

*На правах рукописи*

**АНДРЕЕВА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА**

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ  
РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ**

14.01.11- нервные болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2014

**Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Наталья Николаевна Маслова**

**Официальные оппоненты:**

**Бойко Алексей Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист-невролог Департамента здравоохранения г.Москвы

**Котов Сергей Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения неврологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится **«14» октября 2014 года** в 10:00 на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д.80

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 года

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д 001.006.01  
кандидат медицинских наук

**Е.В. Гнедовская**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Рассеянный склероз (РС) является хроническим демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), имеющим, в большинстве случаев, на ранних этапах волнообразное течение с чередованием периодов обострений и ремиссий. Несмотря на широкие и разноплановые исследования, многие аспекты этиологии, патогенеза, течения заболевания, по-прежнему, остаются не выясненными. Рассеянный склероз, несомненно, одна из самых значимых медико-социальных проблем современности, поскольку заболевание является одной из главных причин стойкой инвалидизации лиц молодого возраста [Бойко А.Н., 2004; Завалишин И.А., 2004]. Количество больных в мире ежегодно увеличивается, что связано, как с истинным ростом заболеваемости, так и улучшением качества диагностики, связанной с внедрением магнитно-резонансной томографии (МРТ), принятием унифицированных диагностических шкал, стандартизированных методов эпидемиологических исследований [Гусев Е.И., 2004; Confavreux С., 2007; Miller D.H., 2004]. Средний показатель распространенности РС в большинстве регионов России варьирует от 5 до 70 случаев на 100000 населения [Котов С.В, 2007; Хорошилова Н.Л., 2005; Пысина А.М., 2010].

В 90-х годах XX века появились препараты патогенетической терапии, позволяющие в значительной мере сокращать тяжесть и число обострений, тем самым замедляя прогрессирование заболевания, эффективность и безопасность которых была доказана во многих международных мультицентровых исследованиях [Бойко А.Н. и соавт., 2009; Котов С.В. и соавт., 2007; Шмидт Т.Е., 2010; Amato M.P., 2007; Kieseier V.C., 2006]. В настоящее время в качестве иммуномодулирующей терапии (ИМТ) применяются интерфероны-бета (ИФН $\beta$ ) и глатирамера ацетат (ГА) [Шмидт Т.Е., 2010; Durelli L., 2002; Ford C.C., 2006]. Поскольку применения ИМТ в ряде случаев сопровождается развитием нежелательных реакций, сравнительное исследование эффективности и безопасности указанных препаратов, по-прежнему, является актуальным с позиции выбора наиболее подходящего в той или иной клинической ситуации варианта патогенетической терапии.

Для РС характерен полиморфизм клинических проявлений, однако почти у 90% больных встречаются нарушения зрительных функций и глазодвигательные

расстройства. У 70% больных одним из первых проявлений РС является оптический неврит (ОН), причем только у 35-55% пациентов развивается острая клиническая картина ОН, а в 45-65% случаев поражение зрительного нерва протекает субклинически. При этом больные могут не обращаться за медицинской помощью, а через несколько лет обнаруживаются симптомы поражения различных отделов ЦНС [Гусева М.Р., 2001; Никифоров А.С., 2008; Plant G.T., 2008]. Более половины больных переносят неоднократные рецидивы ОН, заканчивающиеся частичной атрофией зрительного нерва [Игнатова Ю.Н., Смагина И.В., Гридина А.О., 2009; Brass S.D., Zivadinov R., Bakshi R., 2008]. Таким образом, становится очевидным, что комплексное нейроофтальмологическое обследование больных с РС позволяет не только своевременно установить диагноз, но и проводить мониторинг патологического процесса при длительном течении заболевания.

В настоящее время большое значение придается оценке качества жизни больных с РС. Известно, что уже на ранних этапах заболевания качество жизни может существенно снижаться [Авакян Г.Н., 2008; Пекарская Е.В. и соавт., 2009; Ariel M., 2006; Mitchell A.J., 2006]. Изучение данной проблемы позволит не только определить влияние болезни на состояние пациента, но и даст возможность определять направления совершенствования лечебных и реабилитационных мероприятий.

### **Цель исследования**

Изучить клинико-эпидемиологические и клинико-психологические особенности рассеянного склероза, создать регистр рассеянного склероза в Калужской области, оценить возможности применения нейроофтальмологического обследования в диагностике рассеянного склероза.

### **Задачи исследования**

1. Изучить эпидемиологические особенности рассеянного склероза, создать региональный регистр больных рассеянным склерозом в Калужской области.
2. Изучить особенности клинических проявлений дебюта рассеянного склероза, выявить факторы, определяющие прогноз заболевания.
3. Изучить состояние зрительного анализатора у больных с различными вариантами течения рассеянного склероза, оценить возможности

применения методов нейроофтальмологического обследования в диагностике заболевания.

4. Изучить эффективность и переносимость различных видов иммуномодулирующей терапии рассеянного склероза с учетом изменения гематологических и биохимических показателей.
5. Изучить психологические особенности больных рассеянным склерозом, получающих различные варианты иммуномодулирующей терапии.

### **Научная новизна**

Впервые в Калужской области было проведено клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза. Установлено, что заболевание составляет 54,7 на 100000 населения, что позволяет отнести регион к зоне высокого риска развития рассеянного склероза. Выявлена тенденция к росту заболеваемости рассеянным склерозом в регионе – данный показатель неуклонно увеличивался с 4,1:100000 населения в 2009 г. до 4,6:100000 населения в 2012 г., что выше аналогичных показателей в большинстве регионов страны. Впервые в Калужской области проанализирована распространенность рассеянного склероза в отдельных районах области, выявлена территориальная неоднородность распространенности с наличием зон высокого и среднего риска. Отмечено преобладание числа женщин среди больных с рассеянным склерозом. Соотношение мужского и женского населения составило 1:2,03, что сопоставимо с данными других авторов. Впервые для Калужской области дана клиническая характеристика каждого из вариантов течения рассеянного склероза. Установлено, что первично-прогрессирующий рассеянный склероз встречается в регионе значительно реже по сравнению с другими субъектами Российской Федерации и составляет не более 1% от общей популяции больных, а ремиттирующий вариант течения является преобладающим и встречается в 43% случаев. Продемонстрированы стойкие гематологические осложнения терапии интерферонами-бета, в отличие от изменений биохимических показателей крови, носящих транзиторный характер. Впервые изучено состояние органа зрения у больных с различными вариантами течения рассеянного склероза. Показано снижение толщины слоя нервных волокон зрительного нерва во всех сегментах, уменьшение макулярного объема сетчатки при всех вариантах течения заболевания, но в большей степени при первично-прогрессирующем и вторично-прогрессирующем рассеянном

склерозе. Установлено снижение функциональной активности зрительного нерва при всех вариантах течения рассеянного склероза по данным зрительных вызванных потенциалов. Продемонстрирована целесообразность использования методов оптической когерентной томографии и зрительных вызванных потенциалов в сочетании с неврологическим и нейровизуализационным исследованиями для ранней диагностики рассеянного склероза и мониторинга патологического процесса при различных вариантах течения и длительности заболевания. Продемонстрировано уменьшение частоты и тяжести симптомов депрессии на фоне терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза.

### **Практическая значимость работы**

Полученные в ходе работы данные о клинико-эпидемиологических особенностях рассеянного склероза позволяют повысить эффективность и качество оказания медицинской и социальной помощи больным с рассеянным склерозом. Данные о неравномерной распространенности заболевания среди субъектов области могут использоваться при планировании и распределении бюджетных средств здравоохранения. Клиническая характеристика вариантов течения и характера дебюта рассеянного склероза помогают повысить качество диагностики. Определение прогностических факторов позволяет более дифференцированно подходить к выбору варианта патогенетической терапии.

Результаты гематологического и биохимического исследований указывают на необходимость контроля показателей крови у пациентов, получающих терапию интерферонами-бета, особенно при наличии сопутствующей соматической патологии, что позволяет избежать осложнений.

