

ГБОУ ВПО «СМОЛЕНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

УДК: 616.832-004.2 (470.318)

АНДРЕЕВА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Н.Н. Маслова.

Смоленск - 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	5
АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	5
ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЕДОВАНИЯ.....	7
НАУЧНАЯ НОВИЗНА.....	8
ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАБОТЫ.....	9
ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ.....	10
АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ.....	11
ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ.....	11
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	43
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ.....	47
ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРАУ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОГО НЕЙРООФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ.....	64
ГЛАВА 5. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА.....	76
ГЛАВА 6. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬ- НЫЕ РЕАКЦИИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ.....	87
ГЛАВА 7. ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ.....	100
ГЛАВА 8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	113
ВЫВОДЫ.....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВП – вызванные потенциалы

ВПСР – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

ВПСРБО – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз без обострений

ВПСРССО – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз сохраняющимися обострениями

ГА – глатирамера ацетат

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДЗН – диск зрительного нерва

ЗВП – зрительные вызванные потенциалы

ЗН – зрительный нерв

ИМТ – иммуномоделирующая терапия

ИФН β – интерфероны-бета

ИФН β 1а-30 – интерферон-бета -1-а в суточной дозе 30 мкг

ИФН β 1а-44 – интерферон-бета-1а в суточной дозе 44 мкг

ИФН β 1b – интерферон-бета-1b

МНТФ – мозговой нейротрофический фактор

МРТ – магнитно-резонансная томография

НТЗ – нейротропин -3

ОАТ – олигоклональные антитела

ОН – оптический неврит

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПИРТС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз

ППРСССО – первично-прогрессирующий рассеянный склероз с сохраняющимися обострениями

ПНС – периферическая нервная система

РН – ретробульбарный неврит

РРС – ремиттирующий рассеянный склероз

РС – рассеянный склероз

СНВС – слой нервных волокон сетчатки

ФНО-А – фактор некроза опухолей альфа

ФРН – фактор роста нервов

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЭРГ – электроретинография

AMPA-рецепторы – рецепторы альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоказол-пропионовой кислоты

EDSS – Expanded Disability Status Scale (расширенная шкала показателей инвалидизации по Куртцке)

FS – Functional Systems (шкала оценки функциональных систем по Куртцке)

NAA – N-ацетиласпартат

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) является хроническим демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы, имеющим в большинстве случаев на ранних стадиях волнообразное течение с чередованием периодов обострений и ремиссий, реже неуклонно прогрессирующее течение [22]. Несмотря на широкое и многоплановое изучение этого заболевания, рассеянный склероз, по-прежнему, является одной из самых актуальных проблем современной медицины [20, 218]. По статистическим данным, количество больных данным заболеванием в мире превышает 3 млн человек. Одной из особенностей эпидемиологии рассеянного склероза является тенденция к повышению встречаемости этого заболевания в странах южной Европы и США. Вторая тенденция связана с увеличением частоты его на многих территориях. Это вызвано улучшением качества агностики после внедрения объективных методов подтверждения диагноза (магнитно-резонансной томографии), принятием унифицированных диагностических шкал и стандартизированных методов проведения эпидемиологических исследований заболевания, увеличением возможностей симптоматической терапии, что привело к учащению случаев с длительным течением заболевания, и, наконец, с истинным нарастанием заболеваемости [25, 28, 152, 259].

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рассеянный склероз, несомненно, является одной из самых значимых медицинских и социальных проблем современности. По данным ВОЗ, среди неврологических заболеваний, рассеянный склероз является одной из самых главных причин стойкой инвалидизации лиц молодого возраста [20, 166, 182, 215]. Через 10 лет от начала заболевания 30-37% больных способны передвигаться только с посторонней помощью; 50% больных имеют трудности с выполнением профессиональных обязанностей, более 80% больных вынуждены сменить работу. Через 15 лет от начала заболевания только 50% больных сохраняют спо-

способность работать, обслуживать себя, передвигаться без посторонней помощи. Смертность от рассеянного склероза составляет 2 случая на 100000 населения в год. В 50% случаев причиной смерти являются такие осложнения, как инфекции дыхательных путей (пневмонии), а также инфекции мочевыводящих путей (уросепсис). Средний возраст умерших больных составляет 51 год. Среди больных рассеянным склерозом уровень суицидальной смертности по сравнению с общей популяцией значительно выше (в 3-7,4 раза). Средний возраст умерших больных в группе с суицидальной смертностью составляет 44 года. Выживаемость больных через 25 лет от начала заболевания составляет 75% всех случаев [6, 10, 80, 109].

Нарушение зрительных функций и глазодвигательные расстройства развиваются почти у 90% больных рассеянным склерозом [22, 32]. У 70% больных одним из первых проявлений заболевания является оптический неврит, причем только у 35-55% пациентов развивается острая клиническая картина оптического неврита, тогда как в 45-65% случаев поражение зрительного нерва протекает субклинически. При этом больные могут сразу не обращаться за медицинской помощью, а через несколько лет спустя обнаруживаются симптомы поражения различных отделов центральной нервной системы [22, 147]. Таким образом, нейроофтальмологическое обследование в ранней диагностике рассеянного склероза играет весомую роль и позволяет поставить диагноз в более короткие сроки, что необходимо для своевременного начала патогенетической терапии и избежания необоснованных назначений лекарственных препаратов.

Несмотря на многоплановое изучение эпидемиологии рассеянного склероза, многие вопросы остаются до конца не выясненными, например, с чем связано увеличение частоты встречаемости рассеянного склероза не только в регионах и этнических группах, традиционных для этого заболевания, но и в областях и этносах, ранее свободных от него [22]. Дальнейшее изучение потенциальных факторов риска, особенностей дебюта заболевания, клинической картины, вариантов течения болезни, нейровизуализации, нейрофизиологии, нейроиммунологии, психологии у больных с рассеянным склерозом, является крайне не-

обходимым и должно позволить более объективно выделять группы риска, направление и тактику патогенетического лечения и профилактики рецидивов заболевания [112, 230, 261].

Все вышеперечисленные положения актуальны и для Калужской области, поэтому изучение клинических, психологических, эпидемиологических особенностей рассеянного склероза имеет не только научное значение, но и позволяет использовать полученные данные в практической деятельности врача-невролога с целью ранней диагностики заболевания, оптимизации терапии, разработки реабилитационных мероприятий, что имеет важное медико-социальное значение.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель настоящего 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 регионарный 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 рассеянного склероза.

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 патогенетической терапии.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые в Калужской области проведено клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза. Установлено, что распространенность заболевания составляет 54,7:100000 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 заболевания. Отмечено преобладание числа женщин над мужчинами в общей популяции 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 типов 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 преобладающим вариантом течения является ремиттирующий рассеянный склероз (43%). Продемонстрированы стойкие гематологические осложнения терапии интерферонами-бета, в то время как изменения биохимических показателей имели транзиторный характер. Впервые в Калужской области изучено состояние органа зрения у больных с различными вариантами рассеянного склероза. Показано снижение толщины слоя нервных

волокон зрительного нерва во всех сегментах, уменьшение макулярного объема сетчатки при всех типах течения рассеянного склероза, но в большей степени при первично-прогрессирующем и вторично-прогрессирующем вариантах течения заболевания. Установлено снижение функциональной активности зрительного нерва при всех вариантах течения рассеянного склероза по данным зрительных вызванных потенциалов. Продемонстрирована возможность использования методов оптической когерентной томографии и зрительных вызванных потенциалов в сочетании с неврологическим и нейровизуализационным исследованиями для ранне диагностики рассеянного склероза и мониторинга динамики патологического процесса при различных вариантах течения рассеянного склероза. Продемонстрировано уменьшение частоты и тяжести симптомов депрессии на фоне терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ 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 быть использованы при планировании и распределении бюджетных средств здравоохранения.

Клиническая характеристика вариантов рассеянного склероза и характера дебюта заболевания помогают повысить качество диагностики. Определение прогностических факторов позволяет более дифференцировано 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 сомати-

ческой патологии, что позволяет избежать осложнений при иммуномодулирующей терапии.

Данные нейроофтальмологического исследования указывают на целесообразность применения методов оптической когерентной томографии, зрительных вызванных потенциалов в комплексе с нейровизуализацией в ранней диагностике рассеянного склероза, а также позволяют количественно оценить степень выраженности демиелинизирующего и нейродегенеративного процессов при различных вариантах течения рассеянного склероза.

Психологическое исследование показало необходимость контроля психических функций больных, получающих иммуномодулирующую терапию для своевременного выявления и коррекции возможных расстройств.

ОСНОВНЫЕ 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 годы с 4,1 до 4,6: 100000 соответственно. Заболеванием чаще страдают женщины (соотношение мужчин и женщин среди заболевших составило 1:2,03). Рассеянный склероз наиболее часто дебютирует с оптического неврита, сенсорных расстройств или сочетанием нескольких неврологических синдромов.
2. Прогностическими факторами, определяющими особенности течения заболевания, являются характер дебюта и продолжительность первой ремиссии. Выраженность неврологического дефицита не зависит от половой принадлежности и возраста.
3. На фоне применения иммуномоделирующей 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 сетчатки, 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.

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 СГМА (2010, 2011), конференциях молодых ученых СГМА (2011, 2012), на заседании проблемной комиссии «Физиология и патология нервной системы» СГМА (14 ноября 2013).

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании расширенной проблемной комиссии «Физиология и патология нервной системы» Смоленской государственной медицинской академии (05 декабря 2013).

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ

Диссертация изложена на 154 страницах, включает введение, обзор литературы, 5 глав результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 130 отечественных и 155 зарубежных источников. Работа содержит 38 таблиц и 19 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

История изучения рассеянного склероза (РС) начинается со второй половины XIX века, когда французский патологоанатом Ж. Крювелье в 1835 году описал «пятнистый» или «островковый» склероз (sclerosis en plaque).

Приоритет описания клинической картины и особенностей течения рассеянного склероза принадлежит Jean-Martin Charcot (1856), который выделил заболевание в отдельную нозологическую форму и характеризовал его как сочетание спастической параплегии, интенционного тремора, нарушения речи, зрительных расстройств и нистагма [23, 28]. Именно в это время появились первые эпидемиологические исследования РС, указывающие на неравномерную распространенность заболевания между отдельными странами и внутри государств [92].

Первое масштабное исследование эпидемиологии РС на территории нашей страны было проведено в период с 1948 по 1957 годы. Было изучено процентное соотношение больных с РС ко всем пациентам в 30 неврологических клиниках. В клиниках западных районов европейской части страны он составил – 3,7%, в юго-западных районах европейской части России – 1,3% [16, 25, 28, 72].

Эпидемиологические исследования занимают в изучении РС особое место, так как позволяют не только оценить общее количество больных с данной патологией, но и дают возможность открыть новые направления в изучении этиологии и патогенеза заболевания, указать направления для исследований новых методов лечения, планировать и организовывать оказание медико-социальной помощи этим больным [27, 30, 68, 163].

В 60-80 гг. прошлого века были разработаны унифицированные критерии диагностики и подходы к организации эпидемиологических исследований, что способствовало накоплению определенного объема объективной информации, позволяющей судить о реальном распространении РС в мире [19, 212, 243].

Принято выделять три зоны, отличающиеся по частоте встречаемости РС. Зона высокого риска (распространенность более 50 случаев на 100000 населения) - Северная и Центральная Европа, северные районы США, юг Канады, юг Австралии и Новая Зеландия. Зона среднего риска (от 10 до 49 случаев на 100000 населения) – некоторые области Северной Европы и Центральной Европы, Южная и Восточная Европа, юг США и остальная территория Австралии. Зона низкого риска РС – большинство регионов Южной и Центральной Америки, Азии, Африки и Океании (с распространенностью менее 10 случаев на 100 000 населения) [205].

Первые систематизированные исследования, проведенные в Европе, Северной Америке и Австралии в 1950–1980 гг., позволили сформулировать основные «классические» характеристики распространения РС [22, 29]. Заболевание встречается преимущественно у лиц европейской расы. Более высокая частота встречаемости РС отмечена в зонах, более удаленных от экватора, т.е. в Северном полушарии – традиционно наличие градиента убывания частоты РС «Север–Юг» (суммы географического и этнического факторов). В среднем 5–10% от всех случаев составляет «семейный» РС. У 60% больных заболевание начинается в возрасте от 20 до 40 лет, а средний возраст клинического начала колеблется в разных популяциях от 29 до 33 лет. Частота встречаемости РС у женщин больше, чем у мужского населения, но у мужчин значительно выше вероятность развития неблагоприятного первично-прогредиентного течения РС, особенно в возрасте старше 40 лет. Кроме того, показатели распространенности и заболеваемости РС могут значительно варьировать на соседних территориях и даже на одной территории, но в разные временные периоды. Доказано изменение частоты РС среди перемещенного населения (мигрантов) при смене зон проживания в виде изменения риска развития заболевания в зависимости от возраста переезда (до и после 15 лет). Кроме того, описаны «кластеры РС» – зоны с резко повышенной частотой РС и «микрoэпидемии РС» – резкое увеличение заболеваемости РС на ограниченной территории в определенный времен-

ной промежуток. Установлено, что риск развития РС определяется суммой наследственных, внешних и социальных факторов [39, 86, 89, 240].

В последнее время отмечено стирание традиционного градиента «Север–Юг» в Северном полушарии, выявление РС среди этнических групп, которые ранее считались «свободными» от РС, и увеличение числа случаев РС в «нетипичных» возрастных группах, т.е. с началом заболевания в возрасте моложе 18 и старше 45 лет (особенно среди детей и подростков) [10, 78, 121]. Характерной особенностью эпидемиологии РС является повышение частоты встречаемости его во многих регионах, что связано как с истинным увеличением заболеваемости, так и с целым рядом медицинских и социальных факторов (таких как, увеличение средней продолжительности жизни больных в результате улучшения возможностей патогенетического и симптоматического лечения, улучшение качества диагностики, т. е. более ранней постановкой диагноза, увеличением числа «мягких» случаев РС) [49, 50].

При анализе распространенности РС по географическим зонам, традиционно, выявлен наиболее высокий уровень встречаемости в Северной и Центральной Европе [27, 29, 201]. Очень высокие уровни распространенности и заболеваемости РС зарегистрированы в Шотландии, Оклендских островах – более 180 случаев на 100000 населения. В остальных регионах Великобритании показатель распространенности варьирует от 70 до 170 при стабильных показателях заболеваемости в районе 2,5–3,0 новых случаев РС на 100000 населения. В Ирландии распространенность РС от 88 до 112 случаев. В Скандинавских странах РС также встречается очень часто, особенно в Швеции (распространенность более 90-120 на 100000 населения) и Дании (более 110 случаев), при стабильно высоком уровне заболеваемости (в Швеции 5,0, в Дании от 3,9 до 5,3 новых случаев на 100000 населения в год) [208, 254]. Распространенность РС в континентальной части Европы наиболее высока в Германии, Словении, Швейцарии, варьируя от 80 до 110 при стабильной заболеваемости, составляющей от 3 до 5 случаев на 100000 населения. Высока распространенность РС в других странах Центральной Европы: до 90 случаев

на 1000 населения в Чехии и Словакии, до 80 случаев в Венгрии [28, 200, 243]. Распространенность РС в Белоруссии и на Украине не превышает 50, но в южных регионах последней неоднократно выявляли относительно низкие показатели распространенности – порядка 20 случаев на 100000 населения [67]. Распространенность РС в США варьирует от 20 до 30 случаев на юге до 100–177 и более на севере [69, 193, 238, 244]. В Центральной и Южной Америке показатели не высоки :от 5 до 20случаев на 100000 населения, но нельзя исключить низкую выявляемость случаев. В конце 90-х годов возросла распространенность РС в Азии, особенно в Кувейте, Саудовской Аравии и ОАЭ. Редко встречается РС в Индии – от 1 до 5 случаев на 100000. Также традиционно очень низкая частота РС в Китае - от 1до 4 случаев на 100000 [269]. В Японии выделяют два варианта РС - оптикомиелит, сходный с болезнью Девика, которые некоторые исследователи считают «азиатским» вариантом РС, и типичный РС. Согласно данным общенационального эпидемиологического исследования, проводимого в 2004 году, показатель распространности РС возрос до 7,7 на 100000 населения [222, 244]. В Африке наиболее часто РС встречается на севере в арабских странах (в Тунисе и Ливии до 10 случаев) и на юге в ЮАР (до 15 на 100000 населения среди «белого» населения). РС не описан у представителей этнической группы майори.

Большинство регионов России относятся к зоне среднего и высокого риска развития РС с показателями распространенности от 30 до 70:100000 населения и заболеваемостью от 0,5 до 2,5 случаев [23, 27, 35, 37]. В целом более низкие показатели распространенности РС были зарегистрированы у потомков тюркских народов (т.е. чувашей, татар, башкир) и у представителей севернокавказской группы (черкесов, чеченцев, дагестанцев) и азиатского происхождения (якуты и буряты) [7, 62, 100, 101]. Крайне редко РС бывает у коренных малых народностей Севера, Сибири и Дальнего Востока, но описан ряд случаев демиелинизирующей патологии по типу оптикомиелита (болезни Девика) [56, 70, 74, 86].

Средний показатель распространенности РС составляет в большинстве областей Западной, Северной и Центральной России от 35 до 70 случаев (например, в Москве – 46,0:100000 населения, Орле – 42,3; Костроме – 35, Ярославле – 42, Воронеже – 67; Смоленске – 55,4, в районах Поволжья – от 30 до 50 (в Казани – 38, в Уфе – 31, но в некоторых районах Башкирии в 80-х годах увеличивалась до 80 случаев), на юге России – от 20 до 40 (Волгограде – 32, Ростове-на-Дону – 26) [54, 55, 83, 105, 106]. Заболеваемость РС, как правило, варьирует от 1,0 до 3,0 на 100000 населения, но сильно колеблется на соседних территориях и в разные периоды, что, возможно, связано и с особенностью сбора материала. На Урале и в Западной Сибири распространенность РС варьирует от 20 до 40 случаев, например, если в целом по Тюменской области показатель равен 26, то в Ханты-Мансийском автономном округе он чуть выше 14, а на юге Тюменской области – около 40 [51, 66, 74, 86].

В регионах Восточной Сибири, Амурской области и Приморском крае распространенность РС выросла за последние 30 лет с 10–15 до 30–60 случаев на 100000 населения (например, в Новосибирске в 1998 г. – до 60, но в 2003 г. стала ниже – 49; в Иркутске на 2007 г. – 33; в Алтайском крае – до 32, в Кемеровской области – до 30, в Омске – 42 [51, 63, 75, 88]. Распространенность РС среди коренных жителей южной части бывшего СССР значительно ниже, чем у проживающих на тех же территориях русских, что подтверждает значимость генетического фактора в распределении РС. В то же время, заболеваемость РС среди русских, родившихся и проживающих в южных регионах несколько ниже, чем среди русского населения на их родине, что отражает роль внешних факторов в географическом распределении заболевания [23, 28].

Исходя из анализа эпидемиологических исследований, можно сделать вывод, что наиболее стабильным показателем является заболеваемость, так как уровень распространенности РС в мире постоянно увеличивается в связи с широким использованием нейровизуализационных методик, позволяющих своевременно установить диагноз, а также с увеличением продолжительности

жизни больных, связанной с улучшением качества их лечения, реабилитации и социальной помощи, и с реальным ростом заболеваемости (действительным увеличением числа новых случаев РС) [13].

Несмотря на многолетние и разноплановые исследования, причина возникновения рассеянного склероза до настоящего времени, по-прежнему, точно неизвестна. Исследования этиологических факторов заболевания условно можно разделить на 2 подгруппы: 1) изучение наследственных (генетических) факторов; 2) изучение внешних факторов (географических, токсических, социальных, диетических, инфекционных) [110, 142, 145, 162].

Ввиду наибольшей встречаемости заболевания на территориях с прохладным и влажным климатом, обсуждается вопрос о его связи с какими-либо факторами внешней среды: составом воды, почвы (недостаточность микроэлементов - кобальта, меди, марганца, цинка, йода), продуктов питания (потребление в пищу большого количества животных жиров), освещенностью, хроническими интоксикациями (органические растворители, бензин, металлы, другие химикаты), инфекциями: вирусами (ретровирусы, EBV, herpes VI, JC и др., вероятно в сочетании с эндогенными ретровирусам), бактериями (стрептококк, стафилококк и др.), недостатку витамина Д (известно, что его активная форма может угнетать Th1-лимфоциты и увеличивать популяцию Th2-лимфоцитов, которые продуцируют противовоспалительные цитокины); хроническим психоэмоциональным стрессом [183, 185, 217, 249].

Известно, что в разных регионах с аналогичными природными условиями отмечаются значительные различия в частоте встречаемости РС: например, на Сицилии больных с РС в 10 раз больше, чем на Мальте; в США различия в заболеваемости в одинаковых географических зонах достигают 4-5 кратных значений [164, 165, 211]. Это позволяет предположить наличие генетической предрасположенности к развитию РС, что может быть подтверждено следующим: некоторые популяции (североамериканские индейцы, якуты, цыгане, австралийские аборигены, новозеландские маори) и некоторые другие народности устойчивы к РС, несмотря на проживание в зонах высокого риска. Наследст-

венную предрасположенность к рассеянному склерозу можно подтвердить и следующим фактом: если риск заболевания для популяции в целом составляет 0,2% , то в семьях больных риск развития РС для трех поколений достигает 20% [30, 117, 260].

Наиболее вероятным является предположение о полигенной основе предрасположенности к рассеянному склерозу. У каждого человека в регуляции иммунного ответа принимает участие одновременно несколько генов. При этом количество взаимодействующих генов может быть большим. Гены, связанные с функционированием иммунной системы, расположены на разных хромосомах [30, 31, 90].

У европейских народов при рассеянном склерозе наиболее часто определяется гаплотип DR2 (DW2) DRB1*1501 - DQA1*0102 - DQB1*0602 HLA-системы II класса.

В то же время имеются сообщения об отсутствии у больных рассеянным локусов, выявляемых у здоровых людей, так называемых, протективных локусов [100]. Установлено также присутствие и различное сочетание тех или иных генетических маркеров, что может предопределять не только вероятность возникновения заболевания, но и отражаться на особенностях патогенеза, иммунорегуляции у больных рассеянным склерозом, типа клинического течения болезни. Например, наличие маркеров DR3 и ФНО-А -9 связано с неблагоприятным течением рассеянного склероза, ФНО-А-7 - с клинически более мягким проявлением заболевания [15, 30, 90, 99].

Косвенным подтверждением вирусной этиологии РС служат «вспышки» заболевания, которые были описаны как «эпидемии» РС на Фарерских островах и в Исландии, а также Флориде, Калифорнии, Канаде. На разных этапах изучения заболевания высказывались предположения о роли вирусов бешенства, простого герпеса, кори, собачьей чумки, Т-лимфоцитарного вируса человека 1 типа, вируса Эпштейна-Барр. Высказывается предположение, что РС может вызываться каким-то ретровирусом, передающимся половым путем [82, 151, 257]. Возможно, не какой-то один, а разные вирусы могут служить пусковым

механизмом патологических иммунных реакций в центральной нервной системе при РС [60, 144, 155].

Несомненна и роль гормональных факторов в возникновении данного заболевания, как и других аутоиммунных болезней, которые значительно чаще встречаются у женщин. Кроме того, показана связь гиперактивности гормональной оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники/половые железы с клиническим течением РС. На ранней стадии заболевания эта гиперактивность незначительна, но она возрастает при переходе в стадию прогрессирования [92, 94, 264].

Итак, в настоящее время РС рассматривается как мультифакторное заболевание, развивающееся при возможном участии воздействия вирусов, факторов внешней среды, и, вероятно, гормональных факторов, при наличии генетической предрасположенности.

Вклад каждой из причин оценивается различно. С.М. Poser считает, что генетические факторы, видимо, в большей степени влияют на заболеваемость РС, а средовые – на его клинические проявления [117, 126, 258].

В последние годы, благодаря данным, полученным при патоморфологических, иммунологических, нейровизуализационных методах исследования, понятия о рассеянном склерозе как о заболевании ЦНС, имеющем ремиттирующее течение и приводящее к разрушению только миелина проводников головного и спинного мозга, значительно изменились. Выявление различных паттернов демиелинизации, варьирующих от преобладания воспалительных реакций до олигодендроглиопатии и аномальной ремиелинизации, а также доказательства аксонального повреждения не только в активных очагах, но и во внешне неизменном белом веществе сблизили РС с нейродегенеративными заболеваниями [33, 114, 175, 176]. Даже в фазе клинической ремиссии патологических процесс продолжается, с самого начала заболевания страдают осевые цилиндры нервного волокна и помимо белого вещества ЦНС поражается серое вещество коры и подкорковых образований [24, 25, 49].

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что при РС имеют место 2 патологических процесса: очаговое воспаление с образованием пери-

васкулярных воспалительных инфильтратов в головном и спинном мозге и нейродегенерация.

Механизм развития воспалительных аутоиммунных изменений при РС достаточно изучен. Он включает: 1) активацию анергичных неактивных Т-клеток типа CD4+ вне центральной нервной системы; 2) проникновении их через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ); 3) образование тримолекулярного комплекса, включающего соответствующий рецептор активированной Т-клетки и аутоантиген, связанный с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости на антигенпрезентирующих клетках (макрофагах и клетках нейроглии). Проникшие в нервную систему аутореактивные Т-клетки и вторично активированные макрофаги и клетки глиии секретируют провоспалительные цитокины (интерферон-гамма, фактор некроза опухоли-альфа, и др.), которые в свою очередь в еще большей степени индуцируют и поддерживают воспалительные реакции и усиливают проницаемость гемато-энцефалического барьера (ГЭБ). Помимо активации клеточного звена, в патогенезе РС играет роль и гуморальное звено иммунитета, а также активируется система комплемента. Несмотря на то, что клиническое течение заболевания на первых этапах характеризуется чередованием обострений и ремиссий, иммуновоспалительный процесс в целом имеет постоянное течение [42, 49, 154, 267].

В результате каскада иммунологических и биохимических реакций развивается повреждение миелина и олигодендроцитов [156, 179, 202, 221]. На поздних этапах патологического процесса активируются неспецифические механизмы: фагоцитоз поврежденных структур и пролиферация глиальных элементов. Помимо развития воспалительных реакций, демиелинизации и глиальных нарушений имеет место и повреждение аксонов. Именно аксональное повреждение считают причиной развития необратимого неврологического дефицита и трансформации ремитирующего течения во вторично-прогрессирующее.

Причины дегенерации аксонов в настоящее время до конца не выяснены. Существует несколько гипотез относительно связи воспаления и дегенерации.

Наиболее обоснованной представляется гипотеза о том, что воспаление и дегенерация лишь частично взаимосвязаны – на ранних этапах развития ремиттирующего РС повреждение аксонов является прямым следствием воспалительной аутоиммунной реакции, а при вторично- и первично-прогрессирующем типах течения нейродегенеративные процессы развиваются независимо от воспаления. Существует мнение, что в этих случаях развитие нейродегенерации схоже с постполио-синдромом, когда аксоны, «выжившие» после вирусной инфекции, через многие годы подвергаются апоптозу. Таким образом, при рассеянном склерозе поврежденные воспалительным процессом клетки могут погибать через несколько лет без развития воспаления [138, 139, 140, 228].

Развитие аксональной дегенерации, связанной с воспалительными реакциями, может быть обусловлено рядом факторов: увеличением внеклеточного давления при воспалительном отеке; эксайтоксическим повреждением в результате воздействия глутамата, продуцируемого активированными макрофагами и микроглией, на олигодендроглиальные AMPA-рецепторы; выделением провоспалительных цитокинов; воздействием оксида азота и свободных радикалов, продуцируемых в большом количестве в месте воспаления [42, 93, 94].

Исходя из вышеизложенного, развитие неврологического дефицита при РС можно рассматривать с точки зрения двух патогенетических механизмов: обратимой острой воспалительной демиелинизации, доминирующей в стадию обострения заболевания при ремиттирующем варианте течения, и необратимой дегенерацией, преобладающей при вторично-прогрессирующем течении. Эти же изменения обуславливают развитие и атрофических изменений в ЦНС при РС.

Возникновение различных симптомов при рассеянном склерозе обусловлено нарушением прохождения нервных импульсов по проводящим путям практически любого участка ЦНС [25, 34, 187].

К наиболее типичным симптомам относятся: ретробульбарный неврит, спастичность и другие симптомы поражения пирамидного пути, чувствитель-

ные нарушения, нистагм, диплопия, головокружение, нарушения функций тазовых органов [102, 108, 188, 237].

Достаточно часто при РС также встречаются: когнитивные нарушения и другие нервно-психические расстройства, усталость, различные болевые синдромы. Значительно реже встречаются пароксизмальные расстройства, вовлечение черепных нервов (кроме зрительного), вегетативные нарушения (расстройства потоотделения, сердечно-сосудистые нарушения, синдром Горнера), синдром беспокойных ног, диссомния [20, 22, 28, 65].

Атипичными проявлениями РС являются: афазия, гемианопсия, экстрапирамидные двигательные расстройства, выраженная мышечная атрофия, фасцикуляции [117, 207].

Двигательные нарушения встречаются в клинической картине РС наиболее часто. В зависимости от локализации очага могут наблюдаться гемипарезы и парапарезы, реже монопарезы. Довольно характерно изменение степени пареза в течение дня: некоторые больные отмечают усиление слабости к вечеру, другие – в утренние часы. Снижение силы при поражении пирамидной системы при РС всегда сопровождается патологическими пирамидными симптомами, повышением сухожильных и периостальных рефлексов, снижением кожных брюшных рефлексов. Типична диссоциация амплитуды сухожильных рефлексов по вертикали, т.е. более выраженное повышение рефлексов с нижней конечности, чем с верхней на той же стороне. Центральные параличи при РС могут сопровождаться различными изменениями мышечного тонуса – спастикой, гипотонией или дистонией. Своеобразным клиническим проявлением многоочагового демиелинизирующего процесса является сочетание признаков центрального паралича с гиперрефлексией и клонусами, патологическими пирамидными знаками и одновременно выраженной гипотонией из-за поражения проводников глубокой чувствительности и/или мозжечка (один из примеров синдрома «клинической диссоциации», описанного Д.А. Марковым и А.Л. Леонович) [72, 79, 81].

