

РОЛЬ В-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ:

В-лимфоцит

Нейрон



- Аутоантитела к нервной ткани^{1, 2}
- Активация Т-лимфоцитов¹⁻⁴
- Медиаторы воспаления^{2, 3}
- В-клеточные фолликулы в ЦНС^{2, 5}

**РАЗРУШЕНИЕ МИЕЛИНА
И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ¹⁻⁵**

Литература: 1. Weber MS, et al. Biochim Biophys Acta 2011;1812(2):239-45; 2. Dalakas M. Nature clinical practice Neurology, October 2008, vol 4, no 10; p. 557 – 567; 3. Li R, Rezk A, et al. Front. Immunol., Jan. 2016, 6:626; 4. Ireland SJ, et al. Autoimmunity 2012;45(5):400-14; 5. Magliozzi R, et al. Ann Neurol 2010;68(4):477-93.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.
Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.
ООО «Рош Украина»: Киев, 04070, ул. П. Сагайдачного, 33. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41.
www.roche.ua www.ukraine.medinfo@roche.com

Нові виміри діагностики та лікування розсіяного склерозу

За матеріалами XIX Міжнародної конференції «Вікова стратегія профілактики, терапії та реабілітації в неврології»
(25-27 квітня, м. Трускавець)

Розсіяний склероз (РС) відомий як ідіопатичне демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи (ЦНС), що вражає переважно людей працездатного віку, як правило, призводить до інвалідності, скорочує загальну тривалість життя та значною мірою знижує її якість. Окрема наукова секція «Розсіяний склероз: досягнення і перспективи», яку на високому рівні провели провідні українські фахівці, була присвячена сучасним підходам до діагностики та терапії РС з урахуванням новітніх напрямів досліджень біомаркерів і патогенезу цього захворювання.



Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри неврології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця **Лариса Іванівна Соколова** прокоментувала оновлені 2016 року критерії діагностики РС і досягнення в розробленні специфічної терапії цього захворювання.

РС залишається клінічним діагнозом, що ґрунтується на сукупності даних анамнезу й неврологічного огляду та підтверджується результатами магнітно-резонансної томографії (МРТ).

2016 року експерти Європейської дослідної мережі з вивчення МРТ при РС (MAGNIMS) внесли низку важливих доповнень та уточнень до критеріїв встановлення діагнозу РС, відомих із 2011 року як критерії McDonald (M. Filippi, M.A. Rocca, O. Ciccarelli et al. Lancet Neurol., 2016).

В алгоритмі діагностики рецидивуюче-ремітуючого РС (PP-PC) вимога, щоб вогнища, виявлені в Т2-режимі МРТ, локалізувалися не менш як у двох різних ділянках мозку, існувала завжди. Нові рекомендації уточнюють цю вимогу, додаючи до чотирьох можливих локалізацій (перивентрикулярні, юкстакортикальні, інфратенторіальні та в спинному мозку) ще й зоровий нерв, що потенційно розширює критерії діагнозу. Водночас жорсткішими стали умови, за яких можна враховувати вогнища в перивентрикулярному просторі, що, навпаки, звужує критерії. Очікується, що в сукупності ці зміни забезпечать вищу точність діагностики РС.

Для підтвердження дисемінації в просторі необхідно, щоб виконувалися принаймні дві умови з таких:

- ≥3 перивентрикулярні вогнища (замість 1, як раніше);
- ≥1 інфратенторіальне вогнище;
- ≥1 вогнище в спинному мозку;
- ≥1 вогнище з ураженням зорового нерва;
- ≥1 кортикальне чи юкстакортикальне вогнище.

Важливо, що клінічно маніфестні ураження стовбурової та спинальної локалізації знову включено до підрахунку вогнищ (раніше їх виключали), оскільки в дослідженнях останніх 5 років було доведено відсутність значення, симптомні ці вогнища чи ні.

Дещо змінилися критерії підтвердження прогресування РС та рекомендації із застосування МРТ для тривалого моніторингу хворих. Режими T1- і T2-зображень із підсиленням визначено як методи вибору для моніторингу гострого й активного запалення, а також для виявлення клінічно слабкого прогресування захворювання. МРТ спинного мозку рекомендовано для встановлення діагнозу, але не для рутинного моніторингу. Вказано, що оцінка об'ємів мозку не має діагностичного значення й не може слугувати маркером прогресування захворювання, проте атрофія може бути предиктором інвалідації пацієнтів. Методи моніторингу перебігу РС за допомогою передових технологій МРТ є перспективними, але поки що не стандартизовані й не рекомендовані для рутинного застосування.

