Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького**

На правах рукопису

**ШОРОБУРА Марія Стефанівна**

 УДК: 616.832-004.2-092-07-053

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ОЗНАК РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ

**14.01.15 – нервові хвороби**

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Негрич Тетяна Іванівна –

доктор медичних наук, професор

**Львів – 2008**

ЗМІСТ

|  |  |
| --- | --- |
| **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ....................................................................................................................** |  4 |
| **ВСТУП..........................................................................................................................** |  **5** |
| **РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ..............................................................................** | **14** |
| **1.1.** | **Стан проблеми дитячого розсіяного склерозу у світі та в Україні..............** | **14** |
| **1.2.** | **Роль імунокомпетентних клітин у процесах, що супроводжують розвиток розсіяного склерозу..........................................................................** | **27** |
| **1.3.** | **Біологічне значення абзимів при автоімунних захворюваннях...................** | **35** |
| **1.4.** | **Сучасні напрямки патогенетичної терапії розсіяного склерозу..................** | **41** |
| **РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ........................................**  | **48** |
| **2.1.** | **Матеріали дослідження....................................................................................** | **48** |
| **2.1.1.** | **Характеристика обстежених дітей і дорослих осіб, хворих на розсіяний склероз..............................................................................................................** | **48** |
| **2.1.2.** | **Контрольна група.............................................................................................**  | **50** |
| **2.1.3** | **Лікування обстежених дорослих хворих із застосуванням солу-медролу і людського імуноглобуліну для внутрішньовенного введення..................** | **50** |
| **2.2.** | **Методи дослідження........................................................................................** | **51** |
| **2.2.1.** | **Імуноензимне визначення вмісту інтерлейкіну-4 та інтерферону-γ у сироватці крові..................................................................................................** | **51** |
| **2.2.2.** | **Виділення фракцій імуноглобулінів із плазми венозної крові....................** | **52** |
| **2.2.3.** | **Дослідження цитотоксичної дії імуноглобулінів..........................................** | **54** |
| **2.2.4.** | **Визначеня активності імуноглобулінів G щодо гідролізу ДНК..................** | **54** |
| **2.2.5.** | **Статистична обробка отриманих результатів................................................** |  **55** |
| **РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ..............................................................**  | **56** |
| **3.1.** | **Особливості клінічного перебігу та соціального статусу у хворих на розсіяний склероз різних вікових груп...........................................................** | **56** |
| **3.1.1.** | **Клінічна характеристика обстежених хворих на розсіяний склероз дитячого і дорослого віку..............................................................................**  | 56 |
| 3.1.2. | Показники соціального статусу дорослих осіб та дітей, хворих на розсіяний склероз, жителів Львівської області.............................................. | **78** |
| **3.2.** | **Порушення регуляторних клітинних механізмів при розсіяному склерозі.............................................................................................................** | 86 |
| 3.2.1. | Динаміка показників інтерлейкіну-4 у сироватці крові хворих на розсіяний склероз залежно від клінічних характеристик захворювання.... | **87** |
| **3.2.2.** | **Зміни концентрації інтерферону-γ у сироватці крові хворих на розсіяний склероз різних клінічних груп.........................................................................** | 111 |
| 3.3. | Діагностично-прогностична роль природніх імуноглобулінів із каталітичною активністю при розсіяному склерозі у дітей......................... | **136** |
| **3.3.1.** | **Визначення цитотоксичної здатності імуноглобулінів, виділених із плазми крові хворих на розсіяний склероз дитячого віку, щодо імунокомпетентних клітин..............................................................................** | **136** |
| **3.3.2.** | **Дослідження здатності руйнувати ДНК в імуноглобулінів G, виділених із плазми крові дітей, хворих на розсіяний склероз.....................................** | **152** |
| **3.4.** | **Вплив солу-медролу та людського імуноглобуліну для внутрішньовенного введення на імунологічні показники сироватки крові хворих на розсіяний склероз..................................................................** | **158** |
| **РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ..........**  | **167** |
| **ВИСНОВКИ...................................................................................................................** | **176** |
| **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ...................................................................................** | **179** |
| **СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ....................................................................** | **180** |
| **ДОДАТКИ......................................................................................................................** | **221** |

 ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

**АГ – антиген**

АТ – антитіло

ВВІГ – внутрішньовенний імуноглобулін

ВВСМ - внутрішньовенний солу-медрол

**ГЕБ – гемато-енцефалічний бар’єр**

**ГКС - глюкокортикостероїди**

**ГРЕМ – гострий розсіяний енцефаломієліт**

ІЛ-4 – інтерлейкін-4

ІФА – імуноферментний аналіз

ІФН-γ – інтерферон-гамма

кДА – кілодальтон

**МРТ – магніто-резонансна томографія**

ОБМ – основний білок мієліну

ПААГ – поліакриламідний гель

**РБН – ретробульбарний неврит**

**РНК – рибонуклеїнова кислота**

**РС – розсіяний склероз**

**СМР – спинно-мозкова рідина**

ТХО – трихлороцтова кислота

ФС – функціональна система

ФСБ – фосфатно-сольовий буфер

ІС – індекс цитотоксичності

EDSS – розширена шкала для оцінки недієздатності

IgА - імуноглобулін класу А

IgG - імуноглобулін класу G

IgМ - імуноглобулін класу М

SDS – додецилсульфат натрію

**ВСТУП**

 **Актуальність теми**.Розсіяний склероз (РС) – одне з найбільш поширених хронічних прогресуючих мультифакторних захворювань центральної нервової системи (ЦНС), яке розвивається на фоні вторинного імунодефіциту і призводить до розвитку автоімунного процесу, при якому пошкоджується мієлін головного і спинного мозку [17, 18, 35, 38, 40, 69, 70, 76, 81, 115].

 Важливе медичне і соціально-економічне значення проблеми РС пов'язане з тим, що хворіють переважно молоді люди. Це захворювання у більшості випадків носить прогресуючий характер і неминуче, на певному етапі свого розвитку, призводить до інвалідності [116, 117, 130, 137, 149, 341]. Тому, більшість хворих на РС потребують не тільки медичної, але й соціальної допомоги, яка повинна бути єдиним, комплексним, науково-обгрунтованим, індивідуально підібраним реабілітаційним процесом. Проблема забезпечення ефективної і економної охорони здоров’я, медичної допомоги і лікування дуже актуальна, і представляється очевидним, що на карту поставлена в першу чергу доля реципієнтів цих служб [88, 99, 173, 207, 208].

 Особлива увага в даний час приділяється збільшенню числа випадків не типового перебігу РС, особливо його розвитку у дітей та підлітків [4, 6, 8, 14, 59, 158, 191]. У сучасній літературі дитячому РС приділяється значно менша увага, ніж стану цієї проблеми у дорослих осіб. Захворюваність на РС у дітей зросла у цілому світі, включаючи й Україну [1, 20, 25, 29, 73, 88, 110, 141, 163, 265, 354]. Розповсюдженість дитячого РС коливається від 2% до 5% [50, 154, 351]. РС у віці до 10 років зустрічається у 0,2%-1,6% випадків від загальної кількості хворих із цією патологією, а після 10 років - у 2,7%-5% випадків [254, 351, 406, 427], що пов'язують із ендокринними змінами в дитячому організмі при переході в пубертатний період [254, 265]. Так, у дорослому віці співвідношення між жінками та чоловікам, хворими на РС, в середньому становить 2:1, коли серед дітей - 3:1, а в пубертатному віці - 4:1 [50, 254, 265, 270, 346, 347]. Відзначається зв'язок між розвитком РС і появою менструації у дівчаток [254, 412, 413]. Деякі дослідники вказують на особливості перебігу РС у дитячому віці і навіть рекомендують виділити його в окрему нозологічну форму [14, 59, 158, 195, 199, 206, 249, 269]. Водночас, існує думка, що клінічні симптоми РС у дітей не відрізняються від таких у дорослих хворих [195]. Таким чином, відомості про дебют та клінічний перебіг РС у дітей на сьогодні залишаються вкрай суперечливими. Все це й обумовило актуальність проведених нами досліджень по вивченню клінічних ознак РС з розвитком захворювання у дитячому віці та тих соціальних проблем, які з ним пов'язані, у цієї категорії хворих.

 Успіх у розв'язанні проблеми РС значною мірою залежить від результатів фундаментальних досліджень у галузі молекулярної біології, імунології, біохімії та морфології [3, 11, 51, 61, 69, 78, 85]. Патогенез усіх автоімунних захворювань, як правило, є багатофакторним процесом, у якому беруть участь як зовнішні тригерні чинники, так і фактори генетичної схильності. При багатьох запальних захворюваннях ЦНС автоімунні реакції розвиваються вторинно, на фоні деструкції тканин і гіперактивації імуноцитів, що суттєво ускладнює перебіг патологічного процесу [96, 98, 102]. Ці захворювання прийнято називати імунопатологічними, оскільки часто неможливо розрізнити імунні відповіді на зовнішні та власні антигени, визначити первинність чи вторинність автоімунних реакцій [86, 98, 114]. Однак, незважаючи на таку поліморфність, вказані патологічні процеси характеризуються розвитком запалення при участі сенсибілізованих до антигенів мозку і активованих клітин, молекул антитіл, а також локальною продукцією специфічних цитокінів [2, 5, 16, 72, 118]. Пошкодження мієліну і розлади у проведенні нервового імпульсу, що мають місце при РС, можуть відбуватися через набряк, локальну продукцію протеїназ, вільних радикалів і цитокінів, а також через механізми залежні від антитіл і клітинної цитотоксичності [138, 139, 143, 189].

 Незважаючи на те, що вивченню ролі цитокінів при автоімунних демієлінізуючих захворюваннях присвячено багато робіт, інколи неможливо точно визначити патогенетичний внесок кожного цитокіну. У цілому, вважають, що такі прозапальні цитокіни, як фактор некрозу пухлин-ά (ФНП-ά), інтерферон-γ (ІФН-γ), інтерлейкін-2 (ІЛ-2), беруть участь в автодеструктивному процесі, тоді, як цитокіни із імуносупресивними властивостями, такі як інтерлейкін-4 (ІЛ-4) або трансформуючий фактор росту-β (ТФР-β), є факторами, здатними зупиняти захворювання [186, 189, 201, 218]. Відомо що, рівень ІФН-γ та ІЛ-4 у клітинах периферійної крові хворих з ремітуючо-рецидивуючою формою РС в стадії стабільної ремісії періодично понижується [233, 242, 251, 277], а картина магнітно-резонансної томографії (МРТ) мозку значно погіршується [117, 178, 198, 201, 215, 248, 290], що дозволило припустити, що ці два цитокіни якимось чином пов'язані між собою навіть в стабільній фазі захворювання [189, 220, 221]. Це і обумовило актуальність проведених нами досліджень у напрямку більш поглибленого вивчення співвідношення двох основних цитокінів - прозапального ІФН-γ та антизапального ІЛ-4, у сироватці крові хворих на РС. Дослідження балансу цих цитокінів у хворих на РС дітей, представлене вперше й відкриває шлях до нового рівня дослідження імуногенезу даного захворювання з раннім дебютом.

Поряд із автоімунними реакціями, у патогенезі РС важливе значення має стан імунних клітин, що відповідають за цитотоксичні реакції, які у хворих на РС можуть бути пригніченими, або, навпаки, активованими [35, 47, 48, 82, 84, 85, 86, 143]. Є підстави вважати, що препарати імуноглобулінів (Ig) впливають на ріст і виживання автореактивних імунних клітин хворих на РС, і в організмі цих хворих змінюється рівень продукції Ig, здатних вибірково діяти на клітини імунної системи.

 З’ясували, що при автоімунних захворюваннях в організмі людей продукуються антитіла, які гідролізують пептиди, білки, ДНК, РНК та полісахариди [90, 91, 131, 277, 358, 359, 360, 361]. Такі каталітично активні антитіла назвали “природніми” або ”натуральними” абзимами. Оскільки в організмі клінічно здорових людей абзими не виявили, то вважається, що їхня продукція тісно пов’язана саме з патологічними процесами. Присутність ДНК-гідролізуючих абзимів у крові хворих на РС може порушувати баланс лімфоїдних клітин в організмі, оскільки вони володіють високою цитотоксичною активністю, тому визначення рівня каталітичної активності Ig плазми крові хворих на РС може бути корисним діагностичним показником тяжкості та прогнозу цього захворювання [135, 136]. Патогенетичне і клінічне значення абзимів при різних варіантах клінічного перебігу РС у дорослих вивчене не достатньо, а у дітей ці дані взагалі відсутні, що визначає наукову доцільність проведених нами досліджень.

 Лікування РС залишається однією із найбільш важливих і складних проблем у сучасній неврології. У зв´язку з тим, що етіологія захворювання поки-що не є виясненою, патогенез - недостатньо зрозумілий, то і його етіотропного лікування на даний час не існує. Цим, напевно, можна пояснити ту велику кількість медикаментозних засобів, які щоразу пропонуються для лікування цього захворювання [15, 21, 22, 24, 27, 34, 52]. Весь комплекс лікувальних впливів при РС розподіляють на три основні групи: засоби патогенетичної терапії, засоби симптоматичної терапії, фізична та психологічна реабілітація [53, 54, 83, 99, 125, 127, 146].

 Патогенетична терапія спрямована на попередження деструкції тканин мозку активованими клітинами імунної системи й токсичними речовинами. Препарати цієї групи впливають на імунорегуляцію, гемато-енцефалічний бар'єр (ГЕБ), а також на відновлення пошкодженого мієліну. До засобів другого ряду патогенетичної терапії відносяться цитостатики, глюкокортикоїди, людський імуноглобулін для внутрішньовенного введення (ВВІГ), а також плазмоферез. Саме вони залишаються найбільш вживаними та доступними для використання у пацієнтів із РС в Україні.

 Клінічні ефекти глюкокортикоїду солу-медролу (Phizer, США) пов'язані з його протизапальною та імуносупресивною діями. Цей препарат пригнічує стимуляцію макрофагів і продукцію протеїназ, які можуть безпосередньо руйнувати мієлін [188], пригнічує активацію Т-клітин, особливо Т-хелперів першого типу [321, 332, 450], понижує продукцію інших активованих цитокінів на рівні транскрипції генів [211], підвищує проліферацію Т-хелперів другого типу [335, 336, 337] і, в той же час, пригнічує диференціювання В-клітин та продукцію ними імуноглобулінів [424, 449].

 В останні роки для лікування РС та інших автоімунних захворювань стали використовувати очищені препарати Ig крові людини [84, 282, 383]. Враховуючи результати проведених досліджень, доведено, що великі дози ВВІГ здатні не тільки пригнічувати розвиток інвалідності у хворих на РС і зменшувати кількість загострень, але й понижувати інтенсивність розвитку патоморфологічних змін у мозку пацієнтів [9, 52, 53, 83]. Великі дози ВВІГ також можуть покращувати МРТ-картину [52, 53].

 Водночас, наукових публікацій присвячених вивченню впливу солу-медролу та ВВІГ на рівень ІЛ-4 та ІФН-γ у сироватці крові хворих на РС є дуже мало, що й обумовило актуальність наших наукових пошуків у цьому напрямку.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Роботу виконано на кафедрі неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького згідно з основним планом науково-дослідної роботи кафедри "Актуальні проблеми неврологічної патології (розсіяний склероз, церебро-васкулярні хвороби, епілепсія, хвороби периферійної нервової системи), нові можливості діагностики, лікування профілактики", шифр теми: ІН. 26.00.0001.03, номер держреєстрації 0103U002363.

**Мета дослідження** - особливості клінічних проявів, соціального статусу та імунобіологічних показників плазми крові у хворих на розсіяний склероз дітей, визначення найбільш інформативних прогностичних критеріїв перебігу цього захворювання й оптимізація його лікувальної тактики.

 **Завдання дослідження:**

1. Провести порівняльну клініко-неврологічну характеристику обстежених дорослих осіб та дітей, хворих на РС, з урахуванням їх статі, віку на момент появи перших симптомів, факторів ризику, тривалості, клінічної форми, особливостей дебюту, типу перебігу та ступеня тяжкості цього захворювання.
2. Визначити коло соціальних проблем, обстежених дорослих осіб та дітей, хворих на РС.
3. Здійснити комплексний порівняльний аналіз вмісту ІФН-γ та ІЛ-4 у сироватці крові хворих на РС різного віку залежно від клінічних особливостей цього захворювання, а також визначити місце виявлених змін у розвитку деструктивних та запальних процесів при дитячому РС.
4. Дослідити вплив імуноглобулінів, виділених із плазми крові хворих на РС дитячого віку та дорослих хворих, на життєздатність імунокомпетентних клітин.
5. Оцінити діагностичне та прогностичне значення каталітичної активності абзимів плазми крові дітей, хворих на РС, зокрема їх здатність руйнувати ДНК.
6. Вивчити вплив солу-медролу та ВВІГ на рівень ІФН-γ та ІЛ-4 у сироватці крові хворих на РС.

 *Об’єкт дослідження* *-* патогенетичні механізми розвитку РС з раннім дебютом.

*Предмет дослідження –* клініко-імунологічні особливості перебігу дитячого РС; цитотоксичні й ензиматичні властивості IgG плазми крові дітей, хворих на РС; зміни концентрації ІФН-γ та ІЛ-4 у плазмі крові дорослих хворих на РС в процесі лікування солу-медролом та ВВІГ.

*Методи дослідження* *-* загальноклінічне обстеження, вивчення скарг, анамнезу хвороби, клініко-неврологічне обстеження й оцінка неврологічного дефіциту за шкалою Expended Disability Status Scale (EDSS), імунологічне дослідження крові (визначення рівнів концентрації ІФН-γ та ІЛ-4 у сироватці крові, в тому числі в динаміці лікування солу-медролом та ВВІГ); імунобіологічне дослідження крові (визначення їх цитотоксичної активності IgG плазми крові, здатності руйнувати ДНК), статистична обробка даних в основній та контрольній групах.

**Наукова новизна отриманих результатів**. Вперше, базуючись на результатах комплексного клінічного та імунобіологічного досліджень, встановлено особливості розвитку, а також клінічного перебігу, імунного статусу та цитодеструктивних процесів в автореактивних Т-клітинах хворих на РС дитячого віку. Оптимізовано підходи до діагностики та лікувальної тактики у хворих на РС.

 Доведено, що особливості клінічного перебігу не впливають на коливання ІЛ-4 у сироватці крові дітей із РС на противагу дорослим. Водночас, протизапальні механізми переважають у них на етапі появи перших симптомів цього захворювання, тоді як в дорослій групі – у осіб з мінімальним неврологічним дефіцитом і частими ангінами в анамнезі.

Вперше доведено провідну роль ІФН-γ в процесах пошкодження нервової тканини у дітей з РС, особливо у дівчаток і кореляцію цього показника з клінічними проявами захворюваня.

Вперше показано, що препарати Ig плазми крові хворих на РС дітей володіють підвищеною цитотоксичною активністю щодо імунних людських лейкемічних Т-лімфоцитів порівняно з дорослими хворими, що є прогностично сприятливою ознакою. Це може пояснити добре відновленя неврологічних функцій навіть після виражених загострень у дітей і, ймовірно, домінування в патогенезі дитячого РС запальних механізмів на противагу до нейродегенеративних.

Вперше дослідили каталітичні властивості щодо ДНК абзимів плазми крові хворих на РС дітей і довели їх залежність від клінічних особливостей цього захворювання.

Використано нові підходи для обґрунтування високої терапевтичної ефективності солу-медролу.

Вперше на основі спеціально розробленої анкети-опитувальника виявлено низьку соціальну активність хворих на РС різного віку і визначено ті фактори, які на неї впливають (не спроможність працювати, погіршення матеріального рівня життя, відсутність зовнішньої економічної підтримки, проблеми з встановленням групи інвалідності).

