления ББ часто принимают за демиелинизирующий процесс.

Клиническое наблюдение. Больной К., 1982 г. рождения, обратился в ФЦ Мозга и нейротехнологий с жалобами на слабость и онемение левых конечностей, периодические интенсивные головные боли, учащенное мочеиспускание и императивные позывы, язвенные образования в ротовой полости и промежности. В декабре 2015 г. отметил появление упорной головной боли, периодической потери зрения на оба глаза в течение нескольких минут. При МРТ головного мозга выявлен очаг в левой лобной

доле, расцененный как очаг демиелинизации. С 2016 г. произошло нарастание слабости и онемения в конечностях, эпизоды тазовых нарушений. Выставлен диагноз: «демиелинизирующее заболевание». С 2018 г. — усиление слабости в ногах, больше слева, ухудшение походки. В мае 2018 г. — артрит левого голеностопного сустава — проведено хирургическое лечение, длительное заживление раны. Постоянный стоматит и язвы на слизистой оболочке поверхности щек. Проведена люмбальная пункция, не выявлены олигоклональные IgG и антитела (АТ) к аквапорину. Маркеры митохондриальных лейкоэнцефалопатий не выявлены. МРТ в 2019 г.: очаг в белом веществе левой лобной доли, гиперинтенсивный на Т2-ВИ, без накопления контраста на Т1-ВИ, в шейном и грудном отделах спинного мозга без изменений. РИФ, РИБТ — отрицательно. Не выявлено АТ к двуспиральной ДНК, цитоплазме нейтрофилов (АНСА), скрининговый тест с ядом гадюки Рассела 1,26 (<1,2); подтверждающий тест с ядом гадюки Рассела 1,04, волчаночный антикоагулянт обнаружен, но эффект слабо выражен; АТ к кардиолипину суммарные 5,95 (<12), компоненты системы комплемента С3 и С4, Д-димер, АТ к аннексину IgM, АТ к бета-2-гликопротеину, АТ к циклическому цитрулиновому пептиду, АТ к фосфолипидам IgG, IgM, СРБ — все показатели без изменений. АТ к МОГ (методом ИФА) — 18,7 пг/мл (норма до 15 пг/мл). НЛА-антигены I класса (серологический метод) В51 не выявлен. ЗВП — увеличение латентности Р100 с двух сторон, больше слева. При осмотре: рана левой стопы, заживающая вторичным натяжением, язвы на слизистых оболочках рта и в промежности. Снижение зрения не левый глаз. Левосторонний гемипарез и гемигипестезия, больше в ноге. Сухожильные рефлексы повышены, симптом Бабинского слева. Координаторные пробы левыми конечностями выполняет с дисметрией. Императивные позывы. Выполнен тест патергии, при контроле через 24 ч — реакция резко положительная. Поставлен диагноз М35.2. ББ (на основании жалоб, анамнестических сведений, данных неврологического осмотра и дополнительных методов). Начат курс азатиоприна 2,5 мг/кг в день.

* * *

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

Т.Р. Галиуллин, О.В. Заплахова, К.З. Бахтиярова

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

CLINICAL AND GENETIC STUDY OF MULTIPLE SCLEROSIS IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

T.R. Galiullin, O.V. Zaplakhova, K.Z. Bakhtiyarova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Введение. Наличие генетической предрасположенности к рассеянному склерозу (РС) подтверждают различная частота развития заболевания у представителей многих этнических групп, семейные случаи (3—23%). Учитыв-

вая проживание в Республике Башкортостан трех больших этнических групп, с 2000 г. проводится исследование эпидемиологии и генетических факторов риска развития РС, а с 2010 г. — и фармакогенетические исследования.

Материал и методы. В клиничко-генетическое исследование в 2000 г. были включены 247 пациентов, среди которых 123 (49,8%) русские, 98 (39,7%) татары, 26 (10,5%) башкиры, неродственные между собой. Все больные обследованы и состояли на учете в Республиканской клинической больнице, на базе которой в последующем был создан Республиканский центр РС. Диагноз устанавливался по критериям С. Poser и соавт. (1983) и McDonald (2001). Генетические исследования проводились в Институте биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа.

Результаты. За 20-летний период наблюдения умерли 96 человек. В настоящее время наблюдается 151 пациент. Средний возраст на момент включения в исследование $38,4 \pm 9,9$ года, на момент завершения $50,9 \pm 10,9$ года. Соотношение Ж:М 2:1. Средний возраст дебюта заболевания $28,4 \pm 9,0$ года, средняя длительность заболевания на момент включения в исследование $10,5 \pm 8,3$ года. ВПРС был у 127 (51,4%) пациентов, РРС — у 95 (38,5%), ППРС — у 25 (10,1%). Средний балл EDSS в 2000 г. был $4,08 \pm 1,4$; самостоятельная ходьба (1—5,5 балла EDSS) была возможна у 211 (85,5%) пациентов, ходьба с поддержкой (6—6,5 балла по шкале EDSS) — у 29 (11,7%), привязаны к креслу-коляске (7—8 баллов) были 7 (2,8%) человек. Через 20 лет самостоятельно передвигаются без поддержки (1—5,5 балла EDSS) 80 (53%) человек, с поддержкой 21 (14%), привязаны к креслу-коляске (7—8 баллов) 44 (29%), прикованы к постели (8,5—9,5 балла) 6 (4%). Средний балл EDSS на момент завершения исследования составил $5,4 \pm 2,24$.