Щодо первинно-прогресуючого РС (ПП-PC) експерти дійшли висновку, що для діагностики цього типу перебігу захворювання цілком підходять критерії PP-PC. Раніше вважали, що при ПП-PC більше значення має залучення спинного мозку, проте сучасні дані вказують на однакову

важливість уражень головного й спинного мозку для обох типів перебігу захворювання. Отже, тепер типи РС пропонують розрізняти лише за клінікою, а не за результатами МРТ.

Для підтвердження діагнозу ПП-PC зберігають свою актуальність позитивні дані аналізу цереброспінальної рідини (виявлення олігоклональних смуг імуноглобулінів G — IgG при ізоелектричному фокусуванні та/або підвищений індекс IgG, що доводить інтратекальний синтез імуноглобулінів).

Клінічні методи оцінювання перебігу нейродегенеративної фази (прогресуючого РС) не змінилися:

- визначення непрацездатності за шкалою EDSS;
- визначення здатності до пересування за результатами тесту T25FW;
- когнітивні тести (PASAT);
- оцінювання повсякденної активності за опитувальниками;
- вимірювання метаболізму (споживання O₂).

У другій частині лекції професор Л.І. Соколова окреслила нові перспективні напрями терапії РС. Якщо для лікування PP-PC існує досить великий арсенал імуномодуляторів — від препаратів інтерферонів до моноклональних антитіл із різними співвідношеннями ефективності та безпечності, то при прогресуючому РС ситуація кардинально інша, й дотепер ефективної терапії при цьому типі перебігу захворювання практично не було. Наразі доступний фактично лише один препарат із клінічно доведеною ефективністю при ПП-PC — окреліумаб, який був визнаний Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) препаратом прориву й затверджений на підставі результатів досліджень OPERA I та II у пацієнтів із PP-PC (S.L. Hauser et al., 2015) та дослідження ORATORIO в пацієнтів із ПП-PC (X. Montalban, S.L. Hauser et al., 2017).

До розроблення нового напрямку лікування привело вивчення ролі В-клітинної ланки в патогенезі імунного запалення та нейродегенерації при РС. В-клітини на певних етапах розвитку (від про-В-клітин до плазматичних) експресують на своїй поверхні рецептор CD20. Таргетна терапія, спрямована на рецептор CD20, селективно пригнічує лише активовані В-лімфоцити, які циркулюють у крові й несуть на своїй поверхні рецептор CD20. При цьому В-клітини лімфатичних вузлів, селезінки, а також стовбурові клітини кісткового мозку залишаються неушкодженими, тому продукція антитіл, оновлення пулу В-лімфоцитів та імунологічна відповідь на інфекції не порушуються (H.-C. von Budingen, 2015).

Вивчення основ біологічної прогресії РС привело до перегляду терапевтичних цілей і розроблення нового методу лікування, потенціал якого вже доведено в клінічних дослідженнях, і наразі триває його впровадження в практику.



Аспірант кафедри неврології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького **Назар Олегович Негрич** розповів про перспективні біомаркери для діагностики та прогнозування перебігу РС, а також деталізував значення В-лімфоцитів як нової терапевтичної мішені.

Успішність лікування такого складного захворювання, як РС, залежить від розуміння патогенезу, й останнім часом у цьому напрямі досліджень відбувся значний прогрес. Нині відомо, що в механізми аутоімунного запалення та нейродегенерації при РС залучені Т- та В-клітинні ланки імунної системи. Дослідження ролі В-лімфоцитів у імунній відповіді раніше були зосереджені на їхньому потенціалі диференціюватися в клітини, які продукують антитіла. Проте останніми роками доведено важливу роль В-клітин у реалізації антитілонезалежних імунних функцій:

- В-клітини презентують антигени Т-лімфоцитам;
- здатні синтезувати велику кількість прозапальних цитокінів;
- утворюють ектопічні лімфоїдні фолікули в ЦНС;

Усі перераховані функції можуть мати значення в патогенезі РС.

