

*Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. В. Васильовський, Г. Д. Перцев, К. О. Пісоцька,
Т. Н. Погуляєва, Л. П. Терещенко, М. Є. Черненко, С. В. Федосєєв*
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗНЫХ ТИПОВ ТЕЧЕНИЯ
СЕМЕЙНЫХ И СПОРАДИЧЕСКИХ ФОРМ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**

*Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. В. Васильовський, Г. Д. Перцев, К. О. Пісоцька,
Т. Н. Погуляєва, Л. П. Терещенко, М. Є. Черненко, С. В. Федосєєв*
**Порівняльна клінічна характеристика різних типів перебігу сімейних
а спорадичних форм розсіяного склерозу**

*N. P. Voloshyna, T. V. Negreba, V. V. Vasylovskiy, G. D. Pertzev, K. O. Pisotska,
T. N. Pogulyayeva, L. P. Tereshchenko, M. Ye. Chernenko, S. V. Fedosieiev*
Comparative clinical description of different courses of family and sporadic forms of multiple sclerosis

В работе изучены особенности течения и выделены клинико-диагностические различия между семейными и спорадическими формами рассеянного склероза (РС). С помощью метода анкетирования и клинического неврологического осмотра на модели Харьковского региона проведен сравнительный анализ разных типов течения спорадических и семейных форм РС. Обследовано 127 больных, в том числе с семейными формами — 40 и спорадическими — 87. Анализ различных временных этапов при разных типах течения РС показал существенные различия в клинической структуре между спорадическими и семейными формами заболевания. Эти различия затрагивали такие важные в прогностическом отношении клинические показатели, как тяжесть и длительность дебютов, полнота и продолжительность клинических ремиссий после дебюта, особенности течения рецидивирующего этапа для рецидивирующего и вторично-прогрессирующего типов течения РС, пути формирования этапов прогрессирования, варианты прогрессирования для прогрессирующих типов течения (ПТТ) РС (вторично- и первично-прогрессирующий), степень инвалидизации по шкале EDSS. Различные паттерны клинических показателей, выделенные при разных формах РС, свидетельствуют о более неблагоприятном прогнозе для всех типов течения семейных форм по сравнению со спорадическими, в первую очередь для ПТТ.

Ключевые слова: рассеянный склероз, типы течения, семейная и спорадическая форма

У роботі вивчені особливості перебігу та виокремлені клініко-діагностичні відмінності між сімейними і спорадичними формами розсіяного склерозу (РС). За допомогою методу анкетування та клінічного неврологічного огляду на моделі Харківського регіону проведено порівняльний аналіз різних типів перебігу спорадичних і сімейних форм РС. Обстежено 127 хворих, серед них з сімейними формами — 40 і спорадичними — 87. Аналіз різних часових етапів при різних типах перебігу РС показав суттєві відмінності в клінічній структурі між спорадичними і сімейними формами захворювання. Ці відмінності стосувалися важливих в прогностичному плані клінічних показників, як-от тяжкість і тривалість дебютів, повнота і тривалість клінічних ремісій після дебюту, особливості перебігу рецидивуючого етапу для рецидивуючого і вторинно-прогрессирующего типів перебігу РС, шляхи формування етапів прогресування, варіанти прогресування для прогрессирующих типів перебігу (ПТТ) РС (вторично- і первично-прогрессирующий), ступінь інвалідизації за шкалою EDSS. Різні паттерни клінічних показників, виокремлені при різних формах РС, свідчать про більш несприятливий прогноз для всіх типів перебігу сімейних форм порівняно зі спорадичними, насамперед для ПТТ.

Ключові слова: розсіяний склероз, типи перебігу, сімейна і спорадична форма

We have studied the features of multiple sclerosis course and clinical-diagnostic differences between family and sporadic forms of multiple sclerosis (MS). Using the method of questionnaire and clinic neurological examination on the model of Kharkiv region, we carried out a comparative analysis of different courses of sporadic and family forms of MS. We have examined thirty-seven patients, including 40 persons with family forms and 87 with sporadic ones. Analysis of different time stages for different types of MS course showed the significant differences in the clinical structure between sporadic and family forms of the disease. These differences involve such important prognostic clinical indicators as severity and duration of onsets, the completeness and duration of clinical remissions after the onset, the specificities of the recurrent stage's course regarding the recurrent and secondary progressive courses of MS, and also the pathways of progression phases forming, the variants of progression for progressive courses (PC) of MS (secondary and primary-progressive), the severity of disability according the EDSS scale. Different patterns of clinical indicators, that were determined in different forms of MS, indicate a more unfavorable prognosis for all types of course of family forms compared with sporadic, primarily for PC.

Keywords: multiple sclerosis, types of course, family and sporadic form

Значительные достижения в изучении патогенеза рассеянного склероза (РС), достигнутые благодаря фундаментальным исследованиям последних десятилетий, не могут в полной мере решить весь комплекс сложных медико-биологических проблем при этом заболевании [1—4].

В последние годы было установлено, что при формировании особенностей течения РС большую роль играет наследственная предрасположенность к РС, которая реализуется полигенной системой. В пользу этого утверждения свидетельствуют семейные формы

заболевания, которые, по данным различных авторов, составляют от 2 % до 20 %. Однако глубокое понимание механизмов, инициирующих развитие заболевания, до настоящего времени по-прежнему отсутствует. До сих пор не выявлены достоверные маркеры — предикторы для прогнозирования семейного наследования, полиморфизма различных форм, типов и вариантов его течения, скорости прогрессирования и прогноза РС. Для изучения этой проблемы необходим поиск ассоциаций с различными клиническими вариантами течения РС, который может быть изучен с использованием «золотого стандарта» диагностики — сравнительного клинического изучения особенностей течения спорадических и семейных форм этого заболевания в целом [5, 6].

Цель исследования: изучить особенности течения и выделить клинико-диагностические различия между семейными и спорадическими формами РС на основе проведения их сравнительного структурного анализа.

Для решения поставленных задач проводили всесторонний клинический анализ указанных форм РС с помощью метода анкетирования и клинического неврологического обследования. Анкетирование проводили с помощью анкеты, разработанной в отделе нейроинфекций и рассеянного склероза ГУ «ИНПН НАМН Украины» [7]. Анкету заполнял врач при непосредственном опросе больного и/или его родственников.

Всего обследовано 127 больных, в том числе 87 больных (18 мужчин и 69 женщин) со спорадическими формами и 40 больных (14 мужчин и 26 женщин) с семейными формами.

Спорадические формы РС были диагностированы у 87 больных, в том числе у 55 человек наблюдался рецидивирующий тип течения (РТ); у 25 — вторично-прогредиентный тип течения (ВПТ); у 7 — первично-прогредиентный тип течения (ППТ).

Семейные формы РС были выявлены у 40 больных: у 19 человек (4 мужчин и 15 женщин) был диагностирован РТ; у 14 (6 мужчин и 8 женщин) — ВПТ; у 7 (4 мужчин и 3 женщин) — ППТ.

Структура семейных связей по степени родства у всех 40 больных характеризовалась преобладанием наследования по материнской линии, охватывала 57 человек и была представлена следующим образом: первая степень родства (родители — дети) — 10 пар (20 человек); родные сибсы (братья и сестры) — 9 пар (18 человек); двоюродные сибсы — 2 пары (4 человека); троюродные сибсы — 2 пары (4 человека); у 3-х больных было выявлено 8 родственников с отдаленной степенью родства, включая бабушку по материнской линии (1 человек), родных дядю и тетю (2 человека), двоюродную тетю по материнской линии (1 человек), дедушку по материнской

линии (1 человек), двоюродную сестру дедушки и двух ее родных братьев (3 человека).