Нарушение зрительных функций и глазодвигательные расстройства развиваются почти у 90% больных РС [28]. У 70% больных одним из первых проявлений РС является оптический неврит (ОН), причем только у 35-55% пациентов развивается острая клиническая картина ОН, тогда как 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 [32, 76, 229].

Более половины больных переносят неоднократные рецидивы ОН, которые заканчиваются частичной атрофией зрительного нерва [42, 47, 48, 137].

В настоящее время широко распространено деление воспалительных заболеваний зрительного нерва на оптический неврит (неврит зрительного нерва (ОН), и ретробульбарный неврит (РН). При этом под ОН понимают те формы воспаления, при которых воспалительный процесс захватывает и диск зрительного нерва. В связи с этим при невритах зрительного нерва офтальмоскопией всегда обнаруживаются изменения со стороны диска зрительного нерва. В отличие от этого РН представляет собой воспаление зрительного нерва за глазным яблоком, не распространяющееся на диск n. opticus. В таких случаях изменений на глазном дне не бывает. По существу при РН воспалительный процесс может захватывать периферические и центральные пучки нервных волокон. В соответствии с этим в поле зрения может наблюдаться два типа изменений: во-первых, сужение границ при отсутствии изменений в центральной части поля зрения, и, во-вторых, появление центральных скотом. Нередко ретробульбарный неврит все же сопровождается слабо выраженными воспалительными изменениями диска зрительного нерва [57, 96, 107].

Клиническая картина ОН характеризуется острым снижением зрения даже вплоть до светоощущения, которому могут предшествовать приступы «затуманивания» в течение нескольких часов [3, 28, 76].

Снижение зрения, как правило, обусловлено появлением в поле зрения центральной скотомы (90% случаев), парацентральной скотомы, сужением полей зрения на 10-30%, и часто сопровождается изменением цветового зрения

с потерей тона и цвета, преобладанием серого цвета, сужением полей зрения на красный и зеленый цвета, нарушением объемного зрения (феномен Пульфриха). Изменения полей зрения могут быть весьма разнообразными и, в зависимости от того, захватывает воспаление периферические пучки или проникает более глубоко в ствол зрительного нерва, может отмечаться либо небольшое сужение границ поля зрения на белый цвет, либо секторальное сужение поля зрения. Когда воспалительный процесс особенно глубоко проникает в толщу нервного ствола, наблюдается сужение границ поля зрения с резко неправильными очертаниями [84, 97]. Кроме того, в процессе обострений РС в процесс демиелинизации могут быть вовлечены зрительные волокна в той или иной части хиазмы. Изменения полей зрения в таких случаях варьируют в больших пределах [3, 76]. Е.Ж. Трон (1968) указывал на следующие изменения полей зрения при вовлечении в процесс демиелинизации хиазмы при РС: битемпоральное сужение с центральными скотомами; битемпоральное сужение с битемпоральными парацентральными скотомами; битемпоральное сужение с темпоральной скотомой на одном глазу. Кроме того в этом случае наблюдаются: битемпоральные центральные скотомы без сужения границ, битемпоральное сужение без скотом, темпоральная гемианопсия на одном глазу при слепоте другого глаза, битемпоральное сужение с биназальными скотомами, битемпоральное сужение с гомонимными скотомами.

РН сопровождается болью в области глазного яблока, усиливающейся при движении или надавливании, особенно при взгляде вверх, что связано с раздражением оболочек зрительного нерва при тракции верхней и внутренней прямой мышцы [28, 76]. Характерной особенностью РС по Д.А. Маркову и А.Л. Леонович (1976) является феномен «клинического расщепления» или синдром «клинической диссоциации» - несоответствие степени сохранности функции с выраженными изменениями объективных данных. Например, наличие у больного нормальной остроты зрения и выявление на глазном дне признаков частичной атрофии диска зрительного нерва [28, 72].

Одним из предвестников развивающегося рассеянного склероза являются глазодвигательные нарушения, которые могут сопровождаться жалобами на двоение.

Исключительно характерным признаком для РС является межъядерная офтальмоплегия, связанная с очагами демиелинизации в волокнах медиального продольного пучка. Также характерны дискоординированные движения глазных яблок, их разностояние по горизонтали и вертикали, недоведение глазных яблок кнутри и кнаружи, вертикальный и горизонтальный нистагм, асимметричный нистагм с ротаторным компонентом, «саккадирующие» движения глазных яблок, моноклеарный нистагм [28, 76].

Симптомы поражения мозжечка и его проводников в клинической картине РС занимают значительное место и входят в «триаду Шарко» (интенционный тремор, нистагм, скандированная речь) и «пентаду Марбурга» (побледнение височных половин дисков зрительного нерва, выпадение брюшных рефлексов, интенционный тремор, нистагм, скандированная речь). Часто выявляются нарушения равновесия и походки, статическая и динамическая атаксия, дисметрия, гиперметрия, асинергия, интенционное дрожание, а также мимопопадание при выполнении координаторных проб, скандированная речь, мегалография [22, 95].

Симптомы поражения черепных нервов встречаются примерно у 58% пациентов. Наиболее часто отмечаются симптомы поражения тройничного, отводящего и лицевого нервов, реже – бульбарной группы. Очаги демиелинизации в этих случаях могут образовываться во внутримозговых частях нервов, поэтому могут отмечаться симптомокомплексы как центральных, так и периферических поражений. Очаги в надъядерных отделах кортиконуклеарного тракта могут быть причиной псевдобульбарного симптомокомплекса [20, 22, 28].

Нарушение чувствительности является одним из самых частых симптомов в дебюте РС и на протяжении болезни встречается у 80-90% всех больных. Как правило, они проявляются парестезиями в дистальных отделах конечностей, распространяясь затем проксимально. При исследовании выявляются «пят-

нистые» участки нарушений тактильной и болевой чувствительности. На более поздних стадиях развития заболевания выявляются нарушения чувствительности по проводниковому, реже – по сегментарному типу. Достаточно редким, но специфичным для РС, является афферентный парез руки – так называемый «синдром бесполезной руки», «синдром деафферентации Оппенгейма», возникающий при утрате глубокой чувствительности в результате поражения лемнисковой системы или задних столбов спинного мозга на верхнем шейном уровне [103, 117]. В 5-10% случаев отмечается симптом Лермитта, выражающийся в возникновении ощущения прохождения электрического тока по позвоночнику с иррадиацией в руки или ноги при наклоне головы вперед [39]. В особую подгруппу выделяют головные боли при РС. Возможными причинами головных болей при РС могут быть депрессивные и скелетно-мышечные расстройства [256].

Нарушения функций тазовых органов достаточно часты у больных с РС и являются важной причиной нетрудоспособности, негативно влияя на психологическое состояние и снижая качество жизни. Среди тазовых расстройств часто встречаются учащенное мочеиспускание, никтурия, затрудненное мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, недержание мочи, императивные позывы, прерывистое мочеиспускание. Причиной нарушения мочеиспускания при РС является диссинергия детрузора и сфинктеров. Особую группу симптомов представляют нарушения половой функции, а у женщин и менструального цикла [113].

Еще в конце XIX – столетия Charcot обращал внимание, что при РС часто отмечается нарушение памяти, внимания, могут быть аффективные расстройства и снижение интеллекта [44, 52].

Депрессия при РС является самым частым аффективным синдромом. По данным разных авторов, она встречается у 25-55% пациентов. Причинами ее могут быть реакция на болезнь, само заболевание и побочные эффекты проводимой терапии. Также достаточно часто встречаются тревожные расстройства (преобладают у женщин на начальных этапах заболевания), обсессивно-ком-

пульсивные расстройства и панические атаки [148, 171]. Часто отмечается эйфория, которая, как правило, сочетается с интеллектуальным снижением. Данный симптом, вероятно, является следствием поражения головного мозга – выявляется связь развития эйфории с расширением желудочков мозга и поражением лобно-височных отделов головного мозга. Реже встречаются патологические смех и плач, обусловленные, главным образом, диффузным, билатеральным поражением кортико-бульбарных трактов в полушариях головного мозга, варолиева моста или связей между ними. Также у больных с РС встречается алекситимия, т.е. трудности в восприятии и словесном описании пациентом собственных эмоций и чувств («нет слов, чтобы описать состояние») [44, 53, 73, 85]. Острые психотические расстройства при РС редки. В 5-7% случаев дебют или обострение РС может проявляться психозами. Они могут варьировать от кратких эпизодов до длительных нарушений с продуктивной симптоматикой, что в некоторых случаях обуславливает необходимость дифференциального диагноза с шизофренией [143, 159, 226, 235].

Утомляемость является также одним из основных проявлений РС, встречаясь, по данным разных авторов, в 75-92% случаев [36]. Как правило, синдром постоянной усталости не связан прямо с депрессией и мышечной слабостью [158, 227]. Он проявляется необходимостью в частом отдыхе, затруднением при выполнении повторных действий, снижением мотивации, сонливостью [52, 53]. В большей степени усталость касается физической деятельности, но умственная активность, способность к концентрации внимания также снижаются [117, 130, 223].

Известно, что периферическая нервная система может вовлекаться в патологический процесс при РС. Причиной этого могут быть очаги демиелинизации в спинном мозге в зонах вхождения корешков, возможно, вторичное вовлечение в патологический процесс самих корешков и серого вещества спинного мозга. В ряде случаев у больных с длительным РС наблюдалось присоединение полинейропатического синдрома, в единичных случаях возможно развитие множественных мононевропатий. Существуют предположения, что развитие

данного синдрома возможно вследствие переключения аутоиммунных реакций с компонентов миелина ЦНС на миелин периферической нервной системы (ПНС), а также возможным токсическим влиянием лекарственных средств, применяемых для лечения РС, на периферические нервы [97, 149, 226].

У 2-10% больных РС может наблюдаться клиника острого поперечного поражения спинного мозга с развитием полного или неполного синдрома Брун-Секара. Чаще этот синдром встречается в странах со средним и малым риском развития РС. Для этой формы РС характерно позднее начало, преобладание в клинике симптомов поражений спинного мозга и зрительного нерва. Имеются сообщения о генетических особенностях этой группы больных: повышенной частоте встречаемости аллелей группы DR4 и DQw7 по HLA-системе 2 класса. В подобных дифференциальный диагноз проводится прежде всего с оптикомиелитом Девика [272].

Пароксизмальные расстройства по данным разных авторов встречаются у 5-20% больных РС [117, 255]. Они могут быть сенсорными, моторными, сочетанными. Чаще всего пароксизмальные расстройства появляются в развернутой стадии заболевания, но иногда могут быть и ранними признаками болезни. Они характеризуются малой продолжительностью (обычно не больше 2 минут) и большой частотой возникновения (до нескольких сотен в день), часто провоцируются различными «триггерными» факторами, такими как движение, психоэмоциональный стресс, а также сенсорными стимулами, гипервентиляцией. Самым часто встречающимся среди сенсорных пароксизмальных симптомов является симптом Лермитта. В 5% случаев он может быть первым проявлением РС [28, 117]. Среди острых пароксизмальных состояний при РС наиболее часто встречаемыми являются унилатеральные тонические спазмы, гемифасциальные спазмы и лицевые миоклонии. Кроме того отмечаются острые эпизоды дизартрии с атаксией, эпилептические припадки, острая потеря слуха, острые сенсорные пароксизмы. Также у больных с рассеянным склерозом описаны: гемиатаксия с парестезиями на другой стороне тела, хореоатетоз при движении, нарколепсия, пароксизмальный кашель, пароксизмы зуда, дизестезий, парестезий, не-

типичные невралгические боли, приступообразная головная боль, невралгия тройничного нерва [28, 184, 256].

Эпилептические приступы являются довольно редким клиническим проявлением РС и отмечаются у 1-2% больных. Эпилептические припадки обычно парциальные, с возможной вторичной генерализацией. Возникновение эпилептических приступов при РС, как правило, обусловлено локализацией бляшек вблизи коры мозга. Другая причина может состоять в функциональной лабильности церебральных регуляторных механизмов, сопровождающей эскалацию заболевания, что приводит к выявлению конституционально обусловленной повышенной судорожной готовности.

Особого внимания заслуживают «специфичные» для рассеянного склероза симптомокомплексы. Большинство из этих синдромов не имеют самостоятельной диагностической ценности, но при проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями ЦНС являются аргументами в пользу демиелинизирующего процесса. К таковым относятся синдром «клинического расщепления», связанный с сочетанием у одного больного симптомов поражения различных проводниковых систем ЦНС на разных уровнях; синдром «непостоянства» клинических симптомов», отражающий зависимость скорости проведения нервного импульса по демиелинизированному волокну от различных показателей гомеостаза. Примером последнего служит симптом «горячей ванны» - ухудшение состояния больного при повышении температуры тела в связи с замедлением проведения импульса по нервному волокну. Характерными для РС являются симптом Лермитта (ощущение прохождения электрического тока по позвоночнику с иррадиацией в руки и ноги, который можно рассматривать как эквивалент симптома Тиннеля в ЦНС), а также «синдром бесполезной руки» («синдром деафферентации руки Оппенгейма»), который является результатом поражения лемнисковой системы или задних столбов спинного мозга [28, 266, 275].

В настоящее время различают 4 варианта течения РС: ремиттирующий рассеянный склероз (РРС), вторично-прогрессирующий РС (ВПРС), первично-

прогрессирующий РС (ППРС) и первично-прогрессирующий РС с обострениями (ППРССО).

Течение заболевания характеризуется следующими показателями: наличием и частотой обострений и темпом нарастания неврологического дефицита. Под обострением (атакой, рецидивом, эксацербацией) принято понимать появление новой или усугубление уже имеющегося неврологической симптоматики не менее чем в течение 24 часов. Два новых обострения должны быть разделены интервалом в 30 дней от начала первого до начала второго. Следует также различать «псевдообострение» - появление новой клинической симптоматики или нарастание уже имеющейся на фоне сопутствующего заболевания и проходящее с нормализацией общего состояния (например, при повышении температуры тела).

Ремиттирующий РС характеризуется наличием периодов обострений с полным или частичным восстановлением функций в период ремиссии и отсутствием нарастания неврологического дефицита между эксацербациями. Этот вариант течения встречается в 75-80% случаев, особенно в начале заболевания [209].

Вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) характеризуется постепенным нарастанием неврологической симптоматики у больных, ранее имевших РС. Различают вторично-прогрессирующее течение рассеянного склероза без обострений (ВПРСБО) и вторично-прогрессирующее течение с сохраняющимися обострениями (ВПРССО).

ВПРСБО характеризуется неуклонным прогрессированием заболевания после ремиттирующего течения без периодов обострений.

При ВПРССО обострения сохраняются, а неврологическая симптоматика между ними продолжает нарастать.

Более чем у половины больных ремиттирующий РС с течением времени приобретает вторично-прогрессирующее течение [21, 153, 190, 191].

Под прогрессированием заболевания понимают увеличение в течение 6 месяцев показателя шкалы EDSS по сравнению с исходным на 1 балл и более,

если оно составляло <5,5 баллов, или на 0,5 балла у больных с EDSS > 6,0 баллов.

Первично-прогрессирующий РС (ППРС) характеризуется неуклонным нарастанием неврологической симптоматики с самого начала заболевания с временной стабилизацией или незначительным улучшением. Рецидивов при этом варианте течения не отмечается. ППРС встречается у 10-15% больных, среди которых преобладают мужчины. Для ППРС также характерно начало в более позднем возрасте (старше 40 лет), чем при РС, превалирование спинальной симптоматики, плохой ответ на традиционную терапию. В патоморфологической картине при данном варианте течения заболевания нейродегенеративный процесс с повреждением аксоном преобладает над воспалительным [195, 214, 274].

Первично-прогрессирующий рассеянный склероз с сохраняющимися обострениями (ППРССО) характеризуется неуклонным нарастанием неврологической симптоматики с самого начала заболевания, на фоне которого сохраняются обострения. Данный тип течения заболевания встречается в 3-6% случаев [28, 163].

В настоящее время принято отдельно выделять клинически изолированный синдром (КИС) – первый эпизод неврологических расстройств, заставляющий предположить рассеянный склероз. КИС может развиваться в течение нескольких часов или дней и быть моно- или мультифокальным в зависимости от клинических данных. К наиболее частым монофокальным КИС относятся ретробульбарный неврит, симптом Лермитта, парестезии в руках.

КИС может регрессировать самостоятельно, но в случаях значительной выраженности симптоматики, требует проведения кортикостероидной терапии. Наибольший риск перехода в достоверный РС имеют пациенты с клинически мультифокальным КИС, а также больные с монофокальным КИС, который сопровождается наличием 9 очагов на МРТ в T2-режиме или 1 контрастируемого очага в T1-режиме [117, 131, 263].

Клиническое течение рассеянного склероза весьма разнообразно, и, помимо вышеуказанных вариантов, принято также выделять «мягкий» («доброкачественный») и злокачественный типы течения заболевания.

Понятие «доброкачественный» РС было введено впервые Kidd D. в 1994 году. При этом варианте течения через 10 лет от начала заболевания отмечаются минимальные изменения – не более 1-2 балла по шкале EDSS, пациенты остаются функционально активными и имеют лишь небольшие затруднения в профессиональной и социальной деятельности. Данный вариант течения встречается в 10-15% случаев [196, 235].

У 5-10% больных течение РС может быть определено как «злокачественное». В этом случае в течение 5 лет от развития заболевания отмечаются частые обострения, приводящие к формированию грубого неврологического дефицита, значительной инвалидизации или смерти [93].

Предсказать характер течения заболевания у каждого конкретного больного с большей долей вероятности на момент начала заболевания невозможно. Однако характер дебюта РС, длительность первой ремиссии играют важную роль в определении прогноза заболевания, в частности темпов прогрессирования [189, 210, 239, 271]. Наиболее благоприятными прогностическими признаками являются: женский пол, начало болезни в молодом возрасте, дебют с сенсорных нарушения или ретробульбарного неврита, длительный период до второго обострения, хорошее восстановление после эксацербаций и редкие обострения в первые 2 года заболевания, небольшая степень инвалидизации через 5 лет от начала болезни. Начало РС в более позднем возрасте, наличие пирамидной или мозжечковой симптоматики в дебюте заболевания, прогрессирование симптоматики с самого начала (достижение 3 баллов по шкале EDSS за 3 года болезни), плохое восстановление после обострений приводят к формированию стойкого неврологического дефицита и инвалидизации в более короткие сроки [206, 262]. Важную роль в прогнозировании заболевания играют данные нейровизуализации. Известно, что у 65% больных с КИС, имеющих по данным МРТ изменения белого вещества, в течение последующих

5 лет развивается достоверный РС. Наличие контрастируемых очагов в T1-режиме свидетельствует об активности процесса и высоком риске эскалации [129].

Диагноз РС традиционно устанавливается на основании совокупности клинических и параклинических признаков, наиболее важным из которых является определение поражения белого вещества ЦНС, «рассеянного во времени и локализации» [216]. С.Poser и соавторами в 1983г были предложены диагностические критерии, согласно которым заболевание рассматривалось как «достоверный» и «вероятный» РС, а каждая из этих категорий подразделялась на «клинический» и «лабораторно подтвержденный» [231, 234].

Для подтверждения РС по МРТ используются диагностические критерии МРТ F.H.Fazekas: наличие не менее 3 очагов, 2 из которых должны быть расположены перивентрикулярно и их размер должен быть более 6 мм или 1 очаг может быть локализован субтенториально [167, 270].

Для еще более точной нейровизуализационной диагностики РС F.Barkof с соавторами предложили критерии, согласно которым очаги должны соответствовать 3 из 3 условий: 1) очаг, накапливающий контраст, или 9 гиперинтенсивных очагов в T2-режиме; 2) должен быть по крайней мере 1 субтенториальный очаг; 3) по крайней мере 1 очаг должен располагаться вблизи коры головного мозга; 4) должны быть по крайней мере 3 перивентрикулярных очага.

При этом 1 спинальный очаг может заменять 1 церебральный. Очаги должны быть более 3 мм в диаметре [167, 168].

На «рассеянность во времени» очагов по МРТ указывают следующие критерии: 1) накопление контраста в режиме T1 через 3 месяца или более в тех очагах, где его не отмечалось при предшествующей атаке или выявление новых очагов в T2-режиме; 2) обнаружение очагов, накапливающих контраст в режиме T1, или новых очагов в T2-режиме через 3 месяца после первой атаки [252].

Для выявления аксональной дегенерации используется магнитно-резонансная спектроскопия, выявляющая снижение концентрации NAA-специфическо-

го аксонального и нейронального маркера, указывающего на уменьшение количества аксонов и метаболические нарушения в них [77, 167, 212, 245].

Учитывая большую распространенность РС, взаимосвязь оптического неврита с патологией ЦНС, общие патогенетические механизмы повреждения нервного волокна, не вызывает сомнения тот факт, что современные методы нейроофтальмологического обследования являются крайне необходимыми для ранней диагностики демиелинизирующих заболеваний ЦНС.

Для диагностики РС очень важным критерием является обнаружение очагов демиелинизации в ЦНС – «бляшек» в головном и спинном мозге, а также истончения ганглионарных волокон зрительного нерва с уменьшением толщины их слоя [57, 120, 178, 192].

Снижение толщины нервных волокон зрительного нерва и сетчатки, связанное с уменьшением количества аксонов и свидетельствующее о нейродегенерации, в настоящее время представляется возможным при помощи оптической когерентной томографии (ОКТ) [4, 58, 59, 169].

Современная ОКТ – бесконтактная неинвазивная технология, которую используют для исследования морфологии переднего и заднего отрезков глазного яблока *in vivo*.

Для диагностики РС наиболее важным критерием является выявление очагов демиелинизации. При осмотре глазного дна с помощью фундус-камеры обнаруживаются линейные участки просветления и затемнения, расходящиеся веерообразно вдоль сосудов, свидетельствующие о вовлечении ЗН в процесс демиелинизации [2, 3, 71, 146].

Важными методами для оценки функционального состояния, степени сохранности зрительных путей, а также для определения локализации патологического очага, «не звучащего клинически», являются функциональные методы исследования, такие как электроретинография (ЭРГ) и зрительные вызванные потенциалы (ЗВП). Установлено, что ЗВП изменены у 75-97% больных с достоверным РС даже при отсутствии жалоб на снижение зрения [17, 18, 61].

Электроретинография – метод, позволяющий получить графическое выражение биоэлектрической активности, возникающей в ответ на световую стимуляцию сетчатки. С помощью данного метода оценивается нейрональная активность сетчатки глаза. При РС отмечается снижение амплитуды (мкВ) и увеличение времени (латентности) до пиков *implicit time* [3].

Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) отражают суммарную биоэлектрическую активность корковых нейронов зрительного анализатора и других отделов зрительных путей, возникающих на вспышку света или структурированные стимулы. При анализе ЗВП в первую очередь учитывают форму в основном P_{100} , амплитуду (мкВ) и время до пиков волн (мс); разность его латентности при стимуляции правого и левого глаза (межокулярная разность латентности и амплитуд); а также межполушарную асимметрию; парадоксальность латерализации ЗВП, когда P_{100} – паттерн реверсивного ЗВП выражен над окципитальной областью ипсилатеральной гемисферы по отношению к полю стимуляции.

В настоящее время в большое значение в ранней диагностике РС уделяется функциональным методам исследования, позволяющим определить локализацию и распространенность патологического процесса. В случае рассеянного склероза может быть использован метод вызванных потенциалов (ВП). Соматосенсорные ВП изменены в 96%, а слуховые ВП ствола мозга – в 30-67% случаев [117].

Изменения состава ЦСЖ не являются специфичными для РС. Наиболее доказательным подтверждением РС является определение олигоклональных антител (ОАТ) к белкам миелина, увеличение концентрации иммуноглобулина G в ЦСЖ по сравнению с его содержанием в сыворотке крови.

Международная группа экспертов под руководством W. Ian McDonald в 2001 году разработала новые диагностические критерии болезни, которые в 2010 году были дополнены рекомендациями по оценке диссеминации патологического процесса во времени и уточнениями значения спинальных очагов.

Таким образом, диагностика РС основывается на совокупном анализе данных клинической картины, а также данных МРТ, ВП, ОКТ, отражающих характер и «рассеянность процесса в пространстве и времени».

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 использования которых, была доказана во многих международных многоцентровых исследованиях [64, 125, 161, 199].

Первыми препаратами, изменяющими течение РС были интерфероны-бета. Препарат, известный в настоящее время как бетаферон (БФ), ронбентал, экставиа, и представляющий собой очищенный белковый продукт, полученный методом рекомбинации ДНК человека с использованием штамма *E.coli* был утвержден Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) в 1993г. В России данный препарат был зарегистрирован в 1996 году. Интерфероны-бета обладают антивирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим эффектами, а также оказывают полифакторное действие на клеточный иммунитет. Действие интерферонов-бета еще связано с подавлением экспрессии главного комплекса гистосовместимости II класса на антигенпрезентирующих клетках, снижением поступления лейкоцитов через ГЭБ вследствие влияния на молекулы адгезии, хемокины, матриксные металлопротеазы [9, 34]. Помимо того, интерфероны-бета снижают уровень провоспалительного интерферона-гамма, ФНО-альфа и увеличивают уровень противовоспалительных цитокинов [43, 68, 242, 246]. Кроме того, интерфероны-бета замедляют пролиферацию астроцитов и подавляют астроцитоз, тем самым оказывая опосредованное нейропротективное действие. Эффективность и безопасность применения БФ для лечения РРС была доказана в открытом мультицентровом исследовании с участием 11 центров. В течение 16 лет наблюдения за пациентами, получающими лечение БФ, было достоверно отмечено снижение частоты обострений и темпов прогрессирования заболевания, а по данным МРТ

отмечалось не только уменьшение образования новых активных очагов, но и снижение общего объема очагов демиелинизации [11, 177, 224, 247].

Позднее был синтезирован и исследован аналогичный по механизму действия интерферон-бета-1-а (Jacobs, 1995), но представленный в различных дозировках, что расширило возможности лечения РС. Известны следующие препараты интерферона-бета-1-а – ребиф (РФ) – для лечения РРС и ВПРССО и авонекс (АВ) – для применения у больных с РРС [25]. В 2010 г. в России зарегистрирован улучшенный ребиф, который не содержит человеческого сывороточного альбумина [115].

Еще одним препаратом, изменяющим течение РС является глатирамера ацетат (ГА), или копаксон, который представляет собой синтетический полимер, состоящий из четырех аминокислот: L-аланина, L-глутамина, L-лизина и L-тирозина. ГА зарегистрирован для применения у больных с РРС [98, 241, 273, 277]. ГА действует на самое начальное звено патогенеза РС, образуя с главным комплексом гистосовместимости II класса более прочную связь, чем основной белок миелина и другие аутоантигены, являясь ложной мишенью для активированных аутоагрессивных Т-лимфоцитов, что приводит к угнетению аутоиммунного ответа на множественные антигены миелина [181]. Кроме того ГА обладает нейропротективным действием и способствует нейрогенезу за счет выделения ГА-специфичными Т2-клетками фактора роста нервов (ФРН), нейротропина-3 (НТЗ), и мозгового нейротрофического фактора (МНТФ) [115, 124, 136, 204].

Эффективность применения ПИТРС неоднократно показана во многих исследованиях. По данным ряда исследователей (исследования OPTIMS, а также BENEFIT, BEYOND и др.) через 2 года применения БФ после дебюта достоверный РС развился у 23% больных, тогда как в группе плацебо – у 45%, через 5 лет достоверный РС отмечался у 37% больных, получавших терапию БФ, и у 52% пациентов, получавших плацебо [122, 128, 180, 213].

При применении интерферонов-бета в ряде случаев отмечаются нежелательные реакции: местные кожные реакции, гриппоподобный синдром и повы-

шение уровня печеночных ферментов, для снижения выраженности которых необходимо проводить ротацию мест инъекций препарата и титрование дозы в начале лечения [45, 46, 68]. Каждые 3 мес на фоне лечения ПИТРС необходимо определять уровень печеночных ферментов. Временная отмена или снижение дозы препарата, как правило, приводит к нормализации показателей [26]. К нежелательным реакциям при применении ГА относятся: местные кожные реакции, липоатрофия в месте введения, а также риск развития системной реакции в виде вегетативного криза, как правило, не требующего медикаментозной коррекции [40, 173, 236].

При лечении интерферонами могут наблюдаться различного рода психопатологические реакции: эмоциональная нестабильность, эйфория, снижение критики, депрессия [127, 133, 170]. Однако, следует помнить, что депрессия может быть не только побочным эффектом терапии, но и реакцией на болезнь [250, 251]. В настоящее время имеются данные о прямой и непосредственной связи развития депрессии и лечением интерферонами [85, 225, 276]. При длительном применении интерферонов возможно развитие сердечно-сосудистых реакций: гипотензии, тахикардии, аритмии [236]. Иногда на фоне терапии интерферонами отмечается выраженная, плохо поддающаяся медикаментозной терапии, головная боль, что может быть причиной отмены препарата [39]. Иногда могут встречаться следующие побочные реакции: легкая алопеция, генерализованная сыпь, гипотиреозидизм, аутоиммунный тиреоидит, полиартропатии, тромбоцитопения, анемия, миастения, активация имеющихся у больного аутоиммунных заболеваний [91, 118, 132, 172].

При неэффективности препаратов первого ряда для лечения РС могут быть применены иммуносупрессоры – митоксантрон (новартрон, онкотрон) или препарат моноклональных антител натализумаб (тизабри) [115, 117]. Митоксантрон является препаратом третьей линии для лечения ВПРС и агрессивного ремиттирующего РС. Эффективность препарата связана с антипролиферативным действием на Т-лимфоциты, а также подавлением гуморального иммунитета, снижением продукции провоспалительных цитокинов, индукцией апопто-

за антиген-презентирующих клеток и дезактивацией макрофагов [174]. Препарат рекомендован к применению в дозе 12 мг/м² каждые 3 месяца, а суммарная доза не должна превышать 140 мг/м². Наиболее частыми побочными эффектами при применении митоксантрона являются тошнота, рвота, инфекции дыхательных путей и мочевого тракта, головная боль, кардиотоксичность, тромбоцитопения, вторичная аменорея, алопеция [97, 203].

При активном течении РСС может быть использован метод индукционной терапии – краткосрочная иммуносупрессия митоксантроном с последующим длительным лечением препаратами первого ряда [157, 194].