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано схему обстеження хворих на РС, яка включає детальний аналіз факторів ризику, розширену оцінку неврологічного статусу пацієнта та розгорнутий аналіз дебюту і типів перебігу цього захворювання.

Обгрунтовано, що клінічні характеристики РС тісно корелюють із соціальними проблемами хворих і є тим додатковим критерієм, який може покращити та оптимізувати лікувальну тактику цього захворювання.

Розроблені нові діагностичні критерії РС на основі визначення рівнів ІФН-γ та ІЛ-4 у сироватці крові обстежених хворих.

Показана доцільність визначення цитотоксичної дії IgG плазми крові дітей, хворих на РС і дослідження їх здатності руйнувати ДНК, як додаткових критеріїв оцінки тяжкості цього захворювання.

Обгрунтовано доцільність застосування солу-медролу та ВВІГ у хворих на РС при загостренні патологічного процесу.

Отримані результати дозволяють оптимізувати діагностичну та лікувальну тактику у хворих на РС.

**Впровадження результатів роботи у практику.** Результати дисертаційної роботи впроваджено у лікувально-діагностичну практику неврологічних відділень Львівської обласної клінічної лікарні, 5-ї міської клінічної лікарні м. Львова, Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, 4-ої міської клінічної лікарні м. Києва, міської клінічної лікарні №7 м. Харкова, та у відділенні нейроінфекцій та патології вегетативної нервової системи Інституту неврології, психіатрії та наркології АМН України.

**Особистий внесок аспіранта.** Дисертація є самостійною працею аспіранта. Автор самостійно проаналізувала літературу за темою дисертації, особисто провела клініко-неврологічне обстеження хворих, обробку первинної документації й розподіл хворих на групи, оволоділа методами імунобіологічного дослідження крові та брала участь у їх проведенні. Дисертант проводила лікування обстежених хворих із застосуванням солу-медролу та ВВІГ на базі неврологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні. Статистичну обробку результатів досліджень, їх аналіз та висновки зроблено при безпосередній участі автора. Дисертантом самостійно написані всі розділи дисертації. Формулювання мети і завдань роботи та впровадження результатів дослідження у медичну практику, написання статей за темою роботи здійснено спільно з науковим керівником. Консультативну допомогу та сприяння при виконанні лабораторних досліджень за темою дисертаційної роботи надав член-кореспондент НАН України, д.б.наук, професор Р.С. Стойка.

 **Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідалися на засіданнях кафедри нервових хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, на конференціях Львівського обласного товариства неврологів (2006, 2007), Львівського міського товариства неврологів (2006, 2007), 9-му з'їзді Українського біохімічного товариства (Харків, 2006), ІІІ національному конгресі (ХІ з'їзді) неврологів, психіатрів та наркологів України „Профілактика та реабілітація в неврології, психіатрії та наркології” (Харків, 2007).

**Публікації.** Основні положення дисертації опубліковано в 11-ти наукових працях: 10 статей та 1 тези доповідей. Серед статей - 7 у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, з них 4 роботи - самостійні. Оформлено 1 патент.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 150 сторінках основного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів дослідження і методик обстеження хворих, 4-х розділів і 6-ти підрозділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій і додатку. Робота ілюстрована 79 таблицями, 19-ма рисунками й містить 227 сторінок друкованого тексту. Список літератури складається з 474 літературних джерел (із них 152 кирилицею та 322 латиницею).

**ВИСНОВКИ**

У дисертації здійснено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, яке полягає в удосконаленні діагностичних підходів та лікувальної тактики у хворих на РС дитячого віку на підставі комплексного клінічного та імунобіологічного дослідження.

1. **У 62,5% хворих на РС дітей перші симптоми з'явилися у пубертатному віці. Часті ангіни і тонзиліт є провокуючими факторами ризику виникнення РС у дитячій групі. Для дітей домінуючою клінічною формою є змішана, ремітуючо-рецидивуючий тип перебігу і легкий ступінь тяжкості. У дітей із РС провідними клінічними симптомами виявилися рухові, мозочкові та чутливі, а також симптоми ураження стовбура головного мозку. 77,7% дівчаток із РС перенесли РБН, а індекс прогресування захворювання, порівняно з хлопчиками, у них вдвічі вищий.**
2. Тільки 48,8% хворих із легким і середньої тяжкості РС можуть працювати. У 70,7% дорослих хворих і у 56,3% сімей, із хворими на РС дітьми, погіршується фінансове становище, що призводить до різкого зниження їх рівня життя (40,3% дорослих і 12,5% дітей відповідно). 51,2% дорослих і 56,2% дітей, хворих на РС, ніколи не отримували фінансової допомоги. Лише 46,3% дорослих осіб і 43,7% дітей мають встановлену групу інвалідності. 48,8% дорослих і 31,3% дітей із РС вказують на появу у них труднощів при дотриманні соціальної активності.
3. У сироватці крові як дорослих, так і дітей, хворих на РС встановлено зростання рівня ІФН-γ, що вказує на його активну участь, як патогенного чинника, в процесах пошкодження нервової тканини при РС. Особливо виражені ці зміни у дітей, а також у дівчаток, порівняно з дорослими жінками та при багатовогнищевому ураженні ЦНС (змішаній клінічній формі захворювання). Встановлено зростання, порівняно з контролем, рівня ІЛ-4 у сироватці крові дорослих хворих на РС різних клінічних груп (у жінок у віці 20-39 р., при тривалості захворювання 1-5 та 6-10 років, при ремітуючо-рецидивуючому і вторинно-прогресуючому типах перебігу, при змішаній клінічній формі та легкому і середньому ступенях тяжкості патологічного процесу) на відміну від дитячої групи хворих. Виявлено різницю між середніми значеннями концентрації у сироватці крові ІЛ-4 у дітей та дорослих хворих на етапі перших проявів захворювання (до 1-го року), що вказує на активацію протизапальних механізмів. Водночас, як при мінімальному неврологічному дефіциті і після перенесених в анамнезі частих ангін ці механізми, першою чергою, включаються саме у групі дорослих хворих.
4. Препарати IgG плазми крові хворих на РС дітей із легкою клінічною формою володіють вищою цитотоксичною активністю щодо Т-клітин порівняно з IgG клінічно здорових осіб відповідного віку. Виявили значну відмінність у цитотоксичній дії на Т-клітини препаратів Ig, отриманих від обстежених дорослої і дитячої груп, яка полягає у підвищенні цитотоксичної дії Ig плазми крові хворих дітей, порівняно з дорослими із РС (Р<0,001) і, відповідно, вірогідному зменшенні відсотку живих Т-клітин. Отримані дані вказують на домінування в патогенезі дитячого РС запальних механізмів проти нейродегенеративних і можуть пояснити швидке відновлення у дітей неврологічних функцій. Виявили зменшення відсотку живих Т-клітин за дії Ig, виділених із плазми крові здорових дітей, порівняно з дорослими особами контрольної групи. Очевидно, дитячий організм володіє вищою опірністю до розвитку автоімунного нейродегенеративного демієлінізуючого процесу, який може розвиватися при РС. Чинники, які забезпечують цю опірність, можуть бути отримані ще від материнського організму і здатні викликати цитотоксичну дію щодо Т-клітин. У дорослому організмі вони з різних причин втрачають свою активність, що може призводити до автоімунних розладів в організмі.
5. IgG, очищені із плазми крові дітей, хворих на РС, володіють здатністю руйнувати ДНК Т-лімфоцитів. Загибель Т-клітин під дією препаратів IgG відбувається у 69% випадків шляхом апоптозу. У тих пацієнтів, IgG плазми крові яких не володіли гідролізуючою активністю щодо ядерної ДНК Т-клітин, спостерігалися часті загострення, а також обтяжений на РС сімейний анамнез.
6. Солу-медрол, порівняно з ВВІГ здатен більше впливати на патологічний процес при РС, виявляючи більш виражену імуносупресивну дію, яка полягає у нормалізації значень ІФН-γ у сироватці крові дорослих хворих на РС після курсу лікування цим препаратом (41,63±7,21 пг/мл до лікування проти 26,06±9,67 пг/мл після лікування). Водночас, як солу-медрол, так і ВВІГ не виявили жодного впливу на показники ІЛ-4. Утримання концентрації ІЛ-4, як до лікування, так і після нього, у межах вищих від контрольних значень можна вважати позитивною прогностичною ознакою, оскільки за таких умов цей цитокін може блокувати синтез і патогенну дію прозапальних цитокінів і вільних радикалів, пригнічуючи прозапальний вплив ІФН-γ на антигенпредставляючі клітини і макрофаги.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Нозологічна гетерогенність неврологічних станів, які супроводжуються ураженням мієліну в дитячому віці, потребує ретельного вивчення анамнезу хвороби та клінічних особливостей розсіяного склерозу за допомогою спеціально розробленої і запатентованої нами анкети-опитувальника.
2. Для визначення прогнозу прогресування розсіяного склерозу як у дорослих, так і у дітей із виробленням адекватної лікувальної тактики, необхідно клінічно оцінювати активність патологічного процесу на ранніх етапах захворювання, а також враховувати зміни концентрації цитокінів у сироватці крові хворих на розсіяний склероз.
3. Для діагностики ступеня тяжкості і характеру перебігу розсіяного склерозу у дітей рекомендується починати обстеження з визначення цитотоксичної активності IgG плазми крові хворих на розсіяний склероз, а за умови їх зниження - досліджувати здатність руйнувати структуру ДНК імунокомпетентних клітин.
4. З метою покращення клінічного перебігу РС показано призначення препаратів солу-медролу та ВВІГ, при наявності протипоказів до тривалого лікування ефективними є навіть короткотривалі курси такого лікування (5 днів по 1000 мг в/в солу-медролу і 3 дні по 50 мл ВВІГ).