Из 40 больных с семейными формами РС, проживающих в г. Харькове и Харьковской области, попарно были осмотрены, проанкетированы и обследованы всего 28 человек (1 подгруппа): первая степень родства (родители — дети) — 6 пар (12 человек); родные сибсы (братья и/или сестры) — 7 пар (14 человек); троюродные сибсы — одна пара (2 человека).

Остальные 12 из 40 человек (2 подгруппа) были обследованы без пары в связи со смертью родственников, больных РС, или их проживанием в другой области Украины или в других странах: первая степень родства (родители — дети) — 4 пары (8 человек); родные сибсы (братья и/или сестры) — 2 пары (4 человека); двоюродные сибсы — 2 пары (4 человека); троюродные сибсы — одна пара (2 человека). Более отдаленная степень родства во 2-й подгруппе была выявлена у 3-х больных.

При спорадических формах РС средний возраст больных при РТ составил $(35,4 \pm 9,3)$ года, при ВПТ — $(40,5 \pm 9,4)$ года, при ППТ — $(48,0 \pm 11,2)$ года. Длительность заболевания при РТ составила $(7,9 \pm 6,4)$ года, при ВПТ — $(15,2 \pm 8,1)$ года, при ППТ — $(14,3 \pm 6,7)$ года. При семейных формах средний возраст больных при РТ составил $(36,8 \pm 9,0)$ года, при ВПТ — $(47,5 \pm 12,9)$ года, при ППТ — $(37,0 \pm 8,2)$ года. Длительность заболевания при РТ составила $(8,9 \pm 6,2)$ года, при ВПТ — $(20,5 \pm 12,2)$ года, при ППТ — $(14,3 \pm 6,7)$ года.

Возрастные различия в группах до 20 лет, от 21 до 30 лет, от 31 до 40 лет и старше 40 лет между больными с семейными и спорадическими формами при РТ отсутствовали; при ВПТ была выявлена тенденция к преобладанию больных с семейными формами в возрасте старше 40 лет; при ППТ при семейных формах достоверно преобладали больные в возрасте от 31 до 40 лет, а при спорадических формах — в возрасте старше 40 лет (табл. 1).

Таблица 1. Возрастные различия для спорадической и семейной форм рассеянного склероза с разными типами течения

Возраст, лет	Тип течения					
	РТ		ВПТ		ППТ	
	спорадическая форма (n = 55)	семейная форма (n = 19)	спорадическая форма (n = 25)	семейная форма (n = 14)	спорадическая форма (n = 7)	семейная форма (n = 7)
до 20	$5,5 \pm 3,1$	—	—	—	—	$14,3 \pm 13,2$
21—30	$21,8 \pm 5,6$	$31,6 \pm 11,5$	$16,0 \pm 7,3$	—	$14,3 \pm 13,2$	$14,3 \pm 13,2$
31—40	$41,8 \pm 6,6$	$42,1 \pm 11,3$	$36,0 \pm 9,6$	$35,7 \pm 12,8$	$14,3 \pm 13,2^{1)}$	$57,1 \pm 18,0^{1)}$
старше 40	$30,9 \pm 6,2$	$26,3 \pm 10,1$	$48,0 \pm 10,0$	$64,3 \pm 12,8$	$71,4 \pm 17,0^{2)}$	$14,3 \pm 13,0^{2)}$

Примечание. Здесь и далее: n — количество больных. Данные представлены в формате: среднее значение показателя \pm среднеквадратическое отклонение показателя ($M \pm m$), %. ¹⁾ и ²⁾ — $p < 0,05$ — достоверные возрастные различия между пациентами с спорадическими и семейными формами РС при ППТ

На доклиническом этапе основное внимание уделяли преморбидному анамнезу, который включал значительный спектр заболеваний. В него входили детские инфекции, герпетические инфекции, болезнь Боткина, воспалительные заболевания ЛОР-органов и частые острые респираторные заболевания (ОРВИ), аллергические реакции, перенесенные черепно-мозговые травмы (ЧМТ), полисистемная хроническая соматическая и эндокринная патология, оперативные вмешательства и другие. Структура и частота перенесенных заболева-

ний в преморбидном анамнезе при семейной и спорадической формах РС для всех типов течения не имела принципиальных различий и характеризовалась частыми вирусными и бактериальными инфекциями, рецидивирующим *Herpes labialis*, хронической патологией ЛОР-органов. Наряду с инфекционными заболеваниями, высокий удельный вес занимала полиорганный соматическая патология, реже встречались заболевания эндокринной системы (сахарный диабет и аутоиммунный тиреоидит), ЧМТ, оперативные вмешательства.

Важкой задачею при клінічному вивченні РС є достовірний і своєчасний діагностика на етапі дебюту. По даним літератури, точний діагноз РС в середньому встановлюють через 2—3 роки після маніфестації, а помилки, по різних оцінках, становлять від 37 % до 67 %. Це негативно впливає на подальшому перебігу захворювання в зв'язі з несвоєчасним призначенням патогенетичної терапії і в більшості випадків погіршує прогноз [8—11].

Клінічний аналіз перебігу дебютів включав наступні показники: стать, вік початку захворювання, фактори ризику, безпосередньо передуючі клінічній маніфестації, синдромологічна структура, темпи формування неврологічної симптоматики, тяжкість і тривалість дебютів, особливості клінічних ремісій після дебюту, включаючи їх повноту і продовжителівність (для РТ і ВПТ).

Середній вік дебюту при спорадических формах становив $(28,8 \pm 9,1)$ років, в тому числі для РТ — $(27,5 \pm 7,6)$ років, для ВПТ — $(25,3 \pm 7,7)$ років, для ППТ — $(33,7 \pm 10,1)$ років; при сімейних формах — для РТ — $(27,3 \pm 7,3)$ років, для ВПТ — $(26,3 \pm 8,7)$ років, для ППТ — $(29,1 \pm 12,6)$ років.

К найбільш часто зустрічаються факторам ризику, які безпосередньо передували клінічній симптоматикі в дебюті, були віднесені інфекції, емоційний стрес, черепно-мозгова і/або спинна травма, фізичне переутомлення і/або переохолодження, відсутність видимої причини, прививки і інші. Проведений аналіз показав відсутність достовірних відмінностей в частоті виникнення факторів ризику в усіх досліджуваних групах хворих. Можливо говорити лише про тенденції переважання інфекційного фактора і емоційного стресу при спорадическій формі ВПТ, відсутності видимої причини — при сімейних формах ВПТ і при спорадических формах ППТ.

В залежності від кількості синдромів дебюту розділялися на моно- (1 синдром), олиго- (2—3 синдроми) і полісиндромні (4 і більше синдромів).