Данные нейроофтальмологического исследования указывают на целесообразность применения методов оптической когерентной томографии, зрительных вызванных потенциалов в комплексе с нейровизуализацией для ранней диагностики рассеянного склероза, возможность количественно оценить степень выраженности демиелинизирующего и нейродегенеративного процессов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Калужская область относится к регионам с высоким риском развития рассеянного склероза. Показатель распространенности заболевания в регионе составляет 54,7:100000 населения. Отмечен неуклонный рост

заболеваемости рассеянным склерозом в период с 2009 по 2012 гг. с 4,1:100000 до 4,6:100000 населения соответственно. Заболеванием чаще страдают женщины (соотношение мужчин и женщин среди общего числа заболевших составило 1:2,03). Рассеянный склероз часто дебютирует с оптического неврита, сенсорных расстройств или сочетанием нескольких неврологических синдромов.

2. Прогностическими факторами, определяющими особенности течения рассеянного склероза, являются характер дебюта и продолжительность первой ремиссии. Выраженность неврологического дефицита не зависит от возраста и половой принадлежности.
3. На фоне применения иммуномодулирующей терапии отмечено стойкое снижение гематологических показателей всех кроветворных ростков, а биохимические изменения носили транзиторный характер.
4. Определено снижение толщины слоя нервных волокон зрительного нерва, уменьшение макулярного объема, а также снижение функциональной активности зрительного нерва при всех вариантах течения рассеянного склероза.
5. Терапия препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза, оказывает положительное влияние на качество жизни больных.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ и 1 принята к печати, из которых 5 опубликовано и 1 принята к печати в изданиях, рекомендованных ВАК.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации докладывались на совместном заседании кафедры неврологии и психиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, кафедры неврологии и нейрохирургии, кафедры нормальной физиологии, кафедры фармакологии, кафедры клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии (2009, 2010, 2011, 2012), заседаниях кафедры неврологии и нейрохирургии Смоленской государственной медицинской академии (2010, 2011), конференциях молодых ученых Смоленской государственной медицинской академии (2011, 2012), на заседании

проблемной комиссии «Физиология и патология нервной системы» Смоленской государственной медицинской академии (14 ноября 2013 г.).

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на расширенной проблемной комиссии «Физиология и патология нервной системы» Смоленской государственной медицинской академии (Протокол №8/В от 05 декабря 2013 г.).

Полученные результаты внедрены в практику работы кафедры неврологии и нейрохирургии Смоленской государственной медицинской академии, ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Калужской области».

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 154 страницах, включает введение, обзор литературы, 5 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 122 отечественных и 155 зарубежных источников. Работа содержит 38 таблиц и 19 рисунков.

### **Личный вклад автора**

Оценка неврологического статуса, разработка анкет больных, анализ медицинской документации, оценка степени неврологического дефицита, уровня депрессии, ситуативной и личностной тревожности с использованием соответствующих шкал и опросников, формирование регистра больных, оценка лабораторных методов, оценка данных МРТ головного мозга выполнены лично автором. Автор успешно освоила методы нейроофтальмологического обследования и участвовала в их проведении. Последующая статистическая и аналитическая обработка данных проводилась автором лично. Автор сформулировала выводы, практические рекомендации, подготовила публикации по теме диссертации.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

Для решения поставленных в работе задач обследован 551 пациент с диагнозом «рассеянный склероз» в возрасте от 20 лет до 61 года (средний возраст  $39,5 \pm 9,1$  лет) – основная группа – из них женщин 66,97% (369 человек), мужчин 33,03% (182 человека). Для проведения нейроофтальмологического исследования в контрольную группу были включены 20 человек в возрасте от 20 лет до 61 года (средний возраст  $36,6 \pm 4,5$  лет) без патологии ЦНС, глазных болезней. Общее количество обследованных 571 человек.



На начальном этапе эпидемиологического исследования нами была собрана и проанализирована информация о больных РС из годовых отчетов, предоставляемых главному внештатному неврологу Министерства здравоохранения Калужской области, а также собственной базы данных, составленной на основании обращений больных в ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Калужской области», ГБУЗ КО «Городская поликлиника №2». Для систематизации полученных данных была разработана специальная формализованная карта больного РС, содержащая информацию об антропометрических данных пациента, данных анамнеза заболевания (возраст и характер дебюта, дата установления диагноза, длительность первой ремиссии, возможные триггерные факторы, наследственный анамнез), данных дополнительных методов обследования (МРТ головного мозга, лабораторные обследования, данные офтальмологического обследования). На втором этапе проводилось амбулаторное и стационарное обследование больных. Для подтверждения диагноза были использованы международные критерии McDonald. На втором этапе проводилось нейроофтальмологическое обследование, психологическое тестирование, гематологическое и биохимическое исследования.

На третьем этапе работы проводился комплексный анализ полученных данных. Нейроофтальмологическое обследование проводилось на базе отделения функциональной диагностики Калужского филиала ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза им. ак. С.Н. Федорова» Автор выражает огромную признательность заместителю директора клиники по научной работе профессору Ю.А. Белому и врачу-офтальмологу отделения функциональной диагностики Е.В. Ерохиной за сотрудничество и предоставленную возможность проведения нейроофтальмологического обследования больных с РС.

На основе полученных данных составлялся региональный регистр больных с РС. Степень неврологического дефицита оценивалась с учетом шкал FS и EDSS.

Гематологическое и биохимическое исследование крови проводилось в лабораториях In vitro, Heamotest, ФКУЗ «МСЧ МВД России по Калужской области», ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница», ГБУЗ КО «Городская поликлиника №2».

Нейровизуализационное исследование (МРТ головного мозга) проводилось на аппаратах Siemens Essenza (Германия) 1,5 Тл, Toshiba Excelart Vantage 1,5 Тл

(Япония) по стандартной методике в T1 и T2 взвешенных изображения с толщиной среза 5 мм в трех плоскостях – сагиттальной, фронтальной и аксиальной.

Оптическую когерентную томографию проводили на приборе Status OCT-3000 (Carl Zeiss, Германия). Для проведения исследования использовались протоколы Fast optic Disk, RNFL Thickness 3.4. Подсчет параметров исследования проводился с использованием протоколов RNFL Thickness Average OU и Optic Nerve Head (Single Eye). Оценивалась толщина слоя нервных волокон в перипапиллярной зоне и отклонения ее показателей от нормы в данной возрастной группе, а также размеры экскавации диска зрительного нерва (ДЗН).

Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) проводились на электродиагностической системе «Tomey» (Япония).

Оценка полей зрения проводилась на аппарате Allergan Humphrey с использованием протоколов Full field 120 point screening test и Profile threshold test (статическая и динамическая компьютерная периметрия).

Психологическое исследование и оценка качества жизни включали тестирование с использованием опросников MSIS-29, EQ-5D, теста Спилбергера-Ханина, шкалы депрессии А.Бека.

Оценка неврологического статуса, проведение психологического тестирования, оценка гематологических и биохимических показателей проводились каждые 3 месяца, офтальмологическое исследование – каждые 6 месяцев, на протяжении 36 месяцев. Исследование было проспективным, клиническим. Сравнимые группы были сопоставимы по демографическим показателям.

Для статистической обработки полученных в ходе исследования данных использовали пакет компьютерных программ Microsoft Excel Started 2010, Statistica 5.5., NCSS 2004d. Для выборочного среднего указывался доверительный интервал 95%, уровень значимости  $p < 0,05$ . Для определения значений средних показателей и их отклонений пользовались методами описательной статистики. Значимость различий полученных средних показателей, соответствующих закону нормального распределения, оценивалась при помощи парного теста Стьюдента. В случае несоответствия выборочного среднего закону нормального распределения парный тест Стьюдента заменяли знаковым критерием Уилкоксона. С целью установки линейной взаимосвязи определялись коэффициенты корреляции Пирсона. При

невыполнении законов нормального распределения вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. Для выявления связи между количественными признаками использовали ранговый корреляционный анализ. При сравнении двух независимых выборок применялся ранговый дисперсионный анализ Кракскела-Уоллиса.