Натализумаб (тизабри) – препарат, относящийся к группе моноклональных антител, являющийся селективным антагонистом молекул адгезии на поверхности лимфоцитов. Натализумаб блокирует прикрепление лимфоцитов к эндотелию, замедляя тем самым проникновение лимфоцитов через ГЭБ. Возможными механизмами действия препарата, кроме того, являются подавление активности Т-лимфоцитов в очагах и аксонального повреждения в ЦНС [87, 233]. Натализумаб применяют ежемесячно в виде внутривенных инфузий 300 мг раствора, содержащего 20 мг препарата. По данным исследования AFFIRM препарат показал высокую активность по сравнению с интерферонами и ГА: отмечено снижение среднегодовой частоты обострения на 68% по сравнению с плацебо, а также снижение риска нарастания инвалидизации на 42%. Однако, при применении препарата описаны случаи развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, в связи с чем лечение необходимо проводить в условиях тщательного МРТ-контроля [123]. Препарат противопоказан больным, получавшим ранее иммуносупрессивную терапию; имеющим злокачественные новообразования; детям; подросткам; лицам старше 65 лет; беременным и кормящим женщинам [115, 131].

В настоящее время в России появились препараты терапии РС для перорального приема. К ним относятся кладрибин (мовектро), финголимод (гилениа). Мовектро – иммунодепрессант с коротким курсом приема (8-10 дней в течение года), подавляющий аутоиммунные воспалительные процессы за счет

избирательного снижения количества CD-4, CD-8 и CD-19 лимфоцитов. В исследовании CLARITY препарат показал хорошую эффективность при РС: отмечено снижение частоты обострений на 58%, отсутствие обострений у 80% пациентов, отсутствие нарастания инвалидизации у 86% пациентов, значительное уменьшение числа T1 Gd+ очагов (на 86%) и активных T2 очагов (на 73%) в течение 96 недель по сравнению с плацебо. На фоне терапии мовектро отмечалось преходящее изменение формулы крови – со временем численность лимфоцитов восстанавливалась, а препарат при этом не оказывал значимого влияния на другие клетки крови, в том числе на нейтрофилы, что позволяло сохранять приемлемый уровень устойчивости к инфекциям [83, 253, 268].

В настоящее время проходит исследование PREMIERE, предполагающее длительное наблюдение пациентов, принимающих кладрибин в таблетках, в котором принимают участие 2100 больных из 50 стран (400 центров), в том числе и из России [115].

Другим препаратом для перорального приема, разрешенным в США (2010г.), Европе (2011г.) и России (2010г.) является финголимод (Гилениа). Препарат является модулятором 4 из 5 известных сфингозин-фосфатных рецепторов лимфоцитов, клеток ЦНС и ПНС. Финголимод блокирует эти рецепторы на мембранах лимфоцитов, что препятствует их выходу из регионарных лимфоузлов и снижению количества циркулирующих в крови «аутоагрессивных» T-клеток и снижению степени воспалительных изменений в ЦНС. Кроме того, ввиду своей липофильности, финголимод способен проникать через ГЭБ в головной мозг, где воздействует на сфингозин-1-фосфатные рецепторы клеток глиии и нейронов [115, 141].

Клиническая эффективность препарата была доказана в исследованиях TRANSFORM и FREEDOMS. В исследовании TRANSFORMS показано снижение числа обострений на 52% по сравнению с интерфероном-бета-1а. По данным плацебо-контролируемого исследования FREEDOMS, в котором оценивалась эффективность финголимода в дозах 0,5 и 1,25 мг, было показано, что число обострений снизилось на 46%. Риск прогрессирования РС в течение 3

месяцев наблюдения снизился на 30%, через 6 месяцев на 37% (на фоне приема 0,5 мг препарата) [11, 12, 14, 28]. В данном исследовании было отмечено также снижение активности процесса по МРТ – число новых или увеличивающихся в размерах очагов в T2- режиме снизилось на 74%, а число очагов, контрастируемых в T1-режиме – на 82% [12, 14].

Среди нежелательных реакций было отмечено возрастание уровня печеночных ферментов в период первых 3-4 месяцев лечения, которое нормализовалось примерно через 2 месяца после прекращения приема препарата. У 0,5% больных отмечался «эффект первой дозы» в виде симптоматической брадикардии, связанной с модуляцией сфингозин-1-фосфатных рецепторов кардиомиоцитов предсердий. У 0,3 % больных на фоне приема препарата в дозе 0,5 мг отмечался отек макулы [115, 123].

В настоящее время проводятся исследования по долгосрочному наблюдению за больными, получающими финголимод, для подтверждения безопасности препарата при длительном применении.

В настоящее время проводятся многочисленные клинические испытания целого ряда препаратов для лечения РС, принадлежащих к различным фармакологическим группам: даклизумаб, алемтузумаб, ритусиксимаб, статины, инсулиноподобный фактор роста-1, циломиласт, эстриол, фумарат, МВР 8298, терифлюнамид, тресульфат и многие другие [134, 135, 150, 186].

Обсуждаются также возможности комбинированной терапии – применение копаксона с бетафероном, копаксона с митоксантроном, авонекса и копаксона, интерферонов и митоксартрона, бетаферона и азатиоприна, иммуномодуляторов со статинами [219, 220, 232, 248].

Изучение эффективности глюкокортикоидов для купирования обострений РС проводилось с конца XX века Troiano R. (1987), Beer S. (1991), Kupersmith M.J. (1994). Кортикостероидные гормоны оказывают разнообразное действие на иммунную систему: замедляют активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, участвуют в их апоптозе, оказывают противовоспалительное и противоотечное действие, способствуют регрессу иммунно-воспалительных

реакций в ЦНС и снижают проницаемость ГЭБ. В последние 2 десятилетия для лечения обострений РС применяется «пульс-терапия» высокими дозами метилпреднизолола. Наиболее часто применяется схема: метилпреднизолон 1000 мг внутривенно капельно № 5, что позволяет добиться наибольшего эффекта при наименьшей выраженности нежелательных реакций [116, 119]. Пульс-терапия глюкокортикостероидами позволяет не только купировать обострение РС, но и замедлить прогрессирование как РРС, так и ВПРС. Ряд авторов считают сопоставимой по эффективности с пульс-терапией метилпреднизолоном терапию дексаметазоном по следующей схеме: 8 мг в течение 7 дней, 4 мг в течение 4 дней и 2 мг в течение 3 дней. Однако наиболее распространена все же терапия метилпреднизолоном [115, 117].

Побочные эффекты, типичные для глюкокортикостероидов, при пульс-терапии встречаются редко. Среди них – образование стероидных язв, нарушение электролитного обмена, снижение минеральной плотности костной ткани, развитие остеопороза [8, 104, 160]. Тем не менее, для профилактики электролитных нарушений назначают диету, богатую калием, препараты калия (аспаркам, панангин), а для предотвращения развития стероидных язв ЖКТ применяют блокаторы протонной помпы [123, 198].

При трудно поддающихся лечению метилпреднизолом тяжелых обострениях применяют митоксантрон 12 мг/м^2 тела однократно. Также возможно применение плазмафереза в объемах, не превышающих 35-40 мл плазмы на 1 кг массы тела за один сеанс и не менее 140-160 мл плазмы на курс лечения [38, 41, 265].

Таким образом, как показывает анализ современного состояния изучения РС многие аспекты этиологии, патогенеза, эпидемиологии остаются до конца не выясненными. Актуальным является изучение и совершенствование методов ранней диагностики заболевания, современной эффективной и безопасной терапии. Изучению этих аспектов РС и посвящена данная работа.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных в работе задач обследованы больные с диагнозом «рассеянный склероз»: 551 человек в возрасте от 20 до 61 года (средний возраст – $39,5 \pm 9,1$ лет) – основная группа. Из них женщин 66,97% (369 человек), мужчин – 33,3% (182 человека). Для проведения нейроофтальмологического исследования в контрольную группу были включены 20 человек в возрасте от 20 лет до 61 года без патологии ЦНС. Общее количество обследованных 571 человек.

На начальном этапе эпидемиологического исследования 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», МУЗ «Городская поликлиника №2». Для систематизации данных была разработана формализованная карта больного РС, содержащая информацию об антропометрических, демографических данных пациента, данных анамнеза заболевания (возраст и характер дебюта, дата установления диагноза, длительность первой ремиссии, возможные триггерные факторы, наследственный анамнез), данные дополнительных методов обследования (МРТ головного мозга, лабораторные обследования, данные офтальмологического обследования). На втором этапе проводилось амбулаторное и стационарное обследование больных. Для подтверждения диагноза использовались международные критерии McDonald 2010. Кроме того на втором этапе проводилось нейроофтальмологическое обследование, психологическое тестирование, гематологическое и биохимическое обследование. На третьем этапе проводился комплексный анализ полученных данных. Нейроофтальмологическое обследование проводилось на базе отделения функциональной диагностики Калужского филиала ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. 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 исследования.

На основе полученных данных составлялся регионарный регистр больных рассеянным склерозом, проживающих в Калужской области. В результате создания вышеуказанного регистра были рассчитаны следующие показатели:

1. Распространенность – число больных с достоверным диагнозом РС, проживающих на указанной территории на 100000 населения.
2. Заболеваемость – число новых случаев с достоверным РС, проживающих на указанной территории на 100000 населения.

Данные показатели рассчитывались как для общей популяции Калужской области, так и для отдельных районов, в том числе для женского и мужского населения. Оценивались: средний возраст больных на момент дебюта, характер дебюта, средняя длительность первой ремиссии, средняя длительность заболевания, скорость прогрессирования заболевания, степень неврологического дефицита. Определен процент инвалидизации больных РС с распределением их по группам инвалидности. Определена доля городского и сельского населения в общей популяции больных РС. Для полноты характеристики использовались данные Федеральной службы статистики Калужской области за 2012 год. С учетом того, что возраст и пол оказывают влияние на риск развития РС, для нивелирования влияния структуры популяции применялся метод стандартизации показателей. При выполнении данной работы использовалась стандартная международная европейская популяция (Waterhaus J., 1976).

Диагноз устанавливался на основании международных диагностических критериев McDonald (2010).

Степень неврологического дефицита устанавливалась с учетом шкал FS и EDSS.

Нейровизуализационное исследование (МРТ головного мозга) проводилось на аппаратах Siemens Essenza 1,5 Тл (Германия), Toshiba Excelart Vantage 1,5 Тл (Япония) по стандартной методике в T1 и T2 взвешенных изображениях.

ях с толщиной среза 5 мм в трех плоскостях саггитальной, фронтальной и аксиальной.

Оптическую когерентную томографию проводили на приборе Stratus OCT-3000 (Carl Zeiss, Германия). Для проведения исследования ДЗН использовались протоколы: Fast Optic Disk и 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 перипаллярной зоне и отклонения её от показателей нормы в данной возрастной группе, а так же размеры экскавации диска зрительного нерва (ДЗН).

Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) проводились на электродиагностической системе «Tomey» (Япония) с использованием посеребренных кожных электродов. Перед постановкой электродов кожные покровы очищались и обрабатывались специальной пастой, улучшающей проведение электричества.

ЗВП регистрировалось монокулярно, с узким зрачком, в тускло освещенной комнате. При проведении исследования в качестве стимулов использовались диффузная вспышка света в ганцфельд шаре и структурированный паттерн реверсивного стимула в виде черно-белых квадратов шахматного поля. Размер шахматного паттерна составлял 1 и 0,3 град., частота реверсии 1 Гц. Активный электрод помещался на скальпе соответственно затылочной доли коры, референтный электрод — на фронтальной части скальпа, заземляющий — на мочке уха. По окончании исследования анализировались амплитудно-временные параметры основного компонента ЗВП (волны P₁₀₀).

Оценка полей зрения проводилась на аппарате ALLERGAN HUMPREY 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 для оценки уровня тревожности, шкалы депрессии А. Бека.

Оценка неврологического статуса, проведение психологического тестирования, оценка гематологических и биохимических показателей проводились каждые 3 месяца, офтальмологическое обследование – каждые 6 месяцев на протяжении 36 месяцев. Исследованием 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 и выборочной указывался доверительный интервал 95% , уровень значимости $p < 0,05$. Для определения значений средних показателей и их отклонений пользовались методами описательной статистики. Достоверность полученных различий средних полученных показателей, соответствующих нормальному закону распределения, оценивалась с помощью парного t-теста Стьюдента. В случае невыполнения нормальных законов распределения парный тест Стьюдента заменяли знаковым критерием Уилкоксона и критерием Мана-Уинтни. Для проверки гипотезы о нормальности распределения вариационных рядов полученных данных использовался критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). С целью установки линейной взаимосвязи переменных определялись коэффициенты корреляции Пирсона. При невыполнении законов нормального распределения коэффициент корреляции Пирсона заменялся коэффициентом корреляции Спирмена. Для выявления связи между количественными признаками использовали ранговый корреляционный анализ. При сравнении двух независимых выборок применялся ранговый дисперсионный анализ Кракскела-Уоллиса.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Калужская область расположена в самом центре Европейской части России, входит в состав Центрального округа, имеет развитую транспортную и инженерную инфраструктуру, демонстрирует высокие темпы развития экономики, обладает внушительным кадровым потенциалом, является одним из крупнейших научно-образовательных и культурных центров страны.

Регион расположен в центральной части восточно-европейской равнины. С севера на юг область протянулась более, чем на 220 км от 53°30' до 55°30' северной широты, с запада на восток — на 220 км, площадь территории составляет 29777 км². В Калужской области проживает 1008229 человек, плотность населения 33,77 чел/км², удельный вес городского населения 75,88%. В областном центре – г. Калуге – проживает 342388 человек [5].

Усредненный показатель распространенности рассеянного склероза в Калужской области за период с 2009 по 2012 г. составил 54,7 что дает право отнести регион к зоне высокого риска развития заболевания [27,205]. На территории Калужской области выявлена неравномерная распространенность данного заболевания с наличием зон среднего и высокого риска (табл. 3.1)

Таблица 3.1

Распространенность рассеянного склероза в Калужской области

Район	Численность населения	Число заболевших	Распространенность РС на 100000 населения
г. Калуга	342388	176	51,4
г. Обнинск	105421	53	50,2
Бабынинский	20377	15	73,6
Барятинский	6249	9	144,0

Боровский	61302	18	29,3
Дзержинский	60188	24	39,9
Думиничский	14984	13	86,8
Жиздринский	10464	9	86,0
Жуковский	48388	27	55,8
Износковский	6794	8	117,8
Кировский	41875	23	54,9
Козельский	40702	13	31,9
Куйбышевский	7663	9	117,4
Людиновский	44549	23	51,6
Малоярославецкий	53409	25	46,8
Медынский	13193	8	60,6
Мещовский	12729	9	70,7
Мосальский	8865	10	112,8
Перемышльский	13694	9	65,7
Спасс-Деменский	7899	8	101,2
Сухиничский	25028	11	43,9
Тарусский	15388	13	84,4
Ульяновский	7442	8	107,5
Ферзиковский	16273	9	55,3
Хвастовичский	10628	10	94,1

Юхновский	12337	11	89,2
Всего	1008229	551	54,7

По данным таблицы 3.1, можно сделать вывод о неравномерной распространенности рассеянного склероза по районам Калужской области. Среди лиц, страдающих данным заболеванием, доля городского населения значительно превышает долю сельского. Так, показано, что 83,67% больных РС проживают в городе (рис.3.1).



Рисунок 3.1. Распределение городского и сельского населения среди больных с рассеянным склерозом

Распространенность рассеянного склероза среди жителей города и сельскими жителями также различается. Так, данный показатель для жителей города составил 57,5, а для жителей села 51,1 на 100000 населения (рис.3.2).

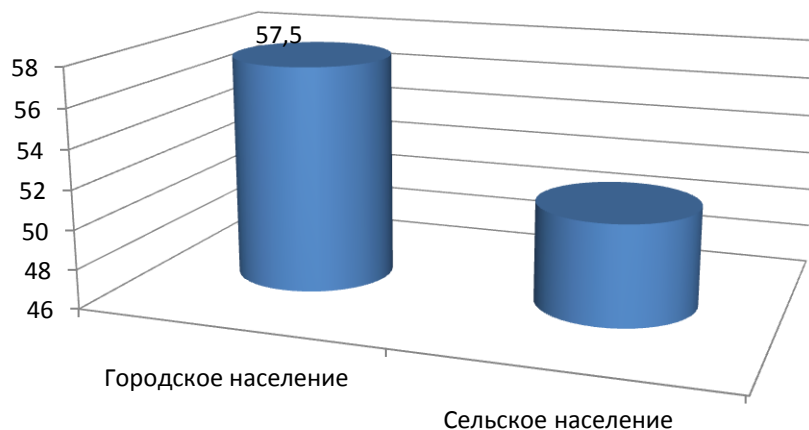


Рисунок 3.2. Распространенность рассеянного склероза на 100000 населения среди городского и сельского населения

При анализе распространенности заболевания среди различных возрастных групп, нами было определено, что пик заболевания приходится на возраст 31-40 лет, а наибольшая распространенность выявлена среди больных 31-50 лет (табл.3.2).

Таблица 3. 2

Распространенность рассеянного склероза в различных возрастных группах

Возраст, лет	Численность населения	Число больных	Распространенность РС
<20	47806	3	6,2
21-30	160791	87	54,1
31-40	146299	212	144,9*
41-50	138242	197	142,5*
52-60	163751	52	31,7
>60	95475	4	4,2

Примечание: * статистически значимое различие ($p < 0,01$)

Известно, что рассеянный склероз наиболее часто встречается у лиц молодого и трудоспособного возраста и является одной из главных причин инвалидизации [20, 166, 182]. Это нашло подтверждение и в нашем исследовании. Так, средний возраст больных составил $39,5 \pm 9,1$ лет. Данный показатель существенно не отличался среди лиц мужского и женского пола.

Соотношение мужского и женского населения среди больных РС в Калужской области составило 1:2,03, что сопоставимо с данными по другим регионам [29, 35, 62]. Во всех возрастных группах, кроме лиц старше 60 лет, отмечалось преобладание лиц женского пола ($p < 0,01$). Нами также оценена распространенность заболевания среди мужчин и женщин в разных возрастных группах (табл. 3.3).

Таблица 3.3

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 ($p < 0,05$)

Распространенность рассеянного склероза достоверно выше среди лиц женского пола, исключая возрастную группу старше 60 лет ($\chi^2=14,067$, $p<0,05$).

Среди популяции больных с рассеянным склерозом на момент исследования 37,75% больных имели III группу инвалидности. II и I группа инвалидности была присвоена 14,49% и 1,87% больным. 45,89% больных остались трудоспособными (рис.3.3).

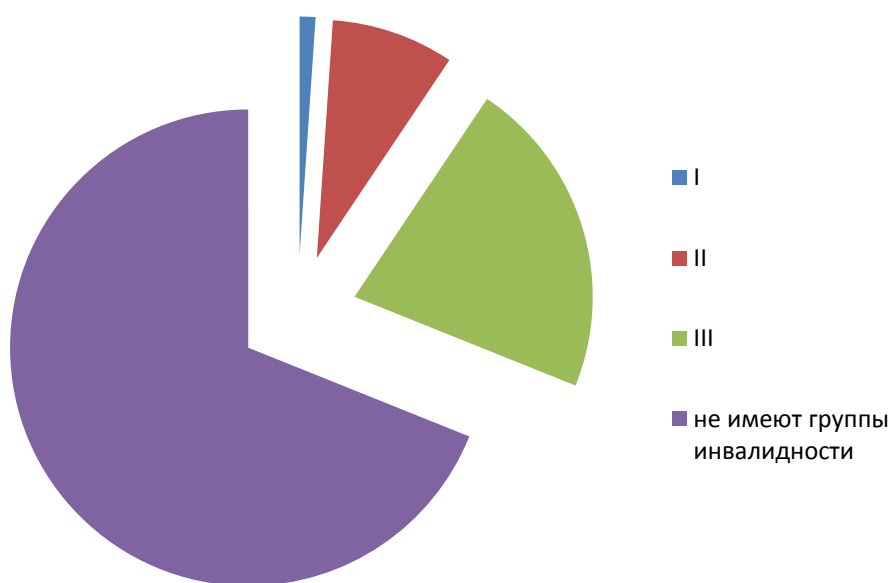


Рисунок 3.3. Распределение больных рассеянным склерозом по группам инвалидности

За период нашего исследования уровень заболеваемости рассеянным склерозом в Калужской области неуклонно увеличивался. В период с 2009 по 2012 годы этот показатель вырос с 4,1 случаев на 100000 населения до 4,6:100000 населения (рис. 3.4).

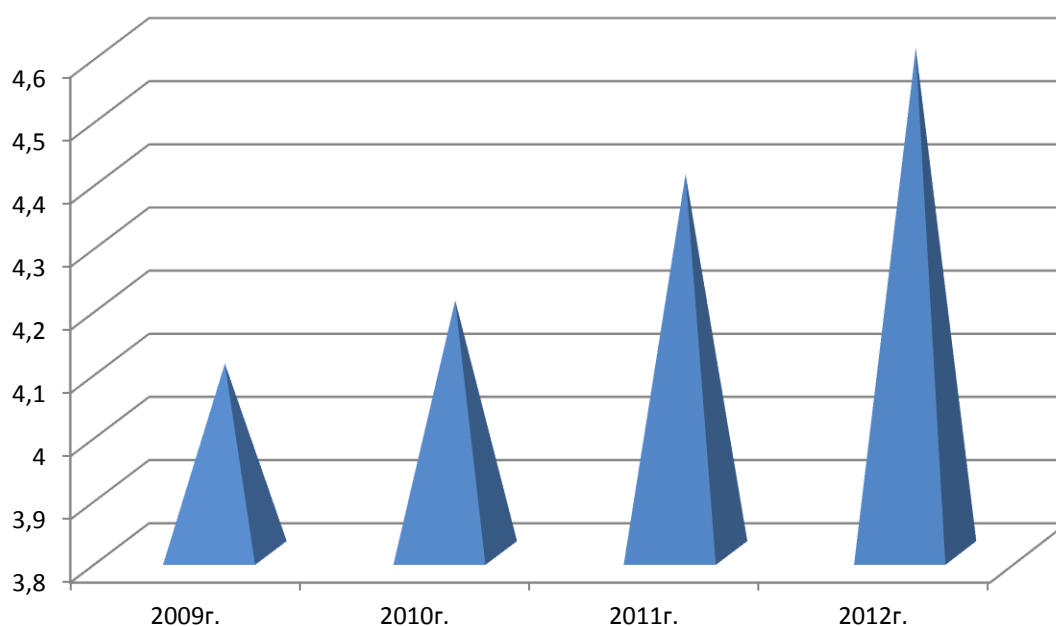


Рисунок 3.4. Заболеваемость рассеянным склерозом за 2009-2012 гг., вновь выявленных больных на 100000 населения

Статистически значимое увеличение заболеваемости РС ($p < 0,05$) в Калужской области в период последних 4 лет мы связываем как с истинным ее ростом, так и с улучшением качества диагностики данного заболевания (настороженностью медицинского персонала в отношении рассеянного склероза, более частым использованием нейровизуализационных методов исследования).

Несмотря на множество многолетних и разноплановых исследований, этиология рассеянного склероза, по-прежнему, до конца не уточнена. В настоящее время принято считать РС мультифакторным заболеванием, развивающимся под воздействием возможных инфекционных агентов, гормональных факторов при наличии генетической предрасположенности к данному заболеванию, факторов внешней среды [23, 28, 30]. В нашем исследовании мы попытались выявить возможные триггерные факторы данного заболевания в популяции Калужского региона (рис. 3.5).

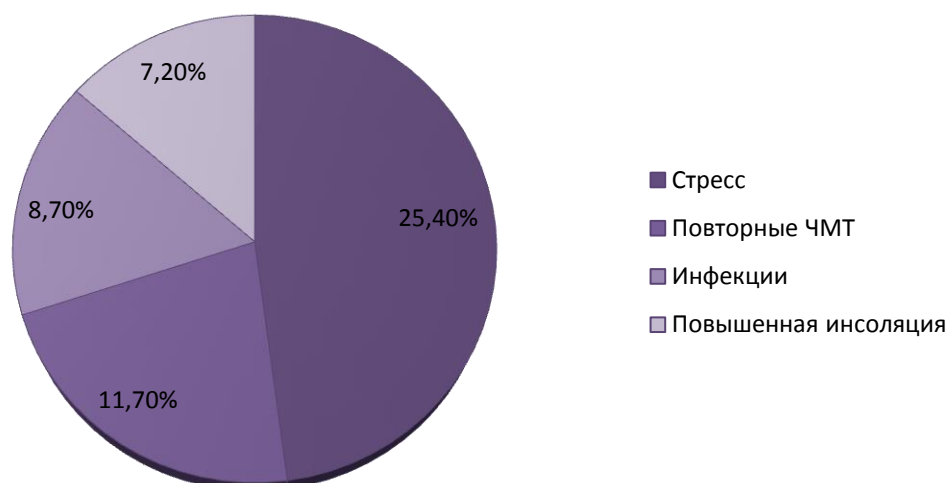


Рисунок 3.5. Возможные триггерные факторы развития РС

Среди возможных причин, способствующих развитию болезни 25,4% больных отметили наличие психо-травмирующих ситуаций, предшествующих манифестации заболевания; 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 в той или иной степени наиболее часто встречаемых вышеуказанных факторов.

Известно, что РС является полисимптомным заболеванием и встречается преимущественно у лиц молодого возраста. В нашем исследовании мы оценивали возраст больных на момент манифестации заболевания и характер дебюта. 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. В общей популяции больных в дебюте заболевания наиболее часто встречались следующие симптомы: пирамидные, зрительные, вестибуло-атактические, стволовые, чувствительные, расстройства функций тазовых органов и полисимптомное начало. Среди редко встречающихся симптомов манифестации рассеянного склероза нами зафиксирован 1 случай дебюта заболевания с моторной афазии (жен-

щина, 26 лет) и 1 случай дебюта с генерализованного эпилептического приступа (мужчина, 32 года). При оценке характера дебюта среди женщин и мужчин мы выявили различия. У женщин болезнь чаще отмечались зрительные нарушения и полисимптомное начало, у мужчин – вестибуло-атактические нарушения (табл.3.4)

Таблица 3.4

Характер дебюта рассеянного склероза в женской и мужской популяциях

Симптомы	Мужчины, %	Женщины, %	P
Зрительные	21,3	31,35*	<0,05
Вестибуло-атактические	23,7*	15,1	<0,05
Пирамидные	15,11	14,52	>0,05
Полисимптомный дебют	16,55	23,38*	<0,05
Чувствительные	13,1*	8,02	<0,05
Стволовые	10,07	7,43	>0,05
Тазовые	0,17	0,2	>0,05

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

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 за-

болевания 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 (табл. 3.4).

Мы проанализировали характер дебюта у больных с различными типами течения РС. Оказалось, что при ремиттирующем РС в дебюте заболевания наиболее часто встречаются зрительные расстройства (41,3%), чувствительные (28,3%) и симптомы поражения пирамидного тракта (17,%). При вторично-прогрессирующем РС наиболее часто встречался дебют с пирамидными расстройствами (38,7%) и вестибуло-атактическим синдромом (44,6%). При первично-прогрессирующем РС в большинстве случаев наблюдалась полисимптомная манифестация заболевания (24,7%), симптомы поражения пирамидного тракта (12,7%) и расстройства функций тазовых органов (8,7%).

Мы также оценивали среднюю скорость прогрессирования заболевания (среднее ежегодное увеличение балла по шкале EDSS) и время достижения пациентом уровня неврологического дефицита в 3 и 6 баллов по EDSS (рис. 3.6.)

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 зрительном и чувствительном дебюте заболевания.

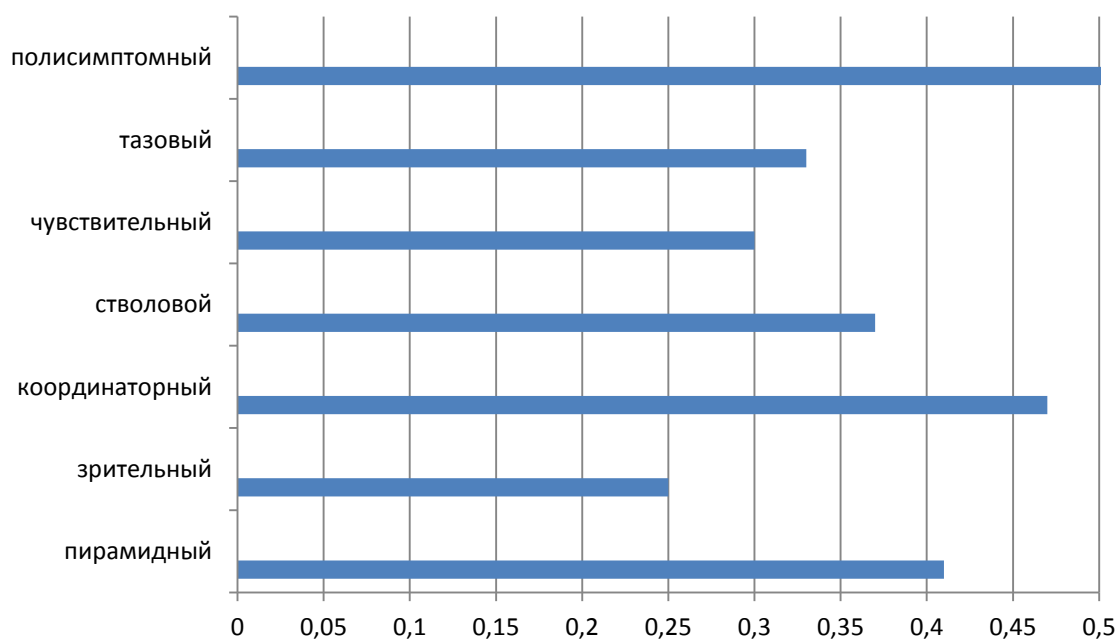


Рисунок 3.6. Скорость прогрессирования рассеянного склероза при различных типах дебюта, баллов EDSS в год

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 рассеянного склероза, мы проанализировали длительность первой ремиссии в общей популяции больных. Период от манифестации заболевания до 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 женщин) с короткой первой ремиссией, 253 человека (84 мужчины и 169 женщин) с ремиссией средней длительности и 166 больных (54 мужчины и 112 женщин) с длительной ремиссией (рис. 3.7)



Рисунок 3.7. Распределение больных рассеянным склерозом в зависимости от длительности первой ремиссии

Нами проведено изучение скорости прогрессирования заболевания в зависимости от продолжительности первой ремиссии. Для этого оценивали неврологический дефицит больных каждой из групп по шкале EDSS, время достижения 3 и 6 баллов по указанной шкале, среднее ежегодное увеличение балла по указанной шкале в каждой их групп (рис.3.8).