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Аналіз розповсюдженості та захворюваності на розсіяний склероз в Україні за даними офіційної статистичної звітності / П.В. Волошин, Н.П. Волошина, Л.І. Дяченко, І.Л. Левченко // Укр. вісник психоневрології. - 2005. - Т. 13, №2. - С. 5-11.
2. Бархатова В.П. Нейротрансмиттеры в механизмах связи между нервной и иммунной системами при рассеянном склерозе / В.П. Бархатова, И.А. Завалишин, Б.Т . Хайдаров // Журнал невропат. и психиатр. - 1998. - №11. - С. 51-55.
3. Бархатова В.П. Биохимические механизмы нарушения нейроиммунного взаимодействия при рассеянном склерозе / В.П. Бархатова, И.А. Завалишин, Б.Т. Хайдаров // Журнал невропат. и психиатр. - 2000. - Т. 100, №4. - С.42-47.
4. Байдина Т.В. Рассеянный склероз в детском возрасте / Т.В. Байдина, А.А. Шутов // Журнал невропат. и психиатр. - 1990. - Т. 90, №8. - С. 36-38.
5. Бисага М.М. Иммуногенетическая рестрикция цитокинов при рассеянном склерозе / М.М. Бисага, Г.Н. Одинак, Н.М. Калинина // Журнал невропат. и психиатр. - 2001. - №9. - С. 39-40.
6. Бойко А.Н. Клинико-прогностические характеристики рассеянного склероза с началом в детском возрасте / А.Н. Бойко, О.В. Быкова, С.Ю. Бойко // Нейроиммунология. - Санкт-Петербург, 2000. - С. 13-14.
7. Бойко С.Ю. Клинические, МР-томографические и иммуногенетические характеристики детей с оптическими невритами / С.Ю. Бойко, М.Р. Гусева, А.Д. Алексеенков // Современные аспекты нейроофтальмологии. Московская научно-практическая нейроофтальмологическая конференция «Нейроофтальмология 2000»: Материалы. – М., 2000. – С. 11-13.
8. Бойко А.Н. Рассеяний склероз у детей (данные литературы и результаты собственных клинико-томографических и иммуногенетических исследований) / А.Н. Бойко, О.В. Быкова, О.И. Маслова // Рос. педиатрический журнал. - 2001. - №1. - С. 26-30.
9. Бойко А.Н. Внутривенное применение иммуноглобулинов класса G в неврологии (обзор литературы и собственные наблюдения) / А.Н. Бойко, О.В. Быкова, О.И. Маслова // Неврологический журнал. - 2000. - №5. - С. 32-39.
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.Ф. Быкова, С.Н. Федосова // Нейроиммунология. - 2003. - №1. - С. 38-44.
11. Бойко А.Н. Рассеянный склероз: молекулярные и клеточные механизмы / А.Н. Бойко, 0.0. Фаворова // Молекулярная биология. - 1995. - №29. - С. 727-749.
12. Бойко А.Н. Использование методов внутриклеточного определения цитокинов для мониторинга активности патологического процесса при рассеянном склерозе / А.Н. Бойко, Л.М. Ханукова, Е.И. Гусев // Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов. - Казань, 2001.- С. 57.
13. Бордахівська К.І. Спектр ДНК-тропних речовин у хворих на імунозалежні захворювання / К.І. Бордахівська, Н.М. Гуріна, В.Г. Ніколаєв // Імунологія та алергологія. - 2005. - №1. - С. 25-28.
14. **Быкова О.В. Особенности рассеянного склероза у детей: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. «Педиатрия», «Неврология» 14.00.09, 14.01.13 / О.В. Быкова. - Москва, 2002. - 24 с.**
15. Быкова О.В. Аналіз эффективности иммунномодулирующего лечения рассеянного склероза у детей / О.В. Быкова, В.М. Студенник, Л.М. Кузнєцова // Труды 9 Всероссийского съезда неврологов. – Москва., 2006. - С. 309-310.
16. Вершигора А.Ю. Імунологія / А.Ю. Вершигора, Є.У. Пастер, Д.В. Колибо - К.: Вища школа, 2005. - 599 с.
17. Вінничук С.М. Розсіяний склероз (клініко-діагностичні та терапевтичні алгоритми) / С.М. Вінничук, О.А. Мяловицька. - К., 2001. – 55 с.
18. Винничук С.М. Спорные и нерешенные вопросы патогенеза рассеянного склероза // Журн. практ. лікаря. - 2003. - №1. - С. 50-53.
19. Вінничук С.М. Диференційована фармакотерапія хворих на розсіяний склероз: концептуальні підходи / С.М. Вінничук, П.П. Уніч // Вісн. фармакології та фармації.- 2003. - №12. - С. 10-13.
20. Вінничук С.М. Поширеність розсіяного склерозу в різних регіонах України. Особливості перебігу та лікування / С.М. Вінничук, П.П. Уніч, В.В. Клименко // Укр. мед. часопис. - 2000. - №6. - С. 51-54.
21. Волошина Н.П. Аутотерапия стромальными клетками костного мозга (КСКМ), индуцированными в нервные клетки у больных с прогрендиентными формами рассеянного склероза / Н.П. Волошина, В.В. Васеловский, Ю.Е. Никулинский // 3 Российский Конгресс по патофизиологии с международным участием «Дизрегуляторная патология органов и систем (экспериментальная и клиническая патофизиология)»: Тезы доклада. - М., 2004. - С. 222-223.
22. **Волошин П.В. Современные аспекты рассеянного склероза: патогенез, особенности течения в Украине, диагностика, стандарты патогенетической терапии / П.В. Волошин, Н.П. Волошина, В.И. Тайцлин // Нейрон-ревю. - 2007. - №3. - С.4-19.**
23. Волошин П.В. Нейробиологические критерии оптимальной модели рассеянного склероза в эксперименте / П.В. Волошин, Т.М. Воробьева, Н.П. Волошина // Укр. вісн. психоневрології. - 2004. - Т. 12, Вип. 1. - С. 48-53.
24. Волошина Н.П. Фармакоекономічне обґрунтування патогенетичного лікування розсіяного склерозу / Н.П. Волошина, І.Л. Левченко // Укр. вісник психоневрології. - 2006. - Т. 14, Вип. 1. - С. 6-13.
25. Волошин П.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні / П.В. Волошин, Т.С. Міщенко, Є.В. Лекомцева // Міжнародний неврологічний журнал. - 2006. - №3. - С. 9-13.
26. Галактионов В.Г. Эволюционная иммунология / В.Г. Галактионов. - М.: ИКУ Академкнига, 2005.- 408 с.
27. Головкин В.И. Лабораторный моноторинг терапии рассеянного склероза бетафероном / В.И. Головкин, И.Д. Столяров // Восточная и западная медицина- реальная помощь: Материалы конференции. - Санкт- Петербург: Лики России, 1998.- С. 46.
28. Головкин Б.И. Рассеянный склероз / Б.И. Головкин // Материалы ежегодного 9-го симпозиума Всероссийского общества рассеянного склероза, 25-29 мая 2000г., Санкт-Петербург. - СПб.: Лики России, 1998. - С. 3-8.
29. Григорова И.А. Распространенность рассеяного склероза в Харьковской области / И.А. Григорова, В.Г. Спивак // Експерим. і клін. медицина. - 2003. - №1. - С. 104-106.
30. Гулкевич О.В. До питання про значення додаткових методів у ранній діагностиці розсіяного склерозу / О.В. Гулкевич, Л.І. Соколова // Укр. вісник психоневрології. - 1997. - Т. 5, Вип. 2. - С. 16-18.
31. Гусев Е.И. Сравнительный клинико-иммунохимический анализ ремиттирующего и вторично- прогрессирующего течения рассеянного склероза / Е.И. Гусев, И.А. Беляева, В.П. Чехонин // Журнал невропат. и психиатр. - 2000. - Т.100, №6. - С. 51-57.
32. Гусев Е.И. Клинические и иммунохимические характеристики ремитирующего рассеянного склероза / Е.И. Гусев, И.А. Беляева, В.П. Чехонин // Вестн. Рос. Акад. Мед. Наук. -1999. - №7. - С. 40-45.
33. Гусев Е.И. Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко // Consilium medicum. - 2000. - №2. - С. 84-86.
34. Гусев Е.И. Современные подходы к использованию бета-интерферона в лечении рассеянного склероза / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко // Журнал невропат. и психиатр. - 2000. - №11. - С. 54-59.
35. Гусев Е.И. Рассеянный склероз: от изучения имунопатогенеза к новым методам лечения / Е.И. Гусев, А.М. Бойко. - Москва, 2001. - 128 с.
36. Гусев Е.И. Использование иммунологических параметров для мониторинга активности патологического процесса при рассеянном склерозе / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, Ж.М. Салмаси // Аллергия и иммунолопатология (иммунные механизмы формирования, принципы терапии) / Под ред. Г.В.Порядина. - М., 1999. - С. 226-238.
37. Гусев Е.И. Имунопатогенез и современные подходы к терапии рассеянного склероза / Е.И. Гусев, Т.Л. Демина // Лики России. - 1998. - С. 50-55.
38. Гусев Е.И. Рассеянный склероз / Е.И. Гусев, Т.Л. Демина, А.Н. Бойко. - М.: Нефть и газ, 1997. - 464 с.
39. Гусев Е.И. Клинико-иммунологический мониторинг состояния больных рассеянным склерозом / Е.И. Гусев, Т.Л. Демина,А.Н. Бойко // Журнал невропат. и психиатр. - 1992. - №5. - С. 14-18.
40. Гусев Е.И. Рассеяный склероз и другие демиелинизирующие зоболевания / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. - М., 2004. - 528 с.
41. Гусев Е.И. Рассеяний склероз: Руководство для врачей / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. - М.: Миклош, 2004. - 540 с.
42. Гусева М.Е. Результаты комплексного электрофизиологического и иммунологического обследования детей с демиелинизирующей патологией нервной системы / М.Е. Гусева, В.И. Скворцова, А.Н. Бойко // Материалы І сьезда невропатологов и психиатров Литвы. - Каунас, 1990. - С. 173-175.
43. Гусев Е.И. Факторы генетической предрасположенности к рассеянному склерозу (по данным генотипирования больных русской этнической группы) / Е.И. Гусев, М.А. Судомина, А.Н. Бойко // Журнал невропат. и психиатр.- 1997. - Т. 97, №5. - С. 39-45.
44. Демина Т.Д. Особенности клеточного иммунитета и системы опиатных пептидов у больных рассеянным склерозом / Т.Д. Демина, А.Н. Бойко, Б.В. Пинегин// Журн. Невропат. и психиатр. - 1989. - №2. - С. 35-41.
45. Демина Т.Д. Клинико-иммунологические корреляции при длительном динамическом обследовании больных рассеянным склерозом / Т.Д. Демина, А.Н. Бойко, Е.И. Гусев // Иммунология. - 1990. - №6. - С. 53-57.
46. Дерев’янко І.М. Клініка та магнітно-резонанснотомографічні зіставлення при розсіяному склерозі: автореф. дис. на здобуття наук. степеня канд. мед. наук: спец. 14.01.15 „Нервові хвороби” / І.М. Дерев’янко. - К., 1998. - 16 с.
47. Дзюба А.Н. Иммунометаболические нарушения и пути их коррекции (клинико-иммунологические исследования): автореф. дис. на соискание наук. степени д-ра мед. наук: спец. 14.00.13. „Нерв. болезни” / А.Н. Дзюба. - Киев, 1993. - 35 с.
48. Дзюба А.Н. Показатели клеточного иммунитета у больных рассеянным склерозом. / А.Н. Дзюба, В.Н. Фролов, И.С. Гайдаков // Журнал невропат. и психиатр. - 1992. - Т. 92, Вип. 2. - С. 12-14.
49. **Дослідження здатності до руйнування основного білка мієліну та ДНК в імуноглобулінів G плазми крові хворих на розсіяний склероз / Негрич Т.І., Хавунка М.Я, Старикович М.О. [і ін.] // Укр. неврол. журн. - 2006. - №1. - С. 68-75.**
50. **Евтушенко С.К. Взаємовідносини між розсіяним склерозом у дітей та дорослих / С.К. Евтушенко, В.М. Ефіменко, М.В. Ефіменко // Матеріали конференції „Нейроімунологія в невропатології та нейрохіріргії”. – К., 2000. - С. 31-32.**
51. **Евтушенко С.К., Ефіменко В.М., Ефіменко М.В. Імунологічні групи в популяції хворих на розсіяний склероз / С.К. Евтушенко, В.М. Ефіменко, М.В. Ефіменко // Матеріали конференції „Нейроімунологія в невропатології та нейрохіріргії”. – К., 2000. - С. 31-32.**
52. Евтушенко С.К. Рассеянный склероз: 25-летний опыт диагностики и лечения / С.К. Евтушенко // Міжнародний неврол. журн. - 2006. - №3. - С. 29-37.
53. Евтушенко С.К. Современные подходы к лечению рассеянного склероза: достижения, разочарования, надежды ( ІІ сообщение ) / С.К. Евтушенко, И.Н. Деревянко // Міжнародний неврол. журн. - 2006. - №2. - С. 23-33.
54. Евтушенко С.К. Интенсивная терапия обострений рассеянного склероза у детей / С.К. Евтушенко, В.Н. Ефименко, И.Н. Деревяненко // Врачебное дело. - 1997. - №3.-С. 131-134.
55. Євтушенко С.К. Клинико-инструментальные и иммуноло-гические исследования рассеяного склероза у детей / С.К. Євтушенко, В.Н. Ефименко // Журнал невропат. и психиатр. - 2000. - №3. - С. 45-64.
56. Евтушенко С.К. Ранняя диагностика рассеянного склероза у детей / С.К. Евтушенко, В.Н. Ефименко. – Санкт-Петербург: Лики России, 1998. - С. 42-43.
57. Ершова Н.А. Уровни антител к ДНК в крови больных рассеянным склерозом в зависимости от клинических характеристик заболевания / Н.А. Ершова, Н.В. Гармашова, В.Н. Бунева // Журнал невропат. и психиатр. Приложение: Рассеянный склероз. - 2003. - Т. 2, №1. - С. 25-33.
58. Єфіменко В.Н. Діагностика та терапія розсіяного склерозу і енцефаломієліту у дітей: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.15 „Нервові хвороби” / В.Н. Єфіменко. - К., 1998. - 35 с.
59. Ефименко В.Н. Рассеянный склероз у детей / В.Н. Ефименко // Журнал невропат. и психиатр. - 2000.- №3. - С. 61-65.
60. Ефименко В.Н. Динамика регуляторных клеток при прогредиентном течении рассеянного склероза у детей. / В.Н. Ефименко, С.К. Евтушенко, О.С. Евтушенко // 1 сьезд иммунологов России: Тезисы докл. - Новосибирск, 1992. - С. 159.
61. Ефименко В.Н. Клинико-иммунологические параллели при рассеянном склерозе у детей / В.Н. Ефименко, С.К. Евтушенко, Л.В. Климова // Вісник проблем біології і медицини. - 1998. - Вип. 17. - С. 67-70.
62. Ефименко В.Н. НLА - антигены при демиелинизирующих заболеваниях нервной системы у детей / В.Н. Ефименко, С.К. Евтушенко, А.В. Ходаковский // Укр. вісник психоневрол. - 1995. - Т. 3, №7. - С. 177-178.
63. Ефименко В.Н. Диагностические возможности неинвазивных методов исследования при рассеянном склерозе и энцефаломиелите у детей / В.Н. Ефименко// Укр. вісник психоневрол. - 1997. - Т. 5, №3. - С. 59-60.
64. Ефименко В.Н. Связь НLА- антигенов с особенностями иммунного ответа у детей с рассеянным склерозом. / В.Н. Ефименко // Восточная и западная медицина - реальная помощь: Материалы конференции. - Санкт-Петербург: Лики России, 1998.- С. 43-45.
65. Ефименко В.Н. Варианты течения рассеянного склероза у детей / В.Н. Ефименко // Вісн. пробл. біол. і мед. - 1998. - №14. - С. 62-65.
66. Жученко Т.Д. Лечение рассеянного склероза / Т.Д. Жученко, И.А. Завалишин// Неврол. журнал. - 1996. - №1. - С. 37-43.
67. Завалишин И.А. Сравнительный анализ клинико-демографических параметров РС с ранним дебютом в двух популяциях (Москва, Россия и Ванкувер, Канада) / И.А. Завалишин, А.Н. Бойко, О.Ф. Быкова // Нейроиммунология. - 2003. - №1. - С. 38-44.
68. Завалишин И.А. Проградиентное течение рассеянного склероза / И.А. Завалишин, М.Н. Захарова, А.В. Переседова // Журнал невропат. и психиатр. - 2002.- Приложение «Рассеянный склероз». - С. 26-31.
69. Завалишин И.А. Рассеянный склероз: патогенез и лечение / И.А. Завалишин, А.В. Переседова // Международный неврол. журн. - 2005. - №1. - С. 12-19.
70. Завалишин И.А. Современные направления в изучении патогенеза демиелинизирующих заболеваний / И.А. Завалишин, М.Н. Захарова, Л.Ш. Аскарова// Журнал невропат. и психиатр. - 1997. - Т. 97, №5. - С. 64-67.
71. Заргарова Т.А. Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит - модель рассеянного склероза / Заргарова Т.А., Фаворова О.О. // Иммунология. - 1999. - №2.- С. 5-8.
72. Заргарова Т.А. Исследование роли цитокинов при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите и рассеянном склерозе / Т.А. Заргарова, О.О. Фаворова // Иммунология. - 1995. - №3. - С. 9-13.
73. Западнюк Б.В. Значення геоструктурних і кліматичних факторів у розповсюдженні та перебігу розсіяного склерозу в Україні: автореф. дис. здобуття наук. стуненя доктора мед. наук: спец. 14.00.13 „Нерв. болезни” / Б.В. Западнюк. - Київ, 1993. - 40 с.
74. Имунологические методы / Под ред. Г. Фримеля. - М.: Медицина, 1997. - 472с.
75. Камінський В.О. Аналіз фрагментації ДНК індивідуальних клітин методом гель-мікроелектрофорезу: модифікація фарбування солями срібла для одержання постійних препаратів / В.О. Камінський, М.Д. Луцик, Р.С. Стойка // Укр. біохім. журн. - 2005. - Т. 77, №6. - С. 105-108.
76. Канарейкин К.Ф. Современное состояние проблемы рассеянного склероза / К.Ф. Канарейкин, В.Т. Бахур // Журнал невропатол. и психиатр. - 1986. - №2. - С. 198-206.
77. Карнаух В.Н. Клиника и распространение рассеянного склероза у пришлого населения (на модели популяции Амурской области): автореф. дис. на соискание науч.степени канд. мед. наук: спец. 14.00.13 „Нерв. болезни” / В.Н. Карнаух. - Благовещенск, 1987. - 23 с.
78. Клиническая генетика рассеянного склероза / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, М.А. Судомоина // Журнал невропатол. и психиатр. - 2001. - №9. - С. 61-68.
79. Коляда Т.І. Порівняльна характеристика імунного статусу при різних типах перебігу розсіяного склерозу / Т.І. Коляда, Н.П. Волошина, Т.В. Негреба // Укр. вісн. психоневрології. - 2004. - Т. 12, №2. - С. 88-93.
80. Король В.Н. Перспективы использования ДНК-содержащих адсорбентов для экстракорпоральной перфузии больных псориазом / В.Н. Король, В.Г. Коляденко, Е.А. Снежкова // 8 Всероссийский сьезд дерматовенерологов: Тез. науч. работ.-Москва, 2001. - С. 265.
81. Кривобородов Г.Г. Рассеянный склероз / Г.Г. Кривобородов, Г.Я. Шварц, П.Г. Шварц. - М., 2000. - 460 с.
82. Кругляк Г.О. Розсіяний склероз і герпес вірусна інфекція / Г.О. Кругляк // Лікарська справа. - 2004. - №1. - С. 3-8.
83. Левин О.С. Иммунотерапия рассеянного склероза / О.С. Левин // Рос. мед. журнал. - 2001. - №22. - С. 3-7.
84. Лисяный Н.И. Иммунология и иммунотерапия рассеянного склероза / Н.И. Лисяный. - Киев, 2003. - Т. 4. - 252 с. (Сер. "Нейроиммунология").
85. Лисяный Н.И. Иммунная система головного мозга / Н.И. Лисяный. - Киев, 1993. - 216 с.
86. Лисяный Н.И. Нейроимунные связи и их возможная роль в патогенезе вторичных иммунодефицитов / Н.И. Лисяный // Иммунология и аллергия: Сб. науч. ст.- К: Здоров'я, 1989. - Вып. 23. - С. 41-46.
87. Мартин Т.Д. Вопросы применения вводимого внутривенного иммуно-глобулина / Т.Д. Мартин // Терапевт. архив. - 1996. - №10. - С. 83-88.
88. Міщенко Т.С. Стан неврологічної служби в Україні / Т.С. Міщенко // Здоров'я України. - 2006.- №23/1(додатковий). - С. 9.
89. Мяловицька О.А. Принципи комплексної терапії хворих з вираженим ступенем тяжкості розсіяного склерозу / О.А. Мяловицька // Укр. вісник психоневрології. - 2003. - Т. 11, Вип. 2. - С. 30-33.
90. Невинский Г.А. Природные каталитически активные антитела / Г.А. Невинский, Д.В. Семенов, В.Н. Бунева // Биохимия. - 2000. - Т. 65, №11.- С. 1459-1472.
91. Невинский Г.А. Природные каталитически активные антитела (абзимы) в норме и при патологии / Г.А. Невинский, Т.Г. Канышкова, В.Н. Бунева // Биохимия.- 2000. - Т. 65, №11. - С. 1473 - 1487.
92. Негреба Т.В. Клиническая характеристика дебюта при разных типах течения рассеянного склероза / Т.В. Негреба // Укр. вісник психоневрології. - 2003. - Т. 11, №2. - С. 34-36.
93. Негреба Т.В. Клиническая характеристика прогредиентных типов течения рассеянного склероза / Т.В. Негреба // Укр. вісник психоневрології. - 2003. - Т. 11, №1. - С. 16-18.
94. Негреба Т.В. Клиническая характеристика рецидива и ремиссий при рецидивируюшем течении рассеянного склероза / Т.В. Негреба // Укр. вісник психоневрології (Харків). - 2002. - Т. 10, Вип. 1. - С. 66-68.
95. Негрич Т.І. Особенности дебютов при рецидивирующем течении рассеянного склероза в западном и осточном регионах Украины / Т.І. Негрич, Н.П. Волошина, Т.В. Негреба // Укр. вісник психоневрології. - 2007. - Т. 15, вип. 1. - С. 25-29.
96. Негрич Т.І. Помилки в диференційній діагностиці розсіяного склерозу / Т.І. Негрич, О.О. Галузинська, Ж.Н. Ушневич // Практична медицина. - 1998. - №3-4. - С. 141-142.
97. **Негрич Т.І. Дослідження впливу солумедролу на процеси апоптозу при розсіяному склерозі / Т.І. Негрич, Р.С. Стойка // Український медичний часопис. - 2005. - №3 (47). - С. 54-56.**
98. Негрич Т.І. Характеристика деструктивних процесів при розсіяному склерозі: автореф. дис. на здобуття наук.ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.15 „Нервові хвороби” / Т.І. Негрич. - Харків, 2004. - 36с.
99. Немченко А.С. Рассеянный склероз, как социально-экономическая и медицинская проблема современного здравоохранения / А.С. Немченко, А.Л. Панфилова, Ю.Я. Стрельникова // Провизор. - 2005. - №7. - С. 15-19.
100. Нестерова В.А. Клинико-иммунологические особенности «мягкого» течения рассеянного склероза / В.А. Нестерова, А.Н. Бойко, А.В. Сланова // Организация специализированной медицинской помощи больным рассеянным склерозом. - Томск, 2003. - С. 84-85.
101. Нейробиологические механизмы терапевтических эффектов дистантной трансплантации эмбриональных нервных тканей при моделировании рассеянного склероза / П.В. Волошин, Т.М. Воробьева, Н.П. Волошина [и др.] // Укр. вісн. психоневрології. - 2005. - Т. 13, Вип. 1. - С. 5-9.
102. Никифорова І.Т. Імунологічні дослідження в діагностиці розсіяного склерозу / І.Т. Никифорова, А.Г. Ільвес // Невролог. журнал. - 2003. - Т. 8, №5. - С. 9-14.
103. **Нуклеазная и протеиназная активность иммуноглобулинов класса G сыворотки крови больных рассеянным склерозом / М.О. Старикович, Ю.А. Кит, М.Я. Хавунка [и др.] // Нейроиммунология. - 2005. - Т. 3. - №2. - С. 117.**
104. Оганезов В.К. Продукция интерлейкина-1 и интерлейкина-6 при рассеянном склерозе / В.К. Оганезов, А.Н. Бойко, Т.Л. Демина // Иммунология. - 1992. - №4. - С.58-61.
105. Особливості розсіяного склерозу у Харківському і Львівському регіонах за даними регіональних регістрів / Н.П. Волошина, І.Л. Левченко, Т.І. Негрич [та ін.] // Матеріали міжнар. наук-практ.конф., присвяч. 100-річчю каф. неврології.- Львів, 2005. - С. 93-94.
106. Первично-прогредиентная форма рассеянного склероза / А.Ю Макаров, Н.А. Тотолян, А.О. Мучихина [и др.] // Неврологический журнал. - 2003. - Т. 8, №5. - С. 36-42.
107. Поворознюк В.В. Структурно-функціональний стан кісткової системи у хворих на розсіяний склероз / В.В. Поворознюк, Т.І. Негрич // Проблеми остеології.- 2003. - Т. 6, №1. - С. 14.
108. Поликлональные антитела из крови и спинномозговой жидкости, больных рассеянным склерозом эффективно гидролизуют ДНК и РНК / А.Г. Барановский, Т.Г. Канышкова, А.С. Могельнитский [и др.] // Биохимия. - 1998. - Т. 63, №11. - С. 1239-1248.
109. **Попова Л.М. Лечение демиелинизирующих полинейропатий различного генеза малыми дозами иммуноглобулина G / Л.М. Попова, И.А. Авдюнина // Журн. невропат. и психиатр. - 1997. - Т. 97, №5. - С. 27-29.**
110. **Порівняльна характеристика даних регіональних регістрів розсіяного склерозу у східному та західному регіонах України / Н.П. Волошина, І.Л. Левченко, Т.І. Негрич [та ін.]** **// Міжнародний неврологічний журнал. - 2005. - №3. - С. 63-64.**
111. Порядин Г.В. Использование поверхностных маркеров для определения степени активности иммунопатологического процесса при рассеянном склерозе / Г.В. Порядин, А.И. Макаров, А.Н. Бойко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. -1997. - №12. - С. 342-345.
112. Пшук Я.І. Клінічні прояви розсіяного склерозу у дитячому віці / Я.І. Пшук, І.В. Баранова // Український вісник психоневрології. - 1997. - Т. 5, №14. - С. 52-54.
113. Райт А. Иммунология / А. Райт, Д. Бростофф, Д. Мейл - М.: Мир, 2000. - 592 с.
114. Раннее начало рассеянного склероза-особенности патогенеза, клиники и возможность патогенетической терапии / О.И. Маслова, О.В. Быкова, М.Р. Гусева [и др.] // Журн. невропат. и психиатр. приложение „Рассеянний склероз”. - 2002. - С. 46-51.
115. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики / Под ред. И.А. Завалишина, В.И. Головкина. - Москва, 2000. - 639 с.
116. Рассеянный склероз с дебютом в детском возрасте / Н.А. Тотолян, А.А. Скоромец, Т.Н. Трофимова [и др.] // Журн невропат. и психиатр. - 2002. - №7. - С. 3-8.
117. Рассеянный склероз у детей и подростков: история изучения проблемы и современный опыт иммуномодулирующего лечения / О.В. Быкова, О.И. Маслова, М.Р., Гусева, [и др.] // Журнал невропат. и психиатр. - 2004. - №4. - С. 4-10.
118. Роль монокинов в патогенезе рассеянного склероза / Е.И. Гусев, Т.Л. Демина, А.Н. Бойко, [и др.] // Иммунология. - 1995.- №4.- С. 58-63.
119. Связь рассеянного склероза в русской популяции с аллелями гена DRB1 главного комплекса гистосовместимости / М.А. Судомоина, А.Н. Бойко, Т.Л. Демина [и др.] // Молекулярная биология. - 1998. - №32. - С. 291-296.
120. Сенгер М. Гены и геномы / М. Сенгер, П. Берг. - М.: Мир, 1998. - Т.2. - 391 с.
121. Смирнова Н.Ф. Клинико-эпидемиологическое изучение роли внешних воздействий при рассеянном склерозе: автореф. дис. на соискание науч.степени канд. мед. наук: спец. 14.00.13 „Нервные болезни”/ Н.Ф. Смирнова. - М., 1998. - 24 с.
122. Содержание легких цепей иммуноглобулинов в спинномозговой жидкости и важность их определения для дифференциального диагноза рассеянного склероза / Н.А. Тотолян, И.В. Грязева, В.Б. Климович [и др.] // Журнал невропат. и психиатр. - 1994. - №2. - С. 49-53.
123. Соколова Л.И. Дифференцированное лечение больных РС / Л.И. Соколова // Журнал невропат. и психиатр. - 1997. - №3. - С. 93-95.
124. Соколова Л.И. Состояние нейроспецифического иммунитета у больных рассенным склерозом / Л.И. Соколова // Укр. вісник психоневрол. - 1998. - №1. - С. 45-47.
125. Соколова Л.И. Применение иммуностимулирующих и кортикостероидных препаратов в лечение больных рассенным склерозом / Л.И. Соколова // Фармак. вісник. - 1998.- №2. - С. 59-62.
126. Соколова Л.І. Перебіг захворювання і фенотип у хворих на розсіяний склероз в Україні / Л.И. Соколова // Матеріали конференції „Нейроімунологія в невропатології та нейрохірургії”. К., - 2000. - С. 79-80.
127. Соколова Л.І. Сучасні аспекти імуногенезу розсіяного склерозу та терапія бетафероном / Л.І. Соколова, М.І. Лісяний // Нова медицина. - 2002. - Т. 2. - С. 40-44.
128. Соколова Л.І. Клініко-патогенетична характеристика розсіяного склерозу, сучасні підходи до діагностики та лікування: автореф. дис. на здобуття наук.ступеня доктора. мед. наук: спец. 14.01.15 „Нервові хвороби” / Л.І. Соколова - К., 1998.- 32с.
129. Спивак В.Г. Некоторые особенности типичных и атипичных клинических проявлений рассеяного склероза в Харьковской области / В.Г. Спивак // Врачебная практика. - 2003. - №3. - С. 71-76.
130. Столяров И.Д. Рассеянный склероз / И.Д. Столяров, Б.А. Осетрова. - Санкт-Петербург, 2002. - 173 с.
131. Сучков С. В., Габибов А. Г. // Вест. Рос. акад.мед. наук. - 2005. - №10. - С. 44–53.
132. Татарникова М.Ю. Фармако-экономический анализ общей стоимости заболевания и целесообразности применения дорогостоящих препаратов превентивного ряда у больных рассеянным склерозом / М.Ю. Татарникова // Проблемы стандартизации в медицине. - 2004. - №12. - С. 72-78.
133. Труфанов Є.О. Клінічні співвідношення у хворих на розсіяний склероз: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.15 „Нервові хвороби” / Є.О. Труфанов. - К., 2004. - 20 с.
134. Фільченков А.А. Апоптоз і рак: від теорії до практики / А.А. Фільченков, Р.С. Стойка. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. - 524 с.
135. Фрагментація ДНК моноядерних клітин периферійної крові хворих на розсіяний склероз як відображення цитодеструктивних процесів при цьому захворюванні / Т.І. Негрич, П.Г. Скочій, Р.С. Стойка [та ін.]// Експ. та клін. фізіол. і біохім. - 2004. - №.1. - С. 68-71.
136. **Хавунка М.Я. Клініко-патогенетична характеристика розсіяного склерозу у зоні високого ризику захворювання: автореф. дис. на здобуття наук.ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.15 „Нервові хвороби”/ М.Я. Хавунка. - Львів, 2007. - 20 с.**
137. Хондкариан О.А. Рассеянный склероз / О.А. Хондкариан, И.А. Завалишин, О.М. Невская. - Москва: Медицина, 1987. – 155 с.
138. Цитокины в имунопатогенезе рассенного склероза / Т.Л. Демина, Е.И. Гусев, А.Н. Бойко [и др.] // Журнал невропат. и психиатр. - 1997. -№5. - С. 68-73.
139. Цитокиновый статус больных рассенным склерозом / В.К. Оганезов, А.Н. Бойко, А.Е. Иванова [и др.] // Клиническая нейроиммунология на пороге 21 века. – Санкт-Петербург, 1992. - С. 56-60.
140. Цитотоксическая активность иммуноглобулинов плазмы крови клинически здоровых людей и больных рассеянным склерозом / М.О. Старикович, Ю.Я. Кит, М.Я. Хавунка [и др.] // Цитотокины и воспаление. - 2006. - Т. 5, №4. - С. 26-30.
141. Цукер М.Б. О детских формах рассеянного склероза / М.Б. Цукер // Журнал невропат. и психиатр. - 1972. - Т. 72, №10. - С. 1464-1466.
142. Чекнев С.Б. Нарушение эндогенной ретрансляции биологического сигнала в механизмах развития рассеянного склероза / С.Б. Чекнев // Рассеянный склероз / Под ред. И. А. Завлишина, В.И. Головкина. – М., 2000. - С. 115-147.
143. Чекнев С.Б. Патогенез рассеянного склероза: имуностимуляция или иммунодефицит / С.Б. Чекнев // Иммунология. - 1992. - №2. - С. 9-17.
144. Шевченко П.П. Распространение и клиническая характеристика рассеянного склероза в Ставропольском крае / П.П. Шевченко // VII Всероссийский съезд неврологов: тезы докл., 10-12 октября 1995 г. - Нижний Новгород, 1995 - С. 152.
145. Шмидт Т.Е. Воспаление и нейродегенерация при рассеянном склерозе / Т.Е. Шмидт // Неврол. журнал. - 2006. - №3. - С. 46-52.
146. Шмидт Т.Е. Основные методы патогенетической терапии рассеянного склероза / Т.Е. Шмидт // Междунар. Неврол. журн. – 2006. - №3. - С.55-58.
147. Шмидт Т.Е. Ведение больных с рассеянным склерозом / Т.Е. Шмидт, Т.Д. Жученко // Рос. мед. журнал. - 2004. - №3. - С. 46-49.
148. Шмидт Т.Е. Организация епидемиологических исследований и клинические критерии диагностики рассеянного склероза / Т.Е. Шмидт, О.А. Хондкариан, И.А. Завалишин // Журнал невропат. и психиатр. - 1980. - №2. - С. 161-165.
149. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. - М.:Медицина, 2003. – 155с.