Згідно з отриманими даними, частота синдромів дебюту достовірно відрізнялася тільки у хворих РТ і була вище при моносиндромних дебютах в випадках сімейних форм, а при олигосиндромних — спорадических форм. При ППТ була прослідкована лише значуща тенденція до переважання олигосиндромних дебютів при сімейних формах РС ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2. Частота синдромів дебютів при спорадических і сімейних формах розсіяного склерозу з різними типами перебігу

Частота синдромів дебютів	Тип перебігу					
	РТ		ВПТ		ППТ	
	спорадическа форма ($n = 55$)	сімейна форма ($n = 19$)	спорадическа форма ($n = 25$)	сімейна форма ($n = 14$)	спорадическа форма ($n = 7$)	сімейна форма ($n = 7$)
Моносиндромний	$38,2 \pm 6,5^{1)}$	$63,2 \pm 11,0^{1)}$	$40,0 \pm 9,8$	$42,8 \pm 13,6$	$42,8 \pm 18,7$	$28,6 \pm 17,0$
Олігосиндромний	$49,1 \pm 6,7^{2)}$	$21,0 \pm 9,3^{2)}$	$40,0 \pm 9,8$	$28,6 \pm 12,0$	$14,3 \pm 13,2$	$42,8 \pm 18,7$
Полісиндромний	$12,7 \pm 4,5$	$15,8 \pm 8,4$	$20,0 \pm 8,0$	$28,6 \pm 12,0$	$14,3 \pm 13,2$	$28,6 \pm 17,0$

Примічання: ¹⁾ і ²⁾ — $p < 0,05$ — достовірні відмінності між різними формами РС при рецидивуючому типі перебігу

По ступеню тяжкості дебюту розділялися на легкі, середньої тяжкості і важкі.

Достовірні відмінності з переважанням хворих з сімейними формами РС були отримані тільки для важких дебютів при ВПТ, тоді як тенденції

до переважання ($p > 0,05$) були виявлені для дебютів середньої тяжкості у хворих з спорадическими формами ВПТ і сімейними формами ППТ; легкі дебюту частіше зустрічалися при спорадических формах ППТ РС (табл. 3).

Таблиця 3. Тяжкість дебютів при спорадических і сімейних формах розсіяного склерозу з різними типами перебігу

Тяжкість дебютів	Тип перебігу					
	РТ		ВПТ		ППТ	
	спорадическа форма ($n = 55$)	сімейна форма ($n = 19$)	спорадическа форма ($n = 25$)	сімейна форма ($n = 14$)	спорадическа форма ($n = 7$)	сімейна форма ($n = 7$)
Легка	$67,3 \pm 6,3$	$73,6 \pm 10,1$	$48,0 \pm 9,9$	$35,7 \pm 12,8$	$42,8 \pm 18,7$	$28,6 \pm 17,0$
Середня	$27,3 \pm 6,0$	$15,8 \pm 8,4$	$48,0 \pm 9,9$	$28,6 \pm 12,0$	$42,8 \pm 18,7$	$71,4 \pm 17,0$
Важка	$5,4 \pm 3,0$	$10,6 \pm 7,0$	$4,0 \pm 3,9^{1)}$	$35,7 \pm 12,8^{1)}$	$14,3 \pm 13,2$	—

Примічання: ¹⁾ — $p < 0,05$ — достовірні відмінності між важкими дебютами при різних формах РС при ВПТ

Темпи формування клінічної симптоматики в дебютах розділялися на миттєві (до декількох годин), швидкі (в перебігу тижня), поступові (до 1 місяця) і уповільнені (1 місяць і більше). При РТ частота різних темпів розвитку дебютів при спорадических і сімейних формах РС не мала принципових відмінностей. При ВПТ швидкі темпи ($64,3 \pm 12,8$

і $16,0 \pm 7,3$) % достовірно переважали при сімейних, тоді як поступові ($48,0 \pm 9,9$ і $7,1 \pm 6,8$) % темпи — при спорадических формах. При ППТ для двох форм захворювання були характерні уповільнені темпи (спорадическіе — $85,7 \pm 13,2$ % і сімейніе — $100,0 \pm 0,0$ %) формування клінічної симптоматики в дебютах, тоді як швидкі і уповільнені темпи відсутні,

а молниеносные возникали крайне редко при спорадических формах ($14,3 \pm 13,3$ %). Таким образом, при ВПТ и РТ, независимо от формы РС, манифестная клиническая симптоматика развивалась в ускоренном временном режиме, тогда как для ППТ, напротив, оказалось характерным замедленное неуклонное накопление неврологического дефицита уже на этапе дебюта.

Длительность дебютов характеризовалась короткой (до 1 месяца), средней (до 2-х месяцев), длительной (до 3—4-х месяцев) и неопределенной продолжительностью. Последний вариант имел отношение только к ППТ, при котором симптоматика дебюта у части больных непосредственно трансформировалась в дальнейшее первичное прогрессирование.

Длительность дебютов имела существенные различия для семейных и спорадических форм РС только при прогредиентных типах течения (ПТТ). Так, при ВПТ для спорадических форм было выявлено достоверное преобладание дебютов средней продолжительности ($60,0 \pm 9,8$ и $14,3 \pm 9,3$ %), тогда как при семейных формах преобладали длительные дебюты ($57,1 \pm 12,2$ и $20,0 \pm 8,0$ %). При ППТ, напротив, длительные дебюты достоверно чаще встречались при спорадических формах ($57,2 \pm 18,7$ и $14,3 \pm 13,4$ %), тогда как неопределенная продолжительность в связи с дальнейшим прогрессированием оказалась наиболее характерной для семейных форм ($85,7 \pm 13,2$ и $42,8 \pm 18,7$ %).

Полноту и длительность ремиссий после дебюта при разных формах оценивали только для ВПТ и РТ. В отличие от этих типов течения, при ППТ ремиссии после дебюта отсутствуют, поскольку формирование и развитие этапа прогрессирования у этих больных носит иной характер и происходит двумя путями: либо через этап стабилизации после дебюта, который не следует отождествлять с ремиссией, либо непосредственно вслед за дебютом [12, 13].

Различия в частоте полных и неполных клинических ремиссий после дебюта при разных формах РС были выявлены только при ВПТ. Для этого типа течения оказалось характерным преобладание полных ремиссий при спорадических ($60,0 \pm 9,8$ и $28,6 \pm 12,0$ %), а неполных — при семейных формах РС ($71,4 \pm 12,0$ и $40,0 \pm 9,8$ %).

Длительность клинической ремиссии после дебюта играет ключевую роль в оценке дальнейшего течения заболевания и может расцениваться в качестве

прогностического фактора. Общепринятое положение, основанное на клиническом опыте предшествующих поколений неврологов, свидетельствует о том, что длительная ремиссия после первой атаки является одним из ведущих критериев дальнейшего доброкачественного течения заболевания. Однако достижения последних десятилетий в области нейроиммунологии и нейровизуализации позволили получить данные, свидетельствующие о непрерывной волнообразной активности, в том числе в периоды ремиссий. Эти периоды следует рассматривать как этапы субклинического течения демиелинизирующего процесса, приводящие к постепенному истощению и срыву адаптационно-компенсаторных механизмов и существенному повышению риска трансформации в более неблагоприятное ВПТ у этой категории больных [8—12].

Клинические ремиссии после дебюта подразделялись на короткую (до 1 года), умеренную (от 1 года до 5 лет) и длительную (свыше 5 лет). При спорадических формах достоверно преобладали короткие клинические ремиссии ($31,1 \pm 6,2$ и $5,3 \pm 5,1$ % после дебютов при РТ и длительные ($40,0 \pm 9,8$ и $14,4 \pm 9,4$ % — при ВПТ).