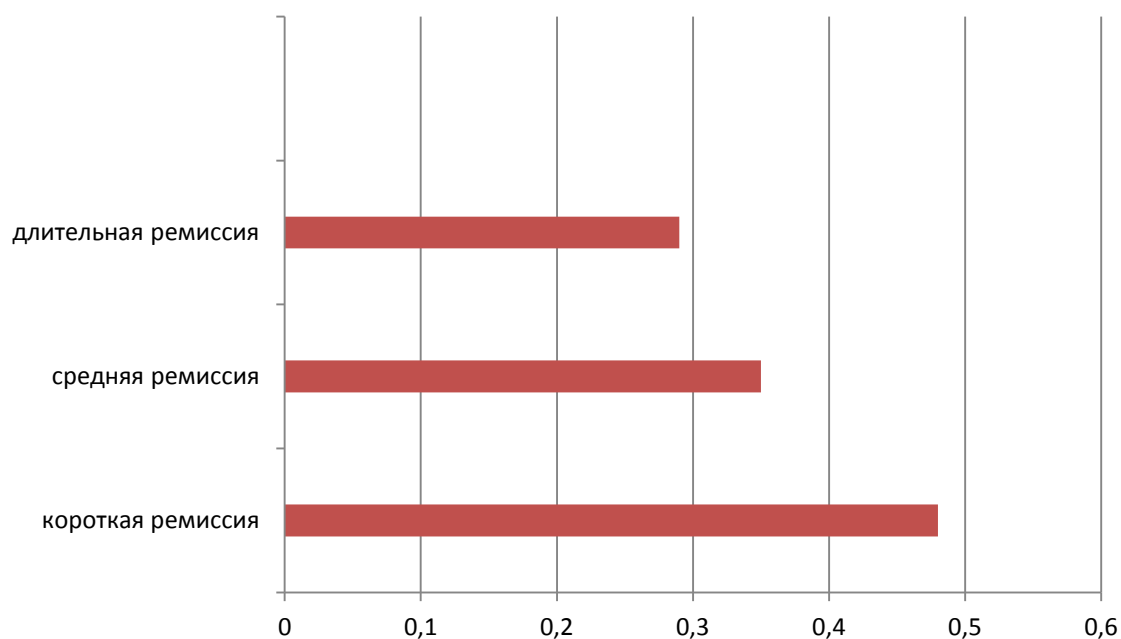


Рисунок 3.8. Скорость прогрессирования рассеянного склероза, баллов EDSS в год, в зависимости от длительности первой ремиссии

Средний возраст дебюта заболевания у больных в группе с короткой ремиссией составлял $26,9 \pm 8,9$, в группе со средней ремиссией – $29,9 \pm 9,09$, а в группе с длительной ремиссией $29,3 \pm 9,1$ 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 и средней продолжительности ремиссии (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Зависимость течения рассеянного склероза от длительности первой ремиссии

Оцениваемый параметр	Ремиссия до 1 года	Ремиссия 1-3 года	Ремиссия более 3 лет
Число больных	132	253	166
Пол (м/ж)	44/88	84/169	54/112
Возраст дебюта	$26,9 \pm 8,9$	$29,3 \pm 9,1$	$29,3 \pm 9,1$

Скорость прогрессирования	0,48*	0,35	0,29
Время достижения 3 баллов по EDSS	5,3±4,6*	5,8±5,09	6,9±5,4
Время достижения 6 баллов по EDSS	6,7±5,8*	7,1±6,2	8,8±7,9

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

Мы проанализировали соотношение различных вариантов течения рассеянного склероза в общей популяции больных (рис. 3.9).

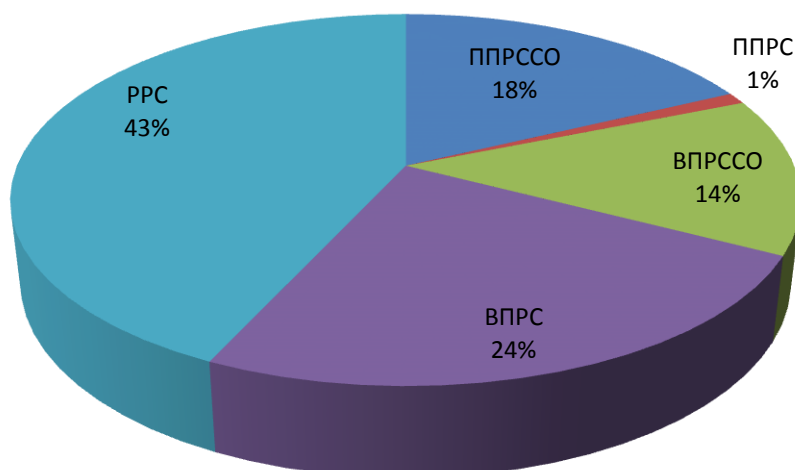


Рисунок 3.9. Распределение вариантов течения рассеянного склероза в исследуемой популяции

Примечание:

РРС – ремиттирующий РС.

ППРС - первично-прогрессирующий РС.

ППРССО – первично-прогрессирующий РС с сохраняющимися обострениями.

ВПРС – вторично-прогрессирующий РС.

ВПРССО – вторично-прогрессирующий РС с сохраняющимися обострениями.

В общей популяции больных, страдающих рассеянным склерозом, доля ремиттирующего РС оказалась преобладающей (43%), а первично-прогрессирующий склероз встречался в 1% случаев. Полученные результаты сопоставимы с данными по другим регионам.

Мы также проанализировали тип течения заболевания в зависимости от пола пациентов (табл.3.6).

Таблица 3.6

Варианты течения РС в зависимости от пола

Тип течения	Количество мужчин	Количество женщин	Соотношение мужчины/женщины
РРС	78	159	1:2,03
ППРССО	32	67	1:2,09
ППРС	4	2	2:1*
ВПРС	44	90	1:2,04
ВПРССО	24	51	1:2,13

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

Полученные данные свидетельствуют о большей встречаемости РС среди женщин, что сопоставимо с данными мировой статистики. Выявлено статистически значимое преобладание мужчин при первично-прогрессирующем типе течения заболевания ($\chi^2=4,82$, $p < 0,05$). Полученные данные мы объясняем преобладанием женщин и меньшим количеством мужчин среди больных с рассеянным склерозом.

Мы также изучили зависимость скорости прогрессирования РС от среднегодовой частоты обострений. Для этого отобрали 277 человек с ППРССО, ВПРССО, РРС, определили среднегодовую частоту обострений как отношение количества обострений к длительности заболевания в годах. В зависимости от полученных результатов все пациенты были разделены на 3 группы: с низкой частотой обострений ($x < 1$), средней частотой обострений ($0,5 \leq x \leq 1$) и высокой

частотой обострений ($x > 0,5$). Статистически значимого различия в скорости прогрессирования между 3 группами выявлено не было. Так, 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 EDSS в год. Время достижения больными неврологического дефицита в 3 балла по шкале EDSS в год также существенно не различалась. Этот показатель составил $5,3 \pm 4,6$ лет в группе с низкой частотой обострений, $5,1 \pm 4,8$ и $5,4 \pm 5,1$ в группах со средней и высокой частотой обострения соответственно.

Проанализированы клинические особенности различных вариантов 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 ППРССО и $28,8 \pm 8,1$ при ВПРС). При ППРС возраст дебюта оказался значительно выше и составил $39,9 \pm 9,1$ 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 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 ($t=2,9$, $p=0,034$). Полученные различия мы объясняем преобладанием активного демиелинизирующего процесса при РРС, который постепенно трансформируется в нейродегенеративный при ВПРС.

Оценивая скорость прогрессирования заболевания, мы определили, что наиболее высока она у пациентов с ППРС ($t=4,7$, $p=0,019$), что дает возможность отнести данный вариант течения заболевания к прогностически неблагоприятным (рис. 3.10).

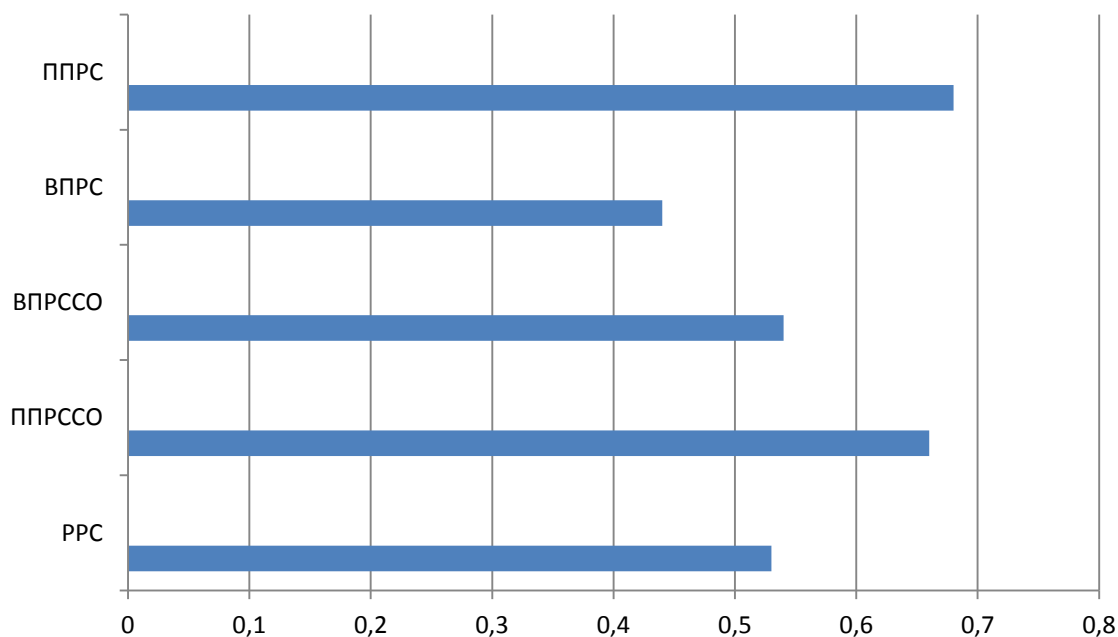


Рисунок 3.10. Скорость прогрессирования РС при различных типах течения заболевания, баллов EDSS в год

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 исследуемых больных.

Таким образом, проанализировав данные проведенного клинико-эпидемиологического исследования, можно сделать вывод, что Калужская область относится к регионам с высоким риском развития рассеянного склероза. Соотношение мужчин и женщин составило 1:2,03, что сопоставимо с данными отечественных и зарубежных исследователей. Пик заболеваемости приходится на возраст 31,5 – 40 лет. Выявлена тенденция к росту заболеваемости РС на территории Калужской области – в период с 2009 по 2012 данный показатель неуклонно увеличивался с 4,1 до 4,6 на 100000 населения соответственно [281, 285].

ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА
У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ
РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА.
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОГО
НЕЙРООФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Нарушение зрительных функций и глазодвигательные расстройства развиваются почти у 90% больных РС [25, 29]. У 70% больных одним из первых проявлений РС является оптический неврит (ОН), причем только у 35-55% пациентов развивается острая клиническая картина ОН, тогда как в 45-65% случаев поражение зрительного нерва протекает субклинически.

Известно, что в основе РС лежит целый каскад иммунопатологических реакций, приводящих к разрушению миелина в острой стадии процесса и формированию при хроническом течении очагов склероза («бляшек») [32, 43].

Исходя из вышеизложенного, становится понятным необходимость и важность нейроофтальмологического обследования в ранней диагностике РС. На ранних этапах заболевания рутинные офтальмологические методы могут оказаться малоинформативными и не выявлять каких-либо изменений ввиду больших компенсаторных возможностей головного мозга. Так известно, что даже при гибели трети аксонов ЗН снижение остроты зрения может не быть [43, 71, 279, 280]. Кроме того, известно, что по мере прогрессирования РС у большинства больных развивается атрофия зрительного нерва, причем в ряде случаев у пациентов отсутствуют какие-либо жалобы со стороны органа зрения («феномен клинического расщепления»)[282, 283, 284].

Обследовано 70 больных в возрасте от 20 до 61 года с установленным диагнозом РС, как перенесшие ранее оптический неврит, так и не имеющие данного заболевания в анамнезе, с различными типами течения РС с тяжестью неврологического дефицита не более 5 баллов по шкале EDSS. В исследование не включались пациенты моложе 18 лет, а также пациенты, имеющие какую-

либо сопутствующую патологию ЦНС и органа зрения, а также имеющие сопутствующую тяжелую соматическую патологию.

Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от типа течения РС: ремиттирующий РС, вторично-прогрессирующий РС, первично-прогрессирующий РС, первично-прогрессирующий РС с с охраняющимися обострениями. В каждой группе выделялась подгруппа в зависимости от наличия или отсутствия оптического неврита в анамнезе. Проводилось комплексное нейроофтальмологическое обследование, включающее визометрию, офтальмоскопию, а также периметрию, ОКТ, ЗВП, оценку неврологического статуса, МРТ головного мозга.

Все группы были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам: возрастному-половому составу, возрасту дебюта РС, длительности заболевания, степени неврологического дефицита по шкале EDSS и среднегодовой скорости прогрессирования (табл.4.1).

Таблица 4.1

Демографические и клинические характеристики лиц, принявших участие в нейроофтальмологическом обследовании

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Тип течения РС	РРС	ВПРС	ППРС	ППРССО	Контроль
Число больных	20	22	8	14	20
Пол (муж/жен)	8/12	7/15	6/2	6/8	7/13
Возраст дебюта	26,25±2,5	26,04±1,61	38,17±1,17	37,07±0,88	-
Возраст на момент исследования	29,7±3,23	32,83±1,97	41,83±1,5	40,8±1,39	30,66±4,53

Длительность РС	4,7±3,11	6,91±2,01	4,9±1,67	3,54±1,1	-
ОН в анамнезе	12/20	10/20	3/6	8/14	-
Балл EDSS	2,24±1,7	3,4±0,35	3,5±0,3	4,04±0,43	-
Среднегодовая частота обострения	0,88±0,45	0,55±0,16	1,19±0,67	1,9±0,28	-

Согласно современным представлениями о патогенезе РС, заболевание характеризуется сочетанием и демиелинизирующего, и нейродегенеративного процессов. Мы оценили толщину слоя нервных волокон (СНВС) в перипапиллярной зоне, макулярный объем у больных с различными типами РС и различной длительностью заболевания (табл.4.2).

Таблица 4.2

Зависимость толщины СНВС и макулярного объема от типа течения рассеянного склероза

Признак	РРС	ВПРС	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 ³	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)

Таким образом, во всех группах выявлено статистически значимое снижение 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.

Важными методами для оценки функционального состояния, степени сохранности зрительных путей, а также для определения локализации патологического очага, «не звучащего клинически» являются функциональные методы исследования, такие как электроретинография (ЭРГ) и зрительные вызванные потенциалы (ЗВП). Установлено, что ЗВП изменены у 75-97% больных с достоверным РС даже при отсутствии жалоб на снижение зрения [17, 18, 280]. Мы оценили функциональное состояние зрительного анализатора у больных с различными вариантами РС (таб.4.3).

Таблица 4.3

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*	5,7±0,1*	6,0±0,32*	9,73±0,09

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

Выявлено статистически значимое различие между всеми группами 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 P_{100} отражала наличие центральной скотомы в

поле зрения или частичной атрофии зрительного нерва, что подтверждается и другими исследователями [3, 18, 76].

Мы проанализировали состояние зрительного анализатора в зависимости от длительности РС (рис.4.1).

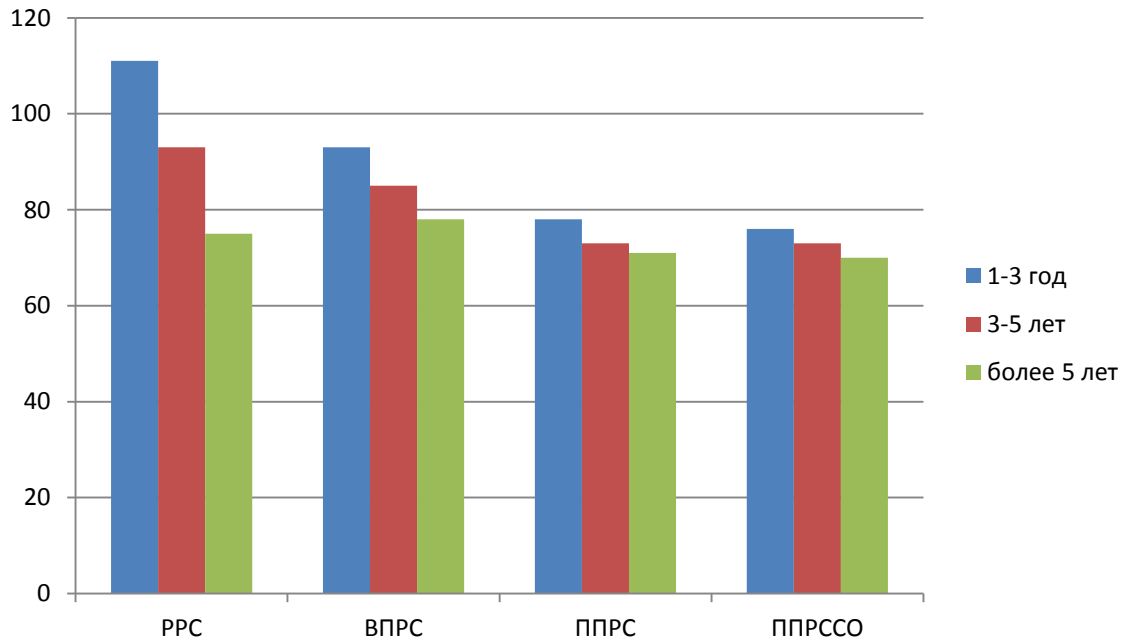


Рисунок 4.1. Толщина ОНВС (мкм) в зависимости от длительности РС

Выявлено значительное снижение толщины нейроэпителия при длительности заболевания более 5 лет при всех типах заболевания.

Кроме того, мы оценивали размеры экскавации диска зрительного нерва (ДЗН). Выявлено расширение экскавации ДЗН у больных с вторично-прогрессирующим течением заболевания (17 глаз) по типу хронической ишемической оптической нейропатии, что, по нашему мнению, может свидетельствовать о преобладании нейродегенеративного процесса по сравнению с демиелинизирующим при данном варианте течения РС. Мы оценили толщину слоя нервных волокон в перипапиллярной зоне, макулярный объем, а также латентность и амплитуду компонента P_{100} по данным ЗВП у больных с различными типами течения РС в зависимости от перенесенного ранее оптического неврита. Выявлено достоверное снижение оцениваемых показателей в группе больных, име-

ющих в анамнезе перенесенный оптический неврит (табл. 4.4). В группе с РРС обследовано 8 человек (12 глаз), перенесших ОН, в группе с ВПРС – 18 человек (16 глаз), а группах с ППРС и ППРСО обследовано соответственно 4 человека (5 глаз) и 8 человек (6 глаз).

Таблица 4.4

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

Показа- -тель	РРС		ВПРС		ППРС		ППРСО	
	ОН в анам- незе	Без ОН	ОН в анам- незе	Без ОН	ОН в анам- незе	Без ОН	ОН в анам- незе	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
Т	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- лярный объем, мм ³	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)

Таким образом, отмечено достоверное снижение слоя нейроэпителия, уменьшение макулярного объема у больных, перенесших оптический неврит вне зависимости от варианта течения рассеянного склероза. Однако у больных с ВПРС и ППРС данные показатели были ниже, по сравнению с РРС, что на наш взгляд может свидетельствовать о сохраняющемся нейродегенеративном процессе даже в отсутствие выраженных обострений. Выявлено более выраженное снижение толщины слоя нервных волокон в темпоральном квадранте, что может быть связано с изначально меньшей толщиной нейроэпителия данным в сегменте и находит подтверждение при офтальмоскопии (побледнение височной половины диска зрительного нерва).

У всех больных, перенесших ранее оптический неврит, отмечалось снижение макулярного объема (рис. 4.2).

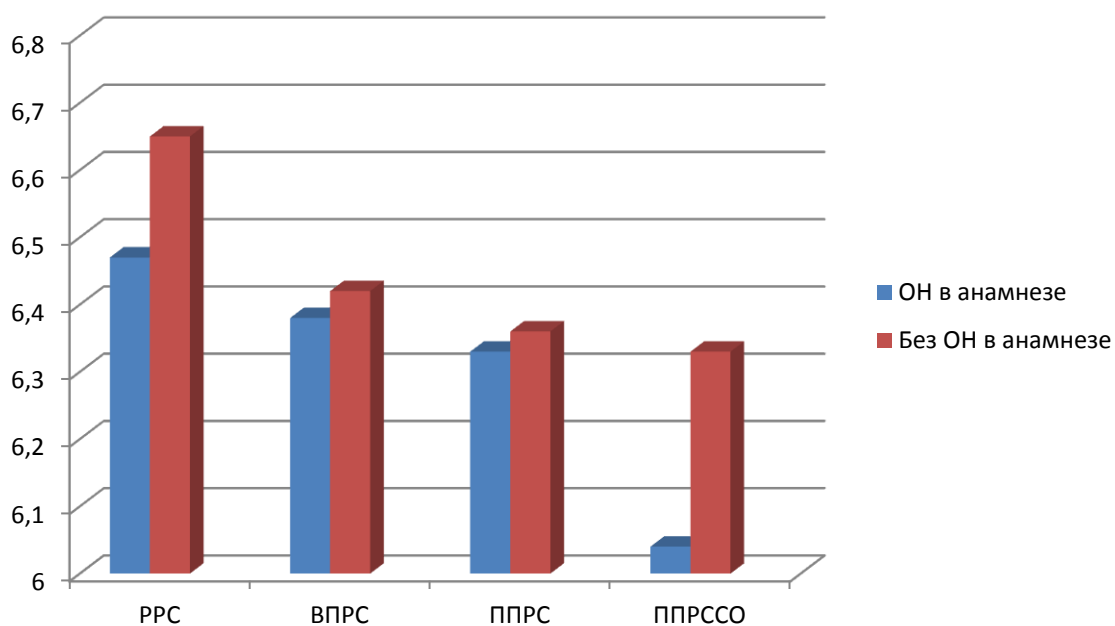


Рисунок 4.2. Макулярный объем у больных с различными типами РС перенесенным оптическим невритом и без него, мм³

Выявлено значительное снижение макулярного объема у больных, перенесших оптический неврит, причем более выраженное у больных с первично-

прогрессирующим течением с сохраняющимися обострениями, что вероятно связано с сочетанием сохраняющимися активным воспалительно-демиелинизирующим и выраженным нейродегенеративным процессами при данном типе заболевания.

Мы оценили функциональное состояние зрительного нерва при различных типах РС среди больных, перенесших оптический неврит, так и без него (табл.4.5).

Таблица 4.5

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

Показатель	РРС		ВПРС		ППРС		ППРССО	
	ОН в анамнезе	Без ОН	ОН в анамнезе	Без ОН	ОН в анамнезе	Без ОН	ОН в анамнезе	Без ОН
Латентность P ₁₀₀ , мс	130,7± 0,39*	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
Амплитуда P ₁₀₀ , 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)

Выявлено повышение латентности и уменьшение компонента P₁₀₀ у больных с различными типами РС, причем у пациентов, перенесших оптический неврит, изменения были более выраженными. Таким образом, метод ЗВП может быть информативен как для выявления субклинического поражения органа зрения при РС, так и для оценки степени функциональных нарушений

при наличии тех или иных клинических проявлений со стороны зрительного анализатора.

Пациентам всех четырех исследовательских групп (клинико-демографические характеристики приведены в табл.4.1), мы провели визометрию, компьютерную периметрию, офтальмоскопию. У пациентов первой группы - 20 человек (40 глаз) острота зрения колебалась в пределах 0,8-1,0. У 8 пациентов (13 глаз) отмечалось снижение фовеальной светочувствительности. У 9 пациентов (14 глаз) отмечались незначительные нарушения цветоощущения по приобретенному типу.

Во второй исследовательской группе (22 человека, 44 глаза) острота зрения составляла 0,8-1,0 с коррекцией. Снижение фовеальной светочувствительности отмечалось на 17 глазах. Цветоощущение, как и в предыдущей группе, не имело существенных отклонений от нормы – определялись незначительные нарушения по приобретенному типу.

У пациентов 3 группы (8 человек – 16 глаз) острота зрения колебалась от 0,01 до 0,5 и не поддавалась коррекции (0,01 - 0,1 – 4 глаза, 0,1- 0,5 – 8 глаз). Процесс носил двусторонний характер с разной степенью выраженности проявлений на двух 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 град. 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 до 0,8. Периметрия выявила наличие абсолютной центральной скотомы на 8 глазах, центральные относительные скотомы на 12 глазах, концентрическое сужение поля зрения на 15 град. на 3 глазах.

Помимо вышеизложенного мы оценили состояние зрительного анализатора у больных с различными типами РС с учетом пола, возраста дебюта РС,

длительности заболевания, степени выраженности неврологического дефицита и среднегодовой частоты обострения (табл. 4.6).

Таблица 4.6

Характеристика состояния зрительного анализатора при различных вариантах течения РС

Показатель/тип течения РС	РРС	ВПРС	ППРС	ППРССО
Численность группы	20	22	6	14
Пол (муж/жен)	8/12	7/15	4/2	6/8
Возраст на момент исследования	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 ³	6,47±0,18*	6,39±0,08*	6,34±0,02	6,35±0,07*
Латентность P ₁₀₀ , мс	122,53±12,7*	137,24±4,15*	144,97±3,88*	140,98±3,71*
Амплитуда P ₁₀₀ , мкВ	7,5±1,38*	6,09±0,41*	5,7±0,1*	6,00±0,32*

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

Всем пациентам проводилось МРТ головного мозга на аппаратах Toshiba Excelart Vantage 1,5 Тл (Япония) и Siemens Essenza 1,5 Тл (Германия) по стандартной методике в T1 и T2 взвешенных изображениях с толщиной среза 5 мм в трех плоскостях – сагиттальной, фронтальной и аксиальной. У всех больных выявлена МР-картина демиелинизирующего заболевания ЦНС.

Таким образом, в результате нашего исследования установлено, что при всех вариантах течения РС достоверно снижается толщина СНВС вокруг зрительного нерва по всем секторам, больше в височном секторе, а также макулярный объем сетчатки. Выявленные нарушения были более выраженными у пациентов с ВПРС и ППРС. Методом ЗВП подтверждены функциональные нарушения со стороны зрительного нерва – у пациентов всех исследовательских групп выявлено увеличение латентности и уменьшение амплитуды компонента P_{100} , причем в 17% случаев жалоб со стороны органа зрения больные не предъявляли. Выявленные изменения по данным ОКТ и ЗВП были более выражены у больных, перенесших ОН ($t=2,87$, $p<0,05$). Установлена прямая корреляционная связь между длительностью заболевания и снижением средней толщины СНВС и макулярного объема сетчатки, увеличением латентности и снижением амплитуды P_{100} по данным ЗВП ($r=0,41$, $p<0,05$) [278, 285].

Исходя из полученных результатов исследования, можно сделать вывод, что методы ОКТ и ЗВП дают дополнительную возможность количественно и качественно оценить состояние зрительного анализатора у больных с различными вариантами РС, а в комплексе с неврологическим и нейровизуализационным обследованием дают широкие возможности для ранней постановки диагноза РС, а также позволяют проводить мониторинг у больных с уже установленным диагнозом.

ГЛАВА 5. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

По состоянию на 01.01.2013 года терапию препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), получали 214 больных, что составило 38,83% от общего числа больных. В большинстве случаев назначался глатирамера ацетат (ГА), что связано с преобладанием ремиттирующего типа течения среди больных в исследуемой популяции (43%). На втором месте по частоте назначения среди ПИТРС был интерферон-бета-1b (ИФН β 1b), поскольку данный препарат имеет в спектре показаний ВПРС, а данный тип течения встречался у 38% больных в Калужской области (рис. 5.1).

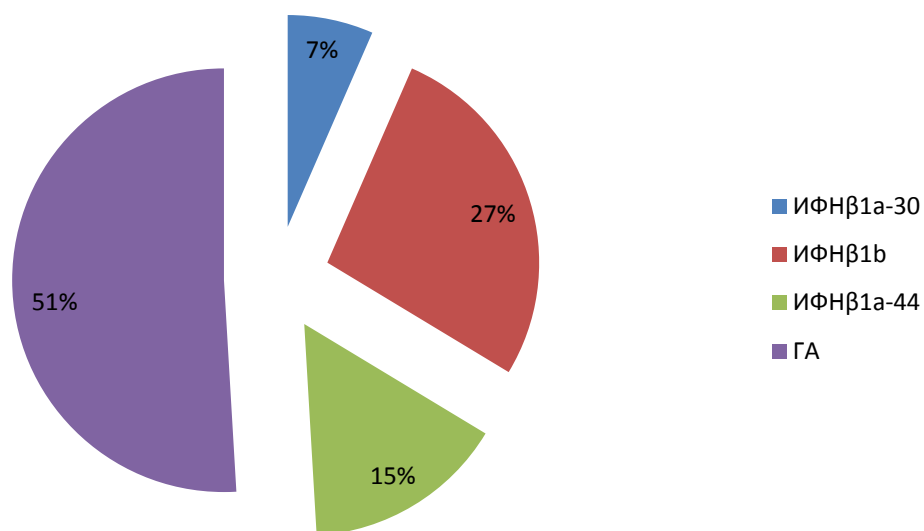


Рисунок 5.1. Процентное соотношение ПИТРС, назначаемых больным рассеянным склерозом

Мы провели сравнительное исследование у больных с различной иммуномодулирующей терапией (ИМТ). Глатирамера ацетат (ГА) был назначен 109 больным (51%), интерферон-бета-1b (ИФН β 1b) – 58 больным (27%), интерферон-бета-1a в суточной дозе 30 мкг (ИФН β 1a-30) – 14 пациентам (7%), а интерферон-бета-1a в дозе 44 мкг в сутки (ИФН β 1a-44) получали 33 пациента (15%). Период наблюдения составил 3 года. Эффективность терапии ПИТРС

мы оценивали, используя следующие критерии: среднегодовую частоту обострения и скорость прогрессирования. По анамнестическим данным и медицинской документации был проведен ретроспективный анализ течения РС в течение 3 лет, предшествующих терапии. В последующем пациенты наблюдались каждые 3 месяца.