В-клітини здатні продукувати антитіла, які, зв'язуючись із мієліновими оболонками та олігодендроцитами, спричиняють демієлінізацію й ушкодження аксонів. Антитіла також активують інші імунні клітини, такі як макрофаги та Т-кілери, що посилює ушкодження нервової тканини (M.K. Storch et al., 1998; C.P. Genain et al., 1999). Олігоклональні IgG, які мають вигляд окремих смуг при електрофоретичному розділенні спинномозкової рідини, давно використовують як біомаркер РС, що підтверджує діагноз. Наразі відомо, що олігоклональні IgG є продуктами В-лімфоцитів, причому синтезуються вони інтратекально, тобто в межах ЦНС при всіх формах РС. Це вказує на центральну роль активованих В-клітин. Підтверджено пряму кореляцію між кількістю олігоклональних смуг при дослідженні ліквору й темпами прогресування РС (M. Colombo et al., 2000; H. Link, Y.-M. Huang, 2006; A. Bar-Or et al., 2008).

В-клітини презентують аутонейроантигени Т-лімфоцитам, викликають активацію й проліферацію Т-клітин, стимулюють Т-клітинну відповідь проти нервової тканини в пацієнтів із РС (A. Bar-Or et al., 2010; S.J. Ireland et al., 2012).

Прозапальні цитокіни, продуковані В-лімфоцитами (інтерлейкіни 1, 4, 6, 10, лімфотоксин-α, фактор некрозу пухлин тощо), призводять до посиленої відповіді інших імунних клітин і зниження їхньої здатності адекватно регулювати імунні реакції (A. Bar-Or et al., 2010; R.P. Lisa et al., 2012).

Ектопічні лімфоїдні фолікулоподібні структури, утворені агрегатами В-клітин, виявляють у мозкових оболонках і мозковій паренхімі хворих на РС. Вони пов'язані з активацією мікроглії, місцевим запаленням і загибеллю нейронів (B. Serafini et al., 2004; O.W. Howell et al., 2011; R. Magliozzi et al., 2011). Щільність CD20-позитивних В-лімфоцитів у ЦНС корелює з активністю демієлінізуючих уражень і тяжкістю перебігу при всіх формах РС (J.M. Frischer et al., 2009). Наявність ЕЛФПС у зрізах головного мозку корелювала з початком захворювання в більш молодому віці, прискоренням часу до прогресування (вторинно-прогресуючий РС — ВП-PC), швидкою інвалідацією та ранньою смертю.

Дані щодо провідної ролі В-клітин у розвитку та прогресуванні РС стали підґрунтям для розроблення таргетної терапії — моноклональних антитіл проти поверхневого антигена В-лімфоцитів CD20. Нещодавно ефективність цього підходу було доведено в клінічних дослідженнях, зокрема вперше при ПП-PC.

28 березня 2017 року FDA затвердило Окресув (окреліумаб) — перший і єдиний хворобомодифікуювальний препарат для лікування як PP-PC, так і ПП-PC. Тепер пацієнти з ПП-PC мають не лише надію, а й реальний засіб для запобігання прогресуванню захворювання та відтермінування тяжкої інвалідазації.

Для того щоб раціонально застосовувати цей та інші засоби терапії, слід визначити, що таке прогресування РС. Згідно із сучасними клінічними критеріями це погіршення неврологічного статусу пацієнта — стійке підвищення бала за шкалою EDSS ≥0,5 протягом не менш як 12 міс. Воно пов'язане з нейродегенерацією й незворотними втратами білої та сірої речовини в ЦНС. Діагноз ПП-PC правомірний, якщо спостерігають постійне прогресування захворювання протягом 1 року чи більше за наявності типової МРТ-картини. У середньому за рік неврологічний дефіцит наростає на 1 бал за EDSS. Щодо ВП-PC, то час переходу PP-PC у ВП-PC для кожного конкретного пацієнта залишається невідомим. Імовірність переходу не залежить від кількості перенесених загострень: прогресування може розпочатися в одного пацієнта після 20 загострень, а в іншого — вже після другого. Чутливість МРТ у виявленні нейродегенерації не перевищує 80%. Отож у клінічній практиці потрібні нові біомаркери, які дали б змогу передбачати прогресування РС і, можливо, своєчасно корегувати терапію. Такими маркерами можуть слугувати нейрофіламенти в крові та спинномозковій рідині. Нейрофіламенти — основні компоненти цитоскелета, що забезпечують сталу структуру та діаметр аксонів. За молекулярною масою поділяють на три види — NF-L, NF-M, NF-H. Показано, що рівень нейрофіламентів та антитіл до них у спинномозковій рідині й сироватці крові корелює зі ступенем прогресування РС (S.E. Teunissen et al., 2005).