150. Шульга А.И. Неврологическая, висцеральная симптоматика и лечение рассеянного склероза: автореф. дис. на соискание уч. степени доктора. мед. наук: спец. 14.01.15 „Нервние болезни” / А.И. Шульга - Киев, 1973. – 38 с.
151. Яворская В.А. Иммунопатологические различия при реметирующих и прогрессирующих типах рассеянного склероза / В.А. Яворская, О.Л. Пелехова // Укр. віс. психоневрології. - 2003. - Т. 11, Вип. 4. - С. 36-38.
152. Ярош А.А. Этиология, патогенез, клиника и лечение рассеянного склероза: автореф. дис. на соискание уч. степени доктора. мед. наук: спец. 14.00.13 „Нервние болезни” / А.А. Ярош. - К., 1992. - 43 с.
153. A multigenerational family with multiple sclerosis / D.A. Dyment, M.Z. Cader, C.J. Willer [et al.] // Brain. - 2002. - V. 125, №7. - Р. 1474-1482.
154. Abb L. Statistische Untersuchungen zum Problem der multiplen sklerose / L. Abb, G. Schaltenbrand // Dtsch Z. Nervenheilk. - 1956. - №174. - Р. 199-218 .
155. Abbas А.К. Functional diversity of helper T lymphocytes / А.К. Abbas, K.M. Murphy, A. Sher // Natur. - 1996. - №383. - Р. 787-793.
156. Aberg J.A. Prostaglandin production in chronic progresive multiple sclerosis / J.A. Aberg, L.M. Demers, P.J. Romano // J. Clin. Lab. Anal. - 1990. - №4. - Р. 246-250.
157. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients/ S. Schwarz, A. Mohr, M. Knauth [et al.] // Neurology. - 2001. - №56. - Р.1313–1318.
158. Aicardi J. Diseases of Nervous System in Childhood. London / J. Aicardi // Mac Keith Press. - 1992. - Р. 703-708.
159. Ajdacic-Gross V. Short and longterm fluctuation of generational MS risk / V. Ajdacic-Gross, M. Schmid, A. Tschopp // Schweizer Arch. Neurol. Psychiat. - 1994. - V. 145, №3. -Р.33-34.
160. Alekseev L. New variant of SSP technigue for clinical application / L. Alekseev, M. Boldireva, D. Trophimov // Eur. J. Immunogenet. - 1995. - №22. - Р. 99.
161. Allen M. Association of susceptibility to multiple sclerosis in Sweden with HLA class II DRB1 and DQB1 alleles / M. Allen, M. Sandberg-Wollheim, K. Sjogren // Hum. Immunol. - 1994. - №39. - Р. 41-48.
162. Amidase and peptidase activities of poly­clonal immunoglobulin G present in the sera of patients with rheumatoid arthritis / K. Matsuura, S. Ikoma, M. Sugiyama [et al.] // Appl. Biochem. Biotechnol. - 2000. - V. 83. - P. 107-113.
163. Andler W. Multiple Sclerose im ersten Lebenjahrzehn / W. Andler, K. Roosen // Klin. Padiat. - 1980. - №192. - Р. 365-369.
164. Andrievskaya O.A. Catalytic heterogeneity of polyclonal RNA-hydrolyzing IgM from sera of patients with lupus erythematosus / O.A. Andrievskaya, V.N. Buneva, V.A. Naumov // Med. Sci. Moul. - 2000. - V. 6. - P. 460-470.
165. Andrievskaya O.A. Catalytic diversity of polyclonal RNA-hydrolyzing IgG antibodies from the sera of patients with lupus erythematosus / O.A. Andrievskaya, V.N. Buneva, A.G. Baranovskii // Immunol. Lett. - 2002. - T. 81. - P. 191-198.
166. Archelos J.J. The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis / J.J. Archelos, M.K. Storch, H.P. Hartung // Ann. Neurol. - 2000. - V. 47. - P. 694-706.
167. Association and linkage of juvenile MS with HLA-DR2 (15) in Russians / A.N. Boiko, E.I. Gusev, M.A. Sudomoina [et al.] // Neurology. - 2002. - №58. -P.658-660.
168. Ayed K. Anti-DNA antibodies: structure and pathogenetyc role / K. Ayed // Arch. Inst. Pasteur Tunis. - 2000. - V. 77, №1-4. - P. 3-9.
169. Bagdasarian A. IVIG adverse reaction: potential role of cytokines and vasoactive substances / A. Bagdasarian, S. Tonetta, W. Harel // Vox sang. - 1998. - V. 74, №2. - P. 74-82.
170. Bakhiet M. Depletion of CD8+T cells suppresses growth of Trypanosoma brucei brucei and interferon-gamma) production in infected rats / M. Bakhiet, T. Olsson, K. Kristensson // Clin. Exp. Immunol. - 1990. - №81. - Р. 195-199.
171. Balassy C. Long-term MRI observations of childhood-onset relapsing-remitting multiple sclerosis / C. Balassy, G. Bernert, C. Wober-Bingol // Neuropediatrics. - 2001. -V. 32, №1. - P. 28-37.
172. Ballow M. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin theraphy and potential use in autoimmune connective tissue disease / M. Ballow // Cancer. - 1991. - V. 68, №6. - Р. 1430-1436.
173. Banwell B. Neuropsychological features of pediatric multiple sclerosis / B. Banwell, P.E. Anderson // Neurology. - 2002. - №58. - Р. 173-178.
174. Baranovsky A.G. Catalytic heterogeneity of polyclonal DNA-hydrolyzing antibodies from the sera of patients with multiple sclerosis / A.G. Baranovsky, N.A. Ershova, V.N. Buneva // Immunol. Lett. - 2001. - V. 76, №3. - P. 163 - 167.
175. Baranovsky A.G. DNA - and RNA -hydrolyzing antibodies from the blood of patients with various forms of viral hepatitis / A.G. Baranovsky, V.G. Matushin, A.V. Vlassov // Biochemistry (Moscow). - 1997. - V. 62. - P. 1358-1366.
176. Barcellos L.F. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course / L.F. Barcellos, J.R. Oksenberg, A.B. Begovich // Am. J. Hum. Genet. - 2003. - №72. - Р. 710-716.
177. Barkhof F. Quantitative MRI changes in gadolinium DTPA enhancement after high-dose intravenous methylprednisolone in MS / F. Barkhof, O.R. Hommes, P. Scheltens // Neurology. - 1991. - №41. - Р. 1219-1222.
178. Barkhof F. Limited duration of the effect of methylprednisolone on changes on MRI in MS / F. Barkhof, M.W. Was // Neuroradiology. - 1994. - №36. - Р. 382-387.
179. Bar-Or A. Molecular pathogenesis of multiple sclerosis / A. Bar-Or, E.M. Oliveira, D.E. Anderson // J. Neuroimmunology. - 1999. - №100. - Р. 252-259.
180. Barucha C. Eczema after intravenous infusion of immunoglobulin / C. Barucha, J.C. Mc Millian // BMJ. - 1997. - V. 295, №66. - P. 1141.
181. Bauer H.J. Multiple sclerosis, its impact from chilhood to old age / H.J. Bauer, F.A. Hanefeld. - London: Saunders, 1993. - 3-18 p.
182. Baumgarten J.D. Les immunoglobulines ont-elles un interet et un avenir dans le traitement des infections bacteriennes graves? / J.D. Baumgarten // Presse Med. - 1990. - V. 19, №5.- P. 196-198.
183. Beck R.W. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group [see comments] / R.W. Beck, P.A. Cleary, J.D. Trobe // N. Engl. J. Med. - 1993. - №329. - Р. 1764-1769.
184. Beck J. The Optic Neuritis Study Group / J. Beck, P. Rondot, L. Catinot // Ibid. - 1988. - №78 - Р. 318-323.
185. Belman A.L. Preliminary Report from the Pediatric Multiple sclerosis Study Group / A.L. Belman, L. Krupp, C. Cianciulli // Ann Neurology. - 2002. - 52 p.
186. Benvenuto R. Tumor necrosis factoF-alpha synthesis by cerebrospinal-fluid-derived T cell clones from patients with multiple sclerosis / R. Benvenuto, M. Paroli, C. Buttinelli // Clin. Exp. Immunol. - 1991. - №84. - Р. 97-102.
187. Berkman S.A. Clinical uses of intravenous immunoglobulin / S.A. Berkman, M.L. Lee, R.P. Gale // Ann. Intern. Med. - 1990. - V. 112, №4. - Р. 278-292.
188. Bever C.T. A comparison of interferon responses to poly ICLC inmales and females / C.T. Bever, D.E. Mc Farlin, H.B. Levy // J. Interferon Res. - 1992. - №85. - Р. 90.
189. Beutler B. Tumor necrosis factors. The moleculae and their emerging role in medicine / Beutler B. - New York: Raven Press, 1992. - Р. 5-25.
190. Bjartmar C. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease / C. Bjartmar, J.R. Wujek, B.D. Trapp // Neurol. Science. - 2003. - №206. - Р. 165-171.
191. Boutin B. Multiple sclerosis in children: report of clinical and paraclinical features of 19 cases / B. Boutin, E. Esguivel, M. Mayer // Neuropediatrics. - 1988. - №19. - P.118-123.
192. Boiko A.N. Multiple sclerosis: molecular and cellular mechanisms / A.N. Boiko, O.O. Favorova // Mol. Biol. - 1995. - №29. - Р. 727-749.
193. Boyd J. Paediatric MS / J. Boyd // Connections: A Practical Guide for MS Nurses. -Toronto: the Medicine Group Ltd., - 2000. – P. 1-16.
194. Boyd J.R. Multiple sclerosis in childhood: understanding and caring for children with an “adult” disease / J.R. Boyd, L.J. Mac Millan // Axone. - 2000. - V. 22, №2. - P. 15-21.
195. Brenda L. Pediatric Multiple Sclerosis / L. Brenda, M.D. Banwell //Current Neurology and Neuroscience Reports. - 2004. - № 4. - Р. 245-252.
196. Buneva V.N. Interaction of catalytically active antibodies with oligoribonucleotides/ V.N. Buneva, O.A. Andrievskaia, I.V. Romannikova // Molec. Biol. (Moscow). - 1994. - V. 28. - P. 738 -743.
197. Buneva V.N. Catalytic DNA - and RNA -hydrolyzing antibodies from milk of healthy human mothers / V.N. Buneva, T.G. Kanyshkova, A.V. Vlassov // Appl. Biochem. Biotechnol. - 1998. - V. 75. - P. 63-76.
198. Burnham J.A. The effect of high-dose steroids on MRI gadolinium enhancement in acute demyelinating lesions / J.A. Burnham, R.R. Wright, R.S. Murray // Neurology. - 1991.- №41. - Р. 1349-1354.
199. Bye A. Multiple sclerosis in childhood: a new look / A. Bye, B. Rendal, I. Wilson // Develop. Med. Child. Neurol. - 1985. - №27. - Р. 215-222.
200. Calder V. MS: a localized immune disease of the central nervous system / V. Calder, S. Owen, C. Watson // Immunol. Todey. - 1989. - №10. - Р. 99-103.
201. Canella B. The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions / B. Canella, C.S. Raine // Ann. Neurol. - 1995. - №37. - Р. 424-435.
202. Carrieri P. Profile of cerebrospinal fluid and serum cytokines in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, a correlation with clinical activity / P. Carrieri, V. Proviterra, T. Dc Rosa // Immunonopharmacol. lmmunotoxicol. - 1998. - V. 20, №3. - P. 373-382.
203. Catalytic autoantibodies in clinical autoimmunity and modern medicine / A.G. Gabibov, N.A. Ponomarenko, E.B. Tretyak [et al.] // Autoimmunity reviews. - 2006. - №5. - P. 324-330.
204. Chen Y. Regulatory T cell clones induced by oral tolerance: suppression of autoimmune encephalomyelitis / Y. Chen, V.K. Kuchroo, J. Inobe // Science. - 1994. - №265. - Р. 1237-1240.
205. Childhood multiple sclerosis: clinical fetures and demonstration of changes in T-cell subsets with disease activity / S.L. Hauser, M.I. Bresnan, E.L. Reinherz, H.L Weiner // Ann. Neurol. - 1982. - №11. - Р. 463-468.
206. Childhood multiple sclerosis: a report of 12 cases / W. Sheremata, S.B. Brown, R.R. Curless, H.G. Dunn // Ann. Neurol. - 1981. - №1. - P. 304.
207. Cjle G.F. A long perspective on childhood Multiple Sclerosis / G.F. Cjle, C.A. Stuart // Develop. Med. Child. Neurol. - 1995. - №37. - Р. 661-666.
208. Clinical, demographic and cognitive features of childhood onset multiple sclerosis / L.B. Krupp, A.L. Belman, C. Cianciulli [et al.]// Multiple sclerosis. - 2002.- №8. - Р. 186.
209. Cole G.F. Very Early onset Multiple Sclerosis / G.F. Cole, L.A. Auchterlonie, P.V. Best // Develop. Med. Child. Neurol. - 1995. - №37. - P. 667-672.
210. Cole G.F. A long perspective on childhood multiple sclerosis / G.F. Cole, C.A. Stuart // Dev. Med. Clin. Neurol. - 1995. - №37. - P. 661-666.
211. Collart N.A. Gamma-interferon enhances macrophage transcription of the tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-l, and urokinase genes, which are controlled by short-lived repressors / N.A. Collart, D. Belin, J.D. Vassalli // J. Exp. Med. - 1986. - №164. - Р. 2113-2118.
212. Compson A. Treatment and manegement of multiple sclerosis / A. Compson // In. Mc. Alpinis Multiple sclerosis. - 1998. - V. 5. - P. 437-498.
213. Compston A. The epidemioligy of multiple sclerosis: principles achievements and recommendations / A. Compson // Ann. Neurol. - 1994. - V. 36, Suppl.2. - P. 211-217.
214. Conlon P. The immunobiology of multiple sclerosis: an autoimmune disease of the central nervous system / P. Conlon, J.R. Oksenberg, J. Zhang // Neurobiology. - 1999. - №6. - Р. 149-166.
215. Conventional MRI and magnetization tranfer imagin of tumor-like multiple sclerosis in a child. / Z. Metafrayzi, M.I. Argyropoulou, M. Tzoufi [et al.] // Neuroradiology. - 2002. - V. 44, №1. - P. 97-99.
216. Cosnett I.E. The incubation period of multiple sclerosis / I.E. Cosnett // Med. Hypoth. - 1980. - №6. - Р. 73-76.
217. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms / I.L. Silmone, D. Carrara, C. Tortorella [et al.] // Neurology. - 2002. - V. 59, №12.-P. 1922-1928.
218. Cox G.W. IL-4 inhibits the costimulatory activity of IL-2 or picolinic acid but not of lipopolysaccharide on IFN-y-treated macrophages / G.W. Cox, U. Chattopadhyay, J.J. Oppenheim // J. Immunol. - 1991. - №147. - Р. 3809-3814.
219. Crockard A.D. Transient immunomodulation by intravenous methylprednisolone treatment of multiple sclerosis / A.D. Crockard, M.T. Treacy, A.G. Droogan // Mult. Scler. - 1995. - №1. - Р. 20-24.
220. Cross A.M. The incubation period of multiple sclerosis / A.M. Cross // Semin. Neurosci. - 1992. - №4. - Р. 213-219.
221. Cytokine production by peripheral blood monocytes in MS patients / K. Immanura, A. Suzumura, F. Hauasshi, T. Marunouchi // Acta Neurol. Scand. - 1993. - V. 87. - P. 281-285.
222. **Cytotoxic activity of immunoglobulins isolated from blood serum of multiple sclerosis patients / М.О. Старикович, М.Я. Хавунка, Т.І. Негрич, Ю.Я. [et al.] // Укр. біохім. журнал. - 2005. - Т. 77, №2. - С. 238-239.**
223. Dagerlind A. Sensitive mRNA detection using unfixed tissues: combined radioactive and non radioactive in situ hibridization histochemistry / A. Dagerlind, K. Friberg, A.J. Bean // Histochemistry. - 1992. - №98. - Р. 39-49.
224. Dalakas M. Intravenosus immune globulin the zapy for neurologic diseases / M. Dalakas // Ann. Interm.Med. - 1997. - V. 126. - P. 721-730.
225. Dale R.C. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children / R.C. Dale, C. de Sousa, W.K. Chong// Brain. - 2000. - №123. - Р. 2407-2422.
226. Deibler G.E. A reinvestigation of the amino acid sequences of bovine, rabbit, monkey, and human myelin basic proteins / G.E. Deibler, H.C. Krutzsch, R.E. Martenson// J. Biol. Chem. - 1985. - V. 260, №1. - Р. 472 - 474.
227. Diagnostic multiple sclerosis in childhood / H.B.van Lieshout, B.G. van Engelen, E.A. Sanders, W.O. Renier // Acta Neurol. Scand. - 1993. - №88. - P. 339-343.
228. Di Mario F.I. Multiple sclerosis presenting at 4 years of age: clinical and MRI correlations / F.I. Di Mario, P.H. Berman // Clin. Pediatr. - 1988. - V. 1, №27. - Р. 32-37.
229. DNA-abzymes in autoimmune pathology in clinics and experiment / T.E. Naumova, O.M. Durova, A.G. Gabibov, Z.S. [et al.] // Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya. - 2003. - №1. - P. 11-14.
230. Dore-Duffy P. Multiple sclerosis of childhood / P. Dore-Duffy, O.J. Donaldson, T. Koff // Neurologу. - 1986. - №36. - Р. 1587-1590.
231. Duguette P. Multiple sclerosis of childhood: clinical profile in 125 patients / P. Duguette, T.I. Murray, I. Pleines // J. Pediat. - 1987. - №111. - Р. 359-363.
232. Duhem C. Side-effects of intravenous immune globulins / C. Duhem, M.A. Dicato, F. Ries // Cli. Exp. Immunol. - 1994. - V. 97, №1. - P. 79-83.
233. Duran I. Similar pro- and anti-inflammatory cytokine production in the different clinical forms of multiple sclerosis / I. Duran, E.M. Martinez-Caceres, L. Brieva // Mult. Scler. - 2001. - №7. - Р. 151-156.
234. Durelli L. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of MS: clinical-immunologic correlation / L. Durelli, D. Cocito, A. Riccio // Neurology. - 1986. - №36. - Р. 238-243.
235. Dwyer J.M. Manipulating the immune globulin therapy for neurologic diseases / J.M. Dwyer // N. Engl. J. Med. - 1992. - V. 326, №2. - P. 107-116.
236. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study / A. Boiko, G. Vorobeychik, D. Paty [et al.] // Neurology. - 2002. - V. 8, №7. - P. 1006-1010.
237. Early onset MS under the age of 16: clinical and paraclinical features / E. Sindern, J. Haas, E. Stark, U. Wurster // Acta Neurol. Scand. - 1992. - №86. - P.280-284.
238. Elian M. Multiple sclerosis among the United Kingdom born children o immigrants from the West Indies / M. Elian, G. Dean // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. - 1987.- №50.- Р. 327-332.
239. Elliote B. Interferon beta la treatment modulates THI expression in gamma delta+T cells from relapsing-remittig multiple sclerosis patients / B. Elliote // J.CIin.lmmunol. -2001. - V. 21. - P. 200-209.
240. Ebers G.C. A Full genome search in multiple sclerosis / G.C. Ebers, K. Kukay, D.E. Bulman // Nat. Genet. - 1996. - №13. - Р. 472-480.
241. Emlen W. Antibodies to DNA / W. Emlen, D.S. Pisetsky, R.P. Taylor // Arthritis and Rheumatism. - 1986. -V. 29, №12. - P. 1417-1426.
242. Eng L. Inframmation in EAE: role of chemokine/cytokine expression by resident and infiltrating cells / L. Eng, R. Ghirikar, Y. Lee // Neurochem.Res.- 1996. - V. 21, №4. - P. 511-525.
243. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients / R.K. Woodruff, A.P. Grigg, F.C. Firkin, I.L. Smith // Lancet. - 1986. - V.11, № 850. - P. 217-218.
244. Fazekas F. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting MS / F. Fazekas, F. Deisenhammer, S. Strasser-Fuchs // Lancet. - 1997. - V. 349. - P. 589-593.
245. Fazekas F. Intravenousus immunoglobulin trials in MS / F. Fazekas F., S. Strasser-Fuchs, P. Srensen // Int. MSJ. - 1999. - V. 5, №1. - P. 14-21.
246. Fierz W. Astrocytes as antigen presenting cells. Induction of la antigen expression in astrocytes by T cells via immune interferon and its effect on antigen presentation / W. Fierz, B. Endler, K. Reske // J. Immunol. – 1985. - №134. – Р. 3785-3793.
247. Frame W.D. Thrombotic events after intavenous immunoglobulin / W.D. Frame, R.J. Crawford // Lancet. – 1986. – V. 11, №8504. – P.468.
248. Gabibov A.G. Disease association and cytotoxic effects of DNA-hydrolyzing autoantibodies / A.G. Gabibov, A.V. Kozyr, A.V. Kolesnikov // Chem. Immunol. – 2000. – V. 70. – P. 130-156.
249. Gadoth N. Multiple sclerosis in children / N. Gadoth // Brain and development. - 2003. -№25. - Р. 229-232.
250. Gallo P. Immune activation in multiple sclerosis: study of IL-2, sIL2 and gamma-IFN levels in serum and cerebrospinal / P. Gallo, W.G. Piccinno, S. Pagni // J. Neurol. Sci.– 1989. - №92. – Р. 9-15.
251. Gallo P. A longitudinal study on IL-2, sIL2, IL-4 and gamma-IFN in multiple sclerosis CSF and serum / P. Gallo, M.G. Piccinno, B. Tavolato // J. Neurol. Sci. - 1991.- №101. – Р. 227-232.
252. Gender distributions in parents and children concordaut for multiple sclerosis / M.P. Roth, I. Clayton, E. Patois, A. Alperovitch // Neuroepidemiology. - 1994. -V. 13, №5. - Р. 211-215.
253. Genetics of multiple sclerosis / D.A. Dyment, A.D. Sadovnick, G.C. Ebers, A.D. Sadnovich // Hum Mol Genet. – 1997. - №6. – P. 1693–1698.
254. Ghezzi А. Multiple sclerosis in chilhood: clinical features of 149 cases / A. Ghezzi, V. Deplano, J. Faroni // Multiple sclerosis. - 1997. - №3. - Р. 43-46.
255. Giroud M. Hemiballismus revealing multiple sclerosis in an infant / M. Giroud, D. Semama, L. Pradeaux // Childs Nerv. Syst. – 1990. – V. 6, №4. – P. 236-238.
256. Glasier C.M. Clinical, neurologistic, and MRI findings in children with spinal and brainstem multiple sclerosis / C.M. Glasier, M.B. Robbins, P.C. Davis // Am. J. Neuroradiol. – 1995. – V. 16, №1. – P. 87-95.
257. Golden G.S. The role o nuclear magnetic resonance imaging in the diagnosis of MS in childhood / G.S. Golden, R.C. Woody // Neurology. – 1987. – V. 37, №4. – P. 689-693.
258. Gololobov G.V. Natural targets for DNA-hydrolyzing antibodies / G.V. Gololobov, S.V. Mikhalap, A.V. Starov // Appl. Biochem. Biotechnol. – 1994. – V. 47. - P. 305-314.
259. Gorelik L. Transforming growth factor-beta in T-cell biology / L. Gorelik, R.A. Flavell // Nat. Rev. Immunol. – 2002. - №2. – P. 46-53.
260. Granieri E. Multiple sclerosis: does epidemiology contribute in providing etiological class / E. Granieri, I. Gassetta, M.R. Tola // J. Neurol. Sci. – 1993. – V. 115, №1. – P. 616-623.
261. Gronning M. Infection in chilhood and adolescence in multiple sclerosis. A case controlled study / M. Gronning, T. Riise, S. Kvale // Neuroepidemiology. – 1993. – V. 12, №2. – P. 61-69.
262. Groux H. CD4+ T-cell subset inhibits antigen-speccific T-cell responses and prevents colitis / H. Groux, A. O'Garra, M. Bigler // Nature. – 1997. - №389. – P. 737—742.
263. Guihoto L.M. Pediatric multiple sclerosis: report 14 cases / L.M. Guihoto, C.A. Osorio, L.R. Machado // Brain Devel. - 1995. - №17. - Р. 9-12.
264. Gusev E.I. Prolonged dynamical clinico-immunological observation of 85 patients with definite multiple sclerosis / E.I. Gusev, T.L. Demina, A.N. Boiko // J.Neurol. – 1994.- №241. – P. 500—510.
265. Guseva M.E. Multiple sclerosis epidemiology and clinical course in children in Russia / M.E. Guseva // W.Firnhaber, K. Lauer. Multiple sclerosis in Europe: an epidemiological update. Leuchtturm-Verlag // LTV Press. - 1994. - P. 231-235.
266. Hachimi-Idrissi S. Type III allergic reaction after infusion of immunoglobulins / S. Hachimi-Idrissi, J. de Schepper, M. de Waele // Lancet. – 1990. – V. 336, №876. – P.55.
267. Hahn S. Intravenous gammaglobulin therapy in latent acute disseminated encephalomyelitis [abstract] / S. Hahn, D.J. Siegler, D. Enzmann // Am. Acad. Neurol. - 1996. - №89. - Р. 1173–1174.
268. Hahn B.H. Antibodies to DNA / B.H. Hahn // N. Eng. J. Med. - 1998. - V. 338, №19. - P. 1359-1368.
269. Hanefeld F. Multiple sclerosis in chilhood / F. Hanefeld // Curr. Opin. Neurol. Neurosurg. -1992. - №5. - P. 359-363.
270. Hanefeld F.A. Characteristics of childhood multiple sclerosis / F.A. Hanefeld // Int. MSJ. -1997. - №1. - P. 91-98.
271. Hart P.H. Characteristics of childhood multiple sclerosis / P.H. Hart, G.F. Vitti, D.R. Burgess. // Proc.Natl.Acad.Sci USA. - 1989. - №86. – P. 3803-3807.
272. Haslam R.H. Multiple sclerosis: experience at the Hospital for Sick Children / R.H. Haslam // Int. Pediatr. – 1987. - №2. – P. 163-167.
273. Hauser S.L. Multiple sclerosis / S.L. Hauser, Т.Н. Doolittle, R. Lincoln // Neurology. – 1990. - №40. – P. 1735-1739.
274. Hauser S.L. Extended major histocompatibility complex haplotypes in patients with multiple sclerosis / S.L. Hauser, E. Fleischnick, H.L. Weiner // Neurology.- 1989. - №39. -P. 275–277.
275. Hemmer B. New con­cepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis / B. Hemmer, J.J. Archelos, H.P. Hartung // Wat. Rev. Neurosci. – 2002. – V. 3. – P. 291-301.
276. High levels of catalytic antibodies correlate with favorable Outcome in sepsis / S. Lacroix-Desmazes, J. Bayry, S.V. Kaveri [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. - №102. – P. 231-235.
277. Hilvert D. Multiple sclerosis / D. Hilvert // Annu. Rev. Biochem. – 2000. – №69. – P. 751–793.
278. Hofman F.M. Multiple sclerosis / F.M. Hofman, D.R. Hinton, K. Jonson // J. Exp. Med. – 1989. - №170. – P. 607-612.
279. Holmoy T. T-cells from multiple sclerosis patients recognize immunoglobulin G from cerebrospinal fluid / T. Holmoy, B. Vandvik, F. Vartdal // Mult. Scler. – 2003. - V. 9, №3. - Р. 228-234.
280. Huang Y. Altered phenotype and function T of blood dendritic cells in multiple sclerosis are modulated by IFN-beta and IL-10 / Y. Huang, N. Stoyanova, Y. Jin // Clin.exp.lmmunol. – 2001. - V. 124, №2. - P. 306-314.
281. Huang Y. Multiple sclerosis is associated with higt levels of circulating dendriting cells secreting pro-inflamatory cytokines / Y. Huang, B. Xiao, M. Kouwenhoven // J. Neuroimmunol. – 1999. - V. 99, №1. - P. 82-90.
282. Hurez V. Normal polyspecific immunoglobulin G (IV Ig) in the treatment of autoimmune diseases / V. Hurez, S.V. Kaveri, M.D. Kozatchkine // J. Autoimmun. - 1993.- V. 6, №6. - P. 675-681.
283. Ignatowiczowa L. The examinition of mental status of children with multiple sclerosis / L. Ignatowiczowa, R. Ignatowicz, R. Michalowicz // Psychiat. Pol. – 1992. – V. 26, №6. – P. 491-493.
284. Infantile Multiple sclerosis with extensive white matter lesions / Y. Maeda, I. Kitamono, T. Kurokawa [et al.] // Pediatr. Neurol. - 1989. - №5. - P. 317-319.
285. Intravenosus immunoglobulin treatmen in multiple sclerosis / A. Archiron, U. Gabbay, R. Gilad [et al.] // Neurology. – 1998. – V. 50. – P. 398-402.
286. Jenncks W.P. Catalysis in chemistry and enzymology / W.P. Jenncks. – New York;London: McGraw-Hill, 1969. – 288 р.
287. Juvenile multiple sclerosis: clinical features and prognostic characteristics / O. Pinhas-Hamiel, Y. Barak, I. Sierher, A. Achiron // J Pediat. - 1998. - №132. - P. 735-737.
288. Kalaga R. Unexpected presence of polyreactive catalytic antibodies in IgG from unimmunized donors and decreased levels in rheumatoid arthritis / R. Kalaga, L. Li, J.R. O'Dell // J. Immunol. – 1995. – V. 155. – P. 2695-2702.
289. Kanyshkova T.G. DNA-hydrolyzing activi­ty of the light chain of IgG antibodies from milk of healthy human mothers / T.G. Kanyshkova, D.V.Semenov, D.Y. Khlimankov // FEBS Lett. – 1997. - V. 416. – P. 23-26.
290. Killestein J. Active MRI lesion appearance in MS patients is preceded by fluctuation in circulating T-helper-1 and 2 cells / J. Killestein, M. Rep, F. Bakkhof // J. Neuroimmunol. - 2001. – V. 118, №2. - P. 286-294.
291. Kit Y.Y. Phosphorylation of different human milk proteins by immunoglobulin / Y.Y. Kit, D.V. Semenov, G.A. Nevinsky // A. Bioch. Mol. Biol. Internal. – 1996. – V. 39.– P. 521-527
292. Koffler D. Immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus / D. Koffler // An. Rev. Med. - 1974. - V. 25. - P. 149-164.
293. Kontinen Y.T. Multiple sclerosis / Y.T. Kontinen, E. Kinnunen, P. Kemppinen // J. Neu­roimmunol. – 1990. - №27. – P. 1-8.
294. Kozyr A.V. Novel functional activities of anti-DNA autoantibodies from sera of patients with lymphoproliferative and autoimmune diseases / A.V. Kozyr, A. Kolesnikov, E.S. Aleksandrova // Appl. Biochem. Biotechnol. - 1988. - V. 75. - P. 45 – 61.
295. Kurtzke J.F. MS epidemiology world wide. One view of current status / J.F. Kurtzke// Acta. Neurol. Scand. – 1995. - V. 91, Suppl. – P. 23-33.
296. Kurtzke J.F. Rating nurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) / J.F. Kurtzke // Neurology. – 1983. – V. 33. – P. 1444-1452.
297. Kurtzke J.F. Epidemiology evidence for multiple sclerosis as an infection / J.F. Kurtzke // Clin. Microbiol. – 1993. – V. 6, №4. – P. 382-427.
298. Lacroix-Desmazes S. Catalytic activity of antibodies against factor VIII in patients with hemophilia / S. Lacroix-Desmazes, A. Moreau, A. Sooryanarayana // Nat. Med. - 1999. – V. 5. – P. 1044-1047.
299. Latry V.J. Biological functions of catalytic fntibodies / V.J. Latry, N. Bayry, M.D. Thorenoor // Transfus. Med. Hemother. – 2003. - V. 30. - P. 264 – 267.
300. Lebrun C. Intravenous immunoglobulins for relapsing-remitting multiple sclerosis after failure of treatment with other immuno-modulators / C. Lebrun, G. Ghetau, V. Bourg // Rev Neurol. (Paris). - 2003. - V. 159, №6-7. - Р. 648-651.
301. Lefranc D. Distortion of the self-reactive IgG antibody repertoire in multiple sclerosis as a new diagnostic tool / D. Lefranc, L. Almeras, S. Dubucquoi // J. Immunol. - 2004. - V. 172, №1. - Р. 669 - 678.
302. Lefrere J.J. Testing for HCV-RNA in commerical intravenous immunoglobulins / J.J. Lefrere, M. Mariotti, C. Trepo // Lancet. – 1993. – V. 341, №8848. – P. 834-835.
303. Lernmark A. Autoimmune diseases: are markers ready for prediction / A. Lernmark // J. Clin. Invest. - 2001. - V. 108, №8. - Р. 1091-1096.
304. Li L. Catalytic activity of anti-thyroglobulin antibodies / L. Li, S. Paul, S. Tyutyulkova // J. Immunol. - 1995. - №154. – P. 3328-3332.
305. Lieshout van H.B. Diagnostic multiple sclerosis in childhood / van H.B. Lieshout, van B.G. Engelen, E.A. Sanders // Acta Neurol. Scad. – 1993. – V. 88, №5. – P. 339-343.
306. Linington C. T-cels specific for the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) mediate an unusual autoimmune inflammatory responce in the central nervous system / C. Linington, T. Berger, L. Perry // Eur. J. Immunol. – 1993. – V. 23. – P. 1364-1372.
307. Link H. Virus-reactive and autoreactive T cells are accumulated in cerebrospinal fluid in multiple sclerosis / H. Link, J.В. Sun, Z.-Y. Wang // J. Neuroimmunol. – 1992. - №38. – P. 63-73.
308. Link H. The cytokine storm in multiple sclerosis / H. Link // Mult Scler. - 1998. - №4. – P. 12-15.
309. Link J. Interferon-gamma, interleukin-4 and transforming growth factor-beta mRNA expression in multiple sclerosis and myasthenia gravis / J. Link //Acta Neurol. Scand. – 1994. - №158. – P. 1-58.
310. Link J. Increased transforming growth factor-p, interleukin-4 and interferon-y in multiple sclerosis / J. Link, M. Sonderstrom, T. Olsson // Ann. Neurology. – 1994. - №36. – P. 379—386.
311. Lowry O.H. Protein measurement with the folin phenol reagent / O.H. Lowry, N.J. Rosebrough // Biol. Chem. - 1951. - V. 193. - P. 265-270.
312. Lu C.Z. Interferon y- and interleukin-4-secreting cells in multiple sclerosis / C.Z. Lu, M.A. Jensen, B.G. Arnason // J. Neuroimmunol. – 1993. - №46. – P. 123-128.