В связи с различными показаниями для назначения ПИТРС, состав исследуемых терапевтических групп был неоднороден по вариантам течения РС. ГА и ИФНβ1а-30 получали пациенты с РРС, ИФНβ1а-44 – больные с РРС и ВПРССО, а ИФНβ1b назначался как при РРС, так и при ВПРС и ВПРССО (табл.5.1).

Таблица 5.1

Распределение пациентов по терапевтическим группам в зависимости от варианта течения РС

Тип течения	Препарат			
	ИФНβ1а-30	ИФНβ1b	ГА	ИФНβ1а-44
РРС	14 (100%)	27 (46,55%)	69 (100%)	7 (36,84%)
ВПРССО	-	17 (29,31%)	-	12 (63,16%)
ВПРС	-	14 (24,14%)	-	-
Всего	14	58	69	19

Среднегодовая частота обострения рассчитывалась для РРС и ВПРССО отдельно, поскольку по данным нашего предыдущего исследования были получены различия по данному показателю при различных вариантах РС.

Клинико-демографические характеристики пациентов с РРС представлены в табл. 5.2.

Таблица 5.2

Клинико-демографические характеристики пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом в разных терапевтических группах

Показатель	Препарат			
	ИФНβ1а-30	ИФНβ1b	ИФНβ1а-44	ГА
Численность группы	14	27	7	69
Пол (муж/жен)	3/11	8/19	3/4	21/48
Возраст на момент исследования, лет	33,6±11,9	34,5±11,8	35,5±12,01	35,3±12,4
Возраст дебюта, лет	26,6±8,4	27,6±8,2	27,3±8,5	27,1±8,3
Длительность РС, лет	3,8±2,6	4,2±2,4	4,4±2,8	4,1±2,2
Балл по EDSS	3,0±0,9	3,2±1,3	3,5±1,4	3,3±1,1
Среднегодовая частота обострений	0,78±0,46	0,76±0,44	0,75±0,42	0,73±0,41
Среднегодовая скорость прогрессирования	0,58	0,61	0,66	0,68

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

Все 4 терапевтические группы были сопоставимы между собой по исходным показателям среднегодовой частоты обострений. На фоне терапии отме-

чено снижение частоты рецидивов во всех группах. В группе больных, получавших терапию ИФН β 1a-30, показатель среднегодовой частоты обострений снизился на 29,3%, в группе ИФН β 1b – на 32,1%, в группе ИФН β 1a-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 (рис.5.2).

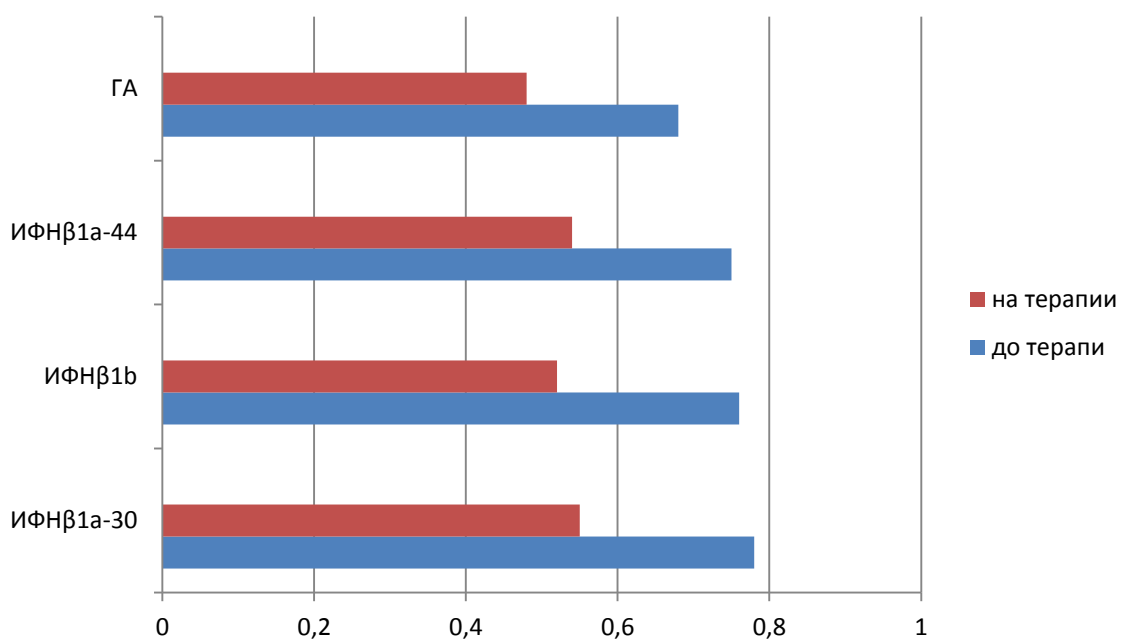


Рисунок 5.2. Влияние иммуномодулирующей терапии на среднегодовую частоту обострений у больных с ремиттирующим РС

По данным нашего предыдущего исследования отмечено уменьшение среднегодовой частоты обострений у больных с ВПРС ввиду снижения активности заболевания при переходе из ремиттирующего течения в стадию вторичного прогрессирования и преобладания нейродегенеративного процесса над воспалительно-демиелинизирующим [281]. Исходные показатели среднегодовой частоты обострений были ниже при ВПРС по сравнению с РС. Клинико-демографические критерии терапевтических групп указаны в табл. 5.3.

Таблица 5.3

Клинико-демографические критерии пациентов с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза в различных терапевтических группах

Показатель	Препарат	
	ИФНβ1b	ИФНβ1a-44
Численность группы	31	12
Пол (муж/жен)	12/19	5/7
Возраст на момент исследования, лет	36,9±9,1	36,3±9,4
Возраст на момент дебюта, лет	28,8±8,1	28,3±8,4
Длительность РС	8,1±3,6	7,9±4,1
Балл по EDSS	4,3±1,6	4,0±1,8
Среднегодовая частота обострения	0,37±0,15	0,33±0,13
Среднегодовая скорость прогрессирования	0,53	0,54

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

У больных, получающих терапию ИФНβ1a-44 отмечено снижение среднегодовой частоты обострений на 27,8%, то несколько больше по сравнению с ИФНβ1b – в этой группе исследуемый показатель уменьшился на 26,7%.

Однако выявленные различия не достигли уровня статистической значимости (рис. 5.3).

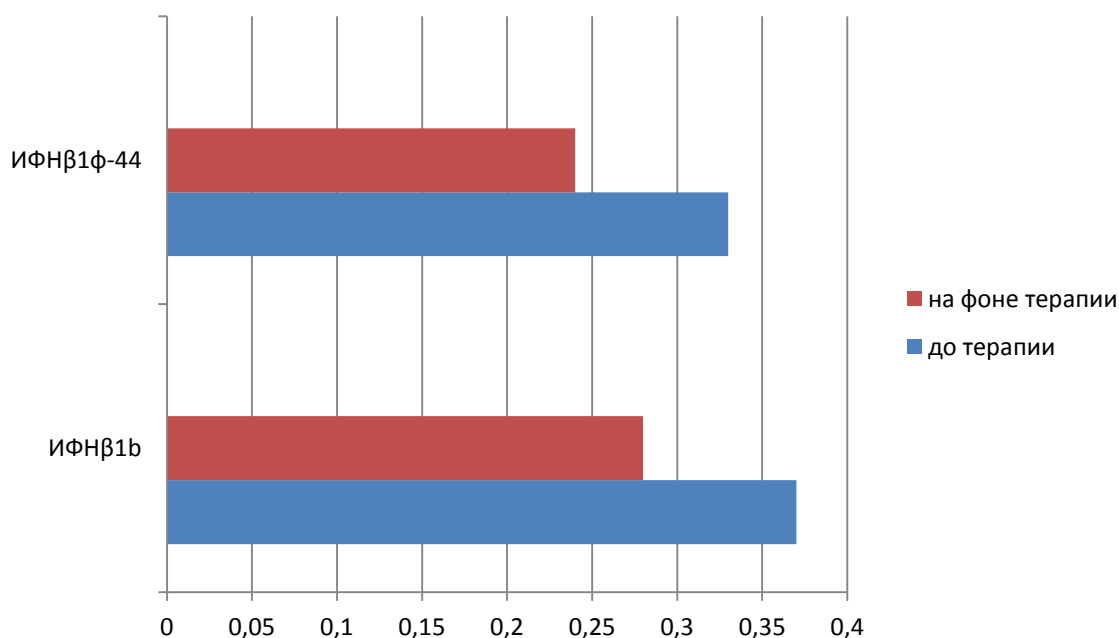


Рисунок 5.3. Влияние иммуномодулирующей терапии на среднегодовую частоту обострений у пациентов с вторично-прогрессирующим РС

Полученные в ходе нашего исследования данные о снижении среднегодовой скорости прогрессирования на фоне терапии ПИТРС, подтверждают литературные данные [11, 34].

Известно, что основным показателем активности РС, а значит и эффективности ПИТРС, является не частота обострений, а среднегодовая скорость прогрессирования заболевания. Учитывая различную исходную скорость прогрессирования у больных с РРС и ВПРС, мы оценивали эффективность ИМТ в каждой из групп отдельно.

Пациенты РРС в каждой из 4 исследуемых групп имели сопоставимый уровень среднегодовой скорости прогрессирования. На фоне терапии ИФНβ1а-30 исследуемый показатель снизился на 29,8 %. В группе ИФНβ1b среднегодо-

вая скорость прогрессирования уменьшилась на 32,7%. У больных, получающих терапию ГА значение данного показателя уменьшилось на 31,8% , а в группе ИФН β 1а-44 – на 30,1% (рис. 5.4).

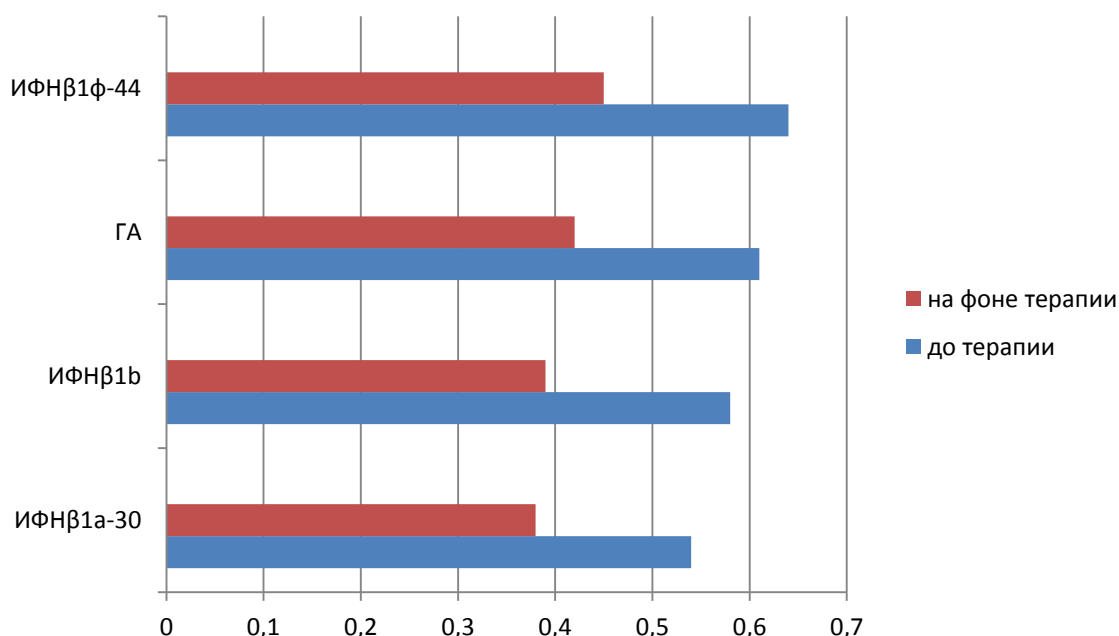


Рисунок 5.4. Влияние иммуномодулирующей терапии на среднегодовую скорость прогрессирования у больных с ремиттирующим РС

Таким образом, отмечено снижение среднегодовой скорости прогрессирования заболевания у больных с ремиттирующим течением рассеянного склероза во всех терапевтических группах. Полученные различия не были статистически значимыми.

На следующем этапе мы оценили влияние ИМТ на скорость прогрессирования заболевания у больных с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза.

У больных, получавших терапию ИФН β 1b, отмечено снижение среднегодовой скорости прогрессирования на 31,7%, а на фоне терапии ИФН β 1а-44 значение исследуемого показателя уменьшилось на 32,8% по сравнению с исходным (рис. 5.5).

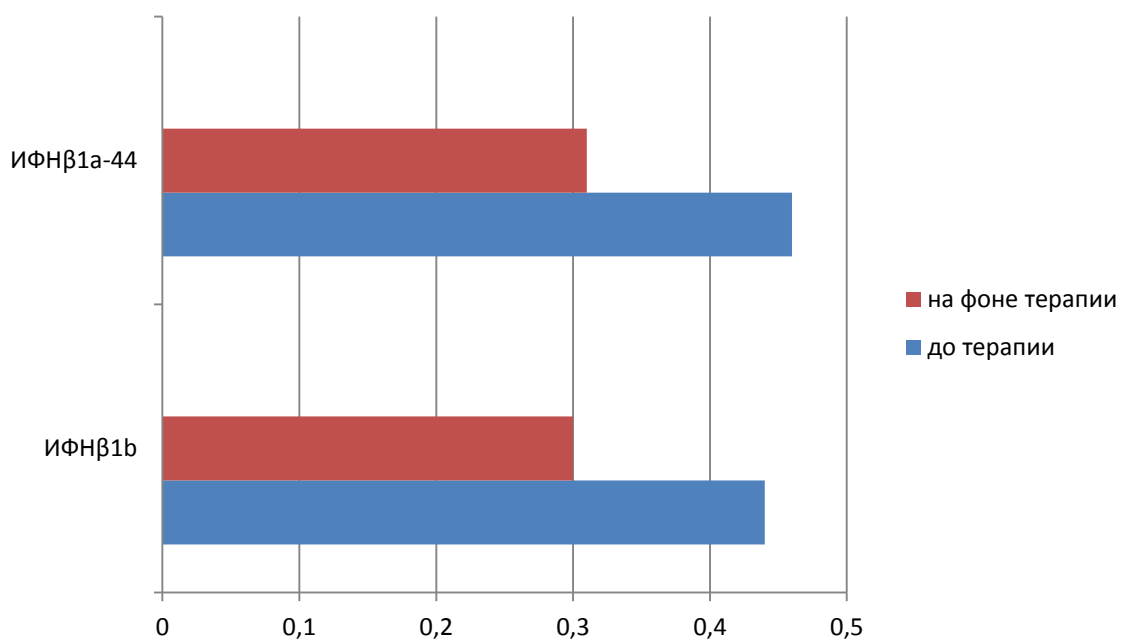


Рисунок 5.5. Влияние иммуномодулирующей терапии на среднегодовую скорость прогрессирования у пациентов с вторично-прогрессирующим РС

Поскольку выявленные различия были статистически не значимы, можно сделать вывод, что оба препарата снижают среднегодовую скорость прогрессирования заболевания.

Учитывая тот факт, что длительность госпитализации больных по поводу обострений РС в некоторой степени может свидетельствовать о тяжести рецидивов, мы оценили, как изменялся данный показатель у больных с различными вариантами иммуномодулирующей терапии.

Полученные данные свидетельствуют, что у больных, получавших лечение ИФНβ1а-30, длительность госпитализации снизилась на 13,8%, а у получавших ИФНβ1b – на 16,1%. У больных, находившихся на терапии ГА, исследуемый показатель уменьшился на 17,3%. В группе пациентов, получавших ИФНβ1а-44, средняя длительность пребывания в стационаре уменьшилась на 15,7% (рис.5.6).

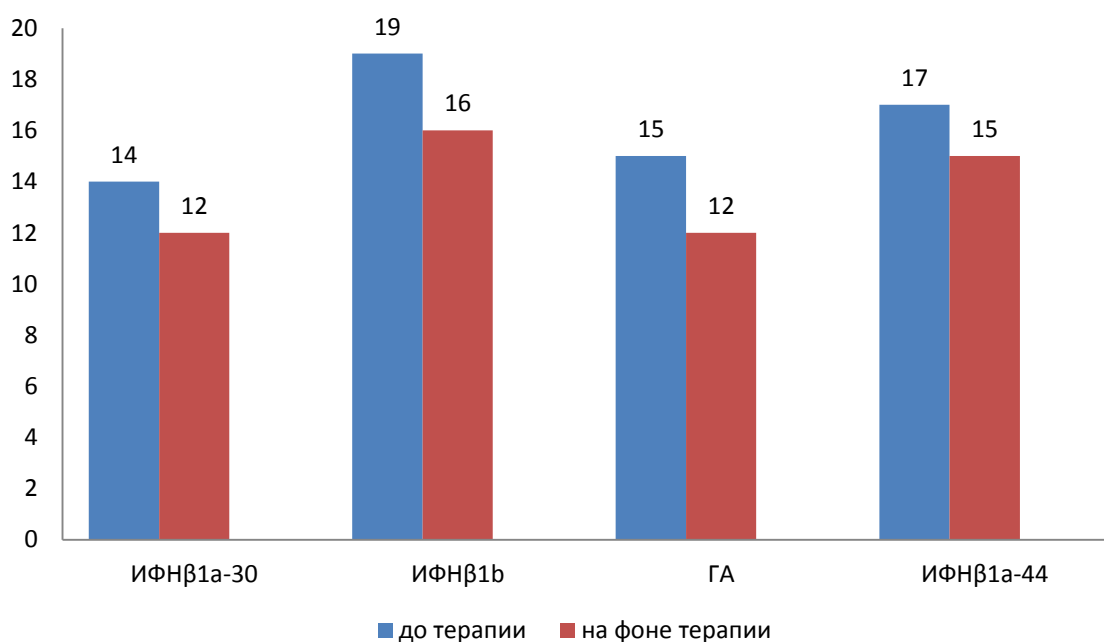


Рисунок 5.6. Влияние иммуномодулирующей терапии на длительность госпитализаций, в днях

Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод, что на фоне иммуномодулирующей терапии снижается тяжесть обострений РС и продолжительность связанных с ними госпитализаций, что имеет весомую медико-социальную значимость.

Мы проанализировали приверженность пациентов к ИМТ и причины отказа от лечения. Из 117 человек терапию прекратили 11 человек, что составило 9,4% пациентов (табл. 5.4).

Нежелательные явления как причину прекращения ИМТ были отмечены среди больных, получавших ИФНβ1b и ИФНβ1а-44. По нашему мнению, это связано с наибольшей выраженностью нежелательных лекарственных реакций, (в частности гриппоподобного синдрома) у данных по сравнению с ИФНβ1а-30 и ГА. В группах ИФНβ1b и ГА в ряде случаев отмена препарата была произведена лечащим врачом в связи с его неэффективностью и прогрессированием заболевания (назначением другого варианта лечения). В группах ИФНβ1b и ГА наблюдался личный отказ пациентов от терапии. В терапевтической груп-

пе ИФНβ1а-30 не отмечено ни одного отказа от лечения, что мы связываем с более удобным его применением, режимом дозирования и мягким профилем нежелательных лекарственных ре-акции по сравнению с другими ПИТРС.

Таблица 5.4

Причины прекращения иммуномодулирующей терапии

Причины прекращения ИМТ	Препарат			
	ИФНβ1а-30	ИФНβ1b	ГА	ИФНβ1а-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 ($p < 0,05$)

Выраженность и длительность нежелательных реакций, несомненно, является основным фактором, определяющим приверженность пациента к терапии [242]. Гриппоподобный синдром является основным побочным эффектом терапии интерферонами. Мы оценили динамику «интерферонового гриппа» при терапии различными препаратами на протяжении 6 мес. терапии (табл.5.5).

Было отмечено, что гриппоподобный синдром достоверно чаще встречался у больных, получающих ИФНβ1b, и значительно реже – у пациентов на фоне терапии ИФНβ1а-30. Причем у 13,79% больных, получавших терапию ИФНβ1b, данный симптом наблюдался даже спустя 6 месяцев от начала терапии, тогда как у пациентов, получавших терапию ИФНβ1а-30 и ИФНβ1а-44, нежелательных реакций не наблюдалось.

Гриппоподобный синдром на фоне терапии интерферонами

Временной интервал	Препарат		
	ИФНβ1а-30, n=12	ИФНβ1b, n=26	ИФНβ1а-44, n=22
1-ый месяц терапии	9(64,28%)	56(96,55%)*	15(78,94%)
2-ый месяц терапии	6(42,85%)	54(93,1%)*	13(68,42%)
3-ый месяц терапии	3(21,42%)	42(72,4%)*	7(36,84%)
4-ый месяц терапии	1(7,14%)	37(63,79%)*	3(15,79%)
5-ый месяц терапии	1(7,14%)	23(39,65%)*	1(5,26%)
6-ый месяц терапии	0	8(13,79%)*	0

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

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что на 2013 год в Калужской области 38,83% больных получали ИМТ, причем 51% от назначаемых ПИТРС составил глатирамера ацетат. Отмечена равная эффективность ПИТРС в отношении снижения частоты обострений и скорости прогрессирования заболевания, что подтверждает данные литературы. Продемонстрировано снижение средней продолжительности госпитализаций у больных, получающих ИМТ, что косвенно отражает эффективность ПИТРС в отношении тяжести рецидивов. По данным анализа приверженности пациентов к ИМТ, показано, что в группе ИФНβ1а-30 больные отказывались от терапии статистически значимо реже, что мы объясняем более удобным режимом введения и мягким профилем нежелательных реакций. Было показано, что гриппоподобный синдром, как основная нежелательная реакция на фоне терапии интерферонами, достоверно чаще встречался в группе ИФНβ1b, причем у 13,79% больных сохранялся спустя 6 месяцев от начала терапии.

ГЛАВА 6. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Известно, что гематологические осложнения, такие как, лейко- и лимфопения, повышение уровня печеночных ферментов, могут наблюдаться на фоне терапии интерферонами, даже в случае их короткого применения. В нашем исследовании мы провели сравнительный анализ гематологических и биохимических показателей у больных, получающих терапию интерферонами. Общеклинический анализ крови брали до начала терапии, а в дальнейшем каждые три месяца. Оценивали уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов.

Нами было выявлено статистически значимое снижение уровня гемоглобина к 12 месяцу от начала терапии интерферонами во всех трех исследуемых группах, но значимых различий между группами АВ, БФ, РФ отмечено не было (табл.6.1).

Таблица 6.1

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

Период времени	Препарат		
	ИФНβ1а- 30, n=12	ИФНβ1b n=26	ИФНβ1а- 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

За весь период нашего наблюдения (12 месяцев) показатели гемоглобина у пациентов всех трех групп оставались в пределах нормы или были незначительно снижены и соответствовали анемии легкой степени (уровень гемоглобина не ниже 120 г/л). Клинически значимого снижения гемоглобина выявлено не было.

Мы также оценивали количество эритроцитов. Во всех группах отмечено его постепенно снижение, однако статистически значимого различия выявлено не было. Однако, несмотря на тенденцию к снижению уровня эритроцитов, ни в одной из групп не зафиксировано критического снижения данного показателя (табл.6.2).

Таблица 6.2

Количество эритроцитов на фоне иммуномодулирующей терапии
интерферонами-бета, * $10^{12}/л$

Период времени	Препарат		
	Авонекс, n=12	Бетаферон, n=26	Ребиф-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 ($p < 0,05$)

В целом, анализируя полученные результаты, следует отметить, что, несмотря на снижение уровня гемоглобина и эритроцитов, симптомов анемии (общей слабости, сонливости, утомляемости, тахикардии) не наблюдалось у пациентов ни одной из исследуемых групп.

Мы также оценивали состояние лейкоцитарного ростка крови у пациентов, получающих иммуномоделирующую терапию интерферонами-бета. Выявлена тенденция к лейкопении, но статистически значимых различий по уровню лейкоцитов среди пациентов исследуемых терапевтических групп в сравнении с исходными показателями не отмечено (табл.6.3).

Таблица 6.3

Количество лейкоцитов на фоне терапии интерферонами-бета, $\cdot 10^9/\text{л}$

Период времени	Препарат		
	ИФНβ1а- 30, n=12	ИФНβ1b, 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 ($p<0,05$)

Выявлена тенденция к снижению количества нейтрофилов у пациентов, получавших терапию интерферонами, но статистически значимых различий между терапевтическими группами также выявлено не было (табл.6.4).

Таблица 6.4

Количество нейтрофилов на фоне терапии и интерферонами-бета.

Период времени	Препарат					
	ИФНβ1а-30, n=12		ИФНβ1b, n=26		ИФНβ1а-44, n=22	
	Абсолютн. кол-во, *10 ⁹	Относит. Кол- во,%	Абсолютн. кол-во,*10 ⁹	Относит. Кол- во,%	Абсолютн. кол-во, * 10 ⁹	Относит. кол- во,%
До начала терапии	4,6±1,8	67,3	4,4±1,6	67,8	4,5±1,5	68,2
Через 3 месяца терапии	4,4±1,5	66,7	4,3±1,4	66,7	4,3±1,3	66,3
Через 6 месяцев терапии	4,1±1,6	66,2	4,1±1,5	66,2	4,0±1,7	65,1
Через 9 месяцев терапии	4,0±1,4	65,3	3,8±1,3	65,01	3,8±1,3	64,4
Через 12 месяцев терапии	3,8±1,5*	65,1*	3,7±1,4*	65,0	3,6±1,3*	63,4

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

При определении числа лимфоцитов у пациентов, получавших иммуномоделирующую терапию, отмечена умеренная тенденция к снижению абсолютного количества среди пациентов всех терапевтических групп. Однако статистически значимых различий между отдельными препаратами нам выявить не удалось (табл.6.5).

Таблица 6.5

Количество лимфоцитов на фоне терапии интерферонами-бета

Период времени	Препарат					
	ИФНβ1а-30, n=12		ИФНβ1b, n=26		ИФНβ1а-44, n=22	
	Абсолютн. кол-во, *10 ⁹	Относит. кол-во, %	Абсолютн. кол-во, *10 ⁹	Относит. кол-во, %	Абсолютн. кол-во, *10 ⁹	Относит. кол-во, %
До начала терапии	2,5±1,1	41,1	2,8±1,2	40,0	2,7±1,2	42,1
Через 3 месяца терапии	2,3±0,8	40,0	2,7±0,9	39,7	2,6±1,1	41,1
Через 6 месяцев терапии	2,2±0,9	38,6	2,5±1,1	38,7	2,3±0,9	40,9
Через 9 месяцев терапии	2,1±0,8	37,3	2,3±0,8	38,01	2,1±0,8	38,7
Через 12 месяцев терапии	2,1±0,8	37,01	2,3±0,8	38,01	2,1±0,9	38,03

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

Необходимо отметить, что оценка гематологических показателей должна проводиться с особенной тщательностью у пациентов, получающих глюкокортикоиды для купирования обострений заболевания, поскольку они также могут приводить к развитию лимфопенических состояний.

При анализе показателей уровня лейкоцитов и нейтрофилов, было отмечено, что снижение их абсолютного количества не всегда соотносится со снижением их относительных величин. Соответственно, используя стандартную лейкоцитарную формулу в процентах, не всегда возможно в полной мере судить о состоянии лейкоцитарного ростка крови. В связи с этим необходимо использовать при исследовании лейкоцитарной формулы абсолютные величины, что позволит своевременно выявить отклонения от нормы.

Известно, что на фоне терапии интерферонами также может развиваться тромбоцитопения [173]. Мы проанализировали динамику количества тромбоцитов у пациентов, получавших иммуномодулирующую терапию (табл.6.6).

Таблица 6.6

Динамика количества тромбоцитов на фоне терапии интерферонами-бета

Период времени	Препарат		
	ИФНβ1а-30, n=12	ИФНβ1b, n=26	ИФНβ1а-44, n=22
До начала терапии	274,5±92,2	283,7±98,8	278,3±91,1
Через 3 месяца	272,4±91,1	276,4±90,9	275,6±88,9
Через 6 месяцев	268,7±88,9	265,5±86,4	263,2±83,4
Через 9 месяцев	253,3±84,3	258,7±81,1	255,4±85,7
Через 12 месяцев	243,8±81,3*	249,6±83,4*	244,4±82,1*

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

Как видно из табл. 6.6, отмечено снижение числа тромбоцитов у пациентов, получавших иммуномоделирующую терапию. Через 12 месяцев лечения достоверно снижается этот показатель в сравнении с исходным уровнем. Однако между терапевтическими группами статистически значимого различия выявить не удалось. Следует отметить, что геморрагических осложнений на фоне терапии у наших пациентов не отмечалось, выявленные изменения оставались бессимптомными.

Одним из характерных осложнений терапии интерферонами является изменение биохимических показателей крови, в частности повышение уровня печеночных трансаминаз и билирубина [246].

Мы оценили изменения биохимических показателей крови на фоне терапии интерферонами-бета: ИФНβ1а-30, ИФНβ1b, ИФНβ1а-44. Показатели печеночных трансаминаз и билирубина оценивала до начала терапии, а затем в каждые из последующих трех месяцев первого года терапии (табл.6.7, 6.8).

Таблица 6.7

Показатели АЛТ на фоне терапии интерферонами-бета, ед/л

Период времени	Препарат		
	ИФНβ1а-30, n=12	ИФНβ1b, n=26	ИФНβ1а-44, n=22
До начала терапии	23,8±9,9	21,7±9,4	21,1±8,6
Через 3 месяца терапии	22,5±10,1	23,4±9,09	22,7±9,1
Через 6 месяцев терапии	21,1±8,4	22,7±8,9	23,1±8,2
Через 9 месяцев терапии	24,4±9,5	25,1±9,01	21,9±9,4
Через 12 месяцев терапии	23,3±9,2	23,5±8,9	22,8±9,1

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

Уровень АСТ на фоне терапии интерферонами-бета, ед/л

Период времени	Препарат		
	ИФНβ1а-30, n=12	ИФНβ1b, n=26	ИФНβ1а-44, n=22
До начала терапии	21,5±8,2	23,8±8,6	21,8±8,4
Через 3 месяца терапии	20,7±9,4	24,1±8,01	22,1±9,09
Через 6 месяцев терапии	22,3±8,6	23,5±9,04	23,1±8,1
Через 9 месяцев терапии	23,8±9,01	22,7±8,9	22,1±8,4
Через 12 месяцев терапии	21,2±8,3	22,1±8,2	21,9±8,4

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

Из табл. 6.7, 6.8 видно, что нами не отмечено повышения или снижения уровня АЛТ, АСТ ни в одной из терапевтических групп. Были зафиксированы единичные случаи повышения уровня печеночных ферментов, носящие транзиторный характер и регрессирующие самостоятельно в течение нескольких недель. Данные изменения оставались асимптомными и клинического значения не имели.