Для практики також важливо мати орієнтири терапевтичної відповіді. Перспективним біомаркером цієї групи є неконвенційний міозин Іс (Myo Іс). Цей багатofункціональний білок у великій кількості містять В-лімфоцити. Він залучений у тому числі в процеси презентації антигенів Т-клітинам. Його поява в крові відображає процес руйнування активованих В-клітин (апоптоз). При РС підвищується стійкість В-лімфоцитів до стимулів, що викликають апоптоз, і спостерігається тривала персистенція активованих аутореактивних В-лімфоцитів.

Доповідач представив результати власного дослідження клінічних кореляцій Myo Іс у 61 хворого на РС та 20 здорових добровольців (Н.О. Негрич, 2017). Показано, що високий рівень Myo Іс асоціюється з короткою тривалістю захворювання, рецидивуюче-ремітуючим перебігом, низьким рівнем інвалідазації. А зниження рівня Myo Іс, навпаки, може бути предиктором більш тяжкого перебігу та ранньої інвалідазації внаслідок зниженого апоптозу аутореактивних клітин.

Отже, лабораторні біомаркери мають значний і дещо недооцінений потенціал при РС, як при встановленні діагнозу, так і при визначенні характеристик захворювання, зокрема активності, прогресування та відповіді на терапію. Моніторингу рівня нейрофіламентів у сироватці крові є раннім і чутливим методом виявлення прогресування (нейродегенерації) при РС. Myo Іс може бути раннім діагностичним маркером РС, завдяки якому можна встановити правильну стадію патологічного процесу, а також кількісним індикатором процесу загибелі активованих аутореактивних В-клітин, що, зокрема, може мати значення для оцінювання ефективності хворобомодифікуювальної терапії.

Продовження на стор. 22.

Нові виміри діагностики та лікування розсіяного склерозу

Продовження. Початок на стор. 21.



«Гострі кути» диференційної діагностики РС» — так назвала свою лекцію доктор медичних наук, професор кафедри неврології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького Тетяна Іванівна Негрич. У ній

фахівець узагальнила досвід встановлення діагнозу РС шляхом виключення інших захворювань і станів із подібними характеристиками, ілюструючи труднощі діагностичного пошуку клінічними прикладами.

Лектор нагадала, що 2008 року був опублікований консенсус із питань диференційної діагностики РС, складений провідними неврологами та радіологами, які займаються цією проблемою (D.H. Miller, B.G. Weinshenker, M. Filippi et al. Mult. Scler. 2008 Nov; 14 (9): 1157-74). Різні групи фахівців працювали за такими основними напрямками:

- систематизація клінічних і параклінічних «червоних прапорців», які вказують на інше ніж РС захворювання;
 - класифікація й діагностичні критерії інших ідіопатичних запальних демієлінізуючих захворювань (ІЗДЗ) ЦНС;
 - точніше визначення клінічно ізолюваного синдрому — КІС (перший прояв РС або альтернативне захворювання?);
 - алгоритм діагностики ізолюваних уражень зорового нерва, стовбура чи спинного мозку.
- «Червоними прапорцями», не типовими для РС, можуть бути:
- постійне прогресування симптомів (але слід урахувати ймовірність ПП-РС);
 - м'язова ригідність або стійка дистонія;
 - стійкий головний біль;
 - менінгеальні знаки;
 - екстрапірамідні розлади;
 - периферична чи краніальна невропатія;
 - епілептичні напади (хоча їх також мають 5% хворих на РС);
 - рання деменція;
 - психоз;
 - втрата зору, ретинопатія;
 - вік пацієнтів до 10 та старше 50 років;
 - відсутність сенсорних і сечостатевої розладів;
 - неврологічний дефіцит, який розвивається протягом хвилин;
 - ознаки кіркової недостатності, такі як афазія, апраксія, алексія.