313. Lu C.Z. Multiple sclerosis / C.Z. Lu, S. Fredrikson, B.G. Xiao // J. Neurol. Sci. – 1993. - №120. – P. 99-106.
314. Lucchinetti C.F. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis / C.F. Lucchinetti, L. Kiers, A. O'Duffy // Neurology. – 1997. - №49. – P. 1413–1418.
315. Lyons P.R. Methylprednisolon therapy in MS: a profile of adverse effects / P.R. Lyons, P.K. Newman, M. Saunders // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 1988. - №51. - P. 285-287.
316. Madsen L.S. A humanized model for multiple sclerosis using HLA-DR2 and a human T-cell receptor / L.S. Madsen, E.C. Andersson, L. Jansson // Nat. Genet. – 1999. - №23. – P. 343—347.
317. Maggi E. T-Cells and Cytokines / E. Maggi // T-cell Autoimmunity and Multiple Sclerosis / Ed. Long M. - 1999. – P. 59—90.
318. Magnetic resonance immaging of the brain of children with multiple sclerosis. / G. Haas, G. Schroth, I. Kragelihmann, M. Buchwaid-Saal // Devel Med Child Neurol. – 1987. - №29. – P. 586-591.
319. Makitalo B. ELISpot and ELISA analysis of spontaneou mitogen-induced and antigen-specific cytokine production in cynomolgus and rhesi macaques / B. Makitalo, M. Andersson, I. Arestrom // J. Immunol. Methods. – 2002. - №270. – P. 85-97.
320. Male D. Lymphocyte migration into brain modelled in vitro: control by lymphocyte activation, cytokines and antigen / D. Male, G. Pryce, C. Hughes // Cell. Immunol. -1990. - №127. – P. 1-11.
321. Martino G. Clinical and radiological correlates of a novel T lymphocyte y-interferon-activates a previously undescribed Ca2+ influx in T-lymphocytes fron MS patients / G. Martino, M. Filippi, V. Martinelli // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1994. - №91. – P. 4825-4829.
322. Martino G. Interferon-y induces T lymphocyte proliferation in multiple sclerosis via Ca2+-dependent mechanism / G. Martino, L. Moiola, E. Brambilla // J. Neuroimmunol. – 1995. - №62. – P. 169-176.
323. Masterman T. HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis / T. Masterman, A. Ligers, T. Olsson // Ann. Neurol. – 2000. - №48. – P. 211–219.
324. Mattyus A. Multiple sclerosis in childhood: long term katamnestic investigations / A. Mattyus, E. Veres // Acta Pediat. Hungar. – 1985. - №26. – P. 193-204.
325. McAdam L. Pediatric tumefactive demyelination: case series and review of the literature / L. McAdam, S. Blaser, B. Banwell // Pediatr. Neurol. – 2002. - №26. - P. 18–25.
326. McCuirk P. Pathogen-specific regulatory T cells provoke a shift in the Th1/Tri paradigm in immunity to infectious disease / P. McCuirk, K.H. Mills // Trend. Immunol. – 2002. - №23. – P. 450—455.
327. McDonald W.I. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis / W.I. McDonald, A. Compston, G. Edan // Ann. Neurol. - 2005. – V. 58. – P. 840-846.
328. Mc Millan S. Elevanted serum and CSF levels ot soluble CD-30 During clinical remission in multiple sclerosis / S. Mc Millan, G. Mc Donnell, J. Douglas // Neurology. -1998. - V. 51, №4. - P. 1156-1160.
329. Merrill J.F. Diagnosis of multiple sclerosis / J.F. Merrill, R.H. Gerner, L.W. Myers // J. Neuroimmunol. – 1983. - №4. – P. 223-251.
330. Miller A. Diagnosis of multiple sclerosis / A. Miller // Semin. Neurol. – 1998. - №18. –P. 309–316.
331. Millner M.M. Multiple sclerosis in childhood: contribution of serial MRI to earlier diagnosis / M.M. Millner, F. Ebner, E. Iustch // Devel. Med. Chid. Neurol. – 1990. -№32.– P. 769-777.
332. Mix E. Multiple sclerosis in childhood / E. Mix, T. Olsson, J. Correale // Clin. Exp. Immunol. – 1990. - №79. – P. 21-27.
333. Mokhtanan F. Multiple sclerosis in childhood / F. Mokhtanan, Y. Shi, D. Shirazian // Ibid. – 1994. - №152. – P. 6003-6010.
334. Monteyne P. Expression of costimulatory Imolecufes and cytokines in CSF and peripherial blood mononuclear cells from multiple sclerosis patients / P. Monteyne, M. Van Antwerpen, C. Sindic // Acta Neurol.Belg. – 1999. - V. 99, №1. - P. 11-20.
335. Mossman T.R. Th1 and Th2 cells: different patterns of limphokine secretio lead to different functional properties / T.R. Mossman, R.L. Coffman // Ann. Rev. Immunol. – 1989. - №7. – P. 145—173.
336. Mosmann T.R. T-cell and mast cell lines respond to B-cell stimulatory factor 1 / T.R. Mosmann, M.W. Bond, R.L. Coffman // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1986. - №83.– P. 5654-5658.
337. Mosmann T.R. Two types of murine helper T cell clone I. Definition according to profile of lymphokine activities and secreted proteins / T.R. Mosmann, H. Cherwinski, M.W. Bond // J. Immunol. – 1986. - №136. – P. 2348-2357.
338. Mostoslavsky G. Lupus anti-DNA autoantibodies cross-react with a glomerular structural protein: a case for tissue injury by molecular mimicry / G. Mostoslavsky, R. Fischel, N. Yachimovieh // Eur. J. Immunol. - 2001. - V. 31, №4. - P. 1221-1227.
339. Mouthon L. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in immune-mediated diseases / L. Mouthon, S. Kaveris, S. Spalter // Clin.Exp.lmmunol. – 1996. - V. 104 (Suppl. 1). - P. 3-9.
340. Mouthon L. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulins in the treatment of autoimmune disease / L. Mouthon, V. Hures, M. Kazatchkine // Ann. Med. Interne (Paris). – 1993. – V. 144, №8. – P. 506-513.
341. Multiple sclerosis / J. Noseworthy, C. Lucchinetti, M. Rodriguez, B. Weinshenker // N. Engl. J. Med. – 2000. - №343. – P. 938–952.
342. Multiple sclerosis in children. A clinical study of 40 cases with onset in childhood / I.C. Gall, A.B. Hayles, R.G. Sickert, H.M. Keith // Pediatrics. – 1958. - №21. – P. 703-709.
343. Multiple sclerosis: pathogenesis and manifestation in children / O. Brissaud, K. Palin, J.M. Chateil, J.M. Pedespan // Arch Pediat. - 2001. - V. 8, №9. - P. 969-978.
344. Multiple sclerosis: a case report of early onset / R. Domingo, E. Martinez-Salcedo, V. Climent [et al.] // Rev Neurol. - 1999. - V. 28, №5. - P. 488-491.
345. Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients / P. Duguette, T.I. Murray, I. Pleines [et al.] // J Pediat. - 1987. - №111. - P. 359-363.
346. Multiple sclerosis in childhood: report of 15 cases / F. Hanefeld, H.I. Bauer, H.I. Christen [et al.] // Brain Dev. - 1991. - №13. - P. 410-416.
347. Multiple sclerosis in children under 6 years of age / M. Ruggieri, A. Polozzi, L. Pavone, L. Grimaldi // Neurology. - 1999. - №53. - Р. 478-484.
348. Multiple sclerosis in children: clinical, neuroimaging and neurophysiological correlation / P.I. Wang, C.L. Tseng, C. Young [et al.] // Acta Pediat Sin. - 1995. -V. 36, №2. - P. 93-100.
349. Multiple sclerosis in childhood: our experience and a review of literature / M. Sanchez-Calderon, T. de Santos, S. Martin [et al.] // Rev Neurol. - 1998. - №27. - Р. 237-241.
350. Multiple sclerosis in childhood and it prognosis / M. Sevon, M. Sumelahti, P. Tienari [et al.] // Int. MS. J. - 2001. - V. 8, №1. - P. 28-33.
351. Müller J. Multiple Sklerose mit Fruhmanifestation in Kindersalter / J. Müller, H. Todt, W. Sauermann // Psychiat. Neurol. Med. Psychol. (Leipzig). – 1990. - №42. – P. 157-162.
352. Muller M. The protein tyrosine kinase JAK1 complements Defed in interferin alpha/beta and -gamma signal transduction / M. Muller, J. Briscoe, C. Laxton // Nature. – 1993. - №366. – P. 129—135.
353. Muller K. Circulating IgA-and IgM-rheumatoid factors in patients with primary Sjogren syndrome. Correlation to extraglandular manifestation / K. Muller, P. Oxholm, M. Mier-Madsen // Scand. J. Rheumatol. - 1989. - V. 18, №1. - P. 29-31.
354. National Multiple Sclerosis Society’s 2002 National Leadership Conference, Nashville, Tennessee. When children Get MS: Programs and Research 2002.
355. Natural history of early onset multiple sclerosis in children: comparison of data from Moscow and Vancouver / D. Paty, A. Boiko, O. Bikova [et al.] // Rev Neurol. - 2000.- №156. - P. 203-207.
356. Natural catalytic antibodies: peptide-hydroiyzing activities of Bence Jones proteins and VI fragment / S. Paul, L. Li, R. Kalaga [et al.] // J. Biol. Chem. - 1995. - №270. – P. 15257-15261.
357. Navikas V. Increased mRNA expression of IL-10 in mononuclec cells in multiple sclerosis and optic neuritis / V. Navikas, J. Link, W. Palasik // Scand. J. Immunol. – 1995.- №41. – P. 171-178.
358. Nevinsky G.A. Human catalytic RNA-and DNA-hydrolyzing antibodies / G.A. Nevinsky, V.N. Buneva // J. Immunol. Methods. – 2002. V. 269. –P. 235-245.
359. Nevinsky G.A. Natural catalytic antibodies (abzymes) in normalcy and pathology / G.A. Nevinsky, I.G. Kanyshkova, V.N. Buneva // Biochemistry. – 2000. – V. 65, №11. – P. 1245-1255.
360. Nevinsky G.A. Catalytic antibodies in healthy humans and patients with autoimmune and viral pathologies / G.A. Nevinsky, Y.N. Buneva // J. Cell. Mol. Med. – 2003. – V. 7. – P. 265-276.
361. Nevinsky G.A. Secretory immunoglobulin A from healthy human mothers milk catalyzes nucleic acid hydrolysis / G.A. Nevinsky, I.G. Kanyshkova, D.V. Semenov // Appl. Biochem. Biotechnol. – 2000. – V. 83. – P. 115-129.
362. Neuropsychological profile of children with multiple sclerosis: a pilot study to define areas of impairment and plan cognitive rehabilitation / C. Cianciulli, L. Krupp, A. Belman [et al.] // Ann Neurol. - 2001. - Suppl.75. – P. 115-128.
363. Neustoev K.N. Amylolytic activity and catalytic properties of IgM and IgG antibod­ies from patients with systemic lupus erythematosus / K.N. Neustoev, D.R. Ivanen, A.A. Kulminskaya // Human antibodies. - 2003. - V. 12. – P. 31-34.
364. Noronha A. Interferon beta decreases T cell activation and interferon gamma production in multiple sclerosis / A. Noronha, A. Toscas, M.A. Jensen // J. Neuroimmunol. – 1993. - №46. – P. 145-153.
365. Noseworthy J.H. Progress in determinating the causes and treatment of multiple sclerosis / J.H. Noseworthy // Nature. – 1999. - №399. – P. 40—47.
366. Ochi H. Tdn\*c2 and Th1/Th2 balance in asian and western types of multiple sclerosis, HTLV-1 -associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and hyper Ig Eamic myelins / H. Ochi, X. Wu, M. Osoegawa // J.Neuroimmunol. – 2001 -V. 119, №2.- P. 297-305.
367. O'Connor K.C. Neuroimmunology of multiple sclerosis / K.C. O'Connor, A. Bar-Or, D.A. Haflcr // J. Clin. Immunol. – 2001. – V. 21. – P. 81-92.
368. O'Garra A. Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper subsets / A. O'Garra // Immunity. – 1998. - №8. - P. 275-283.
369. Oh K.T. Latrogenic central retinal vien occlusion and hypervescosity associated with high-dose intravenous immunoglobulin administration / K.T. Oh, H.C. Boldt, R.P. Danis // Am. J. Ophtalmol. – 1997. – V. 124, №3. – P. 416-418.
370. Olsson T. Cytokines in Multiple Sclerosis and Its Experimental Models / T. Olsson // T-cells Autoimmunity and Multiple Sclerosis, Ed. Longei M.,1999. – P. 91-112.
371. Olsson T. Multiple Sclerosis / T. Olsson, W.Z. Wang, B. Hojeberg // J. Clin. Invest.- 1990. - №86. –P. 981-985.
372. Optic neuritis in children / D.S. Morales, R.M. Siatkowski, C.W. Howard, R. Warman // J. Pediatr Ophthalmol Strabismus. – 2000. - №37. – P. 254–259.
373. Panitch H.S. Multiple Sclerosis / H.S. Panitch, R.L. Hirch, J. Schindler // Neu­rology. – 1987. - №37. – P. 1097-1102.
374. Panitch H.S. Interferons in multiple sclerosis / H.S. Panitch // Drugs. – 1992. - №44. – P. 946-962.
375. Paul W.E. Lymphocytes responses and cytokines / W.E. Paul, R.A. Seder // Cell. – 1994. - №76. – P. 145-173.
376. Paul S. Multiple Sclerosis / S. Paul, D.J. Volle, C.M. Beach // Science. - 1989. – V. 244, №4909. – Р. 1158– 1162
377. Paul S. Natural catalytic immunity is not restricted to autoantigenic substrates: identification of a human immunodefi­ciency virus gp 120- cleaving antibody light chain / S. Paul, R.S. Kalaga, G. Gololobov // Appl. Biochem. Biotechnol. – 2000. – V. 83. – P. 71-82.
378. Pauling L. Pediatric multiple sclerosis / L. Pauling // Chem. Eng. News. – 1946. –№234. – P. 1375–1377.
379. Pediatric multiple sclerosis: report of 14 cases / G.L. de Figueiredo Ferreira, O.C. Martines, M.L. Ribeiro [et al.] // Brain Dev. - 1995. - №17. - P. 9-12.
380. Perella O. Multiple sclerosis / O. Perella, P.B. Carrieri, R. De Mercato // Eur. Neurol. – 1993. - №33. – P.152-155.
381. Pinhas-Hamiel O. Multiple sclerosis in childhood and adolescence: Clinical features and management / O. Pinhas-Hamiel, I. Sarova-Pinhas, A. Achrion // Pediat. Drugs. - 2001. - V. 3, №5. - P. 329-336.
382. Pollack S.J. Multiple sclerosis / S.J. Pollack, J.W. Jacobs, P.G. Shultz // Ibid. – Р. 1570–1573.
383. Polosukhina D.I. Hydrolysis of myelin basic protein by polyclonal catalytic IgGs from the sera of patients with multiple sclerosis / D.I. Polosukhina, T.G. Kanyshkova, B.M. Doronin // J. Cell. Mol. Med. - 2004. – V. 8, №3. - P. 359 – 368.
384. Ponomarenko N.A. Catalytic antibodies in clinical and experimental pathology: human and mouse models / N.A. Ponomarenko, O.M. Durova, I.I. Vorobiev // Immunol. Methods. – 2002. – V. 269. – P. 197-211.
385. Ponomarenko N.A. On the catalytic activity of autoantibodies in multiple sclerosis / N.A. Ponomarenko, O.M. Durova, I.I. Vorobiev // Dokl Biochem Biophys. – 2004. - №395. – P. 120-123.
386. Poser C.M. Nev diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidellines for research protocols / C.M. Poser, D.W. Paty, L. Scheinberg // Ann. Neurol. – 1983. – V. 13. - P. 227-231.
387. Poser C.M. The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview / C.M. Poser // Ann. Neurol. - 1994. - V. 36. - P. 180-193.
388. Poser S. Multiple Sklerose in Forsching. Klinikund Praxis / S. Poser, G. Ritter. - Stuttgart; New York: Schattauer Verlag, 1980.
389. Poser S. Age at onset: Initial symptomatology and the course of multiple sclerosis / S. Poser, N.E. Raun, W. Poser // Acta Neurol. Scand. – 1982. - №66. – P. 355-362.
390. Prineas J.W. Pathology of Multiple sclerosis / J.W. Prineas // Handbook of Multiple sclerosis.- New York; Basel; Hong Kong, 1996. - P. 223-255.
391. Prospective study of multiple sclerosis with early onset / A. Ghezzi, C. Pozzilli, M. Liguori [et al.] // Multiple Sclerosis. - 2002. - V. 8, №2. - P. 115-118.
392. Rabbone M.L. Multiple sclerosis in childhood: a report of 2 clinical cases / M.L. Rabbone, L. De-La-Pierre, L. Luciani // Pediatr. Med. Chir. – 1992. – V. 14, №5. - P. 531-533.
393. Radosevich B.M. Viral safety of intravenous immunoglobulins G for therapeutic use / B.M. Radosevich // Transtus. Clin. Biol. – 1995. – V. 2, №3. – P. 167-179.
394. Rao A. Methylprednisolon effect on brain volume and enhancing lesions in MS before and during INF-1b / A. Rao, N. Richert, T. Howard // Neurology. – 2002. - №59. – P. 688-694.
395. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis / W.I. McDonald, A. Compston, G. Edan [et al.] // Ann Neurol. – 2001. - №50. – P. 121–127.
396. Reduced adhesion of PBMNCs to endothelium in methylprednisolone-treated MS patients: preliminary results / M. Gelati, E. Corsini, A. Dufour [et al.] // Acta Neurol. Scand. – 1997. – V. 96, №5. – Р. 283-292.
397. Rieckmann P. Cytokine mRNA levels in mononuclear blood cells from patients with multiple sclerosis / P. Rieckmann, M. Albrecht, B. Kitze // Neurology. – 1994. - №44. – P. 1523—1526.
398. Riikonen R. Optic neuritis in children and its relationship to multiple sclerosis: a clinical study of 21 children / R. Riikonen, M. Donner, H. Erkkila // Dev. Med. Child. Neurol. – 1988. -№30. – P. 349–359.
399. Riikonen R. Lymphocytes subclass and function in patients with optic neuritis in childhood with special reference to multiple sclerosis / R. Riikonen, E. von Willebrandt // Acta Neurol Scand. – 1988. – V. 78, №1. – P. 58-64.
400. Romagnini S. Human Th1 and Th2 subsets: Doubt no more / S. Romagnini // Immunol Today. – 1991. - №12. – P. 256—257.
401. Romagnini S. Limphokine production by human T cells in disease states / S. Romagnini // Annu Rev Immunol. –1994. - №12. – P. 227—257.
402. Roullet E. Childhood multiple sclerosis / E. Roullet // Rev Neurol (Paris). - 1998. - V. 154, №8-9. - P. 619-622.
403. Rose N.R. Autoantibodies to thyreoglobulin in health and disease / N.R. Rose, C.L. Burek // Appl. Biochem. Biotechnol. – 2000. - №83. – P. 245-51.
404. Ruddle N. Tumor necrosis factor (TNF-alpha) and limphotoxin (TNF-beta). Cum Opin / N. Ruddle // Immunol. – 1992. - №4. – P. 327—332.
405. Rudic R.A. Multiple sclerosis / R.A. Rudic, D.E. // Goodkin Therapeutics 2-nd ed.- London: M.Dunitz, 2000. – 573 p.
406. Ruggieri M. Multiple sclerosis in children under 6 years of age / M. Ruggieri, A. Polizzi, L. Pavone // Neurology. - 1999. - №53. - Р. 478-484.
407. Runmarker B. Prediction of out-come in multiple sclerosis based on multivariante models / B. Runmarker, C. Andersen, A. Oden // J. Neurol. – 1994. – V. 241, №10. – P. 597-604.
408. Rusin I.A. Tumoral multiple sclerosis of the cerebellum in a child / I.A. Rusin, L.G. Vesina, W.M. Chadduck // Am. J. Neuroradiol. – 1995. – V. 16, №5. – P. 1164-1166.
409. Sadovnik A.D. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview / A.D. Sadovnik, G.C. Ebers // Can. J. Neurol. Sci. - 1993. - №20. - P. 17-29.
410. Sadovnik A.D. Parent child concordance in multiple sclerosis / A.D. Sadovnik, D. Bulman, G.C. Ebers // Ann. Neurol. - 1991. - №29. - P. 252-255.
411. Sandberg M. Multiple sclerosis / M. Sandberg, A.I. Levinson, B. Zweiman // Acta Neurol. Scand. - I996.- №74. – P. 417-424.
412. Sandyk R. Multiple sclerosis: the role of puberty and the pineal gland in its pathogenesis / R. Sandyk // Int. J. Neurosci. – 1993. – V. 68, №3-4. – P. 209-225.
413. Sandyk R. Nocturnal melatonin secretion in multiple sclerosis patients with affective disorders / R. Sandyk, G.I. Awerbuch // Int. J. Neurosci. – 1993. – V. 68, №3-4. – P. 227-240.
414. Saveliev A.N. Antibodies with amy­lolytic activity / A.N. Saveliev, E.V. Eneyskaya, K.N. Neustroev // Protein Peptide Lett. – 2002. - V. 6. – P. 179-184.
415. Saveliev A.N. Amylolytic activity of IgM and IgG antibodies from patients with multiple sclerosis / A.N. Saveliev, D.R. Ivanen, A.A. Kulminskaya // Immunol. Lett. – 2003. – V. 86. – P. 291-297.
416. Saveliev A.N. Amylolytic activity of IgG and slgA immunoglobulins from human milk / A.N. Saveliev, T.G. Kanyshkova, A.A. Kulminskaya // Clin. Chim. Acta. – 2001. – V. 334. – P. 141-152.
417. Scaioli V. Childhood multiple sclerosis (MS): multimodal evoced potentials (EP) and magnetic response imaging (MRI) comparative study / V. Scaioli, V. Rami, C. Cimio // Neuropediatrics. – 1991. – V. 22, №1. – P. 15-23.
418. Schiffer L.E. Lowering anti-ds DNA antibodies-Uhat’s new / L.E. Schiffer, N. Hussain, X. Wang // Lupus. - 2002. - V. 11, №12. - P. 885-894.
419. Secretory immunoglobulin A from human milk catalyzes milk protein phosphorylation / G.A. Nevinsky, Y. Kit, D.V. Semenov [et al.] // Appl. Biochem. Biotechnol. – 1998. - V. 75. –P. 77-91.
420. Sharrack B. The effect of oral and intravenous methylprednisolone treatment on sudsequent relapse rate in MS / B. Sharrack, R.C. Hughes, R.W. Morris // J. Neurol. Sci. – 2000. - №173. – P. 73-77.
421. Shaw C.M. Multiple sclerosis beginning in infancy / C.M. Shaw, E.C. Alvord // J. Child Neurol. - 1987. - №2. - P. 252-256.
422. Shuster A.M. DNA hydrolyzing autoantibodie / A.M. Shuster, G.V. Gololobov, O.A. Kvashuk // Science. – 1992. – V. 256. – P. 665- 667.
423. Selcen D. Multiple sclerosis in childhood: report of 16 cases / D. Selcen, B. Anlar, Y. Renda // Eur. Neurol. - 1996. - №36. - Р. 79-84.
424. Sidman C.L. y-interferon is one of several direct B cell-maturing lymphokines / C.L. Sidman, J.D. Marshall, L.D. Shultz // Nature. – 1984. - №309. – P. 801-804.
425. Silva A. Young-onset multiple sclerosis / A. Silva, M.J. Sa // Rev. Neurol. - 1999. - V. 28, №11. - P. 1036-1040.
426. Sinohara H. Does catalytic activity of Bens-Jones proteins contribute to the pathogenesis of multiple myeloma / H. Sinohara, K. Matsuura // Appl. Biochem. Biotechnol. – 2000. - V. 83. – P. 85-94.
427. Sluder J.A. Pediatric and adolescent multiple sclerosis / J.A. Sluder, P. Newhouse, D. Fain // Adolescent Medicine: State of the Art Reviews. - 2002. - №13. - Р. 461-484.
428. Snezhkova E.A. DNA-coated cavton adsorbents experimental assessment and results of severe psoriases treatment / E.A. Snezhkova, V.G. Kolyadenko, V.G. Nikolaev // Biomat., Art. Cells and immob. Biotech. - 1992. - V. 20, №5. - P. 1201-1221.
429. Steinlin M.I. Eye problems in children with multiple sclerosis / M.I. Steinlin, S.M. Blaser, D.L. Mac Gregor // Pediat. Neurol. – 1995. – V. 12, №3. – P. 207-212.
430. Steinmann L. Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin ir central nervous system / L. Steinmann // Cell. – 1996. - №85. – P. 299-302.
431. Steinmann L. Multiple sclerosis: a two-stage disease / L. Steinmann // Nat Immunology. – 2001. - №2. – P. 762-764.
432. Suchkov S.V. DNA-abzymes and their clinical significance in systemic lupus erythematosus / S.V. Suchkov, A.G. Gabibov, Z.S. Alekberova // Ter. Arkh. – 2001. - №73.– P. 58-65.
433. Suchkov S.V. DNA-abzymes and cytotoxicity mechanisms in systemic lupus erythematosus / S.V. Suchkov, A.G. Gabibov, N.V. Gnuchev // Immunologia. – 2001. - №4. – P. 47-51.
434. Suchkov S.V. Mechanisms underlying cytotoxicity of anti-DNA antibodies / S.V. Suchkov // Bull Exp Biol Med. - 2001. - №131. – P. 475-478.
435. Suzuki H. Recent advances in abzyme studies / H. Suzuki // J. Biochem. (Tokyo). – 1994. – V. 115. – P. 623-628.
436. Takanashi I. Optic neuritis with silent cerebral lesions: availability of FLAIR seguences / I. Takanashi, K. Sugita, K. Fujii // Pediat. Neurol. – 1995. –V. 12, №2. – P. 152-154.
437. Talab R.T. Multiple sclerosis in childhood, treatment experience and side effects / R.T. Talab, M.T. Talabova, L.S. Serclova // Presented at Congress: 11th ENS. – Paris (France), 2001.
438. Tan E.M. Deoxyribonuclei eacid (DNA) and antibodies to DNA in the serum of patients with systemic lupus erythematosus / E.M. Tan, P.H. Schuk, R.I. Carr // J. Clin. Invest. - 1966. - V. 45. - P. 1732-1740.
439. Tenembaum S. Acute disseminated encephalomyelitis a long-term follow-up study of 84 pediatric patients / S. Tenembaum, N. Chamoles, N. Fejerman // Neurology. – 2002.- №59. – P. 1224–1231.
440. Tenenbaum S.N. Tolerability and efficacy of disease- modifying therapies in childhood and juvenile multiple sclerosis / S.N. Tenenbaum, M.J. Segura, N. Fejerman // Presented at Congress: 53nd AAN. – Philadeiphia (USA). - 2001.
441. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver / E. Gusev, A. Boiko, O. Bikova [et al.] // Clin. Neurol. Neurosurg. - 2002. - №104. - P. 203-207.
442. The impact of early onset multiple sclerosis on cognitive and psychosocial indices / R.C. Kalb, T.A. DiLorenzo, N.G. LaRocca [et al.] // Int. J. MS Care. - 1999. -№1. - P. 1-6.
443. Thomson A. The handbook of cytokines / A. Thomson. - London, Academic Press. – 1994. – P. 205-213.
444. Trabattoni D. Augmented type-1 cytokines and human endogenous retroviruses specific immune responses in patients with acute multiple sclerosis / D. Trabattoni, P. Ferrante, M. Fusi // J.Neurovirol. – 2000. - №2. - P. 38-41.
445. Tramontano A. Multiple sclerosis / A. Tramontano, K.D. Janda, R.A. Lerner // Science. – 1986. – V. 234, №478. – Р. 1566–1570.
446. Trapp B.D. Axonal transection in the lesions ol multiple sclerosis / B.D. Trapp, J. Peterson, R.M. Ransohoff // New Engl. J. Med. – 1998. - №338. – P. 278—285.
447. Traugott U. Multiple sclerosis / U. Traugott, P. Lebon // Ann. Neurol. – 1988. - №24. – P. 243-251.
448. Trojano M. Age-related disability in multiple sclerosis / M. Trojano, M. Liguori, G. Bosko Zimatore // Ann. Neurol. - 2002. - V. 51, №4. - P. 475-480.
449. Tsukada N.Cytotoxicity of T cells for cerebral endothelium in multiple sclerosis / N. Tsukada, M. Matsuda, K. Miyagi // J. Neurol. Sci. – 1993. - №117. – P. 140-147.
450. Tsukada N. Increased levels of circulating intercellular adhesion moleculae-1 in multiple sclerosis and human T-Iymphotrophic virus type I-associated myelopathy / N. Tsukada, K. Miyagi, M. Matsuda // Ann. Neurol. – 1993. - №33. – P. 646-649.
451. Tullman M.J. Immunotherapy of multiple sclerosis - Currenl practice and future directions / M.J. Tullman, F.D. Lublin, A.E. Miller // J. Rehab. Res. Devel. – 2002. - №39. – P. 273—286.
452. Use of intravenous immunoglobulins in pediatrics / M. Duse, A. Plebani, P. Crispino, A.G. Ugazio // Pediatr. Med. Chir. – 1991. – V. 13, №2. – P. 117-125.
453. Van Boxel-Dezaire A. Cytokine and IL-12 receptor mPNA discriminate botween different clinical subtypes in multiple sclerosis / A. Van Boxel-Dezaire, M. Smits, S. Van Trigt-Hoff // J.Neuroimmun. -2000. – V. 120, №1-2. – P. 152-160.
454. Van den Berg J.S.P. Anaphylactoid reaction to intravenous methylprednisolone in a patient treated with MS / J.S.P. Van den Berg, O.R. van Eikema Hommes, E.W. Wuis // J. Neurol. Neurosurg. Psyghiatry. – 1997. - №63. – P. 813-814.
455. Vercelli D. IL4 inhibits the synthesis of gamma-INF and induces the synthesis of IgE in human mixed lymphocyte culture / D. Vercelli, N.H. Jahara, R.P. Lauener // J. Immunol. – 1990. - №144. – P. 570-573
456. Vergani M.I. Multiple sclerosis with early childhood onset. A case report / M.I. Vergani, R. Reimao, A.M. Silva // Arg. Neuropsiguiatr. – 1988. – V. 46, №2. – P. 195-197.
457. Vervliet G. Multiple sclerosis / G. Vervliet, H. Deckmyn, H. Carton // J. Clin. Im­munol. – 1985. - №5. – P. 102-108.
458. Vidovic M. Induction and regulation of class II major histocombatibility complex mRNA expression in astrocytes by interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha / M. Vidovic, S.M. Sparacio, M. Elovitz // J. Neuroimmunol. – 1990. - №30. – P. 189-200.
459. Visscher B.R. HLA types and immunity in multiple sclerosis / B.R. Visscher, L.W. Myers, G.W. Ellison // Neurology. – 1979. - №29. – P. 1561-1565.
460. Visudhiphan P. Optic Neuritis in children: recurrence and subseguent development of multiple sclerosis / P. Visudhiphan, S. Chiem chanya, S. Santadusit // Pedit. Neurol. - 1995. - №13. - P. 293-295.
461. Vladic A. Cerebrospinal fluid and serum protein levels of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) interleukin-6 (IL-6) and soluble interleukin-6 receptor (SIL-6R gp80) in multiple sclerosis patients / A. Vladic, G. Horvat, S. Vukadin // Cytokine. – 2002. - №20. - P. 86—89.
462. Vlassov A.V. Substrate specificity of DNA- and RNA-hydrolyzing antibodies from blood of patients with polyarthritis and Hashimoto's thyroiditis / A.V. Vlassov, A.G. Baranovskii, T.G. Kanyshkova // Mol. Biol. (Moscow). – 1998. – V. 32. – P. 559-569.
463. Vlassov A. Characterization and selectivity of catalytic antibodies from human serum with RNase activity / A. Vlassov, C. Florentz, M. Helm // Nucl. Acid Research. – 1998. – V. 26. – P. 5243-5250.
464. Vojdani A. Antibodies to myelin basic protein, myelin oligodendrocytes peptides, alpha-beta-crystallin, lymphocyte activation and cytokine production in patients with multiple sclerosis / A. Vojdani, E. Vojdani, E. Cooper // J. Intern Med. – 2003. - V. 254, №4. - Р. 363-374.
465. Wang C.H. Multiple ring-enchancing lesions in a child with relapsing multiple sclerosis / C.H. Wang, K. Walsh // J. Child. Neurol. - 2002. - V. 17, №1. - P. 69-72.
466. Warren K.G. Effect of methylprednisolone on CSF IgG parameters, myelin basic protein and anti-myelin basic protein in MS exacerbations / K.G. Warren, M.J. Verona, I. Catz // Can. J. Neurol. Sci. – 1986. - №13. – P. 25-30.
467. Weigel G. Die multiple sclerose im Kinders- und Jugendalter / G. Weigel // Inaugural Dis. – Marburg, 1974.
468. Weinschenker B.G. Natural history of multiple sclerosis / B.G. Weinschenker // Ann. Neurol. – 1994. – V. 36, №1. – P. 96-111.
469. Welsh J. Correlaton between susceptibility to demyelination and interferon-y induction of major histocompatiblity complex class II antigens on murine cerebrovascular endothelial cells / J. Welsh, B. Sapatino, B. Rosenbaum // J. Ncuroimmnuol. – 1993. - №48. – P. 91-98.
470. Westphal A. Uber multiple sklerose bei zwei Khaben / A. Westphal // Charite Ann.– 1888. - №13. – P. 459-469.
471. Xu Y. Multiple sclerosis / Y. Xu, N. Yamamoto, K.D. Janda // Bioorg. Med. Chem.– 2004. – V. 12, №20. – Р. 5247–5268.
472. Yockey S.M. Intravenous immunoglobulin-induced lichenoid dermatitis: a unique adverse reaction / S.M. Yockey, I. Ahmed // Mayo Clin. Proc. – 1997. – V. 72, №12. – P. 1151-1152.
473. Zhou Y.X. Prospects for immunotherapeutic proteolytic antibodies / Y.X. Zhou, S. Karle, H. Taguchi // J. Immunol. Methods. - 2002. - №269. – P. 257-268.
474. Zelnik N. Multiple sclerosis in black children / N. Zelnik, A.D. Gale, S.A. Shelburne // J. Child. Neurol. – 1991. – V. 6, №1. –P. 53-57.