При анализе изменения показателей билирубина нам также не удалось значимых изменений ни в одной из терапевтических групп (табл. 6.9). Показатели оставались нормальными в течение всего периода наблюдений во всех терапевтических группах.

Таблица 6.9

Уровень общего билирубина на фоне терапии интерферонами-бета,
мкмоль/л.

Период времени	Препарат		
	ИФНβ1а-30, n=12	ИФНβ1b, n=26	ИФНβ1а-44, n=22
До начала терапии	10,1±4,4	11,3±4,8	11,8±4,2
Через 3 месяца терапии	11,7±4,01	12,1±3,9	12,4±4,9
Через 6 месяцев терапии	9,8±4,3	10,4±4,01	11,03±4,2
Через 9 месяцев терапии	9,6±3,9	10,3±3,9	10,5±3,7
Через 12 месяцев терапии	9,8±4,2	9,6±4,1	10,3±4,4

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

Таким образом, анализ биохимических показателей у пациентов, получавших терапию интерферонами-бета, не выявил существенных отклонений ни в одной из терапевтических групп. Отмечались единичные случаи повышения печеночных трансаминаз и общего билирубина, не имевшие клинического значения и не требовавшие дополнительной терапии. Тем не менее следует помнить о возможной ферментемии в ответ на терапию интерферонами-бета и осуществлять контроль за уровнем АЛТ, АСТ, билирубина.

Мы также изучили влияние ГА на изменения гематологических и биохимических показателей. С этой целью определяли уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и лимфоцитов у 29 больных до начал терапии и в каждые последующие 3 месяца на фоне терапии в течение 12 месяцев (табл. 6.10, табл. 6.11).

Таблица 6.10

Динамика гематологических показателей на фоне терапии ГА

Период времени	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, *10 ¹² /л	Тромбоциты, *10 ⁹ /л
До начала терапии	131,3±27,3	4,6±0,5	281,3±94,4
Через 3 месяца терапии	129,1±28,1	4,4±0,7	283,7±92,6
Через 6 месяцев терапии	127,8±28,4	4,3±0,6	285,5±93,3
Через 9 месяцев терапии	126,8±27,9	4,4±0,8	280,1±92,4
Через 12 месяцев терапии	127,3±26,8	4,5±0,8	278,2±93,8

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

Таким образом, не выявлено статистически значимых различий уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов по сравнению с исходными показателями у пациентов, получавших терапию ГА.

Оценивалось состояние лейкоцитарного ростка крови на фоне терапии ГА. Для этого определяли уровень лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, как в абсолютных числах, так и в процентном выражении (табл. 6.11).

Таблица 6.11

Состояние лейкоцитарного ростка крови на фоне терапии ГА

Период времени	Лейкоциты, *10 ⁹ /л	Нейтрофилы		Лимфоциты	
		*10 ⁹ /л	%	*10 ⁹ /л	%
До начала терапии	6,8±2,6	4,7±1,4	73,3	2,7±0,8	40,1
Через 3 месяца терапии	6,6±2,4	4,6±2,1	72,1	2,5±0,9	39,8
Через 6 месяцев терапии	6,4±2,6	4,4±1,8	68,9	2,4±0,7	37,6
Через 9 месяцев терапии	6,5±2,1	4,4±1,6	67,8	2,5±1,01	38,9
Через 12 месяцев терапии	6,7±2,4	4,5±1,8	71,9	2,6±0,8	41,1

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

При оценке лейкоцитарного ряда не было выявлено статистически значимых различий с исходным уровнем. Полученные результаты подтверждают литературные данные, указывающие на отсутствие у ГА гематологических эффектов [173].

Для оценки биохимических показателей у пациентов, получавших терапию ГА, изучили уровень АЛТ, АСТ, общего билирубина каждые 3 месяца на протяжении 12 месяцев наблюдения. В ходе исследования не было получено статистически значимых различий по сравнению с исходными данными, что свидетельствует об отсутствии гепатотоксичности у ГА (табл. 6.12).

Биохимические показатели на фоне терапии ГА

Период времени	Показатель		
	АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л	Билирубин, мкмоль/л
До начала терапии	24,2±8,9	23,4±8,6	15,5±4,4
Через 3 месяца терапии	23,3±9,09	22,1±9,01	13,2±3,9
Через 6 месяцев терапии	24,4±9,2	21,7±9,1	14,8±4,1
Через 9 месяцев терапии	21,5±8,5	20,7±8,4	12,3±4,2
Через 12 месяцев терапии	23,9±8,6	22,8±8,4	13,4±4,4

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

Таким образом, в ходе проведенного нами исследования было показано, что на фоне терапии интерферонами-бета снижаются гематологические показатели всех кроветворных ростков, причем выявленное снижение было асимптомным и не требовало отмены или коррекции терапии. Между терапевтическими группами статистически значимых различий получено не было. Показано, что относительные величины нейтрофилов и лимфоцитов не всегда соответствуют их абсолютным значениям, поэтому для своевременного выявления возможных осложнений терапии и правильной оценки лейкоцитарной формулы необходимо пользоваться абсолютными величинами.

Анализ биохимических показателей на фоне терапии интерферонами-бета не выявил каких-либо значимых отклонений. Были отмечены единичные слу-

чаи ферментемии, носящие транзиторный характер и протекающие бессимптомно, что не требовало отмены препарата или дополнительных назначений.

Анализ гематологических и биохимических показателей у пациентов, получавших терапию глатирамера ацетатом не выявил статистически значимых отклонений от исходных показателей, что свидетельствует об отсутствии гемато- и гепато-токсичности данного препарата.

ГЛАВА 7. ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Еще Ж.Ш. Мари отмечал, что у многих больных рассеянным склерозом встречаются расстройства памяти, снижение интеллекта, аффективные расстройства. Несмотря на то, что не существует нервно-психических синдромов, характерных для РС, многие из них встречаются у большинства больных, что может быть обусловлено как органическим повреждением головного мозга, так и психологической реакцией больных на болезнь, ограничение трудоспособности, ухудшение качества жизни, необходимость применения лекарственных препаратов. Исходя из этого, становится понятной необходимость изучения психологических особенностей пациентов с РС, что позволит оценить влияние заболевания на нервно-психическое состояние больных и эффективность различных видов терапии [117].

По данным разных авторов, самым частым аффективным расстройством у больных рассеянным склерозом является депрессия. Она встречается примерно у 25-55% пациентов и может быть связана как с реакцией на саму болезнь, так и с побочными эффектами проводимой терапии. Известно, что развитие или усугубление уже имеющейся депрессии является одним из побочных эффектов терапии интерферонами-бета, что указывает на целесообразность изучения психологического состояния больных для своевременного выявления и коррекции психопатологических нарушений [225, 276].

Исследование психических особенностей пациентов мы проводили в нескольких группах. 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). Контрольную пятую группу составили пациенты, не получающие ПИТРС (20 человек).

Психологический статус оценивался с помощью шкал MSIS-29, EQ-5D, шкал депрессии Бека и опросника Спилбергера-Ханина. Тестирование мы про-

водили до начала терапии, а затем каждые 3 месяца на протяжении 12 месяцев лечения. В табл. 7.1 представлены клинико-демографические характеристики исследуемых групп.

Таблица 7.1.

Клинико-демографические характеристики пациентов, участвующих в психологическом исследовании

Показатель	Препарат				
	ИФНβ1а- 30	ИФНβ1b	ИФНβ1а- 44	ГА	Без терапии
Численность группы	14	20	20	20	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

Опросник MSIS-29 (шкала влияния рассеянного склероза) включает 29 вопросов: 20 – для оценки физической составляющей здоровья, 9 – психологической [190, 191].

Анализируя результаты теста, касающиеся физической составляющей здоровья, было отмечено, что показатели статистически значимо улучшились у пациентов, получающих ПИТРС, уже через 3 месяца от начала терапии, в то время как в группе больных, не получавших иммуномодулирующей терапии, показатели физической составляющей достоверно ухудшались на протяжении всего периода исследования (табл.7.2).

Таблица 7.2

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

Период наблюдения	Группа наблюдения				
	ИФНβ1а-30, n=14	ИФНβ1b, n=20	ИФНβа-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

Таким образом, физическая составляющая здоровья на фоне терапии достоверно улучшилась у больных, получающих ИМТ. Между терапевтическими группами статистически значимых различий выявлено не было.

Анализируя результаты тестирования в отношении психической составляющей, отмечено статистически значимое улучшение показателей по сравнению с исходными у больных, получающих ПИТРС. Между терапевтическими

группами достоверных различий выявлено не было. У больных, не получающих ИМТ, напротив было отмечено ухудшение показателей по сравнению с исходными данными (табл. 7.3).

Таблица 7.3

Влияние иммуномодулирующей терапии на качество жизни больных рассеянным склерозом (психологическая 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	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*	21,8±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 состояния пациенты в исследуемых терапевтических группах. Для этого пациентам предлагалось указать на градуированной шкале от 0 (самое худшее состояние) до 100 (самое лучшее состояние) каким, по их ощущению, является состояние их здоровья на момент проведения теста. Анализ полученных результатов показал, что уже через 3 месяца терапии отмечено улучшение состояния здоровья во всех терапевтических группах, однако статистически значимых различий между ними нам выявить не удалось (рис. 7.1). В группе пациентов, не получающих ИМТ, отмечено снижение показателей на

каждом из этапов тестирования, причем выявленные различия были статистически значимыми ($p < 0,05$).

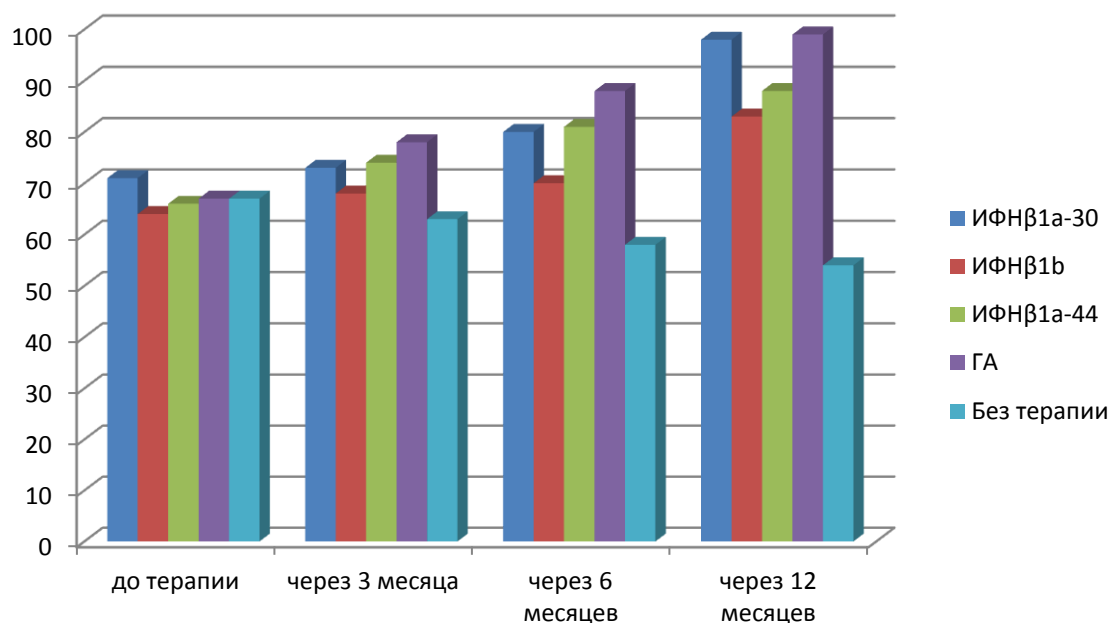


Рисунок 7.1. Влияние иммуномоделирующей терапии на состояние здоровья, %.

С помощью опросника Бека мы выявляли симптомы депрессии и степень их выраженности у пациентов каждой из терапевтических групп. Сумма баллов от 0 до 9 свидетельствовала об отсутствии симптомов депрессии, от 10 до 15 – о наличии легкой депрессии, от 16 до 19 – об умеренной депрессии, от 20 до 29 – о выраженной депрессии, а сумма баллов от 30 до 63 свидетельствовала о наличии тяжелой депрессии у пациентов [143].

До начала терапии симптомы депрессии статистически значимо отсутствовали у пациентов, которым планировалось назначение ПИТРС. Легкая депрессия была выявлена в группе ИФНβ1а-44 и группе без планирования терапия. Депрессия умеренной выраженности отмечалась в группе ИФНβ1b, и, реже, в группах ИФНβ1а-30 и ГА. Выраженной и тяжелой депрессии у наших пациентов мы не выявили (табл.7.4).

Исходные показатели депрессии в терапевтических группах

Группа наблюдения	Выраженность депрессии				
	Депрессия отсутствует	Легкая	Умеренная	Выраженная	Тяжелая
ИФНβ1а-30, n=14	8(57%)	5(36%)	1(7%)	-	-
ИФНβ1b, n=20	12(60%)	6(30%)	1(10%)	-	-
ИФНβ1а-44, n=20	8(40%)	10(50%)*	2(10%)	-	-
ГА, n=20	11(55%)	7(35%)	2(10%)	-	-
Без терапии	12(60%)	5(25%)*	3(15%)	-	-

Примечание: *- статистически значимые различия ($p < 0,05$)

В последующем мы оценили уровень депрессии в каждой из терапевтических групп в динамике. Через 3 месяца от начала терапии были выявлены статистически значимые отличия в группе ИФНβ1b: отмечено уменьшение числа пациентов депрессии и увеличение доли больных с легкой депрессией. При проведении теста через 6 месяцев от начала терапии было отмечено статистически значимое увеличение процента больных с умеренной депрессией. При тестировании через 12 месяцев отмечено уменьшение доли пациентов, не имеющих симптомов депрессии и увеличение числа пациентов с депрессией различной степени выраженности (табл. 7.5).

Выраженность симптомов депрессии у пациентов с рассеянным склерозом на фоне терапии бетафероном (по шкале Бека)

Временной интервал	Выраженность депрессии				
	Депрессия отсутствует	Легкая	Умеренная	Выраженная	Тяжелая
До терапии	12 (60%)	6(30%)	2(10%)	-	-
Через 3 месяца	8(40%)*	9(45%)*	3(15%)	-	-
Через 6 месяцев	6(30%)*	9(45%)*	4(20%)*	1(5%)*	-
Через 12 месяцев	4(20%)*	10(50%)*	3(15%)*	2(10%)*	1(5%)*

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

У пациентов, получающих терапию ИФНβ1а-44, по мере увеличения длительности терапии, отмечена тенденция к уменьшению числа пациентов, не имеющих симптомов депрессии, и увеличение доли больных с легкой и умеренной депрессией. Так, через 3 месяца от начала терапии статистически значимо увеличилась доля больных с депрессией умеренной степени. При тестировании через 6 месяцев эта тенденция сохранялась. Через 12 месяцев от начала терапии отмечено увеличение процента больных с легкой и умеренной депрессией. У 6% пациентов выявлялась выраженная депрессия. Случаев тяжелой депрессии у пациентов, получающих терапию ИФНβ1а-44, мы не зафиксировали (табл.7.6).

Таблица 7.6

Выраженность симптомов депрессии у пациентов с рассеянным склерозом на фоне терапии ИФНβ1а-44 (по шкале Бека)

Временной интервал	Выраженность депрессии				
	Депрессия отсутствует	Легкая	Умеренная	Выраженная	Тяжелая
До терапии	8(40%)	10(50%)	2(10%)	-	-
Через 3 месяца	7(35%)	10(50%)	3(15%)*	-	-
Через 6 месяцев	6(30%)*	11(25%)*	3(15%)*	-	-
Через 12 месяцев	4(20%)*	9(45%)*	5(25%)*	2(10%)*	-

Примечание: *- статистически значимые различия ($p < 0,05$)

В терапевтической группе ИФНβ1а-30 мы не выявили статистически значимых различий в соотношении числа пациентов с различными степенями депрессии и без нее. Кроме того нам не удалось зафиксировать ни одного случая выраженной или тяжелой депрессии. Таким образом, даже длительное применение ИФНβ1а-30 не вызывает усугубления симптомов депрессии, что дает возможность рекомендовать данный препарат пациентам, имеющим симптомы депрессии на момент назначения ПИТРС (табл.7.7).

Выраженность симптомов депрессии у пациентов с рассеянным склерозом на фоне терапии ИФНβ1а-30 (по шкале Бека)

Временной интервал	Выраженность депрессии				
	Депрессия отсутствует	Легкая	Умеренная	Выраженная	Тяжелая
До терапии	8(57%)	5(36%)	1(7%)	-	-
Через 3 месяца	6 (43%)	7(50%)	1(7%)	-	-
Через 6 месяцев	7(50%)	6(43%)	1(7%)	-	-
Через 12 месяцев	6(43%)	6(43%)	2(14%)	-	-

Примечание:* - статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Мы также оценили влияние терапии ГА на выраженность депрессии. Нам не удалось выявить статистически значимых различий в соотношении лиц с разной степенью выраженности депрессии или без нее (табл. 7.8). Выраженной или тяжелой депрессии среди пациентов, получающих ГА, также выявлено не было.

Таблица 7.8

**Выраженность симптомов депрессии у пациентов с рассеянным
склерозом на фоне терапии ГА (по шкале Бека)**

Временной интервал	Выраженность депрессии				
	Депрессия отсутствует	Легкая	Умеренная	Выраженная	Тяжелая
До терапии	11(55%)	7(35%)	2(10%)	-	-
Через 3 месяца	10 (50%)	8(40%)	2(10%)	-	-
Через 6 месяцев	9(45%)	11(55%)	2(10%)	-	-
Через 12 месяцев	10(50%)	9(45%)	1(5%)	-	-

Примечание:* - статистическое различие ($p < 0,05$)

Среди пациентов, не получающих терапию ПИТРС, было отмечено статистически значимое снижение числа лиц с отсутствием симптомов депрессии. Только через 12 месяцев от начала терапии различия в выраженность симптомов депрессии достигли статистической значимости (табл. 7.9). Выраженная депрессия была выявлена в 10% случаев (2 человека).

Таблица 7.9

**Выраженность степени депрессии у пациентов, не получающих
иммуномоделирующей терапии**

Временной интервал	Выраженность депрессии				
	Депрессия отсутствует	Легкая	Умеренная	Выраженная	Тяжелая
Исходный	12(60%)	5(25%)	3(15%)	-	-

уровень					
Через 3 месяца	12(60%)	5(25%)	3(15%)	-	-
Через 6 месяцев	11(55%)		2(10%)	-	-
Через 12 месяцев	8(40%)*	7(35%)*	3(15%)	2(10%)*	-

Примечание: * - статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Нами было отмечено, что у больных, находящихся на терапии ИФНβ1b и ИФНβ1a-44 нарастание степени выраженности депрессии происходит быстрее, чем у пациентов, не получающих ПИТРС. Кроме того, было отмечено, что в терапевтической группе ИФНβ1a-30 даже через 12 месяцев от начала терапии не было нарастания степени выраженности симптомов депрессии, что расширяет терапевтические возможности препарата и позволяет назначать его пациентам, имеющим депрессивные расстройства, предшествующие началу ИМТ.

Мы определяли уровень личностной и реактивной тревожности, используя тест Спилбергера-Ханина. Особенно важна оценка реактивной (ситуативной) тревожности, т.е. эмоциональной реакции субъекта на возникшую экстремальную или стрессовую ситуацию в данный момент времени. Опросник включает в себя 20 высказываний. Суммарный балл менее 30 свидетельствует о низком уровне тревожности. При уровне от 31 до 45 баллов говорят о наличии умеренной тревожности, а при наличии 46 и более баллов – о высокой. Низкая тревожность (<12) характеризует состояние больного как ареактивное, депрессивное, с низким уровнем мотивации [195].

По результатам тестирования выявлена тенденция к снижению уровня реактивной тревожности у пациентов, получающих ИМТ, причем эта тенденция сохранялась в течение всего периода наблюдения. Статистически достоверных различий между терапевтическими группами нам выявить не удалось. У больных, не получающих ПИТРС, напротив, уровень ситуативной тревожности нарастал (табл. 7.10). Таким образом, применение ИМТ оказывает благотворное

влияние на уровень ситуативной тревожности, что повышает социальную адаптацию больных [195].

Таблица 7.10

Оценка уровня ситуативной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина

Период времени	Группа наблюдения				
	ИФНβ1а- 30, n=14	ИФНβ1b, n=20	ИФНβ1а- 44, n=20	ГА, n=20	Без терапии, n=20
Исходный уровень	36,9±8,8	41,1±8,4	42,7±8,1	39,9±8,6	42,1±8,8
Через 3 месяца	34,4±7,8*	39,6±8,1*	39,5±7,9*	37,8±8,1*	43,7±9,09*
Через 6 месяцев	31,6±6,9*	36,7±7,4*	35,5±7,1*	33,3±7,6*	44,8±9,2*
Через 12 месяцев	30,9±6,2*	31,1±6,9*	30,7±6,4*	29,9±6,2*	46,6±9,4*

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

Анализируя проведенное психологическое исследование, можно сделать следующие выводы: на фоне терапии ПИТРС статистически значимо улучшается качество жизни, причем уже на ранних этапах терапии. У пациентов, получающих ИМТ, субъективная оценка качества жизни повышается, но на фоне терапии ИФНβ1b и ИФНβ1а-44 различия достигают статистической значимости в более поздние сроки, что может быть связано с наличием нежелательных лекарственных реакций, в первую очередь гриппоподобного синдрома, в начале терапии.

У пациентов, не получающих ИМТ, отмечено достоверное снижение качества жизни и оценки состояния собственного здоровья на протяжении всего периода наблюдения.

Изучение степени выраженности симптомов депрессии в различных терапевтических группах показало, что на фоне терапии ИФН β 1b и ИФН β 1a-44 происходит более быстрое нарастание степени депрессии по сравнению с пациентами, не получающими ПИТРС. Отмечено также, что терапия ИФН β 1a-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 рассеянным склерозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассеянный склероз, как самостоятельное заболевание, известен еще с середины XIX века, но, несмотря на широкие и многоплановые исследования, многие вопросы происхождения и лечения данного заболевания остаются до конца не выясненными. Новые представления об этиологии, патогенезе, лечении данного заболевания являются результатом его многолетнего и интенсивного изучения [198, 259].

По данным ВОЗ в мире более 3 млн человек страдают рассеянным склерозом, а ежегодное число новых случаев неуклонно растет. Среди неврологических заболеваний, РС является одной из самых главных причин стойкой инвалидизации лиц молодого возраста. Абсолютный рост распространенности заболевания в большинстве стран мира, преобладание среди заболевших лиц трудоспособного возраста, большие экономические затраты на диагностику, лечение, реабилитацию определяют высокую медико-социальную значимость проблемы рассеянного склероза [22].

Работа по изучению эпидемиологии РС ведется во многих странах мира и большинстве регионов нашей страны.

Данная работа проводилась с 01.09.2009 по 01.01.2013 гг. Показатель распространенности РС в Калужской области за период исследования составил 54,7 на 100000 населения, что дает право отнести регион к зоне повышенного риска развития РС. По данному показателю Калужская область занимает одно из первых мест, опережая многие другие регионы РФ [27, 29, 35].

Распространенность РС в отдельных районах Калужской области варьирует от 31,9:100000 в Козельском до 144,0:100000 в Баятинском районе. К зоне среднего риска было отнесено всего 4 субъекта региона, а 22 – к зоне высокого риска развития РС.

Сравнение числа заболевших среди городского и сельского населения продемонстрировало преобладание городских жителей по сравнению с сельскими почти в 5 раз. Такое различие может быть объяснено худшей экологи-

ческой ситуацией в городе, большей плотностью населения, повышенным риском передачи вирусных инфекций, более высоким психо-эмоциональным напряжением в городе, что может являться триггерными факторами развития РС [27, 29, 35, 51, 54, 63, 69].

Анализ возрастного состава показал преобладание РС среди лиц в возрасте от 30 до 50 лет с пиком заболеваемости в 31-40 лет. Среди популяции больных с рассеянным склерозом на момент исследования 37,75% больных имели III группу инвалидности. II и I группа инвалидности была присвоена 14,49% и 1,87% больным. 45,89% больных оставались трудоспособными. Все это еще раз подтверждает, что заболевание затрагивает лиц молодого и трудоспособного возраста и является одной из ведущих причин нетрудоспособности, что определяет его высокую социальную значимость.

Анализ заболеваемости РС в Калужской области на протяжении нескольких лет показал неуклонный рост данного показателя с 4,1:100000 в 2009 г. до 4,6:100000 населения в 2012 г., что объясняется как повышением качества диагностики, так и истинным увеличением числа заболевших. Широкое внедрение в практику нейровизуализации, настороженность медицинского персонала в отношении демиелинизирующих заболеваний ЦНС, позволяет диагностировать РС с большей достоверностью. (149,262). В нашей стране заболеваемость РС варьирует от 1,0 до 3,0:100000 населения, причем отмечаются колебания в ту или иную сторону по данному показателю в соседних регионах, что может быть связано с особенностями проведения эпидемиологических исследований. Калужская область характеризуется более высокой заболеваемостью по сравнению с другими субъектами Российской Федерации [27, 29].

При анализе роли экзогенных факторов в развитии заболевания отмечено, что в качестве пускового момента лидирует психоэмоциональный стресс, а затем, повторные ЧМТ, вирусные инфекции и повышенная инсоляция. Влияние вышеуказанных факторов на развитие заболевания подчеркивалось многими исследователями, да и в настоящее время продолжается изучение роли внешних агентов в развитии заболевания [29, 50, 90, 211].

Соотношение мужчин и женщин в общей популяции больных РС составило 1:2,03, что сопоставимо с данными других регионов. Во всех возрастных группах, кроме лиц старше 60 лет, отмечалось преобладание лиц женского пола. 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.

При анализе клинических вариантов дебюта и их прогностической роли характера были получены следующие данные: в общей популяции больных в дебюте заболевания наиболее часто встречались пирамидные, зрительные, вестибуло-атактические симптомы или полисимптомное начало. У женщин чаще отмечались зрительные нарушения и полисимптомное начало, у мужчин – вестибуло-атактические нарушения. 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. Результаты исследования схожи с данными в других регионах [29, 49, 237].

Не менее важным прогностическим моментом развития РС является длительность первой ремиссии [165]. В ходе нашего исследования было показано, что длительная ремиссия улучшает прогноз заболевания, так как в дальнейшем оно характеризуется меньшей скоростью прогрессирования и более поздним наступлением стойкой инвалидизации больных. Среднегодовая частота обострения, напротив, не определяет скорость прогрессирования заболевания и не является прогностическим фактором [152].

Изучение вариантов течения РС показало преобладание РРС, данный вариант течения встречался почти у половины больных РС. На втором месте по

частоте встречаемости был ВПРС. ППРС встречался только в 1% случаев, в то время как в других регионах данный тип течения РС встречается в 10-15% случаев. Мы объясняем данное различие с меньшей долей мужчин в общей популяции больных РС, поскольку наблюдения свидетельствуют о преобладании данного варианта течения заболевания у мужчин. Остальные варианты течения встречаются с примерно равной частотой у лиц обоего пола.

Были выявлены определенные клинико-эпидемиологические особенности различных вариантов РС. Так, возраст дебюта при РРС был значительно меньше, а при ППРС значительно меньше по сравнению с другими типами течения. Среднегодовая частота обострений оказалась наиболее высокой при РРС по сравнению с другими типами течения, а у больных с ВПРСО наиболее низкой. Данное различие, по нашему мнению, может быть связано с преобладанием активного иммунного воспаления при РРС, которое сменяется нейродегенерацией при ВПРС. Наибольшая скорость прогрессирования РС отмечена при ППРС, что позволяет отнести данный тип течения к прогностически неблагоприятным. РРС занимал второе место по скорости прогрессирования, что, вероятно, связано с преобладанием активного воспалительно-демиелинизирующего компонента на ранних этапах заболевания, а по мере перехода во вторичное прогрессирование с преобладанием нейродегенерации скорость нарастания неврологического дефицита уменьшается.

В качестве патогенетической терапии в настоящее время назначается несколько препаратов, эффективность и безопасность которых доказана международными клиническими исследованиями [172]. По состоянию на 01.01.2013г. ПИТРС получают более 1/3 больных РС, проживающих на территории Калужской области. В 51% случае назначался ГА, в связи с преобладанием РРС и более мягким терапевтическим профилем данного препарата. На втором месте по частоте назначения был ИФНβ1b, что связано с более широким спектром показаний у данного препарата. Сравнительный анализ четырех препаратов – ИФНβ1a-30, ИФНβ1b, ИФНβ1a-44, ГА, - не выявил статистически значимых различий по снижению среднегодовой частоты обострений и скорости

прогрессирования заболевания между указанными терапевтическими группами. Во всех случаях активность заболевания снижалась на 29-33% случаев.

Для того чтобы оценить влияние терапии ПИТРС на тяжесть обострений, мы изучили длительность госпитализаций до начала ИМТ и на фоне лечения. Отмечено снижение длительности пребывания в стационаре на 13-17%, что свидетельствует о снижении тяжести обострений под влиянием патогенетической терапии. Уменьшение тяжести обострений и сокращения длительности госпитализаций имеет социально-экономическое значение, поскольку снижает расходы на лечение больных РС [126].

Оценивая приверженность пациентов к лечению, отмечено, что максимальной она была в группе ИФН β 1a-30, что связано с наименьшей среди всех зарегистрированных ПИТРС кратностью введения, меньшей частотой развития нежелательных реакций по сравнению с другими интерферонами. Нежелательные лекарственные реакции были отмечены у больных, получавших ИФН β 1b и ИФН β 1a44. В данных терапевтических группах отмечена наибольшая выраженность гриппоподобного синдрома и нарастание спастичности. Причем у 13,79% больных в группе ИФН β 1b симптомы «интерферонового гриппа» сохранялись даже через 12 месяцев от начала терапии. В группе ИФН β 1a-30 не было отмечено ни одного случая отказа от терапии, в то время как в группе ИФН β 1b прекратили терапию 5% больных, в группе ИФН β 1a-44 – 5%, а в группе ГА – 1% больных отказались продолжать лечение. Данное исследование показывает необходимость детального обсуждения с больным целей терапии, ожидаемых результатов, обучения методам профилактики и купирования нежелательных реакций.