До ознак, які свідчать на користь діагнозу РС, професор віднесла:

- перебіг із загостреннями та ремісіями;
- початок у віці від 15 до 50 років (не абсолютний критерій, зважаючи на захворюваність серед дітей і варіанти з пізнім дебютом);
- неврит зорового нерва;
- симптом Лермітта (трапляється в близько 20% хворих на РС, але не є патогномонічним для цього захворювання);
- слабкість, яку важко пояснити;
- феномен Утхоффа (погіршення стану хворих у разі підвищення температури тіла чи середовища).

Захворювання, з якими слід диференціювати РС, для полегшення запам'ятовування складаються в акронім VITAMINS:

V (vascular) — судинні, такі як множинні лакунальні інфаркти, синдром CADASIL;

I — інфекційні (хвороба Лайма, ВІЛ-мієлопатія, нейросифіліс тощо);

T — травматичні фактори ушкодження ЦНС, наприклад спондилогенна мієлопатія;

A — аутоімунні (гострий дисемінований енцефаломієліт, васкуліти ЦНС, синдром Бехчета, неврологічні прояви саркоїдозу, системного червоного вовчака);

M — метаболічні чи токсичні (центральный понтинний мієліноліз, дефіцит вітамінів B₆, B₁₂, іонізуюче опромінення);

I — ідіопатичні та генетичні (оптиконейромієліт, спіноцеребеларна дегенерація, атаксія Фрідрейха, мальформація Арнольда-Кіарі, адренолейкодистрофія тощо);

N — неоплазії (лімфома ЦНС, гліома, паранеопластичний енцефаломієліт, метастатична компресія спинного мозку);

S — психіатричні (конверсійний розлад).

На практиці найбільші труднощі викликає диференційна діагностика РС з іншими ІЗДЗ, а також із пухлинами ЦНС. ІЗДЗ спричиняють симптоми, які дуже подібні до РС, але відрізняються за патофізіологією, перебігом, прогнозом і наявністю методів лікування. Тому своєчасне встановлення діагнозу дуже важливе для вибору тактики спостереження та терапії.

Іншими ІЗДЗ є гострий розсіяний енцефаломієліт (ГРЕМ), оптичні неврити (монофазні, рецидивуючі), поперечний мієліт (монофазний, рецидивуючий), оптичний нейромієліт — ОНМ (хвороба Девіка). До ІЗДЗ належать також атипові варіанти РС: тип Марбурга, пухлиноподібний, концентричний склероз Балло, періаксальний склероз Шильдера, підгострий склерозуючий паненцефаліт.

Частою причиною діагностичних помилок і навіть невинуватених нейрохірургічних втручань є пухлиноподібний РС — наявність єдиного вогнища в ЦНС, яке клінічно, радіологічно, а інколи й гістологічно нагадує пухлину.

Складним для діагностики захворювання є ОНМ, типовий варіант якого має назву «хвороба Девіка». За критеріями клініки Мейо (2006), виділяють два абсолютні критерії ОНМ: наявність неврити зорових нервів (як правило, двобічного та зі швидкою втратою зору) й гострого поперечного мієліту. Додаткові критерії (для встановлення діагнозу потрібно принаймні два з них):

- поздовжні поширені вогнища в спинному мозку на МРТ, які захоплюють ≥3 вертебральні сегменти;
- картина МРТ головного мозку не відповідає критеріям діагнозу РС;
- серопозитивний статус за IgG до аквапорину-4 (проте виділяють також форму ОНМ без антитіл).

Робоча група, яка працювала над вищезгаданим консенсусом із диференційної діагностики РС (D.H. Miller et al., 2008), доповнила та уточнила ці критерії. Перед встановленням діагнозу ОНМ слід виключити саркоїдоз, васкуліти, системний червоний вовчак, синдром Шегрена та інші можливі причини подібних уражень. Також експерти звертають увагу на те, що вогнища можуть з'являтися в гіпоталамусі й стовбурі мозку, тому при спостереженні хворих показано проведення повторних МРТ.