Рис. 2. МРТ зміни при гідроцефально-гіпертензійному синдромі ПАГ.
Прояви загальної гідроцефалії, дрібні осередки субкортикальної локалізації, біляроговий лейкоареоз.

При синдромі органічних порушень осередки локалізувалися як субкортикально (55,9%), так і глибинно, зокрема перивентрикулярно (35,3%) в поєднанні з достатньо виразними паренхіматозними атрофіями та довколошлуночковим лейкоареозом (рис.3). Відмічені зміни корелюють з анатомо-топічно визначеними проявами синдромів ПАГ, а тому є провідними критеріями діагностики і підґрунтям розглядати її як причину ЦВН. Формування останньої за цефалгічного синдрому відбувається при порівняно компенсованих ангіоваскулярних розладах, гідроцефально-гіпертензійному − за відносної їх компенсації, але на тлі передуючих венозно-застійних, а відтак лікворнодинамічних, які сприяють прогресуванню процесу. При синдромі органічних порушень, як наслідку цереброваскулярної декомпенсації, за рахунок передусім ангіодисгемічних порушень в поєднанні з лікворно-застійними розладами, що і визначає виразність структурних і осередкових змін.

Рис. 3. МРТ зміни при синдромі органічних порушень ПАГ.
Прояви загальної гідроцефалії як наслідку атрофічних змін, осередки субкортикальної
та глибинної локалізації.