По результатам гематологического и биохимического показателей крови отмечены различия между глатирамером ацетатом и интерферонами. На фоне длительной терапии интерферонами-бета отмечено развитие анемии, лейко- и тромбоцитопении. При анализе лейкоцитарной формулы выявлена лимфо- и нейтропения. Однако снижение гематологических показателей не было критическим, не сопровождалось клиническими проявлениями и не требовало кор-

рекции терапии или отмены препарата. При исследовании биохимических показателей крови были отмечены лишь единичные случаи гиперферментемии и гипербилирубинемии. Кратковременные подъемы уровня печеночных трансаминаз и билирубина не имели клинических проявлений и носили кратковременный, транзиторный характер. Указанные изменения не достигли статистической значимости. В целом, биохимические показатели на фоне терапии интерферонами-бета оставались в пределах нормальных значений. Таким образом, больные, получающие терапию интерферонами-бета относятся к группе повышенного риска снижения гематологических показателей. Поскольку выявленные изменения не имели клинических проявлений, необходимо регулярно контролировать показатели крови, особенно при наличии у пациента сопутствующей соматической патологии.

На фоне длительной терапии глатирамера ацетатом не было отмечено изменений показателей крови, что свидетельствует об отсутствии у данного препарата гемато- и гепатотоксичности. Это позволяет назначать указанный препарат лицам, имеющим сопутствующие заболевания крови и гепатобилиарной системы.

Нарушение зрительных функций и глазодвигательные расстройства развиваются почти у 90% больных РС [25, 29]. У 70% больных одним из первых проявлений РС является оптический неврит, причем только у 35-55% пациентов развивается острая клиническая картина ОН, тогда как в большинстве 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 [25, 71]. По мере прогрессирования РС у большинства больных развивается атрофия зрительного нерва, причем в ряде случаев у пациентов отсутствуют какие-либо жалобы со стороны органа зрения («феномен клинического расщепления»). Все это указывает на необходимость комплексного нейроофтальмологического обследования больных РС. Современные методы исследования, прежде всего ОКТ и ЗВП, позволяют своевременно диагностировать и количественно подтвердить пора-

жения при РС зрительного нерва, которые в ряде случаев протекают субклинически.

Анализ состояния органа зрения у больных с различными вариантами РС показал статистически значимое снижение толщины СНВС и объема макулы по сравнению с контролем. 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.

При оценке состояния зрительного анализатора у больных с различной длительностью РС было выявлено значительно снижение толщины нейроэпителлия при длительности заболевания более 5 лет при всех типах течения заболевания. Кроме того, выявлено расширение экскавации ДЗН у больных с вторично-прогрессирующим течением заболевания по типу хронической ишемической оптической нейропатии, что, по нашему мнению, может свидетельствовать о преобладании нейродегенеративного процесса по сравнению с демиелинизирующим при данном варианте течения.

Показано, что у больных, перенесших оптический неврит, статистически значимо уменьшалась толщина слоя нервных волокон в перипапиллярной зоне и макулярный объем сетчатки. Выявлено статистически значимое увеличение латентности и снижение амплитуды компонента P_{100} у больных, перенесших ОН, свидетельствующее о сохраняющихся функциональных нарушениях в зрительном нерве. Однако у больных с ВПРС и ППРС данные показатели были ниже, по сравнению с РРС, что на наш взгляд может свидетельствовать о сохраняющемся нейродегенеративном процессе даже в отсутствие выраженных обострений. Выявлено более выраженное снижение толщины слоя нервных волокон в темпоральном квадранте, что может быть связано с изначально меньшей толщиной нейроэпителлия данным в сегменте и находит подтверждение при офтальмоскопии (побледнение височной половины диска зрительного нерва).

В результате нашего исследования установлено, при всех вариантах течения РС достоверно снижается толщина СНВС вокруг зрительного нерва по

всем секторам, больше в височном секторе, а также макулярный объем сетчатки. Выявленные нарушения были более выраженными у пациентов с ВПРС и ППРС. Методом ЗВП подтверждены функциональные нарушения со стороны зрительного нерва – у пациентов всех исследовательских групп выявлено увеличение латентности и уменьшение амплитуды компонента P_{100} , причем в 17% случаев жалоб со стороны органа зрения больные не предъявляли. Выявленные изменения по данным ОКТ и ЗВП были более выражены у больных, перенесших ОН.

Исходя из полученных результатов исследования, можно сделать вывод, что методы ОКТ и ЗВП дают дополнительную возможность количественно и качественно оценить состояние зрительного анализатора у больных с различными вариантами РС, а в комплексе с неврологическим и нейровизуализационным обследованием дают широкие возможности для ранней постановки диагноза РС, а также позволяют проводить мониторинг у больных с уже установленным диагнозом.

Одним из важных критериев эффективности терапии и социальной адаптации человека является качество жизни, поэтому многие препараты сегодня оценивают не только с позиции их клинической эффективности, но и в ракурсе их влияния на качество жизни пациентов [199]. Проведенное нами тестирование по шкале MSIS-29 показало улучшение физической и психологической составляющей здоровья на фоне терапии ПИТРС по сравнению с исходными показателями. Тестирование с помощью опросника EQ-5D продемонстрировало рост оцениваемых показателей у пациентов, получающих иммуномоделирующую терапию. Следовательно, несмотря на то, что ИМТ приводит лишь к стабилизации процесса при РС, а не уменьшению степени выраженности неврологического дефицита, пациенты отмечают повышение качества жизни на фоне терапии ПИРТС, что играет важную роль в успехе проводимого лечения.

Отмечено, что при РС довольно часто встречается депрессия, которая может усугубляться на фоне терапии интерферонами-бета [148, 165]. В ходе нашего исследования показано, что на фоне терапии ИФН β 1b и ИФН β 1a-44

уже в первые месяцы терапии у пациентов отмечались симптомы депрессии с нарастанием их выраженности в последующем. Больные, не получавшие ИМТ, также имели признаки депрессии, однако выраженность их достигла статистической значимости только через 12 месяцев от начала терапии. В терапевтической группе ИФНβ1а-30 не было отмечено нарастания симптомов депрессии, что дает возможность рекомендовать его к применению у пациентов, имеющих депрессивные расстройства на момент назначения патогенетической терапии. В группе ГА также не отмечено статистических различий с исходными показателями депрессии, что также расширяет спектр показаний к его применению [40, 273].

Изучение ситуативной тревожности позволяет оценить характер реакции пациента на заболевание. В ходе нашего исследования отмечено достоверно снижение уровня ситуативной депрессии на фоне терапии ПИТРС, причем статистически значимое снижение ее отмечено уже через 3 месяца от начала приема ПИТРС, причем между терапевтическими группами статистически значимых различий не отмечено. Снижение уровня тревожности имеет существенное значение в социальной адаптации индивида.

Таким образом, проведенное исследование позволило уточнить клинко-эпидемиологические особенности РС в Калужской области, создать полный регистр больных с данной патологией. Изучены клинические варианты течения РС, дана характеристика каждого из них. Проведен анализ прогностических и триггерных факторов заболевания. Выполнен сравнительный анализ ПИТРС с оценкой нежелательных лекарственных реакций, степени приверженности пациентов к терапии. Проведено исследование состояния органа зрения у больных с различными вариантами течения РС. Показана возможность применения методов ОКТ и ЗВП для ранней диагностики РС, мониторинга демиелинизирующего и нейродегенеративного процессов как в зрительном нерве, так и в ЦНС в целом, особенно у пациентов, получающих современные ПИТРС, имеющие в спектре нежелательных реакций изменения со стороны органа зрения (отек макулы, финголимод).

Изучены психологические особенности больных с РС, их динамика на фоне терапии ПИТРС.

Не вызывает сомнения тот факт, что проблема РС и других демиелинизирующих заболеваний, несмотря на их широкое и разноплановое изучение, остается одной из самых актуальных проблем современной медицины и не утратит своей значимости еще долгое время. Изучение этиологии, патогенеза, клинических форм заболевания, совершенствование диагностических и терапевтических методов – все это способствует ранней постановке диагноза, возможности своевременного назначения патогенетической терапии, избеганию необоснованных лекарственных назначений, и, соответственно, улучшению качества жизни пациентов.

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 клинико-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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авербах И.М. Элементы анатомии офтальмолога.- М., 1952. 105с.
2. Аверьянов Д.А. и др. Оптическая когерентная томография в офтальмологии / Под ред. А.Г. Щука, В.В. Малышева. Иркутск, 2005. 112с.
3. Аветисов С.Э. и др. Офтальмология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 944 с.
4. Акопян В.С., Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Семенова Н.С., Филоненко И.В., Фомин А.В. Нейроархитектоника сетчатки при рассеянном склерозе: диагностические возможности оптической когерентной терапии (предварительные результаты) // Офтальмология. 2011. Т. 8, № 1.С. 32 – 36.
5. Атлас Калужской области / Автор-составитель Н.В. Трофимов // Ред. Н.В. Солнцева. Калуга: Золотая аллея, 2002. 176 с.
6. Барабаш И.А. Варианты течения и качество жизни больных рассеянным склерозом в Амурской области: Автореф. дис. ...канд. мед. наук Новосибирск, 2007. 24 с.
7. Бахтиярова К.З. Рассеянный склероз в республике Башкортостан: клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое изучение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2007. 42 с.
8. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. Москва, 440 с.
9. Бисага Г.Г. Рассеянный склероз: диагностика и патогенетическая терапия: Автореф. дис. ...докт. мед. наук / Воен.-мед. акад. Санкт-Петербург, 2004. 48 с.
10. Бойко А.Н., Быкова О.В., Бойко С.Ю. и соавт. Клинико-прогностические характеристики рассеянного склероза с началом в детском возрасте // Нейроиммунология. СПб.: ООО «ЛПМ-Контакт», 2000. С. 13-14.
11. Бойко А.Н., Гусев Е.И. Бета-интерфероны при рассеянном склерозе: сравнительные исследования и возможности индивидуального подбора

- при разных типах течениях заболевания // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз»). 2002. № 1. С. 65-71.
12. Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Демина Т.Л., Лащ Н.Ю., Овчаров В.В., Попова Н.Ф., Сидоренко Т.В., Синбухова Н.И., Трубаченко А.В., Хачанова Н.В., Щур С.Г., Гусев Е.И. Опыт длительного использования бета-ферона и копаксона в повседневной практике неврологов – результаты 5-летнего лечения больных рассеянным склерозом в Московском городском центре рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз»). 2007. В. 4. С. 84-95.
13. Бойко А.Н., Петров С.В., Забелина О.Н., Сидоренко Т.В., Исаченкова О.В., Гусев Е.И. Создание регистров при рассеянном склерозе: мировой опыт и регистр Московского городского центра рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз»). 2007. В. 4. С. 26-32.
14. Бойко А.Н. и др. Патогенетическое лечение рассеянного склероза: настоящее и будущее // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз» 2). 2009. Т.109. С. 90 – 100.
15. Быков Ю.Н., Леонтьева Ю.М., Черных М.А. Клинические, функциональные, иммунологические исследования в диагностике дебюта рассеянного склероза // Сибирский медицинский журнал. 2004. Т. 46, № 5. С. 16-19.
16. Горшеев А.Н., Гавриленко А.А., Васнецова Г.Я., Волконская О.Г. Эпидемиология рассеянного склероза в Приморском крае и Владивостоке // Тихоокеанский медицинский журнал. 2008. № 4. – С. 77-78.
17. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог: Издательство ТГТУ, 1997. 252 с.
18. Гнездицкий В.В., Шамшинова А.М. Опыт применения вызванных потенциалов в клинической практике. М.: МБН, 2001. 472 с.
19. Гузева В.И, Чухловина М.Л. Рассеянный склероз, диагностика и лечение (возрастные аспекты). СПб.: ООО Издательство «Фолиант», 2003. 174 с.

20. Гусев Е.И. Рассеянный склероз // Болезни нервной системы: Руководство для врачей / под ред. Яхно Н.Н. М.: Медицина, 2005. С. 444-459.
21. Гусев Е.И., Беляева И.А., Чехонин В.П. и соавт. Сравнительный клинико-иммунохимический анализ ремиттирующего и вторично-прогрессирующего течения рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. 2000. № 6. С. 51-57.
22. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы // Consilium medicum. 2000. № 2 (2). С. 84-86.
23. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: достижения десятилетия // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз»). 2007. В. 4.С. 4-14.
24. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. М.: ООО «Губернская медицина», 2001. 128 с.
25. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от новых знаний к новым методам лечения // Рос. мед. журн. 2001. № 1. С. 4-10.
26. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Современные подходы к использованию бета-интерферонов в лечении рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. 2000. № 11. С. 54-59.
27. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Завалишин И.А. и др. Эпидемиологические исследования рассеянного склероза / Методические рекомендации МЗ РФ № 2003/82. М, 2003.
28. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., Демина Т.Л., Лоранская Т.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Издательство Миклош, 2004. 540 с.
29. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., Хорошилова Н.Л., Яковлев А.П. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в России // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз»). 2002. Т.1. С. 3-6.

30. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Судомоина М.А., Фаворова О.О. Комплексное исследование клинической генетики рассеянного склероза // Всероссийский съезд неврологов, 8-й: Материалы. Казань, 2001. 65 с.
31. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Судомоина М.А., Фаворова О. О. Клиническая генетика рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 101, № 9. С. 61-68.
32. Гусева М.Р. Клиника и диагностика оптических невритов у детей при рассеянном склерозе // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 2, № 1. С. 6-12.
33. Давыдовская М.В., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Нейродегенеративный процесс при рассеянном склерозе и возможные пути его коррекции // Журнал неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз» 2). 2009. Т. 109. С. 44–53.
34. Демина Т.Л., Хачанова Н.В., Давыдовская М.В., Попова Н.Ф., Гусев Е.И. Эффективность и безопасность длительной иммуномодулирующей терапии интерфероном-бета // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова (спец. выпуск « Рассеянный склероз»). 2008. № 4(8) С. 24-26.
35. Докучаева Н.Н., Бойко А.Н. Клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза в Волгограде // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз» 3). 2009. Т. 109 С. 4–10.
36. Елагин И.А., Быковская С.Ю., Завалишин И.А. Синдром усталости при рассеянном склерозе // Нейроиммунология. 2009. Т. 7, № 1. С.34-35.
37. Желнин А.В., Черкасова В.Г., Трушников Т.Н. Рассеянный склероз в Пермском крае // Нейроиммунология. 2009. Т. 7, № 1. С. 37-39..
38. Завалишин И.А. Рассеянный склероз // Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия / под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Гехт А.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 239-266.
39. Завалишин И.А., Головкин В.И. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. М.: «Детская книга», 2000. 637 с.

40. Завалишин И.А., Гусев Е.И., Яхно Н.Н. Результаты открытых пострегистрационных испытаний препарата копаксон у больных рассеянным склерозом // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз»). 2002. № 1. С. 8-12.
41. Завалишин И.А., Елисеева Д.Д. Лечение рассеянного склероза // Доктор.Ру. 2009. № 4. С. 25-29.
42. Завалишин И.А., Переседова А.В. Рассеянный склероз: современная концепция патогенеза и патогенетического лечения // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2007. Т. 1, № 1. С. 32-40.
43. Завалишин И.А., Переседова А.В. Современные аспекты терапии рассеянного склероза // Атмосфера. Нервные болезни. 2006. № 4. С. 2-5.
44. Завалишин И.А., Переседова А.В., Кротенкова М.В., Пугачева О.В., Трифонова О.В. Кортикальная реорганизация при рассеянном склерозе // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2008. Т. 2, № 2 С. 28-34.
45. Завалишин И.А., Переседова А.В., Стойда Н.И., Адарчева Л.С., Захарова М.Н., Ниязбекова А.С., Аскарлова Л.Ш., Реброва О.Ю. Опыт применения копаксона в России // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. 2005. № 8. С. 28-31.
46. Завалишин И.А., Переседова А.В., Стойда Н.И. Аскарлова А.Ш., Реброва О.Ю., Захарова М.Н., Ниязбекова А.С., Адарчева Л.С., Байдина Е.В. Сравнительный анализ эффективности иммуномодулирующей терапии рассеянного склероза ребифом-22 мкг, бетафероном и копаксоном (результаты 3 лет лечения) // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз»). 2007. В. 4. С. 99 – 106.
47. Иванова И.П., Селедцов В.И., Банул Н.В., Самарин И.В., Ширинский В.С., Пронкина Н.В., Козлов В.А. Получение Т-клеточной вакцины и ее применение для лечения рассеянного склероза // Медицинская иммунология. 2005. Т. 7, № 1. С. 27.-32.

48. Игнатова Ю.Н., Смагина И.В., Гридина А.О. и др. Ретробульбарный неврит у больных с рассеянным склерозом // Бюллетень сибирской медицины. 2009. № 3(2). С. 115-117.
49. Ильвес А.Г., Никифорова И.Г., Петров А.М., Столяров И.Д. Рассеянный склероз: новое в эпидемиологии, иммунологии, лечение (по материалам XXIII конгресса Европейского комитета по лечению и исследованию рассеянного склероза) // Нейроиммунология. 2007. Т. 5, № 3. С. 60-65.
50. Ишманова С.А. Экзогенные и эндогенные факторы, определяющие особенности клиники и течения рассеянного склероза: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Казань, 2003. 24 с.
51. Карнаух В.Н., Барабаш И.А. Клинико-эпидемиологические показатели рассеянного склероза в Амурской области // Нейроиммунология. 2009. Т. 7, №1. С. 47-49.
52. Касаткин Д.С. Синдром астении и синдром патологической утомляемости при ремиттирующем рассеянном склерозе: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Москва, 2006. 26 с.
53. Касаткин Д.С., Спиринов Н.Н. Синдром астении и синдром патологической утомляемости при рассеянном склерозе // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз»). 2007. В. 4. С. 67-73.
54. Качура Д.А. Клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза на модели городской популяции Ярославской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2003. 23 с.
55. Ким Е.Р., Кабановский О.А., Мельникова Т.В. Особенности течения и клинических проявлений рассеянного склероза в Нижегородской области // Тезисы докладов VIII Всероссийского съезда неврологов. Казань, 2001. С. 74-75.
56. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Быченко С.М. Рассеянный склероз. Тюмень, 2007. 151 с.

57. Коваленко А.В., Бисага Г.Н., Гайкова О.Н., Онищенко Л.С. Патоморфологические изменения зрительного нерва и хиазмы при рассеянном склерозе // Вестник военно-медицинской академии. 2011. Т. 3. С.126-132.
58. Коваленко А.В., Бойко Э.В., Бисага Г.Н., Одинак М.М., Краснощекова Е.Е., Иванова А.В. Диагностические возможности когерентной томографии у больных рассеянным склерозом // Вестник военно-медицинской академии. 2009. Т. 4. С. 16-21.
59. Коваленко А.В., Бойко Э.В., Бисага Г.Н., Краснощекова Е.Е. Роль оптической когерентной томографии в диагностике и лечении демиелинизирующих заболеваний // Офтальмологические ведомости. 2010. Т. 3, № 1. С. 4-10.
60. Ковтун О.Л., Невмержицкая К.С., Смолкин А.Д., Молдованова А.В. Иммунологическая диагностика рассеянного склероза // Системная интеграция в здравоохранении. 2010. № 4. – С. 60 – 69.
61. Кондратьева Л.И. Зрительные потенциалы при рассеянном склерозе // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т.XV, №4. С. 129-139.
62. Кондратьева О.С., Исмаилов М.Ф., Матвеева Т.В., Сайтгалеев И.З. К эпидемиологии рассеянного склероза на территории Республики Татарстан // Неврол. вести. 2002. №3-4. С. 4-12.
63. Кондратьева О.С. Особенности распространенности и социально-экономические аспекты рассеянного склероза в Республике Татарстан: Авто-реф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2003. 48 с.
64. Кулакова О.Г., Бойко А.Н., Щур С.Г., Фаворова О.О. Фармакогенетические исследования эффективности терапии больных рассеянным склерозом иммуномодулирующими препаратами // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз»). 2007. В. 4. С. 117-122.
65. Кунельская Н.Л., Бойко А.Н., Чугунова М.А. Кохлеовестибулярные нарушения при рассеянном склерозе // Лечебное дело. 2011. № 2. С. 94-97.

66. Кутепова Н.В., Бельская Г.Н., Лукашевич И.Г., Николаева Л.И. Клинико-эпидемиологические аспекты рассеянного склероза на Южном Урале // Неврологический вестник. 2010. Т. XLII, вып. 1. С. 18-22.
67. Латышева В.Я., Смычек Б.В., Светляк О.А. Эпидемиология рассеянного склероза в республике Беларусь // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз»). 2007. В. 4. С. 23-26.
68. Леманн-Хорн Ф, Лудольф А. Рассеянный склероз // Лечение заболеваний нервной системы / под. ред. Левина О.С. М.: МЕДпресс-информ, 2005. С. 221-237.
69. Малкова Н.А. Течение рассеянного склероза в Западной Сибири : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1998. 24 с.
70. Малкова Н.А., Шперлинг Л.П., Рябухина О.В., Меркулова Е.А. Рассеянный склероз в Западной Сибири-25-летнее проспективное исследование в Новосибирске // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз»). 2006. № 3. С. 11-16.
71. Малов В.М., Малов И.В., Синеок Е.В., Власов Я.В. Новые перспективы ранней диагностики оптического неврита и рассеянного склероза // Неврологический вестник. 2010. Т. XLII, вып. 1. С. 71-74.
72. Марков Д.А., Леонович А.Л. Рассеянный склероз. М.: Медицина, 1976. 274 с.
73. Минеев К.К., Прахова Л.Н., Ильвес А.Г., Катаева Г.В., Петров А.М., Резникова Т.Н., Поздняков А.В., Столяров И.Д. Особенности неврологического и когнитивного статуса больных рассеянным склерозом в зависимости от локализации объема очагов демиелинизации и выраженности атрофии головного мозга // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз»). 2007. В. 4. С. 46-50.
74. Минурова А.Р., Оконешникова Л.Т., Попова Т.Е., Кузакова Н.О., Бойко А.Н. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза у якутов // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз»). 2007. В. 4. С. 14-23.

75. Молчанова Е.Е. Факторы риска и течение рассеянного склероза на модели городской популяции Амурской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2002. 28 с.
76. Никифоров А.С., Гусева М.Р. Нейроофтальмология: руководство. М: ГЭОТАР - Медиа, 2008. 624 с.
77. Одинак М.М., Мосевичкий М.И., Бисага Г.Н., Волницкий А.В, Скулябин Д.И. Диагностические алгоритмы при рассеянном склерозе // Нейроиммунология. 2009. Т. 7. С. 78-79.
78. Орлова Ю.Ю. Клинико-патогенетическая гетерогенность рассеянного склероза: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Иркутск, 2006. 43 с.
79. Пантелеева Н.А. Спастический парез у больных рассеянным склерозом (клиническое, нейрофизиологическое и биохимическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2008. 28 с.
80. Пекарская Е.В., Шамова Т.М. Характеристика качества жизни при рассеянном склерозе // Нейроиммунология. 2009. Т. 7, № 1. С. 83-84.
81. Переседова А.В., Черникова Л.А., Завалишин И.А., Нафтулин И.С. Постуральные нарушения при рассеянном склерозе (клинико-стабилометрический анализ) // Неврологический журнал. 2006. № 3. С. 29-34.
82. Переседова А.В., Завалишин И.А. Современное состояние проблемы рассеянного склероза // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2009. Т. 3, №1. С. 43-47.
83. Пысина А.М. Рассеянный склероз в Смоленской области: эпидемиология, клинико-психологические особенности, терапия и ее осложнения. Автореф. Дис. ...канд. мед. наук. Москва, 2010. 19 с.
84. Романова Е.В. Нарушение зрительных функций в ранней диагностике демиелинизирующих поражений зрительного нерва при рассеянном склерозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2003.85 с.
85. Сергеев С.А, Лиждвой В.Ю., Якушина Т.И., Котов С.В. Уровень депрессивных расстройств у больных рассеянным склерозом на фоне терапии ПИТРС // Нейроиммунология. 2009. Т. 7, № 1. С.91-92.

86. Сиверцева С.А., Журавлев М.Н., Матийко А.В., Шмурыгина Е.А., Дехтяренко Е.В. Роль миграции в распространенности рассеянного склероза в Тюменской области // Нейроиммунология. 2009. Т. 7, №1. С. 92-93.
87. Сидоренко Т.В., Кольяк Е.В., Бойко А.Н. Натализумаб: новый препарат для лечения рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз» 2). 2009. Т. 109. С. 122-129.
88. Склярченко О.В. Эпидемиология и клиническая характеристика рассеянного склероза в Иркутске: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2004, 32 с.
89. Смирнова Н.Ф., Граниери Э., Казета И. Сравнительный анализ влияния внешних воздействий на риск развития рассеянного склероза в русской и итальянской популяциях // Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов. Казань, 2001. С. 93-94.
90. Спириин Н.Н., Качура Д.А., Качура А.Н., Бойко А.Н. Влияние экологических факторов на заболеваемость и распространенность рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова (спец. выпуск ««Рассеянный склероз»»). 2003. № 2. С. 111-113.
91. Стойда Н.И. Сравнительный анализ иммуномодулирующей терапии рассеянного склероза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2007. 24 с.
92. Столяров И.Д. Рассеянный склероз. СПб.: ЭЛБИ, 2002. 176 с.
93. Столяров И.Д., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: диагностика, лечение, специалисты. СПб.: ЭЛБИ, 2008. 320 с.
94. Суслина З.А., Завалишин И.А. Рассеянный склероз: от представлений о патогенезе к лечению // Неврологический вестник. 2010. Т. XLII, № 1. С. 14-17.
95. Трифонова О.В., Переседова А.В., Зазарова М.Н., Завалишин И.А., Гулявская Т.С., Моргунов В.А., Кротенкова М.В., Коршунов А.Г., Шишкина Л.В. Рассеянный склероз, вариант Марбурга // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2007. Т. 1, № 4. С. 4347.

96. Трон Е.Ж. Заболевания зрительного пути. Медгиз, 1968. 394 с.
97. Томпсон А.Дж., Полман К., Холфельд Р. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы // Пер. с англ. Тотолян. Н.А. / под ред. Скоромца А.А. СПб.: Политехника, 2001. 422 с.
98. Трушниковая Т.Н. Эффективность глатирамера ацетата в лечении рассеянного склероза // Нейроиммунология. 2009. Т. 7, №1. С.99-111.
99. Фаворова О.О., Кулакова О.Г., Бойко А.Н. Рассеянный склероз как полигенное заболевание: современное состояние проблемы // Генетика. 2010. Т. 46, № 3. С. 302-313.
100. Фаворова О.О., Фаворов А.В., Бойко А.Н. Генетическая предрасположенность к рассеянному склерозу как к полигенному аутоиммунному заболеванию // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2009. № 7. С. 16-21.
101. Фаренбух С.В., Шетекаури С.А. Республиканский регистр рассеянного склероза в Хакасии // Нейроиммунология. 2009. Т. 7, №1. С.99-100.
102. Хабиров Ф.А. Рассеянный склероз. Современные аспекты диагностики и лечения: учебное пособие для врачей. Казань, 2007. 48 с.
103. Хабиров Ф.А., Есин Р.Г., Хайбулин Т.И., Рогожин А.А., Бибичева Н.Н., Аверьянова Л.А., Гранатов Е.В. Сенсорные расстройства при рассеянном склерозе и возможности их коррекции тиоктовой кислотой // Неврологический вестник. 2000. Т. XLII, вып. 1. С. 37-40.
104. Хачанова Н.В. Состояние минеральной плотности костной ткани у больных рассеянным склерозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук Москва, 2007. 33 с.
105. Хорошилова Н.Л. Распространенность и факторы риска рассеянного склероза в г. Орле: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курск, 2005.
106. Хорошилова Н.Л., Яковлев А.П., Бойко А.Н. Клинико-эпидемиологические исследования рассеянного склероза в Орле // Сборник материалов рабочего совещания МЗ РФ «Организация специализированной

- медицинской помощи больным рассеянным склерозом». Томск, 2003. С. 87-89.
107. Хьюбелл Д. Глаз, мозг, зрение. М.: Мир, 1990. 239 с.
108. Шамрей Р.К., Литвиненко И.В., Бисага Г.Н. Рассеянный склероз и некоторые другие демиелинизирующие заболевания // Дифференциальная диагностика нервных болезней / под ред. Акимова Г.А, Одинака М.М. СПб.: Гиппократ+, 2004. С.411-432.
109. Шаров Д.А. Интегральная оценка качества жизни больных рассеянным склерозом // Нейроиммунология. 2009. Т. 7, № 1. С. 105-106.
110. Шварц Г.Я. Витамин-D и D-гормон. М: Анарахис, 2005. 150 с.
111. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные исследования в офтальмологии. М: Медицина, 2002. 415 с.
112. Шварц Г.Я. Фармэкономические основы профилактики инвалидизации на примере рассеянного склероза // Синдром верхнего мотонейрона / под ред. Завалишина И.А., Осадчих А.И., Власова Я.В. Самарское отделение литфонда, 2005. С. 213-232.
113. Шварц П.Г., Кротенкова М.В, Брюхов В.В., Завалишин И.А. Нейроурологические аспекты рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз»). 2007. В. 4. С. 73-79.
114. Шмидт Т.Е. Воспаление и нейродегенерация при рассеянном склерозе // Неврологический журнал. 2006. Т. 11, №3. С. 46-52.
115. Шмидт Т.Е. Патогенетическое лечение рассеянного склероза // Медицинский совет. 2010. № 9-10, С. 74-79.
116. Шмидт Т.Е. Лечение обострений рассеянного склероза и проведение симптоматической терапии // Медицинский совет. 2010. № 9-10. С. 84-89.
117. Шмидт Т.Е. Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. М: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с.