Диссертационное исследование «Клинико-эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в Калужской области» одобрено секцией «Внутренние болезни» Комитета по этике Смоленской государственной медицинской. Протокол № 6 от 14.12.09 г.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Показатель распространенности РС в Калужской области за период с 2009 по 2012 года составил 54,7:100000 населения, что дает право отнести регион к зоне высокого риска развития РС. На территории области выявлена неравномерная распространенность РС с наличием зон среднего и высокого риска. Среди лиц, страдающих данным заболеванием, доля городского населения значительно превышает долю сельского. Показано, что 83,67% больных РС проживают в городе. Показатель распространенности для жителей города составил 57,5:100000 населения, а для жителей села 51,1:100000 населения. Наибольшая распространенность заболевания отмечена в возрастной группе 31-40 лет. Средний возраст больных составил  $39,5 \pm 9,1$  лет. Средний возраст у женщин ( $39,8 \pm 9,3$ ) оказался несколько меньше данного показателя у мужчин ( $40,08 \pm 9,7$ ), однако различия не достигли статистической значимости ( $t=0,039$ ,  $p>0,05$ ). Соотношение мужского и женского населения среди больных РС в Калужской области составило 1:2,03, что сопоставимо с данными по другим регионам. Распространенность РС достоверно выше среди лиц женского пола, исключая возрастную группу старше 60 лет (табл.1).

Таблица 1

Распространенность рассеянного склероза среди лиц мужского и женского пола в различных возрастных группах

Возраст, лет	Численность населения		Число больных		Распространенность РС		Соотношение мужчин и женщин
	муж	жен	муж	жен	Муж	жен	
<20	21990	25816	2	3	9,1	11,6	1:0,6
21-30	73963	86828	17	68	22,9	78,3*	1:4
31-40	67297	79002	83	129	123,3	163,2*	1:1,5
41-50	63591	74651	55	138	86,4	184,8*	1:2,5
51-60	75325	88426	22	30	29,2	33,9	1:1,4
>60	43918	51557	3	1	6,8*	1,9	3:1*
Всего	346054	405954	182	369	52,5	90,9	1:2,03

Примечание: \* - статистически значимое различие ( $p < 0,05$ )

За период нашего исследования уровень заболеваемости РС в Калужской области неуклонно увеличился. В период с 2009 по 2012 годы этот показатель неуклонно увеличился с 4,1 случаев на 100000 населения до 4,6:100000 населения (рис.1).

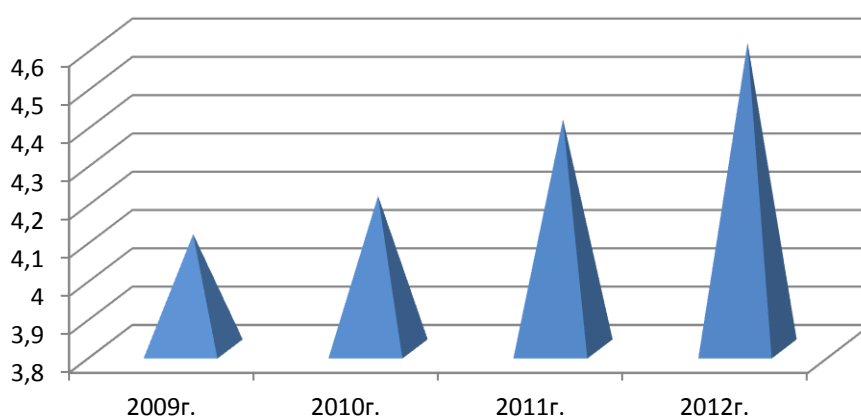


Рисунок 1. Заболеваемость РС за 2009-2012 гг., вновь выявленных больных на 100000 населения

Среди общего числа больных с РС на момент исследования 37,75% больных имели III группу инвалидности. II и I группа инвалидности была присвоена 14,49% и 1,87% больным соответственно, а 45,89% больных оставались трудоспособными.

Проанализированы основные триггерные факторы развития РС. Среди возможных причин, способствующих развитию болезни, 25,4% больных отметили наличие психо-травмирующих ситуаций, предшествующих манифестации; 11,7% больных указали на ЧМТ, в большинстве случаев повторные; 8,7% пациентов отметили наличие вирусных инфекций, а 7,2% больных считали пусковым моментом в развитии заболевания повышенную инсоляцию. В 47% случаев больные затруднялись назвать какой-либо провоцирующий фактор и указывали на сочетание наиболее часто встречаемых вышеуказанных факторов. Средний возраст дебюта у женщин составил  $26,6 \pm 8,9$ , у мужчин –  $29,9 \pm 9,09$  лет, однако данное различие не является статистически значимым (Kruskal-Wallis test  $H=0,05$ ,  $p=1,03$ ). В общей популяции больных в дебюте заболевания наиболее часто встречались следующие симптомы: пирамидные, зрительные, вестибуло-атактические, полисимптомное начало. При оценке характера дебюта между лицами мужского и женского пола были выявлены различия. У женщин заболевание чаще дебютировало со зрительных нарушений, у мужчин – с вестибуло-атактических расстройств. При оценке возраста дебюта было отмечено, что у больных со зрительными и чувствительными расстройствами заболевание начиналось в более молодом возрасте, чем у других пациентов. Манифестация заболевания с тазовых расстройств, симптомов поражения пирамидного тракта и полисимптомное начало встречались у лиц старшей возрастной категории. Однако вышеуказанные различия не достигли статистически значимых. У больных с дебютом заболевания со зрительных и чувствительных расстройств неврологический дефицит, оцениваемый по шкалам EDSS и FS, оказался менее грубым, чем у пациентов с полисимптомным началом, причем данные различия оказались статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

Был проанализирован характер дебюта у больных с различными вариантами течения РС. Оказалось, что при ремиттирующем РС (PPC) в дебюте заболевания наиболее часто встречаются зрительные расстройства (98 чел., 41,3%), чувствительные нарушения (68 чел., 28,3%) и симптомы поражения пирамидного тракта (41 чел., 17%). При вторично-прогрессирующем РС (ВПРС) наиболее часто

встречался дебют с пирамидными расстройствами (81 чел., 38,7%) и вестибуло-атактическим синдромом (93 чел., 44,6%). При первично-прогрессирующем РС (ППРС) в большинстве случаев наблюдалась полисимптомная манифестация заболевания (24 чел., 24,7%), пирамидные расстройства (13 чел., 12,7%) и расстройства функций тазовых органов (9 чел., 8,7%).

Мы также оценивали среднюю скорость прогрессирования заболевания (среднее ежегодное увеличение баллов по шкале EDSS) и время достижения пациентом уровня неврологического дефицита в 3 и 6 баллов по EDSS (рис.2).

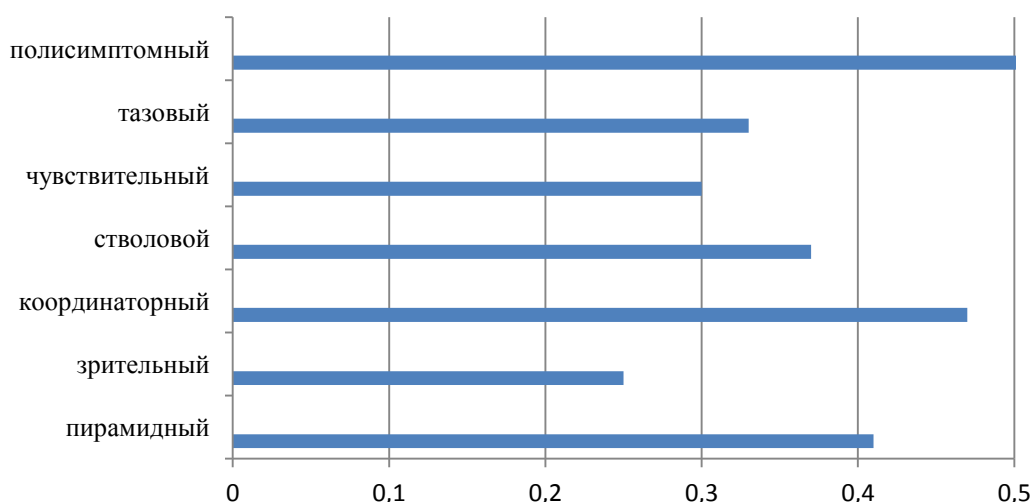


Рисунок 2. Скорость прогрессирования РС при различных типах дебюта, в баллах EDSS в год

Скорость прогрессирования заболевания при полисимптомном дебюте значительно выше, чем при других вариантах манифестации, что можно объяснить вовлечением в патологический процесс сразу нескольких функциональных систем ЦНС. Наиболее низким изучаемый показатель оказался при дебюте со зрительных и чувствительных расстройств. Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что наиболее неблагоприятным в прогностическом плане является полисимптомный дебют заболевания. К наиболее благоприятным вариантам дебюта следует отнести зрительный и чувствительный варианты.