С 2008 г. начали принимать ПИТРС 182 больных, из них глатирамера ацетат 79 (43,4%), интерферон $\beta 1a$ 53 (29,1%), интерферон $\beta 1b$ 50 (27,5%). На 01.03.20 лечение принимают 97 (53%) человек, интерферон В 16 — 61 (62,8%) пациент, интерферон- $\beta 1a$ — 10 (10,3%) глатирамера ацетат — 12 (12,4%), натализумаб — 5 (5,2%), таблетированные препараты (терифлуномид, финголимод) — 9 (9,3%). Увеличилось число пациентов, принимающих интерферон- β , так как в настоящее время только у этих препаратов имеется показание — вторично-прогрессирующее течение РС. Для фармакогенетического анализа были отобраны 172 неродственных больных РС, которые регулярно получали интерфероны-бета, и 133 пациента — глатирамера ацетат в качестве ПИТРС на протяжении не менее 2 лет. Проведено сравнение частот аллелей и встречаемости аллелей генов цитокинов в группах с различной эффективностью лечения. Количество аллелей/генотипов в этих сочетаниях варьировало от двух (в случае полиморфизмов гена IL2RA) до четырех. Генотип IL2RA(39504(73)I/D)*D/D и аллель *C IL2RA(50547C>T) присутствует во всех сочетаниях, ассоциированных с хорошим ответом на терапию интерферонами β и глатирамера ацетатом (во всех случаях $p < 0,05$).

Заключение. Клиничко-генетическое исследование поможет в дальнейшем персонализировать лечение, а также прогнозировать течение заболевания и оценивать эффективность лечения.

* * *

МАРКЕРЫ ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С КЛИНИЧЕСКИ ИЗОЛИРОВАННЫМ СИНДРОМОМ

З.А. Гончарова Р.А. Белолова, Н.М. Ярош

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

MARKERS OF INNATE AND ADAPTIVE IMMUNITY IN PATIENTS WITH CLINICALLY ISOLATED SYNDROME

Z.A. Goncharova, R.A. Belovolova, N.M. Yarosh

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

Введение. Иммунологическое исследование механизмов развития рассеянного склероза (РС) как хронического аутоиммунного, воспалительного, нейродегенеративного заболевания центральной нервной системы (ЦНС) не утрачивает своей актуальности. Значительная вариабельность клинической и нейровизуализационной картины, особенно в дебюте заболевания, затрудняет диагностику и выбор лечебной тактики, что требует использования дополнительных диагностических маркеров, в том числе иммунологических, и определяет практическую актуальность изучаемой проблемы.

Цель исследования — оценить иммунный статус у пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС) для оптимизации ранней диагностики РС.

Материал и методы. В период с 01.2014 по 12.2019 на базе неврологического центра клиники РостГМУ обследованы 105 больных с КИС. С учетом необходимости проведения дифференциальной диагностики всем больным наряду с оценкой неврологического статуса и проведения МРТ-исследования выполнялось соматическое, иммунологическое дообследование, при наличии показаний — исследование ЦСЖ, определение антител к аквапорину-4 в сыворотке, электрофизиологическое обследование. Иммунологические механизмы РС изучались по состоянию клеточных факторов врожденного и приобретенного иммунитета с помощью стандартных иммунологических методов с использованием моноклональных антител и регистрацией результатов в проточном цитометре.

Результаты. В анализируемой группе 65 (61,9%) женщин, средний возраст $34 \pm 11,3$ года и 40 (38,1%) мужчин, средний возраст $34,9 \pm 11,3$ года. Монофокальный вариант КИС наблюдался у 25 (23,9%) больных, полисимптомное начало — у 80 (76,2%). Обращает внимание большой спектр направительных диагнозов (демиелинизирующее заболевание ЦНС, остеохондроз, опухоль ЦНС, полинейропатия, инсульт, невралгия тройничного нерва, арахноидит, болезнь Штрюмпеля и др.), что указывает на гиподиагностику дебюта РС. Иммунологические изменения в целом характеризовались дисбалансом факторов врожденного и приобретенного иммунитета. Изменения субпопуляционного состава лимфоцитов проявлялись увеличением общего количества Т-лимфоцитов за счет лимфоцитов с маркерами CD3+CD4+ ($44,8 \pm 1,3$, в контроле $41 \pm 1,1$, $p < 0,001$), увеличением аутореактивного клона В-лимфоцитов (CD19+ CD5+) ($0,84 \pm 0,1$, в контроле $0,12 \pm 0,1$, $p < 0,001$). Реакция со стороны врож-