Клиническая симптоматика в дебютах при спорадической и семейной формах РТ и ВПТ РС характеризовалась синдромами диссоциаций, частыми асимметриями, возникающими в разных сочетаниях, быстрым и, как правило, полноценным регрессом неврологического дефицита — либо спонтанным, либо под воздействием адекватной патогенетической терапии. При РТ было выявлено достоверное преобладание сфинктерных расстройств при семейных формах. При ВПТ поражения проводников чувствительности достоверно преобладали при спорадических, тогда как поражения функции тазовых органов и острые ретробулбарные невриты (РБН) — при семейных формах. Кроме того, при семейных формах ВПТ была обнаружена тенденция к преобладанию поражений пирамидного тракта и путей мозжечка, а при спорадических формах — черепно-мозговых нервов ($p > 0,05$). Сравнительная оценка частоты возникновения различных синдромов в дебютах при спорадических формах РТ и ВПТ не выявила принципиальных различий, тогда как при семейных формах при ВПТ значительно чаще возникала пирамидная и мозжечковая симптоматика при ВПТ, а чувствительные нарушения — при РТ (табл. 4, 5).

Таблица 4. Сравнительная частота ведущих синдромов в дебютах и на рецидивирующем этапе для спорадических и семейных форм РТ рассеянного склероза

Синдром	В дебюте при РТ		На момент осмотра при РТ	
	спорадическая форма (n = 55)	семейная форма (n = 19)	спорадическая форма (n = 55)	семейная форма (n = 19)
Поражение пирамидного тракта	$41,8 \pm 6,6$	$36,8 \pm 4,7$	$81,8 \pm 5,2$	$73,7 \pm 10,0$
Поражение путей мозжечка	$23,6 \pm 5,7$	$26,3 \pm 10,1$	$56,4 \pm 6,6$	$73,7 \pm 11,8$
Поражение проводников чувствительности	$47,3 \pm 6,7$	$52,6 \pm 11,4$	$29,1 \pm 6,1$	$42,1 \pm 11,3$
Поражение черепно-мозговых нервов	$41,8 \pm 6,6$	$26,3 \pm 10,1$	$34,5 \pm 6,4$	$26,3 \pm 10,1$
Поражение функции тазовых органов	$7,3 \pm 3,5^{1)}$	$21,0 \pm 9,3^{1)}$	$34,5 \pm 6,4$	$63,1 \pm 13,9$
Острый РБН в дебютах и частичная атрофия ДЗН на момент осмотра	$25,4 \pm 5,9$	$26,3 \pm 10,1$	$56,4 \pm 6,6$	$68,4 \pm 12,9$
СХУ	$20,0 \pm 5,4$	$26,3 \pm 10,1$	$27,3 \pm 6,0$	$21,0 \pm 9,3$
Другие	$10,9 \pm 4,2$	$21,0 \pm 9,3$	$10,9 \pm 4,2$	$26,3 \pm 10,1$

Примечания. ДЗН — диск зрительного нерва; СХУ — синдром хронической усталости; ¹⁾ — $p < 0,05$ — между разными формами РС при РТ

Таблиця 5. Сравнительная частота ведущих синдромов в дебютах и на этапе прогрессирования для спорадических и семейных форм ВПТ рассеянного склероза

Синдром	В дебюте при ВПТ		На момент осмотра при ВПТ	
	спорадическая форма (n = 25)	семейная форма (n = 14)	спорадическая форма (n = 25)	семейная форма (n = 14)
Поражение пирамидного тракта	44,0 ± 9,9	64,3 ± 12,8	96,0 ± 3,9	100,0 ± 0,0
Поражение путей мозжечка	36,0 ± 9,6	50,0 ± 13,4	96,0 ± 3,9	100,0 ± 0,0
Поражение проводников чувствительности	48,0 ± 9,9 ¹⁾	14,3 ± 9,3 ¹⁾	52,0 ± 9,9	42,8 ± 13,2
Поражение черепно-мозговых нервов	52,0 ± 9,9	35,7 ± 12,5	64,0 ± 9,6	28,6 ± 12,1
Поражение функции тазовых органов	8,0 ± 5, 5 ²⁾	28,6 ± 12,1 ²⁾	84,0 ± 7,3	62,3 ± 16,1
Острый РБН в дебютах и частичная атрофия ДЗН на момент осмотра	12,0 ± 6,5 ³⁾	35,7 ± 12,8 ³⁾	96,0 ± 3,9	100,0 ± 0,0
СХУ	20,0 ± 8,0	21,4 ± 10,9	60,0 ± 9,8	71,4 ± 12,1
Другие	16,0 ± 7,3 ⁴⁾	42,8 ± 13,2 ⁴⁾	48,0 ± 9,9	71,4 ± 12,1

Примечание: ^{1)–4)} — $p < 0,05$ между разными формами РС с ВПТ

При ППТ, в отличие от ВПТ и РТ, неврологическая симптоматика в дебютах формировалась дробно, замедленными темпами, носила стойкий характер с отсутствием синдрома диссоциаций и минимальным регрессом при выходе из дебютов. При спорадических формах, в отличие от семейных, при ППТ достоверно чаще встречались нарушения функций тазовых органов и поражения черепно-мозговых нервов. Поражения зрительного нерва, в виде частичной атрофии диска зрительного

нерва, имели тенденцию к преобладанию при семейных формах РС ($p > 0,05$). Отсутствие острых ретробульбарных невритов в клинической картине дебютов при ППТ и раннее (субклиническое?) формирование частичной атрофии ДЗН у значительной части больных разными формами РС может свидетельствовать о преобладании аксонально-дегенеративного процесса над воспалительно-демиелинизирующим уже на начальных стадиях при этом типе течения (табл. 6) [13—15].

Таблиця 6. Сравнительная частота ведущих синдромов в дебютах и на этапе прогрессирования для спорадических и семейных форм ППТ рассеянного склероза

Синдром	В дебюте при ППТ		На момент осмотра при ППТ	
	спорадическая форма (n = 7)	семейная форма (n = 7)	спорадическая форма (n = 7)	семейная форма (n = 7)
Поражение пирамидного тракта	85,7 ± 13,2	85,7 ± 13,2	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
Поражение путей мозжечка	57,1 ± 18,7	42,8 ± 18,7	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
Поражение проводников чувствительности	14,3 ± 13,2	28,6 ± 17,1	—	42,8 ± 18,7
Поражение черепно-мозговых нервов	42,8 ± 18,7 ¹⁾	—	42,8 ± 18,7	57,1 ± 18,7
Поражение функции тазовых органов	57,1 ± 18,7	28,6 ± 17,1	71,4 ± 17,0	100,0 ± 0,0
Частичная атрофия ДЗН в дебютах и на момент осмотра	42,8 ± 18,7	57,1 ± 18,7	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
СХУ	28,6 ± 17,1	14,3 ± 13,2	57,1 ± 18,7	57,1 ± 18,7
Когнитивный дефицит	28,6 ± 17,1	28,6 ± 17,1	42,8 ± 18,7	71,4 ± 17,0

Примечание: ¹⁾ — $p < 0,05$ — между разными формами РС с ППТ

При сравнительной оценке частоты ведущих клинических синдромов в дебютах при спорадических формах РС с РТ и ВПТ было выявлено достоверное преобладание острых РБН при РТ, по сравнению с ВПТ. При семейных формах ВПТ, в отличие от РТ, достоверно преобладали поражения пирамидной и мозжечковой систем, которые при РС расцениваются как «ядерные синдромы», а также другие синдромы, в первую очередь когнитивные нарушения. Значительно реже ($p < 0,05$) встречались чувствительные нарушения. При ППТ, в отличие от РТ и ВПТ, уже на начальных этапах заболевания в дебютах у преимущественного большинства больных при обеих формах наблюдалась более грубая пирамидная симптоматика и уже сформировавшаяся частичная атрофия

ДЗН без клинических проявлений РБН; при спорадических формах преобладали нарушения функции тазовых органов (табл. 4—6) [16].