ГРЕМ — рідкісне аутоімунне захворювання з поширеним вогнищем запалення та демієлінізації в білій, сірій речовині спинного й головного мозку, можливим залученням мозкових оболонок, корінців і периферичних нервів. Частіше спостерігають у дітей, має дещо

відмінну від РС клінічну картину (характерні порушення свідомості, когнітивна дисфункція). При цьому дані МРТ дуже подібні до вогнищ демієлінізації при РС. Перебіг може бути монофазним або з рецидивами. Як правило, захворювання завершується одужанням або покращанням, але можливий залишковий неврологічний дефіцит.

Робоча група D.H. Miller і співавтори уточнила визначення КІС. Це монофазна презентація з підозрою на запальне демієлінізуюче захворювання. «Монофазна презентація» означає єдиний клінічний епізод, який виник уперше, з відносно швидким початком. Декілька одночасних клінічних/параклінічних симптомів (що означає поширення в просторі) допускають, однак для діагнозу КІС не має спостерігатися поширення в часі. Залежно від симптоматики (монофокальна, мультифокальна чи відсутня), а також наявності вогнищ на МРТ виділено п'ять типів КІС, причому п'ятий тип визначено як відсутність клінічної презентації, яка давала би привід запідозрити демієлінізацію за наявності на користь цього даних МРТ (радіологічно ізолюваний синдром).

Насамкінець професор Т.І. Негрич представила алгоритми диференційної діагностики за наявності неврити зорового нерва (рис. 1) та ізолюваного ураження спинного мозку (рис. 2).

Отже, коло диференційної діагностики РС досить велике й складне. Діагноз рідко встановлюють при первинному зверненні пацієнта. Як правило, це тривалий процес, в якому слід урахувати всю сукупність клінічних і параклінічних даних та остерігатися встановлення діагнозів рідкісних захворювань до виключення більш поширених форм неврологічної патології.



Доктор медичних наук Валерій Вікторович Кузнецов (відділ судинної патології головного мозку ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАН України») представив альтернативну точку зору на етіопатогенез РС, розповівши про

імунологічні взаємозв'язки РС із ДНК-вірусними інфекціями. Особливістю ДНК-вмісних вірусів людини, типовими представниками яких є герпес-віруси та вірус Епштейна-Барр (EBV), є те, що вони здатні спотворювати імунну відповідь організму хазяїна, на відміну від РНК-вірусів, які самі мутують, пристосовуючись уникати імунний контроль. За даними серологічних досліджень останніх 20 років, проведених у різних країнах, відзначається 100% частота виявлення антитіл до EBV у хворих на РС. Встановлено, що EBV здатні до пожиттєвої персистенції в клітинах крові організму людини (який є єдиним місцем існування вірусу), індукції вторинного імунодефіцитного стану, аутоімунних реакцій і злоякісних новоутворень. Наприклад, EBV виробляють білки, що змінюють імунну відповідь, у тому числі білок, який імітує IL-10-подібну активність. Ланкою, що, ймовірно, пов'язує хронічну EBV-інфекцію з імунним запаленням і деструкцією тканин ЦНС при РС, є В-лімфоцити як основні клітини гуморального імунітету, що зазнають змін під впливом вірусу. Не спричиняючи загибелі В-лімфоцитів, EBV активує їх проліферацію й трансформацію. Активовані В-клітини починають розпізнавати антигени нервової тканини, зокрема білки мієліну, як чужорідні й навчають Т-лімфоцити починати проти них імунну агресію. Так вірус «відволікає увагу» імунної системи на мієлін і дістає можливість безконтрольної реплікації. Отже, хронічна персистенція EBV-інфікованих В-клітин у ЦНС ініціює каскад імунологічних реакцій, які зумовлюють пошкодження нервової тканини, типове для РС. Вивчення механізмів, завдяки яким ДНК-віруси порушують імунний контроль у ЦНС, є перспективним напрямом досліджень.