Церебральна гемодинаміка вивчалася за допомогою РЕГ. Аналіз РЕГ-досліджень показав, що церебральна гемодинаміка при цефалгічному синдромі характеризується міжпівкулевою асиметрією: коефіцієнт асиметрії (КА) – 16±1,8% при N – 10,2±1,6%, переважанням функціонального гіпертонусу артеріальної мережі (дикротичний індекс (ДКІ) – 60,9±2,18% при N – 57,0±1,78%) з утрудненням венозного відтоку внаслідок гіпотонії їх стінок (діастолічний індекс (ДСІ) – 78,6±3,2% при N – 64,6±2,6%), що сприяє розвитку застою, насамперед в поверхневих венах мозку, а отже формуванню зовнішньої гідроцефалії. Переважання ангіоспазму в басейні конкретних артерій при достатньому кровонаповненні тканин мозку визначає латералізацію та особливості головного болю в часі пароксизмів та інших клінічних, а також МРТ підтверджених проявів патології.

При гідроцефально-гіпертензійному синдромі встановлено наростання функціонального спазму прекапілярів (ДКІ – 76,2 ±2,9%) і зростаючої гіпотонії посткапілярів (ДСІ – 90,8±4,1%), яке призводить до підвищеної транссудації рідких складників крові у вірховські простори та до розладів всмоктування надлишкової рідини венозною мережею, а отже розвитку як локальних набряків паренхіми, так і МРТ виявленої загальної гідроцефалії при відносно компенсованому кровопостачанню, що клінічно проявляється ознаками внутрішньочерепної гіпертензії.