Проведенный клинический анализ позволил получить обобщенные «портреты» дебютов при спорадической и семейной формах РС с разными типами течения.

Клинические отличия дебютов при семейных формах РС с разными типами течения в виде достоверного преобладания следующих показателей: начала заболевания в возрасте от 31 до 40 лет; моносиндромных дебютов при РТ; тяжелых дебютов при ВПТ; быстрых темпов развития дебютов при ВПТ; длительных дебютов при ВПТ и дебютов неопределенной продолжительности при ППТ; неполных клинических ремиссий после дебютов

при ВПТ; нарушений функции тазовых органов при РТ и ВПТ, частичной атрофии ДЗН при ППТ.

Клинические отличия дебютов при спорадических формах РС с разными типами течения в виде достоверного преобладания следующих показателей: начала заболевания старше 40 лет при ППТ; олигосиндромных дебютов при РТ; постепенных темпов формирования клинической симптоматики в дебютах при ВПТ; средней продолжительности дебютов при ВПТ и длительных — при ППТ; полных клинических ремиссий после дебютов при ВПТ; коротких ремиссий после дебютов при РТ и длительных — при ВПТ; нарушений функций тазовых органов при ППТ.

Таким образом, углубленный анализ структурно-функциональной организации дебютов выявил более тяжелый вариант при ППТ для семейных форм РС.

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что РТ у 10—15 % больных РС протекает доброкачественно и в дальнейшем не приводит к этапу вторичного прогрессирования. Однако до сих пор не решен вопрос о том, является ли трансформация РТ в ВПТ неизбежным продолжением рецидивирующего этапа (РЭ) или эти два типа течения имеют различные патогенетические механизмы формирования, в том числе генетически детерминированные.

Для выявления клинических маркеров, в том числе наследственно обусловленных, которые запускают процесс трансформации РТ в ВПТ, был проведен сравнительный клинический анализ течения и особенностей структурно-функциональной организации РЭ при РТ и ВПТ для спорадических и семейных форм заболевания.

Клинические исследования показали, что формирование вторичного прогрессирования происходит двумя путями: 1-й путь — через РЭ, который начинается вслед за ремиссией после дебюта и встречается у большинства больных; 2-й путь наблюдается реже, характеризуется отсутствием РЭ и следует непосредственно вслед за ремиссией после дебюта [9, 12].

При анализе структурно-функциональной организации РЭ при ВПТ и РТ учитывали следующие клинические

показатели: продолжительность РЭ, темпы формирования неврологической симптоматики в разных рецидивах, тяжесть и длительность рецидивов, продолжительность клинических ремиссий между рецидивами.

При спорадических формах РЭ был прослежен у 46 из 55 больных с РТ и у 22 из 25 больных с ВПТ; при семейных формах — у 15 из 19 больных с РТ и у 10 из 14 больных с ВПТ. При РТ у 13 больных (9 — со спорадическими и 4 — с семейными формами) и при ВПТ у 7 больных (3 — со спорадическими и 4 — с семейными формами) РЭ отсутствовал в связи с продолжающейся ремиссией после дебюта. Следует подчеркнуть, что РЭ при РТ, в отличие от ВПТ, представлял собой текущий процесс. В связи с этим оценку продолжительности РЭ проводили условно, с учетом незавершенного характера процесса при РТ.

Длительность РЭ подразделялась на короткую (до 3-х лет), умеренную (от 3-х до 8 лет) и продолжительную (свыше 8 лет). Анализ длительности РЭ не выявил существенных различий этого показателя для разных форм и типов течения РС. Так, при спорадических формах короткий РЭ наблюдался у 17,4 % больных с РТ и у 27,3 % при ВПТ; умеренный по длительности РЭ — у 19,5 % при РТ и у 40,9 % при ВПТ; длительный РЭ — у 63,1 % при РТ и у 31,8 % при ВПТ. При семейных формах короткий РЭ был выявлен у 13,3 % больных с РТ и у 10,0 % с ВПТ; умеренный по длительности РЭ — у 20,0 % при РТ и у 50,0 % при ВПТ; продолжительный РЭ — у 66,7 % при РТ и у 40,0 % при ВПТ.

Рецидивы разной степени тяжести (легкие, средней тяжести и тяжелые) в процессе РЭ при РТ и ВПТ у больных со спорадическими и семейными формами заболевания возникали в различной последовательности и, как правило, чередовались между собой [11, 12, 15].

Сравнительная характеристика рецидивов разной степени тяжести при рассматриваемых формах РС выявила лишь достоверное преобладание легких рецидивов при спорадической форме РТ. При сравнении частоты рецидивов средней тяжести и тяжелых при двух формах заболевания принципиальных различий выявлено не было (табл. 7).

Таблица 7. Частота рецидивов разной степени тяжести на рецидивирующем этапе при РТ и ВПТ для спорадических и семейных форм рассеянного склероза

Тяжесть рецидивов	Тип течения			
	РТ		ВПТ	
	спорадическая форма (n = 46)	семейная форма (n = 15)	спорадическая форма (n = 22)	семейная форма (n = 10)
Легкая	84,8 ± 5,3 ¹⁾	63,1 ± 12,5 ¹⁾	68,2 ± 9,9	60,0 ± 15,5
Средняя	56,5 ± 7,3	57,9 ± 12,7	86,4 ± 7,3	100,0 ± 0
Тяжелая	15,2 ± 5,3	15,8 ± 9,4	54,5 ± 3,6	50,0 ± 15,8
Утяжеление рецидивов в процессе РЭ	17,4 ± 5,6	21,0 ± 10,5	68,2 ± 9,9	70,0 ± 14,5

Примечание: ¹⁾ — $p < 0,05$ между разными формами РС при РТ

Темпы формирования клинической симптоматики в рецидивах подразделялись на молниеносные (до нескольких часов), быстрые (в течение недели), постепенные (до 1 месяца) и замедленные (1 месяц и более). Рецидивы разной степени тяжести имели достоверные различия в темпах формирования клинической симптоматики. Так, при РТ достоверно чаще встречались быстрые темпы (80,4 ± 5,8 и 26,3 ± 11,4) % и чередование разных темпов (52,2 ± 7,4 и 31,6 ± 12,0) % при спорадических формах. При ВПТ

достоверно преобладало чередование разных темпов при семейных формах РС (80,0 ± 12,60 и 40,0 ± 9,80) %.

При семейных формах достоверно преобладали быстрые (70,0 ± 14,5 и 26,3 ± 11,4) %, замедленные темпы (50,0 ± 15,8 и 21,1 ± 10,5) % и чередование разных темпов (80,0 ± 12,60 и 31,6 ± 12,0) % при ВПТ по сравнению с РТ. Достоверных различий в разных темпах формирования клинической симптоматики для РТ и ВПТ при спорадических формах выявлено не было.