Кроме различных вариантов манифестации РС, мы проанализировали длительность первой ремиссии. Период от манифестации заболевания до первого обострения менее 1 года считали короткой ремиссией, от 1 года до 3 лет – средней, а отсутствие обострения более 3 лет – длительной ремиссией. Соответственно, было выделено 3 группы пациентов: 132 человека (44 мужчины и 88 женщины) с короткой

первой ремиссией, 253 человека (84 мужчины и 169 женщин) с ремиссией средней продолжительности и 166 больных (54 мужчины и 112 женщин) с длительной ремиссией. Средний возраст дебюта заболевания в группе с короткой ремиссией на момент исследования составлял  $26,9 \pm 8,9$  лет, в группе со средней ремиссией –  $29,9 \pm 9,09$ , а в группе с длительной ремиссией –  $29,9 \pm 9,1$  лет. У больных с короткой ремиссией время достижения выраженного неврологического дефицита (3 и 6 баллов по EDSS) было значительно короче по сравнению с пациентами, имеющими длительную первую ремиссию и ремиссию средней продолжительности (рис. 3).

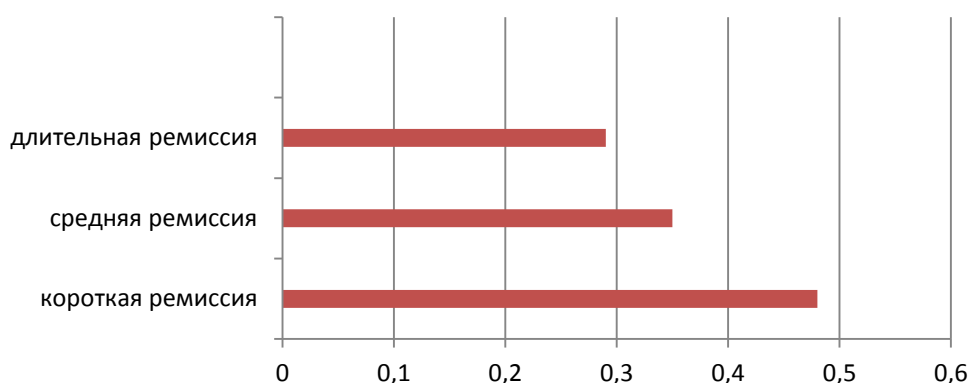


Рисунок 3. Скорость прогрессирования рассеянного склероза, в баллах EDSS в зависимости от длительности первой ремиссии

В общей совокупности больных, страдающих РС, доля ремиттирующего РС оказалась преобладающей (43%). Первично-прогрессирующий РС встречался в 1% случаев. Полученные результаты сопоставимы с данными по другим регионам. Выявлено статистически значимое преобладание мужчин среди больных с ППРС ( $\chi^2=4,82$ ,  $p<0,05$ ). Полученные данные мы объясняем преобладанием женщин и меньшим количеством мужчин в общей совокупности больных с РС.

Скорость прогрессирования РС у больных с низкой частотой обострения составила 0,35 баллов по шкале EDSS в год, в группе со средней частотой обострений – 0,37, а в группе с высокой – 0,41 баллов в EDSS в год. Время достижения больными неврологического дефицита в 3 балла по шкале EDSS также существенно не различалась. Этот показатель составил  $5,3 \pm 4,8$  и  $5,4 \pm 5,2$  в группах со средней и высокой частотой обострения соответственно.

Были проанализированы клинические особенности различных типов РС. У больных с РРС возраст дебюта был значительно ниже по сравнению с другими

группами ( $26,6 \pm 9,09$  при РРС,  $26,9 \pm 9,1$  при первично-прогрессирующем РС с сохраняющимися обострениями (ППРССО) и  $28,8 \pm 8,1$  при ВПРС). При ППРС возраст дебюта оказался значительно выше –  $39,9 \pm 9,1$  лет. На момент нашего исследования длительность заболевания была значительно меньше у больных с РРС ( $6,6 \pm 3,8$ ) и ППРС ( $5,8 \pm 3,09$ ) ( $t=3,3$ ,  $p=0,038$ ). У больных с вторично-прогрессирующим РС с сохраняющимися обострениями (ВПРССО) и ВПРС длительность заболевания составила  $11,7 \pm 9,8$  и  $12,4 \pm 4,8$  лет соответственно.

Среднегодовая частота обострений оказалась наиболее высокой при РРС по сравнению с другими группами ( $t=3,7$ ,  $p=0,026$ ), а у больных с ВПРССО наиболее низкой ( $t=2,6$ ,  $p=0,034$ ). Полученные различия мы объясняем преобладанием активного демиелинизирующего процесса при РРС, который постепенно трансформируется в нейродегенеративный процесс при ВПРС.

Оценивая скорость прогрессирования заболевания, мы определили, что наиболее высока она у пациентов с ППРС по сравнению с РРС ( $t=4,7$ ,  $p=0,019$ ), что дает возможность отнести данный вариант течения заболевания к прогностически неблагоприятным.

Оценивая неврологический дефицит по шкале EDSS, нам не удалось выявить существенных различий между больными с различными вариантами течения РС. Данный факт мы связываем с различной длительностью заболевания среди обследуемых больных.

При проведении нейроофтальмологического исследования было обследовано 70 больных в возраст от 20 до 61 года с установленным диагнозом «рассеянный склероз», как перенесшие ранее ОН, так и не имеющие его в анамнезе, с различными вариантами течения РС с тяжестью неврологического дефицита не более 5 баллов по шкале EDSS. В исследование не включались пациенты моложе 18 лет, а также лица, имеющие какую-либо иную сопутствующую патологию ЦНС и органа зрения, а также имеющие сопутствующую тяжелую соматическую патологию.

Все пациенты была разделены на 4 группы в зависимости от варианта течения РС: РРС, ВПРС, ППРС, ППРССО. В каждой группе выделялась подгруппа в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе ОН. Проводили комплексное нейроофтальмологическое обследование, включавшее визометрию, офтальмоскопию, периметрию. ОКТ, ЗВП, оценку неврологического статуса, МРТ головного мозга. Все



группы были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам: полу, возрасту, возрасту дебюта РС, длительности заболевания, степени неврологического дефицита по шкале EDSS, а также среднегодовой скорости прогрессирования.

Согласно современным представлениям о патогенезе РС, заболевание характеризуется сочетанием и демиелинизирующего, и нейродегенеративного процессов. Мы оценили толщину слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в перипапиллярной зоне, макулярный объем у больных с различными вариантами течения РС (табл.2).

Таблица 2

Зависимость толщины СНВС и макулярного объема от варианта течения рассеянного склероза

Признак	РРС	ВПР С	ППРС	ППРССО	Контроль
СНВС, мкм	100,7±17,63*	78,55±1,53*	73,27±1,74*	73,18±2,46*	120,93±6,89
Т	69,8±12,9*	54,42±2,96*	51,53±0,59*	52,92±1,82*	79,32±1,28
Н	75,4±9,2*	64,36±1,71*	63,17±0,56*	62,91±1,47*	81,29±0,87
С	99,1±3,88*	83,97±4,01*	81,88±2,21*	87,03±1,88*	128,81±2,77
І	102,43±4,68*	95,9±2,67*	95,72±72*	96,84±1,34*	131,88±1,42
Макулярный объем, мм <sup>3</sup>	6,47±0,18*	6,39±0,41*	6,34±0,02*	6,35±0,32*	7,15±0,11

Примечание: Т-височный квадрант, N-носовой квадрант, S-верхний квадрант, І-нижний квадрант. \* - статистически значимые различия по сравнению с группой контроля (p<0,05)

Во всех группах выявлено статистически значимое уменьшение толщины СНВС и макулярного объема по сравнению с контролем, причем в группах с ВПРС и ППРС это различие было более выраженным, что, по нашему мнению, может быть связано с преобладанием нейродегенеративного процесса по сравнению с демиелинизирующим при данных вариантах заболевания.