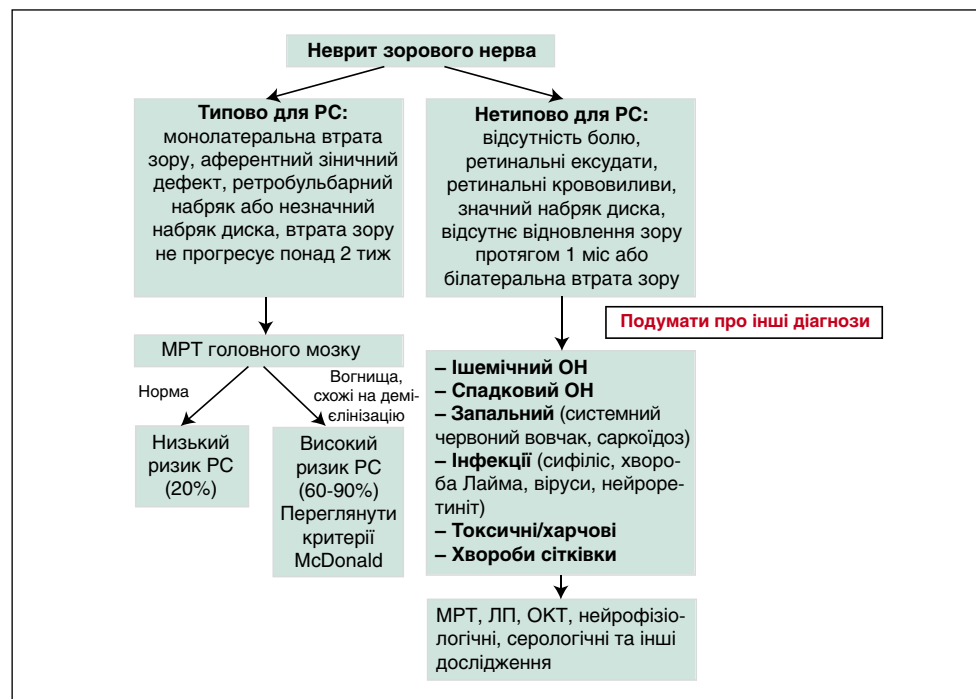


Рис. 1. Алгоритм диференційної діагностики за наявності неврити зорового нерва

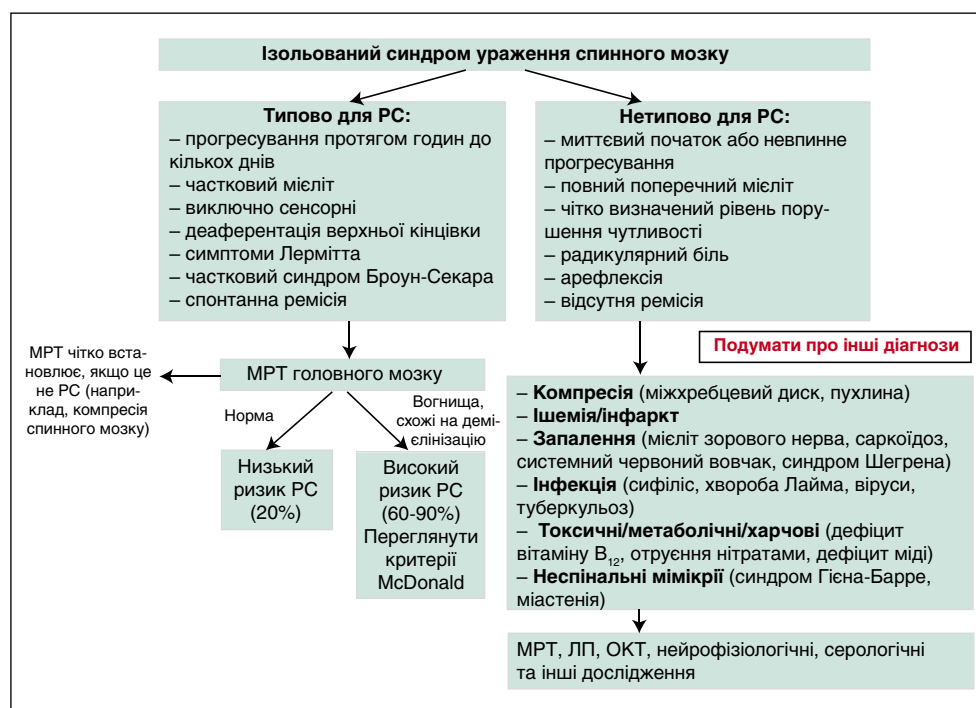


Рис. 2. Алгоритм диференційної діагностики при ізолюваному ураженні спинного мозку