По своей продолжительности рецидивы на РЭ подразделялись на короткие (до 1 месяца), средние (до 2-х месяцев) и длительные (2 месяца и более). При РТ оказалось характерным достоверное преобладание коротких рецидивов при спорадических формах по сравнению с семейными ($67,4 \pm 6,8$ и $21,0 \pm 10,5$)%. В остальных группах сравнения результаты были сопоставимы между собой.

Клинические ремиссии между рецидивами на РЭ имели различную продолжительность: короткую (до 6 месяцев), умеренную (до 3 лет) и длительную (3 и более лет). При РТ короткие ремиссии между рецидивами на РЭ достоверно чаще встречались при семейных формах, тогда как умеренные и длительные — при спорадических формах. При ВПТ длительные ремиссии и чередование ремиссий разной продолжительности достоверно преобладали при семейных формах РС (табл. 8).

Сравнительный анализ структурно-функциональной организации РЭ при РТ и ВПТ с учетом указанных показателей, наряду с общими чертами, выявил различия для спорадических и семейных форм РС. При спорадических формах РС на РЭ достоверно преобладали такие показатели, как легкие рецидивы при РТ; быстрые темпы и чередование различных темпов формирования клинической симптоматики для разных рецидивов при РТ; короткие рецидивы при РТ; умеренные и длительные ремиссии между рецидивами при РТ. Клинические особенности течения РЭ при семейных формах РС характеризовались преобладанием чередования разных темпов формирования клинической симптоматики для разных рецидивов при ВПТ; короткими клиническими ремиссиями между рецидивами при РТ; длительными клиническими ремиссиями между рецидивами и чередованием ремиссий разной продолжительности между рецидивами при ВПТ.

Таблица 8. Частота клинических ремиссий разной продолжительности между рецидивами на рецидивирующем этапе при РТ и ВПТ для спорадических и семейных форм рассеянного склероза

Длительность ремиссий между рецидивами	Тип течения			
	РТ		ВПТ	
	спорадическая форма (n = 46)	семейная форма (n = 15)	спорадическая форма (n = 22)	семейная форма (n = 10)
Короткая	$30,4 \pm 6,8^{1)}$	$52,6 \pm 12,9^{1)}$	$59,1 \pm 10,5$	$50,0 \pm 15,8$
Умеренная	$56,5 \pm 7,3^{2)}$	$31,6 \pm 12,0^{2)}$	$59,1 \pm 10,5$	$80,0 \pm 12,6$
Длительная	$63,0 \pm 7,1^{3)}$	$26,3 \pm 11,4^{3)}$	$45,5 \pm 10,6^{4)}$	$80,0 \pm 12,6^{4)}$
Чередование ремиссий разной длительности	$32,6 \pm 6,9$	$21,1 \pm 10,5$	$54,5 \pm 10,6^{5)}$	$80,0 \pm 12,6^{5)}$

Примечание: ^{1)–3)} — $p < 0,05$ — между ремиссиями разной продолжительности на РЭ при разных формах РТ; ⁴⁾ — $p < 0,05$ — между длительными ремиссиями на РЭ при разных формах ВПТ; ⁵⁾ — $p < 0,05$ — между частотой чередования ремиссий разной продолжительности на РЭ при разных формах ВПТ

Таким образом, проведенный анализ показал, что реорганизация клинических показателей на РЭ зависела от формы и типа течения РС. При спорадических формах достоверные изменения в клинической структуре РЭ чаще происходили у больных с РТ и свидетельствовали о более благоприятном его течении по сравнению с семейными формами. Взаимоотношения между клиническими показателями на РЭ между спорадическими и семейными формами при ВПТ не носили столь однозначного характера, как при РТ, а следовательно, не позволили на этом этапе выделить достоверные клинические предикторы инициации процесса трансформации РТ в ВПТ для указанных форм РС.

Как показали наши клинические исследования, этапы прогрессирования при ПТТ (ВПТ и ППТ) обладают разной клинической структурой, имеющей важное прогностическое значение при дальнейшем течении заболевания. Эту структуру формируют два основных показателя: пути формирования этапов прогрессирования (ЭП) и варианты прогрессирования [11, 12, 14, 15].

Согласно полученным данным, формирование ЭП происходит двумя путями, имеющими различное прогностическое значение. Первый путь развития ЭП при ВПТ встречается чаще и начинается после РЭ разной продолжительности; при втором пути формирование ЭП следует непосредственно вслед за ремиссией после первой атаки. При ППТ формирование ЭП по первому пути происходит через этап стабилизации, следующей вслед за дебютом; второй путь — непосредственно по-

сле дебюта, минуя этап стабилизации. Следовательно, первый путь имеет общие патогенетические механизмы формирования для двух типов прогрессивного течения и расценивается как более благоприятный за счет включения таких временных этапов, как РЭ при ВПТ и этап стабилизации при ППТ, которые временно препятствуют формированию ЭП. Второй путь, при котором РЭ при ВПТ и этап стабилизации при ППТ отсутствуют, приводит к ускоренному формированию стойкого неврологического дефицита и к дальнейшему более неблагоприятному течению заболевания у большинства больных.

Клинический анализ ЭП позволил выделить три основных варианта течения ВПТ и ППТ РС: неуклонный — без клинически очерченных периодов стабилизации; рецидивирующий — со скачкообразными ухудшениями, напоминающими рецидивы; поступательный, представляющий собой чередование периодов медленного прогрессирования неврологической симптоматики, имеющей, как правило, локальный акцент, и стабилизации разной продолжительности. Для первых двух вариантов (неуклонного и рецидивирующего), как правило, протекающих неблагоприятно, было характерно развитие грубой и стойкой полисиндромной неврологической симптоматики, отсутствие или относительная редкость синдромов диссоциации, высокая скорость прогрессирования с глубокой степенью инвалидизации. Поступательный вариант прогрессирования протекал более благоприятно и характеризовался отсутствием грубого неврологического дефицита, более продолжи-

тельным периодом остаточной трудоспособности, лучшей социально-психологической адаптацией, большей эффективностью иммунокорректирующей патогенетической терапии.

Проведенный анализ структурно-функциональной организации ЭП при ВПТ и ППТ показал, что первый

(более благоприятный) путь формирования ЭП для ВПТ и ППТ достоверно преобладал при спорадических формах, тогда как для семейных форм был характерен альтернативный вариант, при котором чаще наблюдался второй (менее благоприятный) путь формирования прогрессирующего (табл. 9).