Известно, что изменения по данным ЗВП обнаруживаются у 75-97% больных с достоверным РС, даже у лиц, не предъявляющих жалоб на снижение зрения. Мы оценили функциональное состояние зрительного нерва у больных с различными вариантами РС (табл.3). Выявлено статистически значимое различие между всеми группам и группой контроля (t=2,87, p<0,05), что свидетельствует о снижении функциональной активности зрительного нерва при РС вне зависимости от варианта

течения заболевания. При оценке формы компонента  $P_{100}$  выявляли нарушения конфигурации ЗВП, выявляющиеся в форме расщепленного компонента  $P_{100}$ , а W-подобная форма пика отражала наличие центральной скотомы в поле зрения или частичной атрофии зрительного нерва, что подтверждается и другими исследователями.

Таблица 3  
Показатели ЗВП у больных с различными вариантами РС

Признак	РРС	ВПРС	ППРС	ППРССО	Контроль
Латентность $P_{100}$ , мс	122,53±12,7*	137,24±4,15*	144,9±3,88*	140,98±3,71*	101,5±1,5
Амплитуда $P_{100}$ , мкВ	7,5±1,38*	6,09±0,01*	5,7±0,1*	6,0±0,32*	9,73±0,09

Примечание: \* - статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля

Мы также проанализировали состояние органа зрения в зависимости от длительности РС (рис. 4).

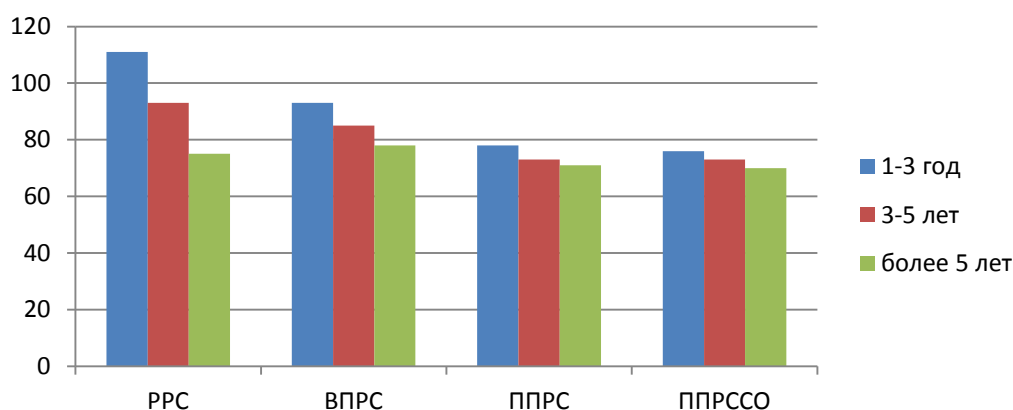


Рисунок 4. Толщина СНВС (мкм) в зависимости от длительности РС

Выявлено значительное снижение толщины нейроэпителия у пациентов с длительностью заболевания более 5 лет при всех вариантах течения РС.

Кроме того, мы оценивали размеры экскавации ДЗН. Выявлено расширение экскавации ДЗН у больных с ВПРС (17 глаз) по типу хронической ишемической оптической нейропатии, что, по нашему мнению, может свидетельствовать о преобладании нейродегенеративного процесса над демиелинизирующим при данном варианте РС. Мы также оценивали толщину СНВС в перипапиллярной зоне, макулярный объем, а также латентность и амплитуду компонента  $P_{100}$  по данным ЗВП

у больных с различными вариантами течения РС в зависимости от перенесенного раннее оптического неврита (табл. 4, 5). В группе РРС обследовано 16 человек (12 глаз), перенесших ОН, в группе с ВПРС – 14 человек (16 глаз), а в группах с ППРС и ППРСО обследовано соответственно 3 человека (5 глаз) и 6 человек (8 глаз). Отмечено достоверное снижение слоя нейроэпителлия, уменьшение макулярного объема у больных, перенесших ОН вне зависимости от варианта течения РС ( $t=2,86$ ,  $p<0,05$ ). Однако у больных с ВПРС и ППРС данные показатели были ниже, по сравнению с РРС, что, по нашему мнению, может свидетельствовать о сохраняющемся нейродегенеративном процессе даже в отсутствии выраженных обострений. Выявлено более выраженное снижение толщины стоя нервных волокон в темпоральном квадранте, что может быть связано с изначально меньшей толщиной нейроэпителлия в данном сегменте и находит подтверждение при офтальмоскопии (побледнение височной половины ДЗН).

Выявлено достоверное снижение оцениваемых показателей в группе больных, имеющих в анамнезе перенесенный ОН (табл.4).

По данным ЗВП выявлено повышения латентности и уменьшение амплитуды  $P_{100}$  у больных с различными вариантами РС, причем у пациентов, перенесших ОН, изменения были более выраженными (табл.5).

Таблица 4

Показатели состояния зрительного анализатора в зависимости от наличия оптического неврита в анамнезе при различных вариантах течения рассеянного склероза

Показатель	РРС		ВПРС		ППРС		ППРСО	
	ОН в анамнезе	Без ОН	ОН в анамнезе	Без ОН	ОН в анамнезе	Без ОН	ОН в анамнезе	Без ОН
СНВС, мкм	91,05± 10,6*	115,25± 19,25	77,75± 0,86*	79,55± 1,59	72,43± 0,47*	74,95± 3,55	72,37± 1,88*	75,06± 2,36
T	61,17± 10,54*	81,48± 12,08	53,94± 3,39	55,18± 2,31	51,15± 0,25	52,3± 1,01	52,88± 2,21	53,01± 1,04
N	70,16± 6,21*	83,26± 11,69	63,97± 1,46	83,26± 11,69	62,75± 0,6	63,5±0, 2	57,98± 1,81*	62,58± 0,86
S	96,4± 3,77*	103,28± 2,34	84,28± 4,24*	89,52± 3,61	79,45± 0,65*	83,55± 0,65	69,68± 2,61*	88,08± 1,10
I	101,86± 6,02	103,28± 2,34	95,14± 3,31	97,08± 1,3	96,1± 1,25	94,95± 0,55	74,55± 1,25*	98,1± 0,78

Маку- лярны й объем, мм <sup>3</sup>	6,47± 0,13*	6,65± 0,12	6,38± 0,08	6,42± 0,07	6,33± 0,01	6,36± 0,01	6,04± 0,04*	6,33± 0,08
--	----------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	----------------	---------------

Примечание: Т-височный квадрант, N-носовой квадрант, S-верхний квадрант, I-нижний квадрант. \* - статистически значимое различие (p<0,05)

Выявлено снижение СНВС и макулярного объема сетчатки при всех вариантах РС, более выраженное у пациентов, перенесших ОН.

Таблица 5

Показатели ЗВП у больных с различными вариантами РС в зависимости от перенесенного оптического неврита

Показа- тель	РРС		ВПРС		ППРС		ППРССО	
	ОН в анам- незе	Без ОН	ОН в анам- незе	Без ОН	ОН в анам- незе	Без ОН	ОН в анам- незе	Без ОН
Латент- ность P <sub>100</sub> , мс	130,7± 10,39*	110,21± 8,03	126,0 ±3,18*	137,89± 5,72	146,08± 2,78*	132,75± 4,95	152,94± 0,27*	138,5± 1,68
Амплиту- да P <sub>100</sub> , мкВ	7,12± 1,21*	8,08± 1,61	6,09± 0,42*	6,67± 0,42	5,6± 0,1*	5,75± 0,1	5,94± 0,27*	6,02± 0,28

Примечание: \* - статистически значимое различие (p<0,05)

Выявлены функциональные нарушения по данным ЗВП у пациентов с различными вариантами РС, более выраженные при наличии ОН в анамнезе

Следует также отметить, что показатели пациентов, не имевших ОН в анамнезе, также отличались от возрастной нормы.