118. Шмидт Т.Е. Антитела к иммуномодуляторам и их влияние на эффективность терапии больных рассеянным склерозом / В кн: «Копаксон в лечении рассеянного склероза» под ред. И.А. Завалишина, Г.Я. Шварца. М: Миклош, 2007. С. 294-300.
119. Штульман Д.Р., Левин О.С. Рассеянный склероз // Неврология: Справочник практического врача. М.: МЕДпресс-информ, 2005. – С.616-631.
120. Юрьева Т.Н., Бурлакова Е.В, Худоногов А.А, Аюева Е.К, Сухарчук О.В. Визуализация зрительного нерва в диагностике и мониторинге ретробульбарного неврита // Бюллетень Восточно-Сибирского центра СО РАМН. 2011. С. 133-136.
121. Якупов Э.З., Матвеева Т.В., Хакимова А.Р., Хафизова И.Ф. Рассеянный склероз с поздним дебютом // Неврологический вестник. 2010. Т. XLII, вып. 1. С. 66-70.
122. Якушина Т.И., Лиждвой В.Ю., Сергеев С.А., Котов С.В. Сравнительный анализ эффективности и безопасности препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза // Нейроиммунология. 2009. Т.7, №1. С. 111-113.
123. Adelman B., Sandrock A., Panzara M.A. Natalizumab and progressive multifocal leukoencephalopa // N Engl J Med. 2005. V. 353. P. 432-433.
124. Aharoni R., Eilam R., Domev H., Labsunskaya G., Sela M., Arnon R. The immunomodulator glatramer acetate augments the expression of neurotrophic factors in brains of experimental autoimmune encephalomyelitis mice // Proc Natl Acad Sci. 2005. V. 102. P. 19045-19050.
125. Amato M.P. Pharmacoeconomic considerations of multiple sclerosis therapy with new disease-modifying agents // Exp Opin Pharmacother. 2004. V. 5. P. 2115-2126.
126. Ariel M., Sada D. Health- related quality of life in multiple: the impact of disability, gender and employment status // Qual Life Res.2006. V. 15. P. 259-271.

127. Arnett P., Randolph J. Longitudinal course of depression symptoms in multiple sclerosis // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006. V. 77. P. 606-610.
128. Barbero P., Bergui M., Versino E. et al and INCOMIN Trial Study group. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon-beta-1a for multiple sclerosis (INCOMIN Trial) II: analysis of MRI responses to treatment and correlation with Nab // *Mult Scler*. 2006.V. 12. P. 72-76.
129. Barkhof F. Assessing treatment effects on axonal loss – evidence from MRI monitored clinical trials // *J.Neurol*. 2004. V. 251 (Suppl. 4). P. IV/6 – IV/11.
130. Barkshi R., Shaikh Z.A., Miletich R.S., Czarnecki D., Dmochowski J., Henschel K. et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability // *Mult Scler*. 2000.V. 6(3). P. 181-185.
131. Bates D. Future therapies in multiple sclerosis // *Neurology Asia*. 2008. V. 13. P. 189-193.
132. Baumhackl U. The search for a balance between short and long-term treatment outcomes in Multiple sclerosis // *J Neurol*. 2008. V.255 (Suppl. 1). P. 75-83.
133. Benedict R.H., Zivadinov R. Predicting neuropsychological abnormalities in multiple sclerosis // *J Nerol Sci*. 2006. V. 245. P. 67-72.
134. Bielekova B., Richer N., Howard T. et al. Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon beta // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004. V. 101(23). P. 8705-8708.
135. Birnbaum G.A., Altagullah I. A double-blind, placebo-controlled trial of atorvastatin in combination with subcutaneous interferon- beta- 1a in person with multiple sclerosis // *Neurology*. 2007.V. 68(Suppl. 1). P. 206, abstract S32.005.
136. Blanchete F., Neuhaus O. Glatiramer Acetate. Avidence for a dual mechanism of action // *J. Neurol*. 2008. V. 255(Suppl. 1). P. 26-36.

137. Brass S.D., Zivadinov R., Bakshi R. Acute demyelinating optic neuritis: a review // *Front Biosci.* 2008. V. 13. P. 2376-2390.
138. Bruck W. Clinical implication of neuropathological findings in multiple sclerosis // *J. Neurol.* 2005. V. 252 (Suppl. 5). P. III/10-III/14.
139. Bruck W. Inflammatory demyelination is not central to the pathogenesis of multiple sclerosis // *J. Neurol.* 2005. V. 252(5). P. 10-15.
140. Bruck W. New insights into the pathology of MSA: towards a unified concept? // *J. Neurol.* 2007. V 254 (Suppl. 5). P. 3-9.
141. Brown B.A., Kantesaria P.P., McDevit L.M. Fingolimode: a novel immunodepressant for multiple sclerosis // *Ann Pharmacother.* 2007. V. 41:P. 1660-1668.
142. Brown R.F., Tennant C.C., Sharrock M. et al. Relationship between stress and relapse in multiple sclerosis: Part II. Direct and indirect relationships // *Mult Scler.* 2006. V. 2. P. 465-475.
143. Calabrese P. Neuropsychology of multiple sclerosis. An overview // *J Neurol.* 2006. V. 12 (253). P. 10-15.
144. Carson M.J. CNS immune privilege // *Immunological Reviews.* 2006. V. 213. P. 48-65.
145. Chofflon M. Mechanism of action for treatment in multiple sclerosis. Does a heterogeneous disease demand a multi-targeted therapeutic approach? // *Biodrugs.* 2005.V. 19(5). P. 299-308.
146. Cense B. Thickness and Birefringence of Healthy Retinal Nerve Fiber Layer Tissue Measured with Polarization-Sensitive Optical Coherence Tomography // *Intestigative Ophthalmology and Visual Science.* 2004. V.45. P. 2600-2612.
147. Cettomai D. Reproducibility of Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis // *Arch Neurol.* 2008. V. 65. P. 1218-1222.
148. Chwastiak L., Ehde D.M., Gibbons L.E., Sullivan M., Bowen J.D., Kraft G.H. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis:

- epidemiologic study of a large community sample // *Am J Psychiatry*. 2002. V. 159. P. 1862-1868.
149. Clinical features of monosymptomatic demyelinating events: how do they help with diagnosis? /In: «Early management of MS». D. Bates, S. Fredrikson (Eds.). 2003. P.52.
150. Coles A.J., Compston D.A., Selmaj K.W. et al. Alemtuzumab vs interferon beta-1a in early multiple sclerosis // *N Eng J Med*. 2008. V. 359. P. 1786-1801.
151. Compston A., Coles A. Multiple sclerosis // *Lancet*. 2008. V. 372:P. 1502-1517.
152. Confavreux C., Vukusic S. Accumulation of irreversible disability in multiple sclerosis: from epidemiology to treatment // *Clin Neurol Neurosurg*. 2006. V. 108. P. 327-332.
153. Confavreux C., Vukusic S., Moreua T., Adeleine P. Relapses and progressive of disability in multiple sclerosis // *N Eng J Med*. 2000. V. 343. P. 1430-1438.
154. Correale J. The blood-brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting // *Autoimmunity*. 2007. V. 40. P. 148-160.
155. Cristensen T. Human Herpesvirus in MS // *Int. MS J*. 2007. Vol. 14, № 2. P. 41-47.
156. Cruse J.M. Illustrated dictionary of immunology. CRC Press, 2009. 762 p.
157. Dalton C., Miszkiel K., Barker G. et al. Effects of natalizumab on gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesion in relapsing multiple sclerosis // *J. Neurol*. 2004. V. 251. P. 407 – 413.
158. Debouverie M., Pittion-Vouyovitch S., Brissart H., Guillemin F. Physical dimension of fatigue correlated with disability change over time in patients with multiple sclerosis // *J Neurol*. 2008. V. 255(5). P. 633-636.

159. Dinnen R.A., Vilisaar J., Hlinka J., Bradshaw C.M., Morgan P.S., Constantinescu C.S., Auer D.P. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis // *Brain*. 2009. V.132 (1). P. 239-249.
160. Dovio A., Perazzolo L., Osella G. et al. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticotherapy in young patients with multiple sclerosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. V. 89. P. 4923-4928.
161. Durelli L., Verdun E., Barbero P. et al and the Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. Every-other –day interferon beta-1a for multiple sclerosis (INCOMIN Trial): Results of a 2-year prospective randomized multicenter study (INCOMIN) // *Lancet*. 2002. V. 359. P. 1453-1460.
162. Dymont D.A., Yee I.M., Ebers G.C. et al. Multiple sclerosis in step-siblings: recurrence risk and ascertainment // *J Neurol Neurosurg Psychiat.* 2006. V. 77. P. 258-259.
163. Ebers G. Disease evolution in multiple sclerosis. *J Neur.* 2006. V. 253(6). P. 3-8.
164. Ebers G. Environmental factors and multiple sclerosis // *Lancet Neurol*, 2008. V. 7. P. 268-277.
165. Ebers G. Prognostic factors for multiple sclerosis: the importance of natural history studies // *J Neurol*. 2005. (Suppl 252) P. 15-20.
166. Einarsson U., Gottberg K., Fredriksson S., von Koch L., Widen Holmgvist L. Activities of daily Living and social activities in People with multiple sclerosis in Stockholm country // *Clin Rehabil*. 2006. V. 20. P. 543-551.
167. Fazekas F., Offenbaker H., Fuchs S. et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis // *Neurology*. 1998. V. 38. P. 1822-1825.
168. Fillippi M., Rocca M. MRI evidence for MS as a diffuse disease of central nervous system // *J. Neurol*. 2005. V. 252 (Suppl. 5). P.V/16-V/24.

169. Fisher J.B. Relation of Visual Function to Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Multiple Sclerosis // American Academy of Ophthalmology Annual Meeting. Chicago – Illinois, 2005. 454 p.
170. Feinstein A., Feinstein K. Depression associated with Multiple Sclerosis. *J Affect Dis.* 2001. V. 66. P. 193-198.
171. Feinstein A. The neuropsychiatry of MS // *Can J Psychiatry.* 2003. V. 49. P. 157-163.
172. Ford C.C. Long-term experience with current disease modifying drugs. *J Neurol.* 2006. V. 253 (6). P. 37-44.
173. Ford C.C., Johnson K.P., Liak R.P., Panitch H.S., Shifronis G., Wolinsky J.S. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple patients // *Mult Scler (Houndmills, Basingstone, England).* 2006. V. 12. P. 309-320.
174. Fox E.J. Mechanism of action of mitoxantrone // *Nerology.* 2004. V. 63 (Suppl. 1). P. 15-18.
175. Franklin R.J. Remyelination in the CNS: from biology to therapy // *Nature neuroscience.* 2008. V. 9. P. 830-855.
176. Franklin R.J.M., Kotter M.R. The biology of CNS remyelination. The key to therapeutic advances // *J Neurol.* 2008. V. 255 (Suppl. 1). P. 19-25.
177. Frohman E.M., Goodin D.S., Calabresi P.A., Corboy J.R., Coyle P.K., Filippi M. et al. The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* 2003. V. 61. P. 602-611.
178. Fu Y. New imaging techniques in the diagnosis of multiple sclerosis // *Expert Opin Med Diagn.* 2008. Vol. 2, № 9. P. 1055-1065.
179. Gold R., Linington C., Lassmann H. Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research // *Brain.* 2006. V. 129. P. 1953-1971.

180. Coyle P.K., Barkhof F., Chang P. et al. The REGARD trial: safety and immunogenicity from a randomized, assessor-blinded trial of interferon beta-1a and glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Mult.Scler.* 2007. V. 13(Suppl.2). P. 270-272.
181. Gran B., Tranquill L.R., Chen M., Bielekova B., Zhou W., Dhib-Jalbut S. et al. Mechanism of immunomodulation by glatiramer acetate // *Neurology.* 2000. V. 55. P. 1704-1714.
182. Gusev E, Boiko A, Bikova O et al. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver // *Clinical Neurology & Neurosurgery.* 2002.V.104. P. 203–207.
183. Haar S., Hjolsberg P. Multiple sclerosis is linked to Epstein-Barr virus infections // *Rev Med Virol.* 2006. V. 16. P. 297-310.
184. Haensch C.A., Jong J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis // *J Nerol.* 2006. V. 253 (Suupl. 1). P. 13-19.
185. Hanwell H., Vieth R., Bar-Or A. et al. Serum 25- hydroxyvitamin D status as a determinate of multiple sclerosis outcome following an initial demyelinated event in children // *Multiple sclerosis.* 2008. V.14. P. 36-45.
186. Hauser S.L., Waubant E., Arnold D.L. et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis // *N Eng J Med.* 2008V.358. P. 676-688.
187. Held U., Heigenhauser L., Shag C., Kappos L., Polman C. Prediction of relapse rate in MS clinical trials // *Nerology.* 2005.V. 65. P. 1769-1773.
188. Hirst C.L., Ingram G., Pearson O., Pickersgill T.P., Scolding N.J., Robertson N.P. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis // *J Neurol.* 2008. V. 255(2). P. 280-287.
189. Hirst C.L., Pace., Pickersgill T.P., Jones R., McLean B.N., Zajcek J.P., Robertson N.P. Campath 1-H Treatment in patients aggressive relapsing remitting multiple sclerosis // *J Neurol.* 2008. V. 255(2). P. 231-238.
190. Hobart J., Lamping d.L., Fitzpatrick R., Thompson A.J. How responsive is the Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29)? A comparison with some

- other self-report scales // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005. V. 76. P. 1539-1543.
191. Hobart J.C., Riasi A., Lamping D.L., Fitzpatrick R., Thompson A. The Multiple sclerosis Impact Scale (MSIS- 29): a new patient-based outcome measure // *Brain*. 2001.V. 124(Pt 5). P. 962-973.
 192. Hougaard J.L. Evaluation of Heredity as a Determinant of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness as Measured by Optical Coherence Tomography // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2003. V. 144. P. 3011-16.
 193. Houzen H, Niino M, Kikuchi S et al. Increasing risk of multiple sclerosis in Japan // *Mult Scler*. 2007. V.13(suppl. 2). P. 102.
 194. Hutchinson M., Kappos L., Calabres P. et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFIRM and SENTINEL // *J. Neurol*. 2009. V. 256. P. 405-415.
 195. Jansses A.C., van Door P.A., de Boer J.B., Kalkers N.F., van der Mecye F.G., Passchier J. et al. Anxiety and depression influence between disability states and quality of life in multiple sclerosis // *Mult Scler*. 2003. V. 9 (4). P. 397-403.
 196. Julian L.J., Vella L., Vollmer T., Hadjimichael O., Mohr D.C. Employment in multiple sclerosis. Exiting and re-entering the work force // *J Neurol*. 2008. V. 255,№ 9. P. 1354-1360.
 197. Karussis D., Biermann L.D., Bohlega S., Boiko A., Chofflon M., Fazekas F., Freedman M., Gebeily S., Gouider R., Havrdova E., Jakab J., Karabudulak R., Miller A. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting // *Eur J Neurol*. 2006. V. 13. P. 61-71.
 198. Kesslerling J., Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis // In: *Rehabilitation of Multiple sclerosis / Eds Tompson F.J.* Abingdon. UK: Informa Healthcare, 2006. P. 87-108.
 199. Kieseier B.C. Assessing long-term effect of disease-modifying drugs // *J Neurol*. 2006. V. 253 (Suppl. 6). P. 23-30.

200. Kira J. Multiple Sclerosis in the Japanese population // *Lancet Neurol.* 2003. V. 2. P. 117-127.
201. Kobell G., Pugliatti M. Cost of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* // 2005.V. 12 (Suppl. 1). P. 63-67.
202. Korn T. Pathophysiology of multiple sclerosis // *J. Neurol.* 2008. V. 6. P. 1249-1253.
203. Krapf H., Morrissey S.P., Zenker O. et al and the MIMS Study Group. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS^ results of MIMS trial // *Neurology.* 2005. V. 65. P. 690-695.
204. Kreitman R.R., Blanchette F. On the horizon: possible neuroprotective role for glatiramer acetate // *Multiple sclerosis.* 2004. V. 10. P. 81-89.
205. Kurtzke J.F. MS epidemiology word wide. One view of current status // *Acta Neurol scand.* 1995. V. 91. P. 23-33.
206. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status (EDSS) // *Neurology.* 1983. V. 33. P. 1444-1452.
207. Lacour A., De Seze J., Revenko E., Lebrun C., Masmoudi K., Vidry E. et al. Acute aphasia in multiple sclerosis: a multicenter study of 22 patients // *Neurology.* 2004. V. 62. P. 974-977.
208. Landtblom A.M., Riise T., Boiko A., Soderfeldt B. Distributons of multiple sclerosis in Sweeden based on mortality and disability compensation statistics // *Neurodemiology.* 2002. V. 21. P. 167179.
209. Langer-Gould A., Popat R.A., Huang S.M., Cobb K., Fontoura P., Gould M.K., Nelson L.M. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review // *Arch Neurol.* 2006. V. 63. P. 686-1691.
210. Lundry J., Craig B.M. The use of disease-modifying agents among multiple sclerosis patients enrolled in medicare from 1995 to 2002 and the impact of medicare // *Clin Ther.* 2006. V. 28. P. 140-145.
211. Marrie R.A. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology // *Lancet Neurol.* 2004/ V. 3. P. 709-718.

212. McDonald W.I., Compston A., Edan G. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis // *Ann Neurol*. 2001. V. 50. P. 121-127.
213. Mikol D., Barlhov F. et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (the Rebif vs Glatiramer Acetate in Relapcing MS Disease [REGARD] study): a multicenter, randomized, parallel, open-label trial // *Lancet Neurology*. 2008. P. 903-914.
214. Miller D.H., Filippi M., Fazekas F. et al. Role of magnetic resonance imaging within Diagnostic Crateria for Multiple Sclerosis // *Ann Neurol*. 2004. V. 56. P. 273-278.
215. Mitchell A.J., Benito-Leon J., Gonzalez J.M., Rivera-Navarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: intergrating physical and psychological components of wellbeing // *Lancet Neurol*. 2005.V. 4. P. 556-566.
216. Murray T.J. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis // *Br Med J* 2006. V. 332(7540). P. 525-527.
217. Niino M., Fukazawa N.M., Yabe I. et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in multiple sclerosis and association with HLA class II alleles // *J. Neurol. Sci*. 2000. V. 177. № 1. P. 65-71.
218. Noseworthy J., Lucchinetti C., Roriguez M., Weinshenker B. Multiple sclerosis. *N Eng J Med*. 2000. V. 343. P. 938-952.
219. O'Connor P., Arnason BGW, Comi G et al. Interferon beta-1b meg, imterferon beta-1b 250 meg and glatiramer acetate: primary outcomes of the Betaferon // Betaferon Efficacy Yielding Outcome of a New Dose study/ ANN. 2008. Late Breaker presentation. S004.
220. O'Connor P.W., Li D., Freedman M.S. et al. A Phase II study of safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses // *Neurology*. 2006. V. 66. P. 894-900.

221. Osinde M., Mullershausen F., Dev K. Phosphorylated FTY720 stimulates ERK phosphorylation in astrocytes via S1P receptors // *Neuropharm.* 2007. V. 52. P. 1210–1218.
222. Osoegawa M, Fukazawa T, Fujihara K et al. Temporal and geographical changes of multiple sclerosis phenotype in Japanese: nationwide survey results over 30 years // *Mult Scler.* 2007. V. 13(suppl. 2). P. 101–102.
223. Qzakbas S., Cagiran I., Ormeci B., Idiman E. Correlation between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapse in patients with multiple sclerosis // *J Neurol Sci.* 2004. V. 218. P. 3-7.
224. Panitch H., Goodin D., Francis G. et al. Benefit of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 month: Final comparative results of the EVIDENCE trial // *J Neurol Sci.* 2005. V.239. P. 67-74.
225. Patten S., Francis G., Metz L. et al. The relationship between depression and interferon beta-1a therapy in patients with multiple sclerosis // *Mult Scler.* 2005. V. 11. P. 175-181.
226. Pirko D.W., Lucchinetti C.F., Sharm S., Barkshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis // *Neurology.* 2007. V. 68. P. 634-642.
227. Puttioni-Vouyovitch S., Debouverie M., Guillemin F., Vandenberghe N., Anxionnat R., Vespignani H. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life.// *J Neurol Sci.* 2006. V. 243. P. 39-45.
228. Pittock S.J., Lucchinetti C.F. The pathology of MS: new insights and potential clinical applications // *Neurologist.* 2007. V. 13. P. 45-56.
229. Plant G.T. Optic neuritis and multiple sclerosis // *Curr Opin Neurol.* 2008. V. 21. P.16-21.
230. Playford E.D. Multidisciplinary Rehabilitation // In: *Rehabilitation of multiple sclerosis* / Eds Tompson A.J. Abington, UK: Informa Healthcare, 2006. P. 67-86.

231. Polman C.H. et al. Diagnostic criteria for Multiple sclerosis: 2005 Revision to the «McDonald Criteria» // *Ann Neurol*. 2005. V. 58. P. 840-846.
232. Polman C., Barkhof F., Sanberg-Wollheim M. et al. Treatment with laquinimod reduced development of active MRI lesion in relapsing MS // *Neurology*. 2005. V. 64. P. 987-991.
233. Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E., Hutchinson M., Kappos L., Miller D.H., Phillips J.T., Lublin F.D., Giovannoni G., Wajgt A., Toal M., Lynn F., Panzara M.A., Sandrock A.W. A randomized, placebocontrolled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis // *N Eng J Med*. 2006. V. 354. P. 899-910.
234. Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols // *Ann Neurol*. 1983. V. 13. P. 227-231.
235. Potagas C., Giogkarakaki E., Koutsis G. et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes // *J Neurol Sci*. 2008. V. 267. P. 100-106.
236. Pozzili C., Prosperini L., Sbardella E., De Giglio L., Onesti E., Tomassini V. Post-marked survey on clinical response to interferon beta in relapsing multiple sclerosis: the Roman experience // *J Neurol Sci*. 2005. V. 26 (Suppl. 4). P. 174-178.
237. Pugliatti M., Riise T., Nortvedt M.W., Carpentras G., Sotgiu M.A., Rosati G. Self-perceived physical functioning and health status among fully ambulatory multiple sclerosis patients // *J Neurol*. 2006. V. 13. P. 700-722.
238. Pugliatti M., Rosati G., Carton H. et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe // *Eur J Neurol*. 2006. V. 13. P. 700-722.
239. Ramsaransing G.S., De Keyser J. Bening course in multiple sclerosis: a review // *Acta Neurol Scand*. 2006. V. 113. P. 359-369.
240. Riise T., Wolfson C. The epidemiologic study of exogenous factors in the ethiology of multiple sclerosis // *Neurology*. 1997. V. 49(2:Suppl 2). P. 1-90.

241. Rio J., Porcel J., Tellez N. et al. Factors related with treatment adherence to interferon beta and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis // *Mult scler.* 2005. V. 11 (3). P. 306-309.
242. Rio J., Tintore M., Nos C., Tellez N., Galan I., Montabalan X. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple centre // *J. Neurol.* 2005. V. 252. P. 795-800.
243. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: update // *Neurol Sci.* 2001. V. 22. P. 117-129.
244. Rotstein Z., Hazan R., Barak Y., Achiron A. Perspectives in multiple sclerosis health-care: special focus on the cost of multiple sclerosis // *Autoimmun Rev.* 2006. V. 5. P. 511-516.
245. Rovaris M., Gass A., Bammer R., Hickman S.J., Ciccarelli O., Miller D.H. et al. Diffusion MRI in multiple sclerosis // *Neurology.* 2005. V. 65. P. 1526-1532.
246. Rudic R.A., Cutter G.R., Baier M. et al. Estimating long-term effects of disease-modifying drug therapy in multiple sclerosis patients // *Mult Scler.* 2005. V. 11(6). P. 626-634.
247. Rudick R.A., Lee J.C., Simon J., Fisher E. Significance of T2 lesions in multiple sclerosis: a 13-year longitudinal study // *Ann Neurol.* 2006. V. 60. P. 236-242.
248. Sena A., Pedrosa R., Graca Moralis M. Therapeutic potential of lovastatin in multiple sclerosis // *J Neurol.* 2003. V. 250. P. 754-755.
249. Serafini B., Rosicarelli B., Franciotta D. et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain // *J Exp Med.* 2007. V. 204. P. 2899-2912.
250. Siegert R.J., Abernethy D.A. Depression in multiple sclerosis: a review // *J Neurol Neurosurg Psychiat.* 2005. V. 76. P. 469-475.
251. Siepman T.A.M., Janssens A.C.J. W., de Koning I., Pilman C.H., Borin-ga J.B., Hintzen R.Q. The role of disability and depression in cognitive func-

- tioning within 2 years after multiple sclerosis diagnosis // *J Neurol*. 2008. V. 255(6). P. 910-915.
252. Simon J.H., Li D., Traboulsee A. et al. Standardized MR Imaging Protocol for Multiple Sclerosis: Consortium of MS Centres Consensus Guidelines // *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006. V. 27. P. 455-461.
253. Sipe J.C. Cladribine for multiple sclerosis: review and current status // *Expert Rev Neurother*. 2005. V. 5(6). P. 721-727.
254. Smestad C., Sandvik L., Holmoy T., Harbo H.F., Celius E.G. Marked differences in prevalence of multiple sclerosis between ethnic groups in Oslo, Norway // *J Neurol*. 2008. V. 255 (1). P. 49-55.
255. Sokic D.V., Stojisavljevic N., Drulovic I., Mesaros S., Ercegovas M., Perie V., Dragutinovic G., Levie Z. Seizures in multiple sclerosis // *Epilepsia*. 2001. V. 42. P. 72-79.
256. Solaro C., Lunardi G., Mancardi G. Pain and MS // *Int. MS J*. 2003. V. 10. P. 14-19.
257. Sotgiu S., Arm G., Mameli G. et al. Multiple sclerosis associated retrovirus in early multiple sclerosis: six-year follow of a Sardinian cohort // *Multiple Scler*. 2006. V. 12. P. 698-703.
258. Stadelmann C., Bruck W. Interplay between mechanism of damage and repair in multiple sclerosis // *J Neurol*. 2008. V. 255 (Suppl. 1). P. 12-18.
259. Stevenson V.L., Playford E.D. Rehabilitation and MS // *MS Journal*. 2007. V. 3, № 4. P. 85-92.
260. Svejgaard A. The immunogenetics of multiple sclerosis // *Immunogenetics*. 2008. V. 60. P. 275-286.
261. Thompson A.J. Symptomatic management and rehabilitation in multiple sclerosis // *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2001. V. 74. P. 22-27.
262. Tintore M. Rationale for early intervention with immunomodulatory treatments // *J Neurol*. 2008. V. 255 (Suppl. 1). P. 37-43.
263. Tintore M., Rovira A., Rio J. et al. Is optic neuritis more benign than other first attack in multiple sclerosis // *Ann Neurol*. 2005. V. 57. P. 210-215.

264. Tomassini V., Onesti E., Maneiro C et al. Sex hormones modulate brain damage in multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005. Vol. 76. P. 272–275.
265. Tumani H. Corticosteroids and plasma exchange in multiple sclerosis // *J. Neurol*. 2008. V. 255 (Suppl. 6). P. 36-42.
266. Uitdehaag B.M., Kappos L., Bauer L. et al. Discrepancies in the interpretation of clinical symptoms and signs in the diagnosis of multiple sclerosis. A proposal for standardization // *Mult Scler*. 2005. V. 11. P. 227-231.
267. Vanderlocht J., Helling J.J., Stinissen P. Current trends in multiple sclerosis research: an update on pathogenic concepts // *Acta Neurol Belg*. 2006. V. 106. P. 180-190.
268. Vollmer T., Key L., Durkalski V. et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Lancet* 2004.V. 363 (9421). P.1607-1608.
269. Wasay M., Khatri I.A., Khealani B., Sheerani M. MS in Asian countries // *Int MS J*. 2006. V. 13. P. 58-65.
270. Wattjes M.P., Harzheim M., Lutterbey G.G., Fojati F., Simon B., Schmidt S., Schild H.H., Barkhof F. Does high field MRI allow an earlier diagnosis of multiple sclerosis? // *J Neurol*. 2008. V. 255, № 8. P 1159-1163.
271. Weiner H.L. A shift from adaptive to innate immunity: a potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis // *J Neurol*. 2008. V. 255 (Suppl. 1). P. 3-11.
272. Winderchuk D.M., Lennon V.A., Pittock S.L., Lucchinetti C.F., Weinstenker B.G. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica // *Neurology*. 2006. V. 66. P. 1485-1489.
273. Wolinsky J.S. Glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis // *Exp Opin Pharmacother*. 2004. V. 5. P. 875-891.
274. Wolinsky J.S., PROMISE Study Group. The diagnostic of primary progressive multiple sclerosis // *J Neurol Sci*. 2003. V. 206. P. 145-152.

275. Ytterberg C., Johansson S., Andersson M., Widen Holmqvist L., von Koch L. Variations in functioning and disability in multiple sclerosis. A two-year prospective study // *J Neurol*. 2008. V (7). P. 967-973.
276. Zephir H., De Seze J., Stojkovic T., Delisse B., Ferriby D., Cabaret M. et al. Multiple sclerosis and depression: influence of interferon beta therapy // *Mult Scler*. 2003. V. 9. P. 284-288.
277. Ziemssen T., Schrepf W. Glatiramer acetate: mechanism of action in multiple sclerosis // *International Review of Neurobiology*. 2007. V. 79. P. 537-570.

Список работ автора, опубликованных по теме диссертации

278. 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
279. Маслова Н.Н., Андреева Е.А. Нейроофтальмологическая составляющая клиники и диагностики демиелинизирующих заболеваний // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2012. - №4. – С.86-88
280. Маслова Н.Н., Андреева Е.А. Возможности нейроофтальмологического обследования в ранней диагностике рассеянного склероза // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2013. - №2. – С.44-52
281. 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

282. Маслова Н.Н., Андреева Е.А., Ерохина Е.В. Болезнь Лебера. Клиническое наблюдение // Бюллетень Сибирской медицины. – 2013.- №5. – С. 126-132
283. Маслова Н.Н., Андреева Е.А. Рассеянный склероз и нейроборрелиоз. Вопросы дифференциальной диагностики // Медицинский вестник МВД. – 2013. - № 5
284. Маслова Н.Н., Андреева Е.А. Возможности нейроофтальмологического обследования в ранней диагностике рассеянного склероза // Медицинский альманах. – 2013. - №5. – С.201-203
285. 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».