Таблица 9. Пути формирования этапов прогрессирования при ВПТ и ППТ для спорадических и семейных форм рассеянного склероза

Путь формирования прогрессирования	Тип течения			
	ВПТ		ППТ	
	спорадическая форма (n = 25)	семейная форма (n = 14)	спорадическая форма (n = 7)	семейная форма (n = 7)
1-й путь — наличие рецидивирующего этапа при ВПТ и этапа стабилизации при ППТ	88,0 ± 6,5 ¹⁾	28,6 ± 12,0 ¹⁾	57,2 ± 18,7 ²⁾	14,3 ± 13,2 ²⁾
2-й путь — отсутствие рецидивирующего этапа при ВПТ и этапа стабилизации при ППТ	12,0 ± 6,5 ³⁾	71,4 ± 12,0 ³⁾	42,8 ± 18,7 ⁴⁾	85,7 ± 13,2 ⁴⁾

Примечание: ^{1) и 2)} — $p < 0,05$ — между разными формами РС при ВПТ и ППТ для 1-го пути формирования этапа прогрессирования; ^{3) и 4)} — $p < 0,05$ — между разными формами РС при ВПТ и ППТ для 2-го пути формирования этапа прогрессирования

Представленность различных вариантов прогрессирования при ППТ носила дифференцированный характер. Наиболее часто встречался поступательный вариант прогрессирования, реже всего — рецидивирующий вариант, причем частота этих вариантов не зависела от формы и типа течения РС. Неуклонный вариант (наиболее неблагоприятный в прогностическом отношении) достоверно преобладал при семейной

форме РС с ВПТ, в то время как его частота (более чем у половины больных) при ППТ совпадала при спорадических и семейных формах РС. Обращает на себя внимание тот факт, что в процессе прогрессирования различные варианты с разной частотой ($p > 0,05$) с учетом формы и типа течения сочетались и чередовались в различной последовательности для каждого больного (табл. 10).

Таблица 10. Сравнительная частота вариантов прогрессирования при ВПТ и ППТ для спорадических и семейных форм рассеянного склероза

Вариант	Тип течения			
	ВПТ		ППТ	
	спорадическая форма (n = 25)	семейная форма (n = 14)	спорадическая форма (n = 7)	семейная форма (n = 7)
Неуклонный	36,0 ± 7,3 ¹⁾	78,6 ± 13,2 ¹⁾	57,1 ± 15,8	57,1 ± 15,8
Рецидивирующий	40,0 ± 9,8	50,0 ± 13,3	42,8 ± 18,7	28,6 ± 17,1
Поступательный	72,0 ± 8,9	85,7 ± 8,8	85,7 ± 13,2	85,7 ± 13,2
Чередование разных вариантов прогрессирования	40,0 ± 9,8	42,8 ± 13,2	57,1 ± 15,8	28,6 ± 17,1

Примечание: ¹⁾ — $p < 0,05$ — между разными формами РС при ВПТ для неуклонного варианта прогрессирования

Таким образом, семейные формы РС на ЭП характеризуются менее благоприятным течением, чем спорадические формы, за счет преобладания таких важных прогностических показателей, как второй путь формирования прогрессирования при ВПТ и ППТ и неуклонный вариант прогрессирования при ВПТ.

Структура клинических синдромов к моменту настоящего исследования претерпела существенную отрицательную динамику по сравнению с дебютами при спорадических и семейных формах для всех типов течения РС (см. табл. 4—6).

При РТ, независимо от формы заболевания достоверно увеличилось число больных с пирамидной, мозжечковой симптоматикой и сфинктерными нарушениями. Поражения зрительного нерва в виде частичной атрофии встречались более чем у половины больных, несмотря

на то, что острые РБН в дебютах возникали у 25,4 % больных со спорадическими и 26,3 % — с семейными формами РС. При сравнительной оценке частоты ведущих синдромов для разных форм РС при РТ на момент исследования было выявлено достоверное преобладание сфинктерных нарушений и тенденция к преобладанию мозжечковой симптоматики, чувствительных нарушений и когнитивных расстройств при семейных формах заболевания (см. табл. 4).

Ведущие клинические синдромы на ЭП при ВПТ и ППТ РС отличались стойкостью, выраженностью, высоким удельным весом поражения пирамидных, стволовых, мозжечковых систем, дисфункцией тазовых органов, отсутствием или крайней редкостью синдрома диссоциаций. Структурные особенности неврологического дефицита не имели принципиальных различий для разных

форм РС при этих типах течения и, в отличие от дебютов, характеризовалась вовлеченностью всех функциональных систем у большинства больных. Исключение составили больные с когнитивными нарушениями, которые преобладали при семейных формах ВПТ и ППТ РС (см. табл. 5, 6).

Степень инвалидизации по шкале EDSS оценивали в момент неврологического осмотра больных, находившихся в процессе течения РЭ при РТ и на ЭП при ПТТ (ВПТ и ППТ). При всех типах течения средний балл у больных с семейными формами (РТ — 2,9, ВПТ — 5,9 и ППТ — 6,0) превосходил этот показатель у больных со спорадическими формами (РТ — 2,0, ВПТ — 5,4 и ППТ — 5,1).

Значительное повышение среднего балла по шкале EDSS при ПТТ свидетельствовало о стойком и выраженном неврологическом дефиците по сравнению с больными РТ, независимо от формы РС.

На основании ретроспективного анализа этапов заболевания, последовательно сменяющих друг друга во временном аспекте, были выделены клинико-диагностические критерии разных вариантов прогноза для спорадических и семейных форм при разных типах течения РС. Прогноз оценивали в зависимости от клинической интерпретации всей картины болезни в целом, а его формирование происходило путем анализа и последующего вычленения различных клинических показа-

телей, характеризующих особенности различных этапов течения заболевания на основе ранее разработанной системы диагностических алгоритмов для разных вариантов прогноза [15, 17, 18].

Для РТ, который в отличие от ПТТ протекает, как правило, более доброкачественно, были выделены благоприятный прогноз, а в случае вероятности высокого риска трансформации в ВПТ — неопределенный прогноз. ПТТ (ВПТ и ППТ), в отличие от РТ, у большинства больных приводят к неблагоприятному прогнозу за счет быстрых темпов накопления выраженного неврологического дефицита и высокой степени инвалидизации. Однако у части больных при этих типах течения существует относительно доброкачественный вариант прогноза — неопределенный, имеющий свои характерные особенности течения [15, 17, 18].

В результате сопоставительного анализа полученных данных с системой ранее разработанных диагностических алгоритмов были выделены различные варианты прогноза. При РТ благоприятный прогноз достоверно чаще встречался при спорадических, а неопределенный прогноз — при семейных формах РС. При ВПТ для спорадических форм преобладал неопределенный, а для семейных форм — неблагоприятный прогноз. При ППТ неблагоприятный и неопределенный прогноз по своей частоте были полностью сопоставимы (табл. 11).

Таблица 11. Прогноз при спорадических и семейных формах для разных типов течения рассеянного склероза

Вариант прогноза	Тип течения					
	РТ		ВПТ		ППТ	
	спорадическая форма (n = 55)	семейная форма (n = 19)	спорадическая форма (n = 25)	семейная форма (n = 14)	спорадическая форма (n = 7)	семейная форма (n = 7)
Благоприятный	70,9 ± 6,1 ¹⁾	47,4 ± 11,4 ¹⁾	—	—	—	—
Неблагоприятный	—	—	44,0 ± 9,9 ³⁾	71,4 ± 12,0 ³⁾	42,8 ± 18,7	42,8 ± 18,7
Неопределенный	29,1 ± 6,1 ²⁾	52,6 ± 11,4 ²⁾	56,0 ± 9,9 ⁴⁾	28,6 ± 12,0 ⁴⁾	57,2 ± 18,7	57,2 ± 18,7

Примечание: ¹⁾ и ²⁾ — $p < 0,05$ — между разным характером прогноза при разных формах РС с РТ; ³⁾—⁴⁾ — $p < 0,05$ — между разным характером прогноза при разных формах ВПТ

Таким образом, проведенный анализ различных временных этапов при разных типах течения РС показал существенные различия в клинической структуре между спорадическими и семейными формами заболевания. Эти различия свидетельствуют о более тяжелом и неблагоприятном течении семейных форм по сравнению со спорадическими формами и затрагивают все типы течения, в первую очередь ПТТ (ВПТ и ППТ). В пользу этого утверждения свидетельствуют следующие клинические показатели, преобладающие при семейных формах РС: тяжелые и длительные дебюты при ВПТ; неопределенные по продолжительности дебюты при ППТ, которые, как правило, переходят в этап первичного прогрессирования; короткие и неполные клинические ремиссии между рецидивами на РЭ при РТ и ВПТ; формирование этапов прогрессирования при ПТТ ускоренными темпами за счет отсутствия РЭ при ВПТ и этапа стабилизации при ППТ; неуклонный вариант прогрессирования при ВПТ; появление на ранних этапах заболевания таких неблагоприятных в прогностическом отношении симптомов, как сфинктерные нарушения при РТ и ВПТ и частичная атрофия ДЗН при ППТ.