Таким образом, методы ОКТ и ЗВП, могут быть информативны как для выявления субклинического поражения зрительного нерва при РС, так и для оценки степени функциональных нарушений при наличии тех или иных клинических проявлений со стороны зрительного анализатора.

У всех больных, перенесших ранее ОН, отмечалось снижение макулярного объема, причем более выраженное у больных с ППРССО, что, вероятно, связано с

сочетанием сохраняющегося активного воспалительно-демиелинизирующего и нейродегенеративного процессов при данном варианте течения РС (рис.5).

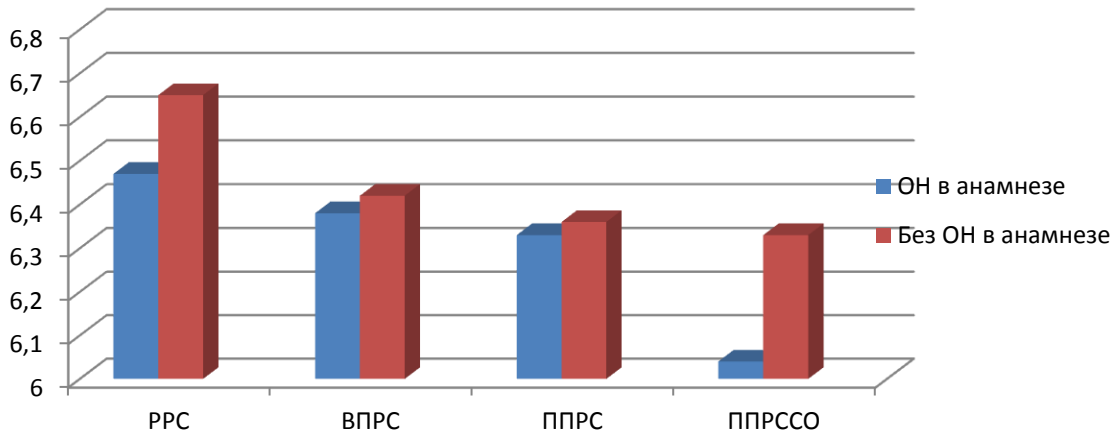


Рисунок 5. Макулярный объем у больных с различными типами РС перенесенным оптическим неритом и без него, мм<sup>3</sup>

Более выраженные изменения были отмечены у лиц, перенесших ОН.

Пациентам всех четырех исследуемых групп мы провели визометрию, офтальмоскопию, компьютерную периметрию, а также оценили цветоощущение. У пациентов первой группы – 26 человек (52 глаза) острота зрения колебалась в пределах 0,8-1,0. У 9 пациентов (14 глаз) отмечались незначительные нарушения цветоощущения по приобретенному типу.

Во второй исследуемой группе (22 человека, 44 глаза) острота зрения составляла 0,8-1,0 с коррекцией. Цветоощущение, как и в предыдущей группе, не имело отклонений от нормы – определялись незначительные нарушения по приобретенному типу.

У пациентов третьей группы (8 человек – 16 глаз) острота зрения колебалась от 0,01 до 0,5 и не поддавалась коррекции (0,01-0,1 – 4 глаза, 01,-05 – 8 глаз). Процесс носил двусторонний характер с разной степенью выраженности проявлений на 2 глазах. По данным периметрии на 6 глазах определялись относительные центральные скотомы, на 2 глазах – абсолютные центральные скотомы. На 5 глазах определялось сужение границ периферического поля зрения на 10-15 градусов.

Помимо этого на глазах с остротой зрения 0,01-0,1 определялись вторичные изменения на фоне атрофии зрительного нерва в виде значительного снижения ее толщины в пара- и юкстафовеальной зонах.

В 4 группе пациентов, принимавших участие в нашем исследовании (14 человек, 28 глаз), острота зрения колебалась от 0,01 и ниже. Периметрия выявила наличие абсолютной центральной скотомы на 8 глазах, центральные относительные скотомы на 12 глазах, концентрическое сужение поля зрения на 15 градусов на 3 глазах.

Помимо вышеизложенного мы оценили состояние органа зрения у больных с различными вариантами РС с учетом пола, возраста дебюта РС, длительности заболевания, степени выраженности неврологического дефицита и среднегодовой частоты обострения (табл. 6).

Таблица 6

Характеристика состояния зрительного анализатора при различных вариантах РС

Показатель/тип течения РС	РРС n=26	ВПРС n=22	ППРС n=8	ППРССО n=14
Пол (муж/жен)	8/18	7/15	6/2	6/8
Возраст	29,7±3,23	32,83±1,97	41,83±1,5	40,8±1,39
Возраст дебюта	26,25±2,5	26,04±1,61	38,17±1,17	37,07±0,88
Длительность РС	4,7±3,11	6,91±2,01	4,9±1,67	3,54±1,1
Балл по EDSS	2,42±2,5	3,4±0,35	3,5±0,3	4,04±0,43
Среднегодовая частота обострений	0,88±0,45	0,55±0,16	1,16±0,28	1,19±0,67
СНВС, мкм	100,7±17,63	78,55±1,53*	73,27±1,74*	73,18±2,46*
T	69,82±12,9	54,42±2,96*	51,53±0,59*	52,92±1,82*
N	75,41±9,2	64,36±1,71*	63,17±0,56*	62,91±1,47*
S	99,11±3,88	83,97±4,01*	81,18±2,21*	87,03±1,88*
I	102,43±4,68	95,91±2,67*	95,72±1,09*	96,84±1,34*
V макулы, мм <sup>3</sup>	6,47±0,18	6,39±0,08*	6,34±0,02*	6,35±0,07*
Латентность P <sub>100</sub> , мс	122,53±12,7	137,24±4,15*	144,97±3,88*	140,98±3,71*
Амплитуда P <sub>100</sub> , мкВ	7,5±1,38	6,09±0,41*	5,7±0,1*	6,00±0,32*

Примечание: \* - статистически значимое различие (p<0,05)

По состоянию на 01.01.2013 года терапию препаратами, изменяющими течения РС (ПИТРС), получали 214 больных, что составило 38,83% от общего числа больных. Мы провели сравнительное исследование у больных с различной иммуномодулирующей терапией (ИМТ). Глатирамера ацетат (ГА) был назначен 109 больным (51%), интерферон-бета-1b (ИФНβ1b) – 58 больным (27%), интерферон-бета-1a в суточной дозе 30 мкг (ИФНβ1a-30) – 14 пациентам (7%), а интерферон-бета1a в дозе 44 мкг в сутки (ИФНβ1a-44) получали 33 пациента (15%). Период наблюдения составил 3 года. Все 4 терапевтические группы были сопоставимы между собой по исходным показателям среднегодовой частоты обострений. В группе больных, получавших терапию ИФНβ1a-30, показатель среднегодовой частоты обострений снизился на 29,3%, в группе ИФНβ1b – на 32,1%, в группе ИФНβ1a-44 на 31,8%, а у больных, получавших ГА – на 30,1%. Однако различия по эффективности препаратов в отношении исследуемого показателя не достигли статистической значимости. На следующем этапе мы оценили влияние ИМТ на скорость прогрессирования заболевания при ВПРС. У больных, получавших терапию ИФНβ1b, отмечено снижение среднегодовой скорости прогрессирования на 31,7%, а на фоне терапии ИФНβ1a-44 данный показатель снизился на 32,8%.

У больных, получавших ИМТ, отмечено уменьшение длительности пребывания в стационаре: на фоне лечения ИФНβ1a-30 на 13,8%; у больных, получавших ИФНβ1b – на 16,1%; у больных, находившихся на терапии ГА – на 17,3%; в группе пациентов, получавших ИФНβ1a-44 - на 15,7%.

Мы проанализировали приверженность пациентов к ИМТ и причины отказа от лечения. Из 117 человек терапию прекратили 11 человек, что составило 9,4% (табл.7).

Таблица 7

## Причины прекращения иммуномодулирующей терапии

Причины прекращения ИМТ	Препарат			
	ИФНβ1a-30	ИФНβ1b	ГА	ИФНβ1a-44
Всего на терапии	14	58	69	19
Нежелательные явления	0	2(3,4%)	1(1,4%)	1(5,2%)
Неэффективность терапии	0	2(3,4%)	2(2,9%)	0

Личный отказ пациента	0	1(1,72%)	2(2,9%)	0
Всего прекратило терапию	0*	5(8,52%)	5(7,2%)	1(5,2%)

Примечание: \* - статистически значимое различие ( $p < 0,05$ )

Наиболее частой нежелательной реакцией на фоне ИМТ был гриппоподобный синдром. Мы оценили динамику «интерферонового гриппа» при терапии различными препаратами на протяжении 6 месяцев терапии. Было отмечено, что гриппоподобный синдром достоверно чаще встречался у больных, получающих ИФНβ1b, и значительно реже у пациентов на фоне терапии ИФНβ1a-30. Причем у 13,79% больных, получавших терапию ИФНβ1b, данный синдром наблюдался даже спустя 6 месяцев от начала терапии, тогда как у пациентов, получавших терапию ИФНβ1a-30 и ИФНβ1a-44, нежелательных реакций не наблюдалось.

Мы провели сравнительный анализ гематологических и биохимических показателей у больных, получавших терапию ИФН (табл.8, 9, 10).

Таблица 8

Содержание гемоглобина на фоне терапии интерферонами-бета, г/л

Период времени	Препарат		
	ИФНβ1a-30, n=12	ИФНβ1b n=26	ИФНβ1a-44, n=22
До начала терапии	131,3±27,1	127,8±28,4	125,6±26,4
Через 3 месяца терапии	128,2±26,9	126,7±27,9	124,4±25,9
Через 6 месяцев терапии	126,1±26,4	125,5±27,3	123,3±26,1
Через 9 месяцев терапии	123,7±25,9	124,3±28,1	122,8±25,7
Через 12 месяцев терапии	120,8±26,3*	121,7±27,8*	121,9±26,1*

Примечание: \* - статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными показателями

Таблица 9

Содержание эритроцитов на фоне иммуномодулирующей терапии интерферонами-бета, \* 10<sup>12</sup>/л

Период времени	Препарат		
	ИФНβ1a-30, n=12	ИФНβ1b, n=26	ИФНβ1a-44, n=22
До начала терапии	4,4±0,7	4,3±0,6	4,4±0,6
Через 3 месяца от начала терапии	4,4±0,5	4,2±0,7	4,3±0,5
Через 6 месяцев от начала терапии	4,3±0,4	4,1±0,5	4,2±0,7



Через 9 месяцев от начала терапии	4,2±0,5	4,1±0,6	4,1±0,5
Через 12 месяцев от начала терапии	4,1±0,7	4,0±0,6	4,1±0,5

Примечание:\* - статистически значимое различие в сравнении с исходными показателями (p<0,05)

Таблица 10

Уровень лейкоцитов на фоне терапии интерферонами-бета, \*10<sup>9</sup>/л

Период времени	Препарат		
	ИФНβ1а-30, n=12	ИФНβ1б, n=26	ИФНβ1а-44, n=22
До начала терапии	6,7±2,3	6,6±2,1	6,5±2,0
Через 3 месяца от начала терапии	6,5±2,1	6,4±1,9	6,4±2,1
Через 6 месяцев от начала терапии	6,3±2,0	6,3±2,0	6,1±1,9
Через 9 месяцев от начала терапии	6,1±1,9	5,8±2,2	6,0±2,1
Через 12 месяцев от начала терапии	5,8±2,1*	5,6±2,1*	5,73±2,1*

Примечание:\* - статистически значимое различие в сравнении с исходными показателями (p<0,05)

Было отмечено снижение показателей всех кроветворных ростков, причем асимптомное и не требующее отмены или коррекции терапии. Между терапевтическими группами значимых различий выявлено не было.

При анализе биохимических показателей на фоне терапии ИФНβ не было выявлено каких-либо значимых отклонений. Были отмечены единичные случаи ферментемии, носящие транзиторный характер и протекающие бессимптомно.

Анализ гематологических и биохимических показателей у пациентов, получавших терапию ГА не выявил статистически значимых отклонений от исходных показателей, что свидетельствует об отсутствии гемато- и гепатотоксичности препарата.

Психологическое исследование мы провели в нескольких группах пациентов (табл. 10). Психологический статус оценивался с помощью шкал MSIS-29, EQ-5D, шкалы депрессии А.Бека, опросника Спилбергера-Ханина. Тестирование мы проводили до начала терапии, а затем каждые 3 месяца на протяжении 12 месяцев (табл. 11, 12).

Таблица 11

Клинико-демографические характеристики пациентов, участвующих в психологическом исследовании

Показатель	Препарат				
	ИФНβ1а -30, n=14	ИФНβ1b,n=20	ИФНβа- 44, n=44	ГА, n=20	Без терапии и n=20
Пол (м/ж)	3/11	8/12	5/15	7/13	6/14
Возраст на момент исследования, лет	32,4±11,7	38,8±12,1	37,9±12,7	36,9±11,8	35,7±12,4
Возраст дебюта, лет	26,9±9,09	28,6±9,04	27,5±8,6	26,8±8,4	26,3±9,1
Длительность РС, лет	4,8±2,2	7,8±3,4	8,1±3,9	5,3±2,4	5,9±2,8
Балл по EDSS	3,0±1,01	3,8±1,7	3,5±1,4	3,8±1,2	3,6±,6

В первую группу были включены больные, получающие терапию ИФНβ1а-30 (14 человек), во вторую – получающие ИФНβ1b (20 человек), в третью – получающие ИФНβ1а-44 (20 человек), в четвертую – получающие ГА (20 человек).

Таблица 12

Влияние иммуномодулирующей терапии на качество жизни больных рассеянным склерозом (физическая составляющая здоровья)

Период наблюдения	Группа наблюдения				
	ИФНβ1а- 30, n=14	ИФНβ1b, n=20	ИФНβ1а- 44, n=20	ГА, n=20	Без терапии, n=20
До начала терапии	37,7±5,8	38,3±5,6	38,1±5,4	36,9±5,2	38,9±5,1
Через 3 месяца	33,5±4,8*	34,4±5,02*	36,7±4,9*	34,5±4,8*	39,3±5,2*
Через 6 месяцев	28,9±3,8*	30,7±4,09*	33,5±4,4*	32,2±4,2*	41,7±5,7*
Через 12 месяцев	25,8±3,4*	27,3±3,9*	29,8±4,2*	28,8±4,1*	43,3±5,6*

Примечание: \* - статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными показателями

Влияние иммуномодулирующей терапии на качество жизни больных рассеянным склерозом (психологическая составляющая здоровья)

Период наблюдения	Группа наблюдения				
	ИФНβ1а-30, n=14	ИФНβ1 b, n=20	ИФНβ1а -44, n=20	ГА, n=20	Без терапии и n=20
До начала терапии	18,9±3,6	18,8±3,4	19,6±3,7	18,9±3,8	19,9± 3,6
Через 3 месяца	16,6±3,4	17,3±3,2	18,4±3,6	17,8±3,3	20,5± 3,4
Через 6 месяцев	15,5±3,3*	16,7±3,6 *	16,4±3,2 *	16,5±3,2 *	18±3,2*
Через 12 месяцев	14,4±3,1*	15,2±3,4 *	15,7±3,6 *	14,9±3,1 *	23,1± 3,8*

Примечание: \* - статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными показателями

При помощи опросника EQ-5D мы определили насколько хорошо или плохо оценивают свое состояние пациенты в исследуемых терапевтических группах. В группе пациентов, не получающих ИМТ, отмечено снижение показателей на каждом из этапов тестирования, причем выявленные различия были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

У пациентов, не получавших ИМТ, отмечено достоверное снижение качества жизни и оценки состояния собственного здоровья на протяжении всего периода наблюдения (рис. 6).

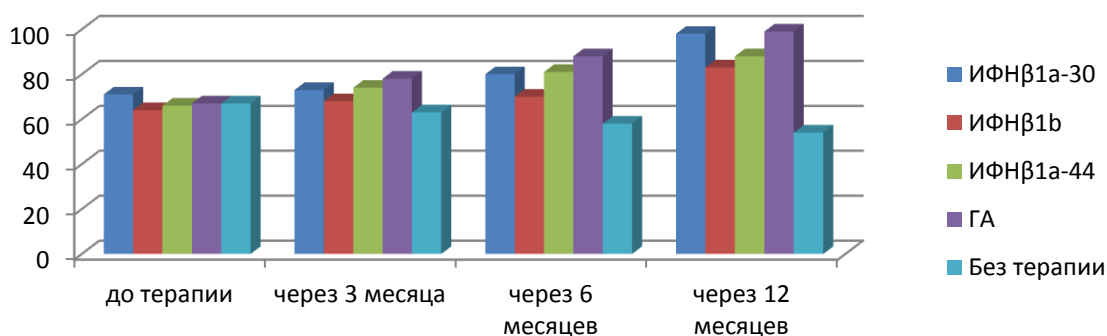


Рисунок 6. Влияние иммуномоделирующей терапии на состояние здоровья, %

У пациентов, получающих ИМТ, субъективная оценка качества жизни повышается, но на фоне терапии ИФНβ1b и ИФНβ1a-44 происходит более быстрое нарастание степени депрессии по сравнению с пациентами, не получающими ПИТРС. Отмечено также, что терапия ИФНβ1a-30 не приводит к развитию или усугублению депрессии.

Исследование ситуативной тревожности показало статистически достоверное снижение ее во всех терапевтических группах по сравнению с лицами, не получающими ИМТ, что играет важную роль в социальной адаптации больных РС.

## ВЫВОДЫ

1. Калужская область относится к зоне высокого риска развития рассеянного склероза с распространенностью 54,7:100000 населения и заболеваемостью 4,6:100000 населения. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших составляет 1:2,03.

2. Преобладающими вариантам течения у больных с рассеянным склерозом, проживающих в Калужской области, является ремиттирующий рассеянный склероз и вторично-прогрессирующий рассеянный склероз. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз встречается реже, чем в других регионах.

3. Доказана прогностическая роль характера дебюта и длительности первой ремиссии. Не отмечено связи между среднегодовой частотой обострений и среднегодовой скоростью прогрессирования рассеянного склероза.

4. Установлено снижение толщины слоя нервных волокон зрительного нерва по всем секторам, больше в височном секторе, а также макулярного объема сетчатки у больных с различными вариантами течения рассеянного склероза. Выявленные нарушения были более выраженными у пациентов с первично-прогрессирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом.

5. Показана роль методов оптической когерентной томографии и зрительных вызванных потенциалов как для ранней диагностики рассеянного склероза, так и для мониторинга демиелинизирующего и нейродегенеративного процессов при длительном течении заболевания.

6. Продемонстрирована клиническая эффективность патогенетической терапии интерферонами-бета и глатирамера ацетатом. Статистически значимых различий между терапевтическими группами выявлено не было.

7. Отмечено, что терапия интерферонами-бета сопровождается развитием анемии, лейко- и тромбоцитопении, однако выявленные изменения клинических проявлений не имели. Отмечены единичные случаи повышения уровня трансаминаз и билирубина, носящие транзиторный характер и протекающие бессимптомно. Терапия глатирамера ацетатом не сопровождалась изменениями гематологических и биохимических показателей.

8. На фоне иммуномодулирующей терапии снижается уровень ситуативной тревожности. Иммуномодулирующая терапия приводит к улучшению психологической и физической составляющих качества жизни больного, что повышает эффективность лечения и социальную адаптацию.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Учитывая данные, полученные в результате клинко-эпидемиологического исследования, указывающие на высокую распространенность и неуклонный рост заболеваемости рассеянным склерозом в Калужской области, необходимо продолжать ведение регистра больных рассеянным склерозом, что позволит совершенствовать оказание медицинской и социальной помощи больным в регионе.

2. Целесообразно использовать комплексное нейроофтальмологическое обследование для выявления рассеянного склероза, особенно в диагностически сложных случаях, а также для мониторинга патологического процесса при длительно текущем заболевании, особенно у пациентов, получающих терапию современными ПИТРС, в спектре нежелательных реакций которых есть изменения со стороны органа зрения.

3. Необходимо систематически контролировать изменения гематологических и биохимических показателей крови у больных, получающих иммуномодулирующую терапию.

4. Является целесообразным проведение психологического тестирования больных, получающих терапию интерферонами-бета с целью своевременного выявления и коррекции возможных нарушений.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Маслова Н.Н., Андреева Е.А. Эпидемиология рассеянного склероза в Калужской области // **Вестник Новосибирского государственного университета (Серия: Биология. Клиническая медицина)**. – 2013. - №3. – С. 168-173

2. Маслова Н.Н., Андреева Е.А., Ерохина Е.В. Болезнь Лебера. Клиническое наблюдение // **Бюллетень Сибирской медицины**. – 2013.- №5. – С. 126-132

3. Андреева Е.А. Диагностические возможности нейроофтальмологического обследования при рассеянном склерозе: роль оптической когерентной томографии и зрительных вызванных потенциалов в ранней диагностике рассеянного склероза и мониторинга состояния зрительного анализатора у больных с различными вариантами рассеянного склероза // **Бюллетень Сибирской медицины**. – 2013. - №5. – С.119-125

4. Маслова Н.Н., Андреева Е.А. Рассеянный склероз и нейроборрелиоз. Вопросы дифференциальной диагностики // **Медицинский вестник МВД**. – 2013. - № 5

5. Маслова Н.Н., Андреева Е.А. Возможности нейроофтальмологического обследования в ранней диагностике рассеянного склероза // **Медицинский альманах**. – 2013. - №5. – С.201-203

6. Маслова Н.Н., Андреева Е.А., Белый Ю.А., Ерохина Е.А. Клинико-эпидемиологические и нейроофтальмологические особенности больных с рассеянным склерозом на примере Калужской области». – Принята к печати в № 3 журнала «**Анналы клинической и экспериментальной неврологии**»

7. Маслова Н.Н., Андреева Е.А. Нейроофтальмологическая составляющая клиники и диагностики демиелинизирующих заболеваний // **Вестник Смоленской государственной медицинской академии**. – 2012. - №4. – С.86-88

8. Маслова Н.Н., Андреева Е.А. Возможности нейроофтальмологического обследования в ранней диагностике рассеянного склероза // **Вестник Смоленской государственной медицинской академии**. – 2013. - №2. – С.44-52

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз  
 ВПРССО-вторично-прогрессирующий рассеянный склероз с сохраняющимися обострениями  
 ГА – глатирамера ацетат  
 ДЗН – диск зрительного нерва  
 ЗВП – зрительные вызванные потенциалы  
 ИМТ – иммуномодулирующая терапия  
 ИФН $\beta$  – интерфероны-бета  
 ИФН $\beta$ 1а-30 – интерферон-бета-1а в дозе 30 мкг  
 ИФН $\beta$ 1а-44 – интерферон-бета-1а в дозе 44 мкг  
 ИФН $\beta$ 1б – интерферон-бета-1б  
 МРТ – магнитно-резонансная томография  
 ОКТ-оптическая когерентная томография  
 ОН – оптический неврит  
 ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза  
 ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз  
 ППРССО – первично-прогрессирующий рассеянный склероз с сохраняющимися обострениями  
 РС – рассеянный склероз  
 РРС – ремиттирующий рассеянный склероз  
 СНВС – слой нервных волокон сетчатки  
 FS - Functional System – шкала оценки функциональных системы по Куртцке  
 EDSS – Expanded Disability Status Scale - расширенная шкала показателей инвалидизации по Куртцке