При синдромі органічних порушень має місце виразний спазм (ДКІ – 80,7±2,94%) і ригідність стінок прекапілярів, при порівняно з попереднім синдромом менш значному венозному застої (ДСІ – 87,4±3,6%), що призводить до декомпенсації гемодинаміки і, внаслідок зростаючої ішемії, до формування клінічно та МРТ визначених осередкових і атрофічних змін паренхіми.

 Результати нейроофтальмоскопії при різних синдромах ПАГ виявили, що за цефалгічного і гідроцефально-гіпертензійного синдромів відмічено наростання частоти і виразності венозно-застійних явищ та функціонального спазмування артерій, з переважанням за першого ангіоспастичних, а за другого – венозно-дилятаційних при достатньо виразних артеріоспастичних явищах, як своєрідної ангіопатії. При синдромі органічних порушень венозно-застійні і артеріоспастичні явища виявлялися достатньо виразно, не співставлялися з іншими синдромами і в основному відповідали ангіоретинопатичним, а в окремих випадках, і ангіосклеротичним. Зміни судин на очному дні корелюють з результатами РЕГ-досліджень, а отже підтверджують думку щодо особливостей розладів церебральної гемодинаміки за конкретних синдромів ПАГ, а відтак і визначеному патогенезу формування ЦВН.

Одним із завдань нашого дослідження було розробити діагностичні критерії захворювання та оцінки стану здоров’я обстежених хворих. З допомогою розробленого багатоаспектного опитувальника та модифікованої шкали самооцінки соціального пристосування, адаптованих для обстежуваних, виділені критерії оцінки їх здоров’я. Встановлені суб’єктивні спільні показники при всіх синдромах ПАГ: головний біль (від 92,1% до 100%), запаморочення (від 79,6% до 88,9%) і метеозалежність (від 86,1% до 92,1%) та диференціюючі: для гідроцефально-гіпертензійного і синдрому органічних порушень − тяжкість в голові (89% і 66,7%) і нудота (56,5% і 61,5%) , а для першого, ще й зомлівання (34,8%) та блювання (39,1%). Стан здоров’я приблизно двох третин хворих на цефалгічний і гідроцефально-гіпертензійний синдроми оцінили як “Задовільно” і майже чверть у разі першого – “Добре”. При першому синдромі оцінки “Погано” в жодному випадку не було, а за другого – вона мала місце майже у чверті таких, та в двох третинах – за синдрому органічних порушень. Сума бальних оцінок відповідей хворих на цефалгічний синдром, які оцінили свій стан на “Добре” не перевищувала 9. У 95% пацієнтів за усіх синдромів, які оцінили стан свого здоров’я як “Задовільно”, сума балів вкладалася в інтервал 10…14, а у 95% хворих на гідроцефально-гіпертензійний та синдром органічних порушень, які визначили свій стан як “Погано” − від 15 до 18 балів. Проведені розрахунки з допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена показали, що між приведеними суб’єктивними показниками фізичного стану здоров’я і його якістю, встановленого на основі самооцінки, має місце сильний позитивний зв'язок (rs=0,77). А тому, приведені критерії оцінки здоров’я обрані достатньо коректно, за чого їх, поряд з клінічними, МРТ, РЕГ і нейроофтальмоскопічними обстеженнями слід використовувати при проведенні медико-соціальної експертизи, що сприятиме більшій індивідуальній об’єктивізації щодо визначення ступеня зниження працездатності.

**ВИСНОВКИ**

1. В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і вирішення актуальної задачі, яка полягає в обґрунтуванні розвитку цереброваскулярної недостатності як наслідку первинної артеріальної гіпотонії зі встановленням патогенетичних механізмів її формування з розробітком критеріїв здоров’я, що дозволить оптимізувати проведення медико-соціальної експертизи.

2. В розвитку ПАГ провідне значення має спадковий фактор (92,6%), насамперед обтяжений по материнській лінії (33,1%), а екзогенні інтоксикації (61%), зокрема паління (17,6%) є сприяючими. На підставі аналізу клінічних та параклінічних досліджень виділено : цефалгічний (39,7%), гідроцефально-гіпертензійний (33,8%) і синдром органічних порушень (26,5%). При цефалгічному синдромі переважають артеріоспастичні явища функціонального генезу, гідроцефально-гіпертензійному – венозно-застійні; у разі синдрому органічних порушень − артеріосклеротичні і лікворно-застійні явища.

3. Пірамідна рефлекторна недостатність є визначальним неврологічним проявом патології для усіх синдромів, а з огляду анатомо-топічної діагностики цефалгічному синдрому присутнім є переважно конвекситальний рівень розвитку процесу (81,5%), гідроцефально-гіпертензійному – в основному ще й субкортикальний (76,1%), а синдрому органічних порушень – його поширення на глибинні структури мозку (75%).

4. Оцінка стану вегетативної нервової системи показала, що у разі цефалгічного і синдрому органічних порушень передуюча гіперпарасимпатикотонія (56,4% і 54,5% відповідно) формується на тлі достатнього напруження симпатикотонії (23,1% і 27,3% відповідно), а при гідроцефально-гіпертензійному

5. Встановлені на основі оцінки випадків, за яких мали місце стабільно знижений АТ (50,7%), а також таких з гіпотонічними (26,5%) та в поєднанні з гіпертонічними (22,8%) кризами, три ступені ПАГ є критеріями тяжкості захворювання.

6. Виявлені структурні зміни головного мозку за даними МРТ в залежності від переважання клінічного синдрому. МРТ-критеріями цефалгічного синдрому є прояви зовнішньої гідроцефалії (83,8%), і часом субкортикальні дрібні осередки (16,2%). Для гідроцефально-гіпертензійного − ознаки загальної гідроцефалії з переважанням внутрішньої (76,6%), як наслідку лікворного застою, з осередками як підкіркового розташування (24,5%), так і їх поширенням на семиовальний центр (14,7%), а навіть перивентрикулярно (8,8%) в поєднанні з лейкоареозом . Синдрому органічних порушень характерні : загальна гідроцефалія, як наслідок атрофічних змін; осередки субкортикальної (55,9%) і глибинної (14,1%) локалізації, в поєднанні за останньої з безперервним перивентрикулярним лейкоареозом.

7. За даними РЕГ досліджень церебральна гемодинаміка при цефалгічному синдромі характеризується міжпівкулевою асиметрією, коефіцієнт асиметрії – 16,0±1,8%, що свідчить про латералізацію дисгемії, підвищенням дикротичного (ДКІ) до 60,9±2,2% і діастолічного (ДСІ) до 78,6±3,2% індексів, що вказує на гіпертонус прекапілярів та започаткування венозно-застійних явищ з формуванням зовнішньої гідроцефалії; при гідроцефально-гіпертензійному – наростанням ангіодистонічних розладів (ДКІ до 76,2±2,9%; ДСІ до 90,8±4,1%) з переважанням венозно-застійних, що веде до загальної гідроцефалії. При синдромі органічних порушень – менш виразним венозним застоєм (ДСІ – 87,4±3,6%), ригідністю стінок і значним гіпертонусом прекапілярів (ДКІ – 80,7±2,94%), а відтак органічно визначеній цереброваскулярній недостатності і, як наслідку, – церебральних структурно-осередкових порушень.

8. Встановлені церебральні гемодинамічні розлади корелюють з судинними змінами на очному дні: при цефалгічному і гідроцефально-гіпертензійному синдромах у вигляді своєрідної ангіопатії, а при синдромі органічних порушень – ангіоретинопатичними і ангіосклеротичними.

9. На основі проведеного дослідження стану здоров’я встановлено спільні та диференціюючі показники для всіх неврологічних синдромів ПАГ. Проведені співставлення між ними і якісними показниками, встановленими на основі шкальної оцінки, виявили сильний позитивний зв'язок (rs=0,77), що дає привід розглядати їх як критерії для оцінки стану здоров’я обстежуваних хворих.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Первинну артеріальну гіпотонію, з огляду особливостей її клінічних проявів слід поділяти на цефалгічний, гідроцефально-гіпертензійний і синдром органічних порушень.
2. Встановлені особливості суб’єктивних відчуттів, в поєднанні з клінічними, анатомо-топічно діагностованими, а отже визначальними та нейровізуально підтвердженими структурними і/чи осередковими, як провідними ознаками патології, є високоінформативними критеріями, які рекомендовано використовувати для розпізнавання як первинної артеріальної гіпотонії та її синдромів, так і цереброваскулярної недостатності при ній.
3. Діагностичні заходи у пацієнтів з первинною артеріальною гіпотонією з метою відстеження динаміки процесу та корекції лікування доцільно доповнювати реоенцефалографічними та нейроофтальмоскопічними дослідженнями.
4. Медико-соціальну експертизу хворих щодо встановлення ступеня зниження, а навіть втрати працездатності слід проводити з урахуванням об’єктивних клінічних проявів патології, її синдромів, ступеней, даних реоенцефалографічних і нейровізуальних досліджень та оцінки визначених критеріїв здоров’я.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Ярош Т.В. Критерії здоров’я при первинній артеріальній гіпотонії
/ Т.В. Ярош, І.І. Жовнір, О.О. Ярош // Проблеми військової охорони здоров’я : зб. наук. праць Укр. військово-медичної академії. – К. : УВМА, 2008. – Вип. 21. – С. 418-429. (Дисертант особисто розробив методологію оцінки здоров’я з виділенням критеріїв, провів обробку даних та підготував роботу до друку).
2. Ярош О. О. Патогенетичні обгрунтування клінічних синдромів при первинній артеріальній гіпотонії / О. О. Ярош, І І. Жовнір, Т. В. Ярош // Проблеми військової охорони здоров’я : зб. наук. праць Укр. військово-медичної академії. – К. : УВМА, 2007. – Вип. 19. – С. 280-292. (Дисертантом особисто зібрано і оброблено клінічний матеріал та підготовлено роботу до друку).
3. Жовнір І.І. Фактори ризику виникнення первинної артеріальної гіпотонії / І.І. Жовнір // Військова медицина України. – 2006. - № 4. – С. 18-21.
4. Жовнір І.І. Загальна характеристика хворих при первинній артеріальній гіпотонії / І.І. Жовнір // Військова медицина України. – 2006. - № 3. – С. 66-73.
5. Жовнір І.І. Первинна артеріальна гіпотонія як фактор формування цереброваскулярної патології // І.І. Жовнір // Актуальні питання медичної науки та практики : зб. наук. праць ЗМАПО. – Запоріжжя : Дике поле, 2004. – С. 63-73.
6. Ярош О. О. Клінічна діагностика дисциркуляторних енцефалопатій // О.О. Ярош, О.П. Гребенюк, І.І. Жовнір // Укр. вісн. психоневрології. – 2002. – Т. 10, № 1(1) (Додаток до № 1). – С. 153-154. (Дисертант особисто провів аналіз результатів і підготував роботу до друку).
7. Ярош О.О. Нейровізуальні, реографічні та офтальмоскопічні зміни у хворих на первинну артеріальну гіпотонію / О.О. Ярош, І.І. Жовнір // Укр. вісн. психоневрології. – 2007. – Т. 15, № 1(додаток). – С. 143. (Дисертант особисто зібрав первинний матеріал, провів аналіз результатів та підготував роботу до друку).
8. Жовнір І.І. Реоенцефалографічні зміни при клінічних формах первинної артеріальної гіпотонії / І.І. Жовнір // Інсульт та судинно-мозкові захворювання : матеріали І Нац. конгр. (14-15 вересня 2006 р. ) : тез. доп. – К., 2006.- С. 21-22.
9. Жовнір І.І. Розлади психологічного стану хворих з первинною артеріальною гіпотонією та їх корекція із застосуванням голкорефлексотерапії / І.І. Жовнір // Теоретичні та клінічні аспекти рефлексотерапії і нетрадиційної медицини : матеріали ІІ наук.-практ. конф. з міжнар. участю (7 - 8 жовтня 2005 р. ) : тез. доп. – К. : Віпол., 2005. – С. 33 – 35.
10. Жовнір І.І. Метрична оцінка структур головного мозку у хворих на дисциркуляційну енцефалопатію при первинній артеріальній гіпотонії / І.І. Жовнір, І.О. Велігурський, В.В. Мельничук // Зб. наук. праць Асоціації радіологів України за матеріалами V Укр. наук.-практ. конф., Полтава, 18-20 травня 2005 р. – К. : ТОВ ІВО «Медицина України», 2005. – С. 5. (Дисертантом особисто зібрано і оброблено клініко-параклінічні дані, написано та підготовлено роботу до друку).
11. Ярош О.О. Вікові РЕГ і МРТ співставлення проявів дисциркуляторної енцефалопатії при артеріальній гіпотонії (АГ) і гіпертонічній хворобі (ГХ) / О.О. Ярош, О.П. Гребенюк, Н.О. Рудківська, І.І. Жовнір, Н.В. Ткаченко // Тези доп. 3-го Нац. конгр. геронтол. і геріатр. України (26 – 28 вересня 2000 р.). – К., 2000. – С. 54. (Дисертантом особисто проведено збір та аналіз клінічного матеріалу і підготовлена робота до друку).

**АНОТАЦІЯ**

**Жовнір І.І. Патогенетичне обґрунтування формування цереброваскулярної недостатності при первинній артеріальній гіпотонії з виділенням критеріїв оцінки стану здоров’я.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби – Державна установа “Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України”, Харків, 2008.

Дисертація присвячена дослідженню первинної артеріальної гіпотонії зі встановленням особливостей її клінічних проявів з виділенням синдромів та ступенів тяжкості, а також визначення механізмів їх творення. На основі даних клініко-неврологічних, реоенцефалографічних і нейроофтальмоскопічних досліджень 136 хворих, з яких 105 проведено магнітно-резонансно-томографічне обстеження, обґрунтовано розвиток цереброваскулярної недостатності, як наслідку вивченої патології, виділено провідні ланки в патогенезі формування як клінічних її проявів, так і структурних.

Проведене дослідження дало змогу встановити критерії клінічної діагностики та провідні структурні з боку головного мозку, визначити особливості розладів церебральної гемодинаміки, а відтак пояснити патогенез їх формування. На підставі адаптованого до вивченої патології багатоаспектного опитувальника та розробленої особисто бальної шкали встановлено критерії оцінки здоров’я для визначення стану хворих, а отже оптимізації щодо встановлення ступеня зниження чи втрати працездатності при проведенні медико-соціальної експертизи.

Ключові слова: первинна артеріальна гіпотонія, цереброваскулярна недостатність, критерії діагностики, патогенез, оцінка здоров’я.

**АННОТАЦИЯ**

**Жовнир И.И. Патогенетическое обоснование цереброваскулярной недостаточности при первичной артериальной гипотонии с выделением критериев оценки состояния здоровья. –** Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 – нервные болезни. – Государственное учреждение “Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины”, Харьков, 2008.

Диссертация посвящена исследованию первичной артериальной гипотонии. На основании обследования 136 больных было установлено, что ведущее значение в ее развитии имеет наследственный фактор и в частности отягощенный по материнской линии, а экзогенные интоксикации (табакокурение) способствующее; в отличии от артериальной гипертензии и атеросклероза, болезнь начинается в молодом возрасте, преимущественно у женщин.

На основании анализа субъективных и объективных проявлений заболевания выделено три неврологические синдромы: цефалгический, гидроцефально-гипертензионный и органических нарушений. При этом определено, что определяющими критериями заболевания являются изменения в виде пирамидной рефлекторной недостаточности, которая в плане анатомо-топической диагностики при первом синдроме отражает конвекситальный уровень структурных изменений, при втором еще и субкортикальный, а при третьем – их распространение на глубинные образования. Установленные расстройства болевой чувствительности достоверных анатомо-топических критериев диагностики не имеют, а вегетативные – отражают особенности нейровегетативных механизмов цереброваскулярных нарушений при каждом из выделенных синдромов, в частности: при цефалгическом и органических нарушений превалирующая гиперпарасимпатикотония определяется на фоне достаточной напряженности симпатикотонии, а при гидроцефально-гипертензионном – она в основном является следствием снижения тонуса последней.

 На основании оценки случаев стабильно сниженого артериального давления, гипотонических кризов и вместе с ними гипертонических, соответственно выделено три степени изучаемого заболевания, отражающих тяжесть его течения.

В результате магнитно-резонансно томографических исследований отмечено, что при цефалгическом синдроме превалируют проявления внешней гидроцефалии, иногда с мелкими субкортикальной локализации очагами; гидроцефально-гипертензионном − общей гидроцефалии с преимуществом внутренней, как следствие ликворного застоя с очагами как подкоркового расположения, так и их распространения на семиовальный центр, а в отдельных случаях даже перивентрикулярно в совокупности с лейкоареозом около рогов боковых желудочков, а иногда непрерывно вокруг их; синдрому органических нарушений – менее выраженной, чем при предыдущем, общей гидроцефалии, как следствия атрофических изменений, субкортикальной и глубинной локализации очагов, в совокупности с лейкоареозом. Установленные изменения коррелируют с анатомо-топически определенными клиническими проявлениями выделенных синдромов, а поэтому являются ведущими в обосновании цереброваскулярной недостаточности. Подтверждены они также реоэнцефалографическими и нейроофтальмоскопическими исследованиями, которые отражают состояние церебральной гемодинамики, в том числе на микроциркуляторном уровне и которые коррелируют по выделенным синдромам, определяя тем самым патогенез развития церебральных ликворнодинамических, структурных и очаговых изменений.

На основании разработанного и адаптированого к изучаемой патологии многоаспектного опросника и бальной шкалы проведено исследование состояния здоровья, с выделением общих и дифференцирующих п­оказателей, присущих конкретным синдромам заболевания. Сопоставление между ними и качественными показателями определили сильную положительную связь (rs=0,77), что и является поводом рассматривать их как критерии оценки состояния здоровья обследованных больных.

Полученные результаты исследования позволили выделить определяющие клинические проявления и ведущие структурные со стороны головного мозга как наиболее информативные критерии диагностики изучаемой патологии, а также определиться с особенностями расстройств церебральной гемодинамики, на основании чего обоснован патогенез формирования цереброваскулярной недостаточности при первичной артериальной гипотонии. Разработанные методы оценки состояния здоровья дают возможность оптимизировать медико-социальную экспертизу.

Ключевые слова: первичная артериальная гипотония, цереброваскулярная недостаточность, критериии диагностики, патогенез, оценка здоровья.

**ANNOTATION**

**Zhovnir I.I. Pathogenetical Reasoning for Formation of Cerebrovascular Insufficiency in Primary Arterial Hypotension with Distinguished Health Evaluation Criteria.** – Manuscript

Dissertation for the candidate of medical science dagree in speciality 14.01.15 – nervous diseases – Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of Ukrainian Science Academy. – Kharkiv, 2008.

The dissertation researches primary arterial hypotension with finding out pecularities patients, specific clinical manifestations. There were established syndromes and degrees of heaviness and mechanisms of their formation. Reasoning had been performed while examining 136 patients by clinical and neurological, reoencelographical and neuroophtalmoscopical methods. 105 of them were MRI examined. As the result, there were found leading links in formations of clinical and structural manifestations.

The research done, had given the possibility to find out some leading criteria in clinical diagnoses and brain structural ones, established some peculiarities of cerebral hemodinamics malfunctioning on microcirculation level and thus to explain pathogenesis of formation. There were found criteria to establish patient’s state, degree of decreasing or loss of capacity of work at medical and social examination. It had been done on the bases of many aspects questionnaire which had been adopted to the pathology under consideration.

Key-words: primary arterial hypotension, cerebrovascular insufficiency, diagnostic criteria, pathogenesis, health evaluation.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АТ – артеріальний тиск

ВП – вегетативні пароксизми

МРТ – магнітно-резонансна томографія

ПАГ – первинна артеріальна гіпотонія

РЕГ – реоенцефалографія

ЦВН – цереброваскулярна недостатність

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>