

## НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА

А.И. Волков<sup>1</sup>, О.В. Бойко<sup>2</sup>, И.И. Хорошилова<sup>2</sup>,  
А.Р. Кабаева<sup>1</sup>, А.Н. Бойко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий», Москва, Россия;

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

## NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF BEHCET'S DISEASE

A.I. Volkov<sup>1</sup>, O.V. Boyko<sup>2</sup>, I.I. Kchoroshilova<sup>2</sup>,  
A.R. Kabaeva<sup>1</sup>, A.N. Boyko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov 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 аквапориному. 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- $\beta$ , 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  $\beta$  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. Беловолова, 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-