Интегральное сочетание указанной клинической симптоматики приводило к ускоренному формирова-

нию стойкого неврологического дефицита, повышению баллов по шкале инвалидизации EDSS и неблагоприятному прогнозу при семейных формах РС у большинства больных.

Список литературы

1. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания : руководство для врачей / под ред. Е. И. Гусева, И. А. Завалишина, А. Н. Бойко. Москва : Миклош, 2004. 528 с.
2. Влияние экологических факторов на заболеваемость и распространенность рассеянного склероза / Н. Н. Спирин, Д. А. Качура, А. Н. Качура, А. Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова (Спец. выпуск № 2 «Рассеянный склероз»). 2003. С. 111—113.
3. Thompson S. R., Humphries S. E. Interleukin-18 genetics and inflammatory disease susceptibility // *Genes Immun.* 2007. № 8(2). P. 91—99.
4. Ebers G. C. Environmental factor and multiple sclerosis // *Lancet Neurol.* 2008. № 7. P. 268—277.
5. Бахтиярова К. З., Магжанов Р. В. Анализ семейных случаев рассеянного склероза в республике Башкортостан // *Неврологический журнал.* 2007. Т. 12, № 2. С. 11—15.
6. Завалишин И. А. Вопросы диагностики и лечения рассеянного склероза / И. А. Завалишин, А. В. Переседова, Н. И. Стойда [и др.] // *Русский медицинский журнал.* 2011. Т. 19, № 7. С. 468—475.

7. Негреба Т. В. Клінічна діагностика різних типів перебігу розсіяного склерозу. Збірка анкет // Свідectво про авторське право на науковий твір № 8675 від 31.10.2003 р.

8. Негреба Т. В. Особенности дебютов при благоприятном и неопределенном прогнозе рецидивирующего течения рассеянного склероза // Український вісник психоневрології. 2007. Т. 15, вип. 1 (50), додаток. С. 93—94.

9. Гендерные особенности преморбидного анамнеза и дебютов при рецидивирующем течении рассеянного склероза / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, Л. П. Терещенко [и др.] // Там само. 2010. Т. 18, вип. 1 (62). С. 5—9.

10. Клиническая характеристика гендерных различий при разных типах течения рассеянного склероза. Сообщение 1 / Т. В. Негреба В. В. Васильовский, И. Л. Левченко [и др.] // Міжнародний неврологічний журнал 2013. № 6 (60). С. 51—59.

11. Нові підходи до клінічної діагностики різних типів перебігу розсіяного склерозу і їх диференційована терапія. Практичні рекомендації / Волошина Н. П., Васильовський В. В., Негреба Т. В., Левченко І. Л., Єгоркіна О. В., Ткачова Т. М., Черненко М. Є., Гапонов І. К. // Авторське право на науковий твір № 47786 від 13.02.2013 р.

12. Негреба Т. В. Течение и прогноз современных форм рассеянного склероза // Український вісник психоневрології. 2006. Т. 14, вип. 1(46). С. 44—46.

13. Спосіб діагностики вторинно-прогресивного типу перебігу розсіяного склерозу у жінок / П. В. Волошин, Н. П. Волошина,

Т. В. Негреба, І. К. Гапонов, Є. В. Лекомцева // Патент № 65141 Україна, (51) А61В 5/145, надр. 25.11.2011 р.

14. Прогностичні критерії при різних типах перебігу розсіяного склерозу / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, І. Л. Левченко, Т. М. Ткачова, О. В. Єгоркіна // Свідectво про авторське право на науковий твір 39160 від 14.07.2011 р.

15. Дифференциально-диагностические критерии неблагоприятного прогноза при прогрессирующих типах течения рассеянного склероза / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. В. Васильовский, В. М. Киржнер // Український вісник психоневрології. Т. 25, вип. 1(90). 2017. С. 71—72.

16. Ткачова Т. Н. Особенности рецидивирующего течения рассеянного склероза с ретробульбарным невритом в дебюте // Материали XIX Всероссийской конференции неврологов (нейроиммунология, рассеянный склероз) 23—26.05.2013 г., Санкт-Петербург // Нейроиммунология. 2013. Т. XI. № 1—2. С. 133—135.

17. Клиническая характеристика дебютов рассеянного склероза при разных типах течения с учетом текущего прогноза // Н. П. Волошина, В. В. Васильовский, Т. В. Негреба [и др.] // Украинский неврологический журнал. № 4 (29). 2013. С. 7—13.

18. Волошина Н. П. Математичне моделювання подальшого перебігу розсіяного склерозу на етапі дебюту / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, І. Л. Левченко, М. І. Табачніков, Т. М. Ткачова // Авторське право на науковий твір № 40778 від 09.08.2011 р.

Надійшла до редакції 16.01.2018 р.

ВОЛОШИНА Наталья Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом нейроинфекций и рассеянного склероза Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологи Национальной академии медицинских наук Украины» (ГУ «ИНПН НАМН Украины»), г. Харьков, Украина; e-mail: inpn@ukr.net

НЕГРЕБА Татьяна Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник отдела*

ВАСИЛОВСКИЙ Виталий Вадимович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник отдела*

ПЕРЦЕВ Григорий Дмитриевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, главный научный сотрудник отдела*

ПЕСОЦКАЯ Ксения Олеговна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела*

ПОГУЛЯЕВА Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела*

ТЕРЕЩЕНКО Людмила Павловна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела*

ЧЕРНЕНКО Максим Евгеньевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела*

ФЕДОСЕЕВ Сергей Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник отдела*

* — отдел нейроинфекций и рассеянного склероза ГУ «ИНПН НАМН Украины», г. Харьков, Украина; e-mail: inpn@ukr.net

VOLOSHYNA Nataliia, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Neuroinfections and Multiple Sclerosis of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: inpn@ukr.net

NEGREBA Tetiana, MD, PhD, Leading Researcher of the Department*
VASYLOVSKY Vitalii, MD, PhD, Leading Researcher of the Department*

PERTSEV Grygorii, Doctor of Medical Science, Research Associate Professor, Head Researcher of the Department*

PISOTSKA Kseniia, MD, PhD, Researcher of the Department*

POGULYAEVA Tetiana, Junior Researcher of the Department*

TERESHCHENKO Liudmyla, MD, PhD, Leading Researcher of the Department*

CHERNENKO Maxym, MD, PhD, Senior Researcher of the Department*

FEDOSIEIEV Sergei, MD, PhD, Senior Researcher of the Department*

* — Department of Neuroinfections and Multiple Sclerosis of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine