

**НЕГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МЕДИЦИНСКИЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ»**

На правах рукописи

ВОЛКОВА МАРИЯ ГЕННАДЬЕВНА

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА
И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ
В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ**

14.01.11 – НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
Тринитатский Ю.В.**

Москва-2014

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. Обзор литературы	10
1.1. Современные представления о рассеянном склерозе	10
1.2. Описательная и аналитическая эпидемиология РС	18
1.3. Исследование качества жизни у больных РС	26
Глава 2. Организация работы, объем и методы исследования.	31
2.1. Характеристика территории проведения эпидемиологических исследований	31
2.2. Методы статистического исследования	45
Глава 3. Эпидемиология рассеянного склероза в Краснодарском крае (Собственное исследование)	47
3.1. Описательная эпидемиология РС в Краснодарском крае	47
3.2. Аналитическая эпидемиология РС в Краснодарском крае	52
Глава 4. Клиническая характеристика больных рассеянным склерозом (собственные исследования)	65
Глава 5. Качество жизни больных РС при проведении терапии, изменяющей течение заболевания (собственные исследования)	80
Заключение	108
ВЫВОДЫ	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	118
ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	119

Список сокращений

EDSS – expanded disability status scale – расширенная шкала инвалидизации

FS – functional system scale – шкала функциональных систем

ГКГС – главный комплекс гистосовместимости

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ЗВП – зрительные вызванные потенциалы

ЗН – зрительный нерв

КДРС – клинически достоверный рассеянный склероз

КЖ – качество жизни

КИС – клинически изолированный синдром

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПИТРС – препараты изменяющие течение рассеянного склероза

РИС – радиологически изолированный синдром

РС – рассеянный склероз

ЦНС – центральная нервная система

ЧАЗН – частичная атрофия зрительного нерва

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы: Ведущее место по распространенности, инвалидизации в молодом возрасте среди болезней нервной системы занимает рассеянный склероз (РС), многие стороны этиологии, патогенеза, клинической вариабельности которого не находят адекватного объяснения в современной теоретической медицине и практической неврологии (33, 47, 96, 104). По мнению ряда авторов (20, 22, 33, 46, 47, 91, 96, 104, 175) современное состояние учения о РС позволяет вывести его за рамки нозологической формы и рассматривать как модель взаимодействия иммунной, нервной и эндокринной систем в условиях прогрессивного течения патологического процесса, что придает проблеме фундаментальное значение.

РС – это хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), проявляющееся рассеянной неврологической симптоматикой с вовлечением нескольких функциональных систем, развивающееся преимущественно у лиц 18-45 лет и имеющее на ранних стадиях ремитирующее течение. В настоящее время наиболее обоснованной является точка зрения, что РС – мультифакторное заболевание и его развитие обусловлено взаимодействием факторов внешней среды (вируса и/или другого патогена, географии) и наследственной предрасположенности, реализуемой полигенной системой, включающей особенности иммунного ответа и определенного типа метаболизма (18, 38, 32, 34, 46, 90, 96).

РС ложится тяжелым физическим, психологическим и финансовым бременем на пациентов, страдающих этим заболеванием, их родных, близких, ухаживающих за этими больными, а также на тех, кто имеет отношение к лечению этой болезни.

Распространенность РС растет во многих странах мира, что связано не только с увеличением продолжительности жизни больных, улучшением качества диагностики, принятием унифицированных критериев постановки диагноза, но и истинным увеличением заболеваемости (8, 11, 16, 25, 90, 96).

Медико-социальная значимость РС определяется тем, что заболевание является одной из главных причин инвалидизации больных молодого,

трудоспособного возраста, существенно влияя на качество жизни пациентов, а также высоким уровнем связанных с ним медицинских и немедицинских расходов (55, 92, 94, 95, 178).

В настоящее время для лечения РС применяются иммуномодулирующие средства, позволяющие подавить процессы иммунного воспаления и восстановить нарушенный баланс иммунной системы. Традиционно критериями эффективности лечения РС являются клинические и МРТ данные, лабораторные показатели. Вместе с тем, зачастую, они не отражают самочувствия больного и его функционирование в повседневной жизни.

В последнее время все больше внимания, как в мире, так и в нашей стране, привлекает проблема качества жизни (КЖ) как интегральной характеристики физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанной на его естественном восприятии (79). По мнению Ю.Л.Шевченко, 2007 (102) КЖ является главной целью лечения пациентов при заболеваниях не ограничивающих продолжительность жизни. Изучение КЖ предоставляет врачу уникальную возможность посмотреть глазами пациента на его заболевание и перемены, происходящие в процессе медицинских и психосоциальных воздействий (178).

В связи с этим, установление региональных особенностей распространенности, клинического течения РС, анализ факторов риска, изучение КЖ пациентов, получающих препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС) является актуальным и необходимым для оказания качественной специализированной помощи больным РС.

Цель исследования: Установить распространенность РС в Краснодарском крае, изучить клиническую характеристику заболевания и оценить КЖ пациентов, получающих ПИТРС.

Для достижения цели сформулированы следующие **задачи:**

1. Определить распространенность РС в Краснодарском крае на 01.01.2013 года, изучить заболеваемость и смертность с 2008 по 2012 год.

2. Оценить влияние внешних и внутренних факторов риска на развитие и течение заболевания.
3. Изучить клиническую характеристику РС в Краснодарском крае.
4. Изучить качество жизни пациентов, получающих терапию, изменяющую течение РС.

Научная новизна

Впервые в Краснодарском крае проведено клинико-эпидемиологическое исследование больных РС с выполнением всех правил подбора больных и группы контроля, согласно методике «случай-контроль» на основании анкеты, разработанной международной рабочей группой по изучению эпидемиологии РС при Норвежской академии наук и письменности, дополненной на кафедре нервных болезней и нейрохирургии РГМУ (32, 33), позволяющей подробно исследовать влияние внешних и внутренних факторов на риск развития РС. Выявлены факторы риска, предрасполагающие к развитию РС в изучаемой территории.

Изучена распространенность РС в Краснодарском крае. Установлено, что край относится к зоне среднего риска развития РС. Заболеваемость РС за 2008-2012 годы выросла практически во всех регионах края. Впервые выделены территории с высокими и низкими показателями распространенности РС и проведены корреляции с климато-географическими условиями и развитием промышленности в соответствующих регионах.

Впервые установлены клинические особенности дебюта и течения РС в Краснодарском крае. Так в дебюте заболевания наиболее часто встречаются нарушения чувствительности и оптический неврит, а в развернутой стадии заболевания – двигательные и эмоционально-личностные расстройства.

Впервые изучено КЖ больных РС в Краснодарском крае. Установлено, что назначение ПИТРС благотворно сказывается как на физическом, так и психологическом состоянии больных. Через год после начала лечения 25,3% пациентов считало, что их состояние лучше, чем год назад, а у 45,6% больных отмечена стабилизация состояния.

Практическая значимость

Проведенные исследования позволили дать оценку распространенности и заболеваемости РС в Краснодарском крае, что используется Управлением здравоохранения края для расчета необходимой медико-социальной помощи больным, проживающим в различных районах края.

Установлено, что больные РС чаще, чем в популяции, переносят в возрасте до 15 лет вирусные инфекции (краснуха, ветряная оспа), страдают хронической рецидивирующей бактериальной инфекцией (хронический тонзиллит, отит, кариес). Манифестация РС чаще, чем у здоровых лиц, сочеталась с наличием хронических психотравмирующих стрессовых ситуаций в детском возрасте, контактами с животными и их укусами, особенностями питания.

Обнаруженные путем проведения скринингового анализа анкет «случай-контроль» внешние факторы, влияющие на рост заболеваемости РС, дают возможность их профилактики в семьях с высоким риском развития этого заболевания.

Выявленные особенности дебюта демиелинизирующего заболевания – клинически изолированного синдрома (КИС) – позволяют выделить наиболее опасные его формы с быстрой трансформацией в клинически достоверный РС (КДРС). Динамическое наблюдение за пациентами с КИС позволяет поставить диагноз РС на самых начальных этапах его развития и своевременно назначить ПИТРС, когда лечение наиболее эффективно.

Исследование КЖ является чрезвычайно важным в практике врача-невролога, т.к. позволяет «увидеть» болезнь глазами пациента, страдающего РС, и более достоверно оценить результаты лечения ПИТРС.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Территория Краснодарского края относится к зоне среднего риска по распространенности РС. Распространенность заболевания за пять лет увеличилась на 34% и на 01.01.2013 года составила 21,1 случая на 100 тыс.

населения (от 4,9 случаев в районах с низкой распространенностью до 24,7 случаев в районах, неблагоприятных по развитию РС). Заболеваемость с 2008 по 2012 годы выросла с 1,7 случая до 2,2 случаев на 100 тыс. населения. Смертность в течение этого периода оставалась стабильным показателем - 0,28 .

2. У больных РС в Краснодарском крае выявлены следующие факторы риска развития заболевания: перенесенные в детском возрасте вирусные инфекции (краснуха, ветряная оспа), наличие хронической рецидивирующей бактериальной инфекции (хронический тонзиллит, отит, кариес), особый тип питания (употребление копченых продуктов, молока), контакты с животными и их укусы, хронические психотравмирующие стрессовые ситуации в детском возрасте.
3. Диагностика РС должна осуществляться на стадии КИС (первого эпизода демиелинизирующего заболевания) с выявлением наиболее агрессивных его форм. Это позволяет поставить диагноз КДРС на самых ранних стадиях с минимальным неврологическим дефицитом и своевременно назначить терапию ПИТРС, когда они наиболее эффективны.
4. Изучение КЖ больных РС является неотъемлемой частью мониторинга состояния этих пациентов, позволяющее взглянуть на болезнь глазами пациента, правильно расставить акценты на нерешенных проблемах их жизни, скорректировать лечение, определить приверженность к ПИТРС.
5. Назначение ПИТРС благотворно сказывается как на физическом, так и психологическом состоянии больных. Изучение КЖ позволило установить, что через год после начала лечения 25,3% пациентов считают, что их состояние здоровья лучше, чем год назад, а у 45,6% больных отмечается стабилизация состояния, что чрезвычайно важно, учитывая прогрессирующий характер течения РС.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, описания материалов и методов исследования, собственных наблюдений и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 184 источников (отечественных и иностранных авторов). Работа иллюстрирована 41 таблицей и 11 диаграммами.

Апробация работы

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГОУ ДПО института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства и апробирована на совместном заседании кафедры нервных болезней и нейростоматологии ФГОУ ДПО ИПК ФМБА РФ и врачей-неврологов клинических больниц №6 и №12 г.Москвы ... 2014, протокол №....

Материалы диссертации доложены на XVII Российской научно-практической конференции с международным участием «Болевые синдромы в медицинской практике», г.Ростов-на-Дону, 2011; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «от фундаментальных исследований – к инновационным медицинским технологиям», С.-Петербург, 2010; X Всероссийском съезде неврологов с международным участием в г.Нижний Новгород, 2012.

Внедрение результатов исследования

Материалы исследования внедрены в работу амбулаторной и стационарной неврологической службы, а также используется в материалах преподавания на кафедре нервных болезней и нейростоматологии ФГОУ ДПО ИПК ФМБА РФ.

Публикации

По материалам диссертации имеется 11 публикаций, в т.ч. 3 в рекомендованных ВАК изданиях.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Современные представления о рассеянном склерозе

Рассеянный склероз (РС) относится к числу наиболее распространенных хронических демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы с выраженной клинической гетерогенностью, неясностью этиологии, многих вопросов патогенеза и эффективных методов лечения. РС поражает лиц преимущественно молодого трудоспособного возраста, приводя их к ранней инвалидизации и выключению из производительного труда, что наносит ущерб как людям, страдающим данным заболеванием, так и их окружению (96, 100, 104, 160).

Пристальное внимание неврологов к РС связано, прежде всего, с увеличением количества больных в популяции, улучшением диагностики демиелинизирующих заболеваний, изменением прогноза, т.к. РС из тяжелого неизлечимого заболевания превратился в относительнокурабельное заболевание в результате использования препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС).

До сих пор причины возникновения РС окончательно не установлены, хотя проведено множество научных исследований, посвященных этой проблеме. В связи с тем, что РС встречается в различных странах мира неравномерно, эпидемиологические исследования были акцентированы на изучении возможного влияния на риск развития заболевания как внешних воздействий (определенные климатические условия, влияние вирусных заболеваний, экологических показателей, дефицит микроэлементов и витаминов), так и внутренних факторов (развитие генетической предрасположенности к развитию болезни) (124, 148, 168, 169, 170, 177, 182).

Уже первый случай описания РС в книге S.P.Ollivier «*Maladies de la moelle epiniere*» («Болезни спинного мозга»), вышедшей в Париже в 1824 году, подчеркивал необычный характер заболевания: у двадцатилетнего больного развилась преходящая слабость в ноге, затем наступило улучшение, позволившее ему самостоятельно ходить с тростью (156). В дальнейшем загадки РС проявились на

всех этапах изучения его этиологии, патогенеза, диагностики, клиники и лечения (72, 81, 88, 113, 138, 158, 175).

В 1838 году R.Carswell (115) в знаменитом патологоанатомическом атласе описал «особое болезненное состояние спинного мозга и варолиева моста», которое, несомненно, является изменениями при РС. Вскоре J.M.Sharcot (118, 119) изложил патологоанатомическую картину РС столь точно и определенно, что ксилогравюры из его классической работы «Histologie de la sclerosis en plaques» стали учебником для многих поколений неврологов. Он описал избирательную демиелинизацию нервного волокна при относительной сохранности осевого цилиндра, диссеминацию типичных бляшек РС в разных отделах нервной системы, различие их по возрасту и размерам. Таким образом, к семидесятым годам девятнадцатого столетия уже существовала довольно подробно изученная патоморфология РС.

К середине XIX века относятся первые клинические описания заболевания. J.M.Charcot принадлежит первенство в описании клинических и патоморфологических признаков РС, в 1856 году он выделил РС в самостоятельную нозологическую единицу и уже в 1868 году обратил внимание на своеобразное географическое распространение этого заболевания (118, 119). J.M.Charcot также отметил, что РС чаще встречается в областях с холодным и сырым климатом. Им описана триада характерных симптомов заболевания (нистагм, скандированная речь, интенционное дрожание), особенности клинического течения: стертые формы («formes frustes»), хроническое ремиттирующее течение, стадию хронического прогрессирования болезни. Работы A.Shtrumpell, H.Oppengheim (157) дополнили описание клинической картины РС такими важными признаками как частое отсутствие брюшных рефлексов, нарушение чувствительности, своеобразная группировка симптомов. O.Marburg (149) выделил острую форму РС.

В настоящее время общепризнано мнение, что РС является мультифакторным заболеванием и на развитие патологического процесса влияет взаимодействие факторов внешней среды и наследственной предрасположенности, реализуемой полигенной системой, включающей особенности иммунного ответа и определенного типа метаболизма. Об этом также свидетельствует резистентность к заболеванию

некоторых этнических групп в зонах высокой распространенности болезни, семейные случаи заболевания (4, 36, 75, 76).

Значение экзогенных факторов риска РС определяется временем и силой воздействия. Наибольшее внимание исследователей привлекали возможные инфекционные причины РС. Практически все известные микроорганизмы в разное время предполагались в качестве этиологического фактора РС. В настоящее время не вызывает сомнения, что инфекционные заболевания могут провоцировать развитие обострений РС, выступая в роли триггерных факторов.

В 1947 году М.С.Маргулис с сотрудниками (71) выявили 5 штаммов вируса острого энцефаломиелита человека (ОЭМЧ), которые авторы и посчитали причиной РС. Кроме вируса ОЭМЧ рассматривалась этиологическая роль других вирусов: герпеса, паротита, полиомиелита, бешенства, аденовирусов, парамиксовирусов, кори (52, 53, 121, 122, 128, 129, 130, 144). Такие предположения были мотивированы тем, что при исследовании сыворотки крови и ликвора больных РС обнаруживали повышенные титры антител к указанным выше вирусам (38, 96, 112).

Недавно была показана возможность развития РС при двойной и даже тройной вирусной инфекции, например, одномоментным присутствием экзогенного и эндогенного ретровирусов, один из которых запускает патогенное действие другого (96). Возможно, особую роль играют ранее неизвестные вирусы, в частности – особый вид ретровирусов (96, 167).

Рядом ученых выдвигалась гипотеза о связи более позднего инфицирования возбудителями обычных детских инфекций и развитием РС (38, 46, 96). Эта точка зрения не нашла своего подтверждения после проведения исследований в странах, где был проведен массовый охват профилактическими прививками против различных видов инфекций (51, 129, 130). В то же время рассматривалась гипотеза о более частом возникновении РС у лиц, подвергавшихся вакцинации с профилактической целью. Это мнение основывалось на предположении об активации иммунной системы ослабленными микроорганизмами с последующим проявлением патологического воздействия на собственный организм. Данная теория

не получила подтверждения при проведении аналитических эпидемиологических исследований (106, 136).

Обсуждалась гипотеза о возможной связи РС с вирусом собачьего бешенства. Она была основана на выявлении повышенных титров антител к данному вирусу в сыворотке крови и ликворе больных РС, а также с тем, что некоторые эпидемиологические исследования выявляли наличие прямой корреляционной связи между заболеваемостью РС и постоянными контактами с собаками, особенно щенками (61, 112).

В качестве возможного возбудителя РС изучалась роль вируса Эпштейна-Барра, так как рядом исследователей была установлена связь РС и частотой инфекционного мононуклеоза, вызываемого этим вирусом (167). Кроме того, исследование сыворотки крови и ликвора больных РС выявляло повышение титра антител к этому вирусу, а при исследовании структуры вирусного белка была установлена гомологичность между двумя пентапептидами вируса и основным белком миелина.

В настоящее время установлено, что вирусные инфекции могут оказывать непосредственно цитопатическое действие и также модулировать иммунные реакции, способствовать срыву толерантности к антигенам клеток мозга, что и приводит к развитию хронического воспалительного и аутоиммунного заболевания (96).

В качестве возможного этиологического фактора РС также рассматривалась роль бактериальных инфекций. Зарубежным и отечественным ученым удалось установить, что для больных РС характерно более частое развитие в детском возрасте тонзиллита. Влияние стрептококковой и стафилококковой инфекции в настоящее время не рассматривается в качестве непосредственного этиологического фактора, вызывающего РС, однако способность данного типа возбудителей оказывать выраженное влияние на иммунный ответ позволяет считать бактериальную инфекцию его своеобразным модулятором (96).

Многоцентровые исследования, основанные на изучении 24 эпидемиологических выборок в различных странах мира (96, 147, 164, 168, 169), показали, что ни одна из известных детских инфекций не является причиной РС,

хотя эпидемиологи мира долгое время ожидали выявления вирусного или какого-нибудь другого инфекционного патогена, чтобы объяснить неравномерное географическое распределение РС.

В рамках экзогенной теории происхождения РС на основе эпидемиологических данных ряд авторов указывает на роль диетических факторов в этиологии и патогенезе РС (148, 169, 178). В середине 20 века существовала алиментарная теория развития РС, к элементам которой исследователи продолжают обращаться и в настоящее время. Предполагается, что ряд компонентов питания (липиды, белки) способны к усилению активности некоторых ферментов, принимающих участие в иммунопатологических реакциях, при это не отвергается и их непосредственная роль в иммуностимулирующем процессе. Однако, с учетом того, что диета характеризуется особым географическим и этническим распределением, она может явиться тем социально-культурным фактором, который помимо генетического обуславливает своеобразие распространенности РС в мире и может меняться при смене места проживания.

Особое значение в качестве триггера обострения РС имеет хронический психоэмоциональный стресс, который при наличии определенных личностных особенностей и характерном типе реагирования, вероятно, генетически обусловленного, может явиться существенным фактором предрасположенности, резко повышающим риск развития этого заболевания. Рядом исследователей получены данные о связи стресса с развитием местных аутоиммунных реакций в головном мозге, что может находить свое отражение и в патогенезе РС. Кроме того, проведен ряд работ, результат которых позволяют расценивать состояние хронического стресса как фактор риска в развитии РС (152, 181).

Исследования, посвященные определению связи между травмами головы и развитием РС получили широкое распространение в работах зарубежных ученых. В их основу была положена гипотеза о наблюдающемся при травмах головы повреждении гематоэнцефалического барьера, что вызывает повышение его проницаемости и может способствовать облегчению развития иммунопатологического процесса (104). В некоторых эпидемиологических

исследованиях есть указание на существование прямой связи между наличием перенесенных травм головы и риском развития РС (75).

Большой вклад в оценку влияния экзогенных интоксикаций вносят эпидемиологические работы, свидетельствующие о связи этиологии и патогенеза РС с геобиохимическими факторами внешней среды (135). Подобные исследования впервые проведены в нашей стране В.В.Ковальской (61), которая установила, что в дерново-подзолистых почвах и торфяниках Нечерноземья содержится недостаточное количество кобальта, меди, йода, что может являться причиной развития демиелинизирующего процесса. Патогенетическое значение дефицита микроэлементов в почве, в частности меди и марганца, влияющих на иммунобиологическую устойчивость организма к вредному влиянию внешней среды, отмечали А.Г.Башкиров, Н.А.Борисова и другие авторы (15, 25, 26, 27, 29, 48, 92, 97, 103, 135).

В работе А.В.Мельниковой (73, 74) установлено увеличение распространенности РС в территориях с низким содержанием подвижных форм микроэлементов (медь, цинк, кобальт, марганец, молибден). В настоящее время не вызывает сомнения важная роль микроэлементов в многообразных функциях организма и каждой клетки в отдельности. Дисбаланс микро- и макроэлементов в организме человека может быть сопоставим с генетической программой развития. Отклонения в содержании микро- и макроэлементов, нарушение металлолигандного гомеостаза, вызванного экологическими, климатогеографическими и пищевыми факторами, способствуют нарушению нормальной жизнедеятельности нервной системы, формируют неблагоприятный фон для развития различных заболеваний центральной и периферической нервной системы (66). Экспериментальные исследования В.С.Райцеса, клинические работы М. Anthony, R.A.Goyer (87, 109, 127) показали, что без нормализации баланса микро- и макроэлементов многие лечебные воздействия либо недостаточны, либо вообще безуспешны.

Помимо теории внешних воздействий, играющих роль в развитии РС, внимание ученых было обращено и на влияние генетических факторов, принимающих непосредственное участие в формировании предрасположенности к развитию

данного заболевания. В связи с этим многие научные работы по изучению РС в этих двух аспектах велись в разных странах мира параллельно. Первые результаты были получены на основе старейшего метода генетических исследований – семейного генеалогического анализа. В ряде работ установлено, что частота РС в семьях больных этим заболеванием выше, чем в популяции в целом (30, 38, 96, 104). Частота семейного типа РС составляет, по мнению исследователей, в среднем 5%, но может варьировать как в сторону повышения, так и уменьшения показателя. Все эти исследования подтвердили гипотезу о полигенном наследовании РС, то есть в разных популяциях были выявлены множественные слабые ассоциации РС с разными областями генома. Полученные данные указывают на небольшой вклад в каждой из сцепленных с РС областей генома: «главный» ген РС найти не удалось. Единственный универсальный локус, слабо связанный с повышенным риском развития РС, был картирован на шестой хромосоме в области HLA класса II комплекса гистосовместимости, то есть подтвердилась хорошо известная ранее слабая, но наиболее устойчивая ассоциация с определенным гаплотипом HLA, как правило DR2 (96). Результаты проведенных в этом направлении работ позволяют сделать вывод о том, что не существует какого-то одного гена, обуславливающего развитие РС, более вероятен мультигенный характер наследования в формировании предрасположенности к заболеванию (38, 55, 96).

Предположения о том, что развитие РС связано с нарушением иммунитета, впервые возникли на основе патоморфологических исследований очагов демиелинизации. Сочетание воспалительных изменений с образованием периваскулярных муфт, богатых лимфоцитами, наличие паренхиматозного поражения при отсутствии какого-либо известного токсического или инфекционного фактора позволили предположить активное участие иммунной системы в патогенезе заболевания (35, 38, 55, 96, 104, 117).

В реализации сложных иммунопатологических механизмов повреждения миелиновых оболочек основное внимание уделяют главному комплексу гистосовместимости (ГКГС).

Большинство клеток, способных мигрировать из капилляров в мозг, составляют неактивированные Т-клетки иммунной памяти. Для активации Т-клеток, попавших в мозг, обязателен контакт с антигеном, к которому они специфичны. Согласно современным представлениям, этот процесс осуществляется посредством образования тримолекулярного комплекса, состоящего из молекулы ГКГС класса II антигенпредставляющих клеток (макрофага, астроцита, микроглии), расщепленного пептида антигена и Т-клеточного рецептора на CD4+ лимфоците. Кроме того, в местном окружении необходимо присутствие так называемых костимулирующих молекул. Лишь в этих условиях мигрировавшие аутореактивные Т-клетки подвергаются пролиферации, и с помощью цитокинов запускается каскад воспалительных реакций (96, 104).

Активизированные Т-клетки, макрофаги и микроглия продуцируют провоспалительные цитокины: интерферон- γ (ИФН- γ), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), лимфотоксин (ЛТ), что приводит к развитию воспалительной реакции. Нарастание уровня воспалительных медиаторов (цитокинов, активных форм кислорода, экзайноидов) приводит к быстрому нарушению микросреды, дальнейшему повреждению ГЭБ и вторичному проникновению воспалительных клеток в центральную нервную систему (ЦНС). При этом микроглия отводится ведущая роль в формировании иммунного ответа в ЦНС. Микроглиальные стимулирующие факторы и цитокины, а также собственный астроцитарный глиа-созревающий фактор активируют астроциты. Астроцит приобретает свойства иммуноэффекторной клетки, экспрессирующей антигены I и II классов ГКГС и продуцирующей противовоспалительные цитокины. На поздних стадиях именно астроциту отводится ключевая роль в презентации аутоантигенов на CD4+ лимфоцитах. Процесс демиелинизации и гибели олигодендроцитов прогрессирует в результате дальнейшей активации клеточного и гуморального иммунитета, накопления свободнорадикальных соединений и медиаторов воспаления (47).

В патогенезе РС важную роль играют не только процессы демиелинизации, но и восстановительные процессы – ремиелинизации. Спонтанная ремиелинизация – постоянный морфологический признак в очагах на ранних стадиях заболевания.

Интенсивность ремиелинизации при РС прогрессивно снижается при хронизации патологического процесса и может полностью исчезать на поздних стадиях заболевания.

Для всех стадий РС характерно сочетание демиелинизации и дегенеративного процесса – повреждение нервных клеток происходит как непосредственно в области очагов поражения, так и диффузно в ткани мозга. До недавнего времени аксональное повреждение описывали лишь на поздних стадиях заболевания. Современные исследования показали, что аксональное повреждение начинается в первые годы после клинического начала РС. Процесс повреждения аксонов происходит как в острых и хронических очагах, так и в неизменном белом и сером веществе. Эти данные позволили говорить об очаговом и диффузном поражении нервной ткани. При прогрессировании заболевания нейродегенеративные процессы нарастают параллельно развитию неврологического дефицита (30, 38, 96, 104).

Таким образом, изучение иммунологических особенностей у больных РС вносит большой вклад в понимание этиологии этого заболевания, которое в настоящее время продолжает рассматриваться как результат мультифакторного взаимодействия внешних и генетических факторов (96, 104).

1.2.Описательная и аналитическая эпидемиология РС.

Своеобразное географическое распространение РС первым отметил J.M.Charcot. Он пришел к выводу, что РС был распространен во Франции и был плохо известен в Англии и Германии (118, 119). Последующие исследования показали, что обе эти страны превосходят Францию по распространенности заболевания, и вероятно, что так же было и при жизни J.M.Charcot. Нам весьма импонирует мнение J.P.Fox, 1970 (124), который считает, что основной предпосылкой в эпидемиологических исследованиях должно служить предположение, что распространение не является случайным, а отражает лежащие в ее основе причины.

Ряд эпидемиологов утверждают, что любое толкование этиологии РС должно объяснять характерное для него географическое распространение и что

эпидемиологические исследования, возможно, сыграют ключевую роль в разгадке происхождения РС (133, 139, 143, 159, 164).

Эпидемиология РС включает два раздела: описательную, изучающую распространенность, заболеваемость, смертность при РС, и аналитическую, анализирующие факторы риска развития заболевания, в этот раздел также входят генетическая эпидемиология и эколого-эпидемиологические исследования.

На протяжении последних 50 лет только в Европе были опубликованы результаты более 300 эпидемиологических исследований (120, 124, 134, 137, 140, 141, 142, 147, 168, 169). Основными показателями описательных эпидемиологических исследований, рассчитываемых на 100 тысяч населения, проживающего на данной территории в определенный период времени, являются:

- распространенность – число случаев заболевания в популяции на определенный фиксированный момент времени относительно общей численности популяции;
- заболеваемость – число новых случаев заболевания в течение определенного периода времени (обычно года), относительно общей популяции;
- смертность – число случаев смерти больных с этим диагнозом на 100 тысяч населения;
- инвалидность – число случаев стойкой утраты трудоспособности, возникшей в результате этого заболевания на 100 тысяч населения.

Наиболее информативной мерой оценки частоты болезни и риска ее развития в популяции является показатель заболеваемости. Однако в связи с длительным периодом между первыми клиническими проявлениями и постановкой диагноза РС, различным уровнем медицинского обеспечения (наличие МРТ, исследование вызванных потенциалов, иммунологические исследования), информированности населения, этот показатель является неточным.

Существует три большие проблемы, затрудняющие своевременную точную регистрацию всех случаев РС в популяции, а следовательно – и оценку частоты заболевания.

Первой серьезной причиной является то, что для диагностики РС не существует простого диагностического теста. В связи с этим полнота учета случаев болезни зависит от:

- используемых в настоящее время критериев диагноза;
- уровня оснащенности лабораторным и инструментальным оборудованием;
- квалификации специалистов, диагностирующих РС.

Второй проблемой в изучении частоты РС в популяции является наличие у большинства больных временного отрезка между клиническим началом и моментом постановки диагноза (интервал «дебют-диагноз»). Этот временной промежуток во многих наблюдениях составляет от 3 до 5 лет (38, 78, 104).

Еще в одну проблему изучения эпидемиологии РС выливается относительная редкость заболевания (32, 38). В год регистрируется относительно небольшое количество случаев заболевания даже в крупных популяциях. Следовательно, для достижения стабильности оценки заболеваемости необходим достаточно продолжительный промежуток времени.

Дополнительные сложности, вероятно, внесут в статистику и критерии W.I.McDonald пересмотра 2010 года (Polman, 2011) (163). Согласно данным критериям диагноз РС может быть поставлен при одном эпизоде заболевания, наличии рассеянной неврологической симптоматики и обнаружении на МРТ очагов различной давности. На наш взгляд подобная постановка диагноза обычными неврологами, а не специально подготовленными специалистами, может привести к увеличению ошибок в диагностике РС и существенному росту заболеваемости.

Таким образом, перечисленные объективные трудности в изучении частоты РС требуют проведения проспективных исследований заболеваемости в конкретной популяции в течение 5-10 лет. Еще в 1972 году (Гетеборг, Швеция) на Международном симпозиуме по РС было предложено считать достоверными лишь те эпидемиологические исследования, которые оценивают результаты не менее чем за 10 лет (32, 151).

Одним из основных моментов в получении надежных сведений о частоте РС в популяции является уверенность в максимальном учете всех случаев болезни в

избранный период времени. Оптимальным для этого является проведение повторного скрининга всей популяции подготовленными специалистами. Основой большинства исследований в странах с хорошо развитой системой здравоохранения является предположение, что большинство лиц с РС обратятся в лечебные учреждения. Наиболее надежными источниками сведений о больных РС и о динамике заболеваемости, распространенности служат регистры больных РС. Территориальные регистры существуют в ряде стран. В настоящее время такие регистры создаются во всех территориях РФ, что прежде всего связано с учетом лиц, получающих терапию, изменяющую течение РС.

При расчете основных эпидемиологических показателей частоты РС в знаменателе находится общая численность популяции (32). Следовательно, на эти показатели влияет половая и возрастная структура населения данной территории. Отсюда следует, что для более достоверной оценки риска РС, а особенно при сравнении показателей в разных популяциях, должна производиться стандартизация по полу и возрасту. С этой целью обычно используется стандартная популяция. Методом выбора является использование международных стандартных популяций, которые разработаны и часто используются для сравнения, в частности в онкологии (Waterhouse J. et al, 1976; Zivadinjv R. et al, 2003).

При исследовании показателя распространенности РС надо быть уверенным в максимальном учете всех случаев болезни в избранный период времени. Важно отметить, что на распространенность заболевания существенное влияние также могут оказать рождаемость и продолжительность жизни, миграция населения за исследуемый период, а также качественное состояние системы здравоохранения (32).

На протяжении XX века изучение частоты РС было проведено практически во всем мире, что дало возможность составить карты распространенности РС и систематизировать эти знания. Kurtske J.F. (140, 145) выделил 3 зоны степени риска развития заболевания в зависимости от его частоты в регионе: зона высокого риска с показателем распространенности более 30 больных на 100 тысяч населения, зона среднего риска (распространенность от 5 до 30 случаев болезни на 100 тысяч

населения) и низкого риска РС с показателями частоты ниже 5 случаев на 100 тысяч населения.

В настоящее время в связи с увеличением распространенности РС во всем мире было предложено изменить границы зон: для зон высокого риска – более 50 случаев на 100 тысяч населения, среднего риска – от 10 до 50 случаев и низкого – менее 10 случаев на 100 тысяч населения (22, 70).

К зоне высокого риска относятся Северная и Центральная Европа, Италия, север США, Канада, Юго-Восточная Австралия, Новая Зеландия. В настоящее время самая высокая распространенность РС зафиксирована в Шотландии – от 145 до 193 случаев на 100 тысяч населения. В Норвегии в разных областях распространенность РС колеблется от 73 до 163 на 100 тысяч населения. В Англии этот показатель варьирует от 74 до 112 на 100 тысяч населения. В целом распространенность РС в западной Европе составляет примерно 100 случаев на 100 тысяч населения. В странах Прибалтики распространенность РС колеблется от 40 до 80 случаев на 100 тысяч населения. Последние исследования на Украине показали увеличение распространенности РС в западных и центральных регионах, где показатель превышает 50 случаев на 100 тысяч населения.

Обращает внимание высокая частота случаев РС на северо-западе Польши, изучаемая на протяжении многих лет (1960-1986 гг.). В 1995 здесь выявлена распространенность равная 110 случаям на 100 тысяч населения, в то время как в прилегающих областях она не превышает 52,9 случаев на 100 тысяч населения.

В настоящее время в центральных и северных областях Италии распространенность РС колеблется от 53,0 до 80,5 случаев на 100 тысяч населения, заболеваемость на севере страны увеличилась до 4,2 случаев на 100 тысяч населения.

В это же время в Скандинавии выявлены высокие показатели частоты РС – 143-262 случаев на 100 тысяч населения с достоверно растущей заболеваемостью и большим количеством семейных случаев.

В США распространенность РС наиболее детально изучена в Олмстедде (Миннесота), где этот показатель на 1 декабря 2000 года составил 177 случаев на 100

тысяч населения, а заболеваемость – 7,5 случаев на 100 тысяч населения. Сделан вывод о том, что рост этих показателей в течение предыдущих 20 лет сменился тенденцией к их стабилизации (183).

Области среднего риска включают восточную и южную Европу, юг США, север Австралии, часть стран средиземноморского бассейна, большую часть территории России.

Что касается стран Латинской Америки, Африки, Азии, где сообщалось о появлении первых больных РС в 60-70-е годы прошлого столетия, здесь сохраняется низкий риск развития РС. Среди народов, проживающих на территории России и стран СНГ, наиболее низкие показатели распространенности зафиксированы у башкир (9 случаев на 100 тысяч населения), казахов (8 случаев на 100 тысяч населения), киргизов (1,2 случая на 100 тысяч населения), туркмен (0,7 случая на 100 тысяч населения) (1,3), что существенно ниже, чем у россиян (22, 32, 37, 58).

Во многих популяциях (16, 22, 32, 37, 41, 44, 56, 57, 59, 62, 73, 74) отмечено нарастание распространенности РС ввиду повышения заболеваемости, увеличения продолжительности жизни пациентов, улучшения качества диагностики и лечения.

В мире практически не осталось популяций, «свободных» от РС. Вместе с тем, на разных континентах отмечены особенности заболевания (5, 9, 10, 16, 41, 44, 49, 54, 56, 57, 59, 63, 67, 68, 77, 98, 99, 105). Так РС в Азии характеризуется тяжелым поражением зрительных нервов и шейно-грудного отдела спинного мозга, то есть развитием оптикомиелита с последующим присоединением чувствительных расстройств и мышечно-тонических пароксизмов (104).

С 90-х годов прошлого столетия стали накапливаться данные о новых тенденциях в распространенности РС: «стирание» традиционного градиента «Север-Юг» (кроме Северной Америки и Австралии), увеличение числа случаев РС в «нетипичных» возрастных группах с началом заболевания раньше 18 и старше 45 лет, повышение показателей распространенности РС в различных регионах (19, 104).

Еще одним значимым аспектом эпидемиологических исследований явилось изучение процессов миграции населения в популяции. Особое внимание было

обращено на миграцию в регионах с различным уровнем заболеваемости РС. Рядом исследователей получены данные, что переезд из зоны высокого риска в зону с низким риском РС снижает вероятность развития заболевания (96). Кроме того, при анализе результатов миграционных исследований было установлено, что не только сам факт миграции имеет значение для развития болезни, но и возраст переезда немаловажен в формировании риска развития заболевания. Установлено, что «критической» отметкой является возраст 15 лет. Лица, сменившие зону риска до 15 лет, приобрели риск территории переезда; лица, мигрировавшие в более старшем возрасте, сохраняли прежний риск развития РС (22, 96, 104, 132).

В 1997 году международная рабочая группа по изучению эпидемиологии РС предложила специальное руководство (168, 169), которое явилось основой для изучения эпидемиологии заболевания все последующие годы. В настоящее время в РФ под руководством кафедры неврологии и нейрохирургии РГМУ (37) совместно с Российским научно-методическим центром РС Минздрава РФ проводится работа по анализу современных тенденций в распространении РС в РФ. В некоторых регионах эта работа завершена (Москва, Ярославль, Орел, Волгоград, Новосибирск, Республика Коми, Ростовская область и другие).

На первом этапе были получены данные о больных РС в 24 регионах России на 1998-99 гг. Затем, эти данные были скоррегированы с международным показателем доли тяжелых больных (EDSS более 6 баллов), что позволило получить стандартизированные показатели, отличающиеся от представленных как в большую, так и в меньшую сторону. При этом стандартизированный показатель распространенности составил от 35 до 70 случаев на 100 тысяч населения, что соответствует риску развития РС у европейцев в восточной Европе. Эти данные также демонстрируют существенный рост распространенности РС в РФ по сравнению с предыдущими исследованиями (21, 22, 23, 62, 69, 70), что объясняется как улучшением диагностики и лечения, так и истинным увеличением заболеваемости (8, 11, 16, 25, 90, 96).

В последние годы получила развитие аналитическая эпидемиология РС. В этих исследованиях, как правило, за основу берется анкета, разработанная

Международной рабочей группой при Норвежской Академии Наук и Письменности (22, 32, 37, 38). Основные вопросы анкеты включают: демографические данные, информацию о месте проживания и профессиональной деятельности, медицинский анамнез, особенности питания и стиля жизни, контакт с животными. Подобные исследования проведены в городах Москва, Орел, Волгоград, Ярославль, в Татарстане и Башкортостане, республике Коми, Ростовской, Амурской и ряде других областей. Исследование в Москве выявило повышение частоты при РС частоты хронического тонзиллита и преобладание мяса в диете до 15 лет (22, 23, 24). Повторное исследование в Москве (23) включало 110 пар больной-контроль, кроме выводов предыдущего исследования была выявлена достоверная ассоциация РС с проживанием вблизи от предприятий химической промышленности и контактами с органическими растворителями и бензином. Позже подобные исследования провели в Амурской области, при этом обнаружена связь РС с герпесом, хроническим тонзиллитом, преобладанием в рационе питания молочной и мясной пищи. Дальнейшие работы в Орле, Казани, Ярославле подтвердили предыдущие исследования. Кроме того, в Казани установлена устойчивая ассоциация развития РС с поздним возрастом родителей, контактом с ядохимикатами, хроническими инфекциями верхних дыхательных путей, травмой головы и мясным питанием. Первое аналитическое эпидемиологическое исследование, проведенное по одинаковому протоколу в популяции разных этнических групп (Россия, Италия) выявило наличие как общих (особый тип диеты в возрасте до 15 лет), так и различных факторов (хронические инфекции в анамнезе).

Эпидемиологические исследования РС в Краснодарском крае проводятся с 2005 года. В крае было зарегистрировано 618 больных РС. Показатель распространенности составил 12,6 на 100 тысяч населения и значительно отличался у городского (19,3) и сельского (11,0) населения. Соотношение женщин и мужчин больных РС составило 1:1,9, что соответствовало современным литературным данным (Paty, 1997). Основное количество больных (572) составили коренные жители края, мигранты в молодом и юношеском возрасте – 46, выявлено 3 семейных случая, в которых родоначальником болезни была женщина (38, 46, 96, 104).

Таким образом, по показателю распространенности Краснодарский край относился к зоне среднего риска развития РС.

1.3. Исследование качества жизни у больных РС

Подход к исследованию качества жизни (КЖ) был разработан и получил широкое распространение в медицине и социологии развитых стран мира в течение последних 20 лет. Опираясь на оценку основных функций человека физической, психологической и социальной, этот метод позволяет решать ряд важных задач как на индивидуальном уровне в интересах конкретного больного, так и на системном – для определения эффективности новых стратегий в терапии различных заболеваний (79, 83, 86, 89, 116, 153, 161, 172).

Традиционно критериями эффективности лечения являются физикальные данные и лабораторные показатели. Несмотря на то, что стандартные медико-биологические параметры часто являются основными критериями эффективности лечения, они не отражают самочувствия больного и его функционирования в повседневной жизни. При определенных заболеваниях оценка пациентом своего состояния является важным показателем его здоровья (2, 3, 13, 24).

КЖ является многомерным понятием и отражает влияние заболевания и лечения на благополучие больного. КЖ больного характеризует, каким образом физическое, эмоциональное и социальное благополучие больного изменяется под влиянием заболевания или его лечения (24, 28, 39, 42, 65).

В настоящее время КЖ больного является важным критерием определения эффективности лечения и в клинических исследованиях. Общепринятая методология исследования КЖ открыла принципиально новый этап в жизни общества, предложив простой, информативный и надежный способ определения ключевых параметров, составляющих квинтэссенцию благополучия человека.

Создание концепции исследования КЖ явилось закономерным итогом мировоззренческой эволюции международного медицинского сообщества. К одной из причин, способствовавших возникновению и развитию этого направления,

следует отнести осознание недостаточной осведомленности врача о состоянии пациента, неполное и часто искаженное представление о «внутренней картине болезни».

Хорошо известно, что характер течения заболевания и ответ на лечение во многом зависят от индивидуальных особенностей пациента: его физиологии, психологии, духовных и религиозных убеждений, социального статуса. Следовательно, врач любой специальности нуждается в осознании полной картины болезни применительно к конкретному пациенту, точной характеристике нарушений, возникающих вследствие развития заболевания, а также определении их динамики на фоне проводимого лечения (116).

Разработка концепции исследования КЖ позволила решить задачу исключительной важности – сформировать базовую методологию, включающую большой арсенал подходов для глубокого и всестороннего изучения больного. Принципиальным в новой парадигме является положение, постулирующее личность больного как главный объект внимания общества на всех этапах реабилитации программы медицинской помощи. Личность, обладающую индивидуальными физическими, психологическими, духовными и социальными функциями, каждая из которых должна быть изучена, интерпретирована и поддержана во время лечения (101).

Характеризуя концепцию исследования КЖ в медицине, следует обратить внимание на два ключевых аспекта. С одной стороны, концепция позволила вернуться на новом витке эволюции к важнейшему принципу клинической практики «лечить не болезнь, а больного». Не вполне четко очерченные ранее задачи в лечении пациентов с различными формами патологии, облекавшиеся в размытые вербальные категории, обрели определенность и ясность. В соответствии с новой парадигмой, КЖ пациента является либо главной, либо дополнительной целью лечения. Исследование КЖ в медицине – уникальный подход, позволивший принципиально изменить традиционный взгляд на проблему болезни больного.

КЖ – интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его

субъективном восприятии, на которое необходимо ориентироваться при оценке эффективности реабилитации больных (89).

Высокое КЖ включает в себя способность полноценной адаптации к меняющимся условиям внешней среды и возможность реализации себя как личности в активной повседневной деятельности, в реализации базовых потребности организма (93).

Большинство исследователей признает, что КЖ имеет три основные характеристики:

- многомерность: КЖ включает в себя информацию об основных сферах жизнедеятельности человека – физической, духовной и экономической;
- изменяемость во времени: КЖ меняется во времени в зависимости от состояния больного, обусловленного рядом эндо- и экзогенных факторов;
- участие больного в оценке состояния: эта составляющая КЖ является особенно важной, так как оценка КЖ, сделанная самим больным – наиболее ценный и надежный показатель его общего состояния.

Для оценки КЖ используют различные методы: прямые наблюдения, интервью, интервью по телефону, анкеты, заполняемые самостоятельно, анкеты, заполняемые под наблюдением исследователя. Большинство исследователей предпочитают анкеты, которые делятся на две группы: общие и специализированные.

В неврологии, как и в других разделах медицины, используют общие и специальные опросники. Наиболее широко применяемыми из общих опросников является краткая форма изучения медицинских итоговых параметров – 36 (SF-36), где 36 – число параметров. При РС наиболее распространенными специальными опросниками являются:

- Functional Assesment of Multiple Sclerosis (FAMS);
- MS Quality of Life-54;
- Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory/

Сферы исследования КЖ в практике здравоохранения достаточно обширны. К наиболее важным относятся следующие:

- стандартизация методов исследования;
- экспертиза новых методов лечения с использованием международных критериев, принятых в большинстве развитых стран;
- обеспечение полноценного индивидуального мониторинга состояния больного с оценкой ранних и отдаленных результатов лечения;
- разработка прогностических моделей течения и исхода заболевания;
- проведение социально-медицинских принципов паллиативной медицины;
- обеспечение динамического наблюдения за группами риска и оценки эффективности профилактических программ;
- повышение качества экспертизы новых лекарственных препаратов;
- экономическое обоснование методов лечения с учетом таких показателей как «цена-качество», «стоимость-эффективность» и других фармакоэкономических критериев.

Результаты проведенных работ (125, 133, 153, 173, 179) с применением шкалы SF-36 выявили у больных РС низкие показатели КЖ как по сравнению с общей популяцией населения, так и больными другими хроническими заболеваниями.

В дальнейшем, большинство исследователей предпочитают для исследования КЖ у больных РС использовать специализированные опросники, чаще FAMS и SF-54. Установлено, что физические проблемы больных в большей степени снижают КЖ, чем другие нарушения. Прослежена тесная корреляция между шкалами, отражающими физическое состояние пациентов, и шкалой EDSS, выявлено влияние депрессии, тревоги, утомляемости на КЖ. Показано, что эти нарушения, наряду с физической инвалидизацией, являются независимыми предикторами КЖ у больных РС (125, 153, 171, 179).

Интерес к исследованию КЖ у пациентов с РС растет в России. Работы (14, 79, 93) позволили описать КЖ при РС и сравнить его с другими нозологиями, оценить эффективность проводимой терапии. Однако работ, посвященных КЖ у больных РС все еще очень мало. Не все возможности этого высокоинформативного и чувствительного метода используются. Не сопоставляются результаты, полученные при помощи разных опросников, многие исследования содержат

противоречивые сведения. Все это диктует необходимость более широкого изучения и применения показателей КЖ в работе с больными РС.

Изучение и анализ литературы, посвященный различным аспектам изучения РС, позволяет выделить несколько основных направлений научных исследований с целью изучения особенностей распространенности РС в самом южном регионе страны, ее связь с воздействием внешних и внутренних средовых факторов. Кроме того, представляется целесообразным изучение КЖ у больных РС для определения дальнейших реабилитационных, лечебных и социальных программ в Краснодарском крае.

Глава 2

Организация работы, объем и методы исследования.

2.1. Характеристика территории проведения эпидемиологических исследований

Краснодарский край занимает самую южную пограничную часть Российской Федерации и имеет целый ряд природно-географических и геополитических характеристик, уникальных для нашей страны. Естественными границами региона являются: на юго-западе – воды Черного моря, на северо-западе – воды Азовского моря. Край, входящий в состав Южного Федерального округа, граничит с Ростовской областью (на северо-востоке), со Ставропольским краем (на Востоке), с Карачаево-Черкесской Республикой (на юго-востоке), а также с Республикой Адыгея и Республикой Абхазия.

Территория края (75,5 тысяч квадратных километров) составляет около 13% общей площади Южного федерального округа и 0,44% всей территории Российской Федерации. Наибольшая протяженность в меридианальном направлении – 370 километров, в широтном направлении – 375 километров. В состав Краснодарского края входят 426 муниципальных образований, в том числе 7 городских округов и 37 муниципальных районов, включающих в себя 30 городских и 351 сельское поселение. Река Кубань делит Краснодарский край на северную – степную правобережную и южную – возвышенную левобережную части. Выгодное географическое положение предопределяет экономическую специализацию региона в транспортном секторе, сельском хозяйстве, пищевой промышленности и туристическо-рекреационной отрасли.

В экономическом отношении Краснодарский край входит в число наиболее развитых регионов Южного Федерального округа.

Показатели инвестиционной привлекательности края также значительно выше среднероссийских. Основная часть инвестиций последних лет была сосредоточена

на развитии транспортной инфраструктуры, пищевой промышленности, туристическо-рекреационного комплекса.

Экономическая система Краснодарского края представляет собой многоотраслевую структуру, где ведущее место занимает агропромышленный комплекс. Основу промышленного производства составляют около 850 крупных и средних предприятий и свыше 3,5 тысяч предприятий малого бизнеса. На территории края расположены предприятия топливно-энергетического, химического, машиностроительного, строительного, агропромышленного комплексов, легкой промышленности, жилищно-коммунального хозяйства.

На долю региона приходится около 1,5% промышленного производства и более 7,55% сельскохозяйственного производства страны. Значительна роль Краснодарского края в межрегиональном обмене, где по экспорту некоторых позиций (сахару, зерну, крупам и др.) регион занимает ведущее место. За последние годы усиливается ориентация региона на внешний рынок – как по физическим и стоимостным объемам товарооборота, так и по темпам прироста внешнеэкономической деятельности по сравнению с темпами прироста ВРП. Товарная структура экспорта представлена продукцией ведущих отраслей промышленности: минеральные продукты, в основном, нефть и нефтепродукты (половина всего экспорта в стоимостном выражении), продовольственные товары и сырье для их производства (37%), металлы и изделия из них (7,1%), машиностроительная продукция (2,8%), продукция химической отрасли (1,5%).

Монополия на выход к морским внешнеторговым потокам на юге страны обуславливает высокую роль транспортного сектора в экономике региона. В Краснодарском крае находится девять международных морских портов, крупнейшие из которых – Новороссийск и Туапсе – обеспечивают перевалку более 140 млн. тонн внешнеторговых и транзитных грузов России, обслуживая треть российского нефтеэкспорта. За последние 10 лет портовое хозяйство Краснодарского края увеличило грузооборот более чем в 2 раза и обеспечивало около 40% общего грузооборота морских портов России. В настоящее время реализовываются проекты

дальнейшего увеличения мощностей портов Новороссийск, Туапсе, Темрюк и Тамань.

Краснодарский край занимает лидирующие позиции в стране по объемам производства основных видов строительных материалов. По выпуску цемента регион сохраняет за собой первое место, кирпича и гипсокартонных листов – второе, гипса и бетонной смеси – четвертое, нерудных строительных материалов и железобетонных изделий – шестое.

Среди других секторов обрабатывающей промышленности внимание заслуживает нефтепереработка. Производство нефтепродуктов в регионе за последние несколько лет выросло более чем на 70% и в дальнейшем ожидается усиление вклада отрасли в экономику региона за счет реализации крупных инвестиционных проектов.

Сочетание уникального географического положения, выхода на черноморское побережье, благоприятных природно-климатических условий создает значительный потенциал для развития туристического комплекса. Санаторно-курортный и туристический комплекс края является самым массовым среди российских курортов. Доля края по оказанию санаторно-курортных оздоровительных услуг населению составляет более 40% в общероссийских объемах, по оказанию туристических услуг – около 10%.

По итогам исследования института региональной информации ежегодно на основе данных Росстата, формирующего рейтинги качества жизни в регионах, край входит в так называемую «группу успеха» - перечень регионов с уровнем качества жизни выше среднего по России. При этом в расчетах интегрального индекса используются такие показатели как качество жилищных условий населения, величина и распределение доходов, миграционная привлекательность региона, уровень выживаемости детей в возрасте до одного года, безопасность личности, развитость рынков услуг, продолжительность жизни, доступность рабочих мест.

Особенностями социально-демографической ситуации в регионе является высокая плотность населения (67,9 человек на 1 км², что в 8 раз превышает среднероссийский показатель). Большой проблемой социального развития остается

высокий уровень смертности населения, хотя демографическая ситуация внутри края значительно различается: наиболее сильная депопуляция в периферических районах края, особенно восточных, минимальную естественную убыль имеют причерноморские муниципалитеты, в Туапсинском районе, Анапе отмечен прирост населения. Более высокий уровень смертности традиционно в сельской местности. Растет заболеваемость от болезней органов пищеварения, новообразований.

Значимость территории региона для первоочередной реализации стратегии устойчивого развития определяется высокой плотностью населения, наличием особо охраняемых территорий с уникальными биоресурсами, традиционной специализацией на сельском хозяйстве и рекреации, т.е. отраслях особенно чувствительных к качественным параметрам окружающей среды. Возрастающий многокомпонентный техногенный прессинг создает угрозы профильной хозяйственной деятельности в регионе и негативно влияет на медико-демографическую ситуацию. Вопросы охраны окружающей среды являются основополагающими в создании благоприятных условий жизни населения Краснодарского края, повышения его инвестиционной, туристической и рекреационной привлекательности. Еще более актуальными эти вопросы стали в связи с проведением Олимпийских игр «Сочи 2014».

Основными последствиями хозяйственной деятельности человека в регионе, влияющими на экологическое состояние поверхностных и подземных вод, являются ухудшение состояния почвенного покрова, а также безвозвратные потери водных ресурсов, сокращение подземного стока, загрязнение природных вод органическими соединениями, пестицидами и сточными водами.

Практически все реки Краснодарского края активно вовлечены в хозяйственный оборот и испытывают мощное антропогенное давление, химическое и биологическое загрязнение. Степные реки края (реки восточного приазовья) перегорожены большим количеством плотин, значительная часть которых построена без проектных документов, являются бесхозными и требуют ремонта. Многочисленные русловые дамбы, сбросы в реку животноводческих стоков, смыв с поверхности водосбора взвешенных веществ из-за отсутствия охранных зон вдоль

берегов – все это привело к практически полному прекращению «живой» проточности в руслах.

В последнее десятилетие чрезвычайно активно идет процесс интенсивного хозяйственного освоения прибрежной части Черного и Азовского морей. В портах Новороссийск, Туапсе, Сочи, Кавказ, Ейск, Темрюк ведется мощная перевалка нефти и других грузов. Наблюдающееся с 1996г. наращивание пропускной способности портов приводит к ухудшению состояния морской среды, снижению ее биопродуктивности и сокращению рыбных запасов.

По данным комплексных геоэкологических исследований в прилегающей к территории края площади Черного моря выявлено значительное загрязнение этой акватории химическими веществами. Из-за сверхнормативного микробного загрязнения рекреационных вод санитарная служба вынуждена ежегодно закрывать пляжи в Анапе, Новороссийске, Туапсе, Сочи. Основными загрязнителями являются нефтепродукты, полициклические ароматические углеводы, пестициды, тяжелые металлы, техногенная органика, минеральные удобрения. Все они поступают в море с канализационными и ливневыми стоками (1, 29).

В водные объекты Краснодарского края поступают сточные воды более чем с 300 выпусков сельскохозяйственных, промышленных и коммунально-бытовых предприятий, причем, значительное количество (в 2010г. 21%) без очистки, что связано с недостаточной эффективностью действующих устаревших сооружений по очистке и сокращением введения новых мощностей.

Территория Краснодарского края обладает значительными запасами минерально-сырьевых ресурсов. Это – подземные питьевые, минеральные и промышленные воды (в первую очередь – йодные), агрономические руды (глауконитовые пески, серпентиниты, сапропели, цеолиты, окисленные марганцевые руды, гипс), каменная соль, сырье для производства цемента, бальнеологические грязи, строительные материалы и другие.

Площадь земельного фонда Краснодарского края составляет 7548,5 тыс. га. Большую часть территории края (63,0%) занимают земли сельскохозяйственного назначения. Значительная доля приходится на земли лесного фонда (более 16%),

особо охраняемых природных территорий (5%), водного фонда (более 4%). Земли поселений занимают 7,8%. Почвенный покров Краснодарского края во многом уникален. Здесь можно найти практически все типы почв европейской части России. К сожалению, в целом по краю уже в течение многих лет складывается отрицательный баланс питательных веществ, снижение содержания гумуса. При этом происходит общая деградация земель, уплотнение, эрозия и подкисление. Начиная с 80-х годов прошлого века характер стихийного бедствия приняли переувлажнение и заболачивание почв. Достаточно выраженными являются процессы загрязнения почв химическими веществами. Экспертная оценка позволяет выделить на территории края несколько зон с качественной оценкой загрязнения: от благополучной до неблагоприятной. Благополучная зона охватывает сельскохозяйственные поля в Белоглинском, Новопокровском, Крыловском административном районах и территорию Кавказского государственного заповедника, её общая площадь составляет 12,3 тыс. км². Здесь нет комплексных геохимических аномалий, наблюдаются точечные и моноэлементные аномалии. Выборочно-благополучная зона занимает лесостепной, лесной Северский, Туапсинский районы, а также полосу сельскохозяйственных земель шириной 100 км северо-западного простираения от г.Гулькевичи до г.Ейска. На фоне редких моноэлементных аномалий выделяются локальные (100-250 км²) комплексные аномалии вокруг населенных пунктов: городов Кропоткин, Тихорецк, Ейск и Туапсе, станиц Павловская и Ленинградская. Общая площадь этой зоны – 30,3 тыс. км².

В неблагоприятную зону входят рисосеющие районы, некоторые рекреационные территории (район Большого Сочи), а также промышленные и промышленно-транспортные узлы (нефтедобывающие районы, города Белореченск, Новороссийск). Общая площадь этой зоны – 2,5 тыс. км².

На сложившуюся с химическим загрязнением земель ситуацию повлияли выбросы химических комбинатов, промышленных предприятий, несанкционированные свалки, бесконтрольное внесение минеральных удобрений и средств защиты растений, загрязнение промышленными и транспортными

выбросами. Основными загрязнителями являются нефте- и газодобывающие предприятия. Острой проблемой является загрязнение почв и природной среды в целом пестицидами. Масштабы применения пестицидов в Краснодарском крае в среднем в несколько раз выше, чем по России. Пик применения пестицидов приходился на 80-е годы прошлого столетия, в настоящее время использование пестицидов сократилось приблизительно на 30%, и тем не менее, исследования показывают наличие остатков пестицидов в тестовых живых организмах. Почвы края значительно загрязнены тяжелыми металлами, особенно вдоль автострад. Около 72 тысяч га почвенного покрова края загрязнено нефтепродуктами. Край насыщен потенциально опасными для природной среды объектами: нефтегазопроводами, нефтехранилищами, нефтебазами, предприятиями химической, нефтехимической, топливной промышленности и объектами Минобороны РФ. Основной объем химических продуктов попадает в природную среду в результате аварий, связанных с прорывами магистральных нефтепроводов, а также разливов при погрузке судов в портах Новороссийск, Туапсе, Ейск и Кавказ (г. Темрюк). Большую опасность для окружающей среды представляют транспортируемые через порты и применяемые на 327 предприятиях края особо опасные вещества: газообразный хлор, соляная и серная кислоты, ацетонцианид, хлорпикрин, трихлорэтилен, ртуть, аммиак и др.

Общая площадь земель, загрязненная тяжелыми металлами, в крае достигает 1,8 млн. га. Помимо тяжелых металлов земли сельхозназначения в отдельных районах загрязнены естественными и искусственными радионуклидами. Первые выходят на поверхность с рудопроявлениями урана в районе населенных пунктов Витязево и Джемете, повышенная их концентрация отмечена в землях, прилегающих к Троицкому йодному заводу, в Крымском районе, у пос. Мезмай Апшеронского района. Радионуклиды искусственного происхождения цезий и стронций в концентрациях, превышающих глобальные значения, выявлены в поселке Мезмай, на землях совхоза «Адлерский чай», у поселка Красная горка и г. Сочи. Происхождение их объясняется выпадением их аэрозолей, образовавшихся после аварии на ЧАЭС. Выявлено, что источниками поступления естественных

радионуклидов могут быть минеральные удобрения, в частности хлористый калий Березниковского химкомбината содержит повышенное количество Ra226.

Загрязнение почв пестицидами с превышением предельно допустимых концентраций обнаружено на отдельных участках табачных плантаций в Северском районе и полевых севооборотах Темрюкского, Кореновского и Приморско-Ахтарского районов. Во всех случаях загрязняющие вещества представлены препаратами хлорорганической группы.

Одной из основных причин, существенно влияющих на состояние воздушного бассейна населенных пунктов Краснодарского края, является выброс в атмосферный воздух значительного количества загрязняющих веществ от автотранспортных средств – около 670 тысяч тонн в год. По количеству автотранспортных средств Краснодарский край входит в первую тройку субъектов Российской Федерации. Ежегодно увеличивающаяся численность автотранспорта в крае (343 автомобиля на 1000 человек) неизбежно приводит к увеличению объемов выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух. Учитывая, что Краснодарский край является курортным регионом, в летний период количество автомобилей увеличивается еще на 2,5 млн. единиц. В составе выбросов присутствуют вещества, которые оказывают негативное воздействие как на окружающую среду, так и на здоровье людей: диоксиды азота и серы, оксиды углерода, бензапирена, сажи, диоксидов и других вредных веществ. К наиболее неблагоприятным городам края, на территории которых были выявлены уровни загрязнения воздуха, превышающие допустимые значения, относятся: Краснодар, Сочи, Туапсе, Ейск, Тихорецк, Армавир, Белореченск, Новороссийск и Анапа. Ситуацию с загрязнением атмосферного воздуха усугубляют особые климатические условия, характеризующиеся пониженной рассеивающей способностью атмосферы.

Наиболее значимыми предприятиями – загрязнителями атмосферного воздуха, как и в предыдущие годы, являются ООО «РН-КРАСНОДАРНЕФТЕГАЗ», ОАО «ЧЕРНОМОРТРАНСНЕФТЬ», ОАО «Новоросцемент», ОАО «Новороссийский морской торговый порт», ОАО «ГАЗПРОМ» и другие.

Экономика региона базируется на богатейшем природно-рекреационном потенциале (плодородные сельскохозяйственные угодья, широкая сырьевая база для перерабатывающей промышленности, благоприятные климатические и ландшафтные условия, способствующие развитию туризма и санаторно-курортного комплекса). В то же время регион является высоко урбанизированной территорией. В крае имеется множество потенциально опасных источников загрязнения окружающей среды. Такие факторы как высокая плотность населения, интенсификация сельского хозяйства, развитие транспортной сети железных и автомобильных дорог, наличие нефтехранилищ и транспортирующих нефтепроводов, развитие морских портов, увеличение на территории края числа объектов оборонного назначения обуславливают достаточно быстрое сокращение доли природных экосистем. Максимальную техногенную нагрузку испытывают промышленные районы края (Новороссийский, Туапсинский, Краснодарский), для которых характерна быстрая деградация природной среды, высокая демографическая нагрузка, сильное загрязнение атмосферного воздуха. Выбросы загрязняющих веществ от автотранспорта в 2012 году составили около 530 тыс. тонн (около 71% от суммарного выброса по краю). В составе выбросов в воздушный бассейн края поступило около 397 тыс. тонн оксида углерода, около 67 тыс. тонн оксида углерода, более 1,5 тыс. тонн сажи, более 2 тыс. тонн метана. Критическая ситуация складывается также в степных аграрных районах края, где чрезмерные сельскохозяйственные нагрузки привели к истощению земельных, лесных, водных ресурсов, стали причиной ухудшения здоровья населения, в том числе в рисосеющих районах из-за использования в недалеком прошлом экологически опасных методов ведения хозяйства.

При существующих темпах развития промышленного комплекса и роста числа автотранспортных средств на территории Краснодарского края на ближайшие годы можно прогнозировать увеличение объемов выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух и, как следствие, ухудшение экологической ситуации.

Климат на территории региона весьма разнообразен, от умеренного континентального до субтропического. Во многом его определяют горы. Зимой

Кавказский хребет защищает побережье от вторжения холодного воздуха из Арктики. А ветры с Атлантики и Черного моря приносят тепло и много влаги, которая проливается дождями в горах и предгорьях. Поэтому здесь сформировался влажный субтропический климат, которого нет больше нигде в стране. Для него характерны теплое лето и безморозная зима. В горных районах климат более влажный и холодный, а в Северном Закавказье относительно сухой, с теплым летом и умеренно холодной зимой. Количество осадков уменьшается с запада на восток. Средняя температура января от -4°C (на равнине) до $+5^{\circ}\text{C}$ (на побережье), средняя температура июля $+22\dots+24^{\circ}\text{C}$, в горах (на высоте 2200 м) соответственно -8 и $+1^{\circ}\text{C}$. Количество осадков – 400 – 3200 мм в год. В соответствии с климатом изменяется и растительность. В крае отмечено более 3000 видов растений. В субтропиках побережья растения чрезвычайно разнообразны. В их числе вечнозеленые (падуб, лавровишня, рододендрон, камелия и др.) и лианы. Горы покрыты влаголюбивыми широколиственными лесами (бук, дуб) и горными темнохвойными (ель, пихта), а высокогорье – разнотравными субальпийскими и альпийскими лугами. Распределение растительности края подчинено двум основным зональным закономерностям – широтной и вертикальной. Северная равнинная часть края относится к степной зоне. Часть приазовского массива, которая связана с Прикубанской низменностью, покрыта разнотравно-типчаково-ковыльными степями, а пониженные склоны Ставропольской возвышенности на востоке края занимает сухая типчаково-ковыльная степь. Более 70% площади равнинной части края в настоящее время распахано и используется в сельскохозяйственном производстве. На предгорных равнинах преобладают степи, которые к востоку сменяются полупустыней, а к западу – заболоченным побережьем Азовского моря.

Многофакторность влияния природных условий в разнообразии и оригинальности почв региона. На равнинах края распространены в основном черноземные почвы, в горах – горно-лесные и горно-луговые почвы. В степных районах образовались знаменитые черноземы, одни из лучших в стране, в предгорьях они сменяются каштановыми почвами. Эти почвы богаты азотом,

фосфором, калием, имеют хорошую структуру, что создает благоприятные физические и водно-воздушные свойства.

В Краснодарском крае проживает 5226647 человек (54% - в городах и 46% - в сельской местности), что составляет 3,2% населения РФ. Средняя плотность населения – 66,7 человека на 1 км², что в 8 раз превышает среднюю плотность по России. По национальному составу население края в целом однородно: подавляющее большинство – русские (86,54%), следующие по численности – армяне (5,93%), украинцы (1,60%), татары (0,48%), греки (0,43%), грузины (0,34%), белорусы (0,32%), адыгейцы (0,26%). Некогда многочисленные украинцы теперь в значительной мере ассимилированы. Довольно значителен удельный вес греков, турок-месхитинцев, крымских татар, немцев. Распределение этнических групп по территории края в подавляющем своем большинстве являются русскоязычными, а предгорные, горные, прибрежные районы полиэтничны. Армяне Краснодарского края проживают в основном на юге края, особенно в Сочи, Армавире, Новороссийске; количество греков, немцев, турок в крае снизилось после репрессивных переселений 1930-х – 1940-х годов; адыги сейчас немногочисленны, хотя являются аборигенным населением южной части края.

Эпидемиологические исследования РС в течение многих лет были основаны на сравнении данных о распространенности заболевания в зависимости от географического расположения. Эти исследования направлены на поиск корреляций развития заболевания с возможными причинами в окружающей среде.

Эпидемиологию РС характеризуют такие показатели как заболеваемость, распространенность и смертность. Заболеваемость представляет собой число вновь развившихся случаев за год на единицу населения (1,10 или 100 тысяч населения). Показатель заболеваемости при РС рассчитать достаточно проблематично, т.к. в большинстве случаев диагноз заболевания устанавливается не одномоментно, а в течение определенного периода (от трех месяцев и более), т.е. то есть может захватывать два соседних календарных года.

Распространенность – это число всех случаев РС на данный период в ограниченной популяции (1,10 или 100 тыс. населения). Показатель

распространенности РС рассчитать легче, чем заболеваемость, т.к. этот показатель охватывает все случаи болезни, не зависимо от длительности заболевания.

Смертность - число умерших в течение года от данного заболевания на единицу населения.

Ключевым фактором всех эпидемиологических исследований является точный диагноз и достоверное подтверждение каждого случая. Нужно отметить, что принятие пересмотренных критериев диагностики W.J. Mc Donald (2010) с одной стороны позволяет поставить диагноз достоверного РС на основании клинического осмотра и единственного МРТ-исследования, выявляющего диссоциацию во времени (наличие демиелинизирующих очагов разной давности), но с другой стороны, в руках неопытного специалиста существенно увеличивает гипердиагностику РС. Все это диктует необходимость совершенствования диагностики РС, коллегиальности в решении диагностических задач, поиска дополнительных критериев в ранней диагностике заболевания.

Клиническое неврологическое обследование проводилось непосредственно в изучаемой группе. Оценка неврологического статуса осуществлялась по шкале EDSS. Кроме того, проводилось изучение интеллектуально-мнестических функций больных. Для исследования кратковременной и долговременной памяти использовалась методика запоминания 10 слов по А.Р.Лурия. Для определения концентрации, устойчивости, колебания внимания предлагалась корректурная проба. Для исследования уровня обобщения и отвлечения последовательности суждений использовался метод классификаций.

Наблюдаемые больные были всесторонне обследованы нейроофтальмологом, отиатром, терапевтом. Всем больным выполнялась МРТ головного, а при необходимости – и спинного мозга (109). В диагностически сложных случаях использовалась МРТ с контрастным усилением препаратами гадолиния. Для выявления субклинического поражения зрительных и слуховых анализаторов проводилось исследование вызванных зрительных потенциалов на программном аппаратном комплексе «Нейромиан» фирмы «Медиком ЛТД» и коротколатентных акустических стволовых вызванных потенциалов на приборе «Sapphire II» фирмы

«Medelec». В последние годы в комплексной диагностике демиелинизирующих заболеваний ЦНС за рубежом все шире используется метод оптической когерентной томографии (ОКТ). Метод основан на зондировании биологической ткани оптическим излучением ближнего инфракрасного диапазона (≈ 1 мкм) и позволяет с высоким разрешением исследовать строение и архитектуру сетчатки, оценить слой нервных волокон сетчатки непосредственно у диска зрительного нерва (4). Впервые попытка оценить толщину слоя нервных волокон сетчатки при РС была предпринята Z. Frisen et W. Hoyt (1974) с помощью визуализации ручным офтальмоскопом. С появлением ОКТ в 1993 году стало возможным не только детально визуализировать сетчатку и слой её нервных волокон, но и объективно документировать изменения. Хотя данный метод не является специфическим для демиелинизирующих заболеваний ЦНС, однако он позволяет объективно оценить толщину зрительного нерва, указывая на его раннее поражение, в то время как офтальмоскопия и ЗВПШ не выявляют патологических изменений. Исследование проводилось на аппарате RTVue-100 (фирма Optovue Inc., Fremont, США). Длина пучка скана — 810 нм, частота А-скана — 25 000 сканов в секунду, разрешение прибора — 5 мкм, в области ДЗН (протоколы ONH и 3D Disc) и макулы (протокол GCC).

Аналитическое эпидемиологическое исследование проводилось с выполнением правил подбора по методу «случай-контроль». За основу была взята анкета, разработанная для эпидемиологического исследования РС международной рабочей группой при Норвежской академии наук и письменности в Осло (166), дополненная на кафедре нервных болезней и нейрохирургии РГМУ (32, 33, 37, 38).

Анкета включала следующие разделы: демографические данные, детальная информация о месте проживания и профессиональной деятельности, медицинский анамнез, в т.ч. семейный, наличие контактов с токсическими субстанциями, острых или хронических интоксикациях, особенности питания, контакты с животными, данными, характеризующими стиль жизни (курение, употребление, алкоголя, социальная активность, образование, хобби, острые и хронические стрессовые ситуации и т.д.). Анкета заполнялась пациентами с помощью врача.

Были подобраны 70 пар из больных РС и контрольной группы, включающей студентов, сотрудников больницы и пациентов соматических отделений с компенсированным состоянием. Пары подбирались по полу, возрасту, месту проживания, этнической принадлежности. Было отобрано 48 пар женского пола и 22 мужского. В группу больных РС были включены пациенты без интеллектуально-мнестических нарушений, т.к. ряд вопросов анкеты требовал воспоминания о некоторых событиях и фактах, имевших место в молодом и детском возрасте. В ряде случаев к заполнению анкеты привлекали родственников опрашиваемых, что положительно влияло на точность полученных данных. Все пары были подобраны таким образом, чтобы разница в возрасте больного и контрольного лица не была более 3 лет. По этническому признаку каждая сравниваемая пара принадлежала к одной национальности: русские, армяне, греки и т.д. Подбор пар по полу, возрасту, месту проживания, национальности позволяет исключить влияние данных факторов на результаты исследований (57).

Для изучения качества жизни (КЖ) как интегральной характеристики физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного использовался опросник по качеству жизни при РС (MSQOL-54), включающий общую оценку здоровья, физическое и эмоциональное состояние, наличие болевого синдрома, мышление и память, половую жизнь, состояние тазовых функций – всего 52 вопроса. Принципиальным в концепции исследования КЖ в медицине является положение, заявляющее личность больного как главный объект внимания общества на всех этапах медицинской помощи. Изучение КЖ представляет врачу уникальную возможность посмотреть глазами пациента на его заболевание и перемены, происходящие в процессе медицинских и психосоциальных воздействий. Эти данные, вместе с традиционным медицинским заключением, позволяют составить целостную и объективную картину состояния больного.

2.2. Методы статистического исследования

Результаты наших исследований представлены в виде средних величин с указанием их средних ошибок. Достоверность различий при нормальном распределении признака оценивалась по критерию Стьюдента, 95% доверительный интервал (95% CI) рассчитан по общепринятой методике, а для относительных величин использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса. Т.к. практически все показатели, характеризующие состояние больных качественные, то для анализа применялись методы частотного анализа, в частности, кросстабуляция.

Кросстабуляция (сопряжение) – процесс объединения двух (или нескольких) таблиц частот так, что каждая ячейка в построенной таблице представляется единственной комбинацией значений или уровней табулированных переменных. Кросстабуляция позволяет совместить частоты появления наблюдений на разных уровнях рассматриваемых факторов. Исследуя эти частоты, можно выявить связи между табулированными переменными и исследовать структуру этой связи. Обычно табулируются категориальные или количественные переменные с относительно небольшим числом значений.

Для проверки значимости связи между качественными переменными применяли критерий Хи-квадрат Пирсона, максимум правдоподобия Хи-квадрат, а также дополнительные статистики, включающие коэффициенты непараметрической корреляции.

Критерий Хи-квадрат Пирсона – это наиболее простой критерий проверки значимости связи между двумя качественными переменными. Максимум правдоподобия Хи-квадрат предназначен для проверки той же гипотезы относительно связей в таблицах сопряженности, что и критерий Хи-квадрат Пирсона, однако его вычисление основано на методе максимального правдоподобия. Если уровень значимости p критерия Хи-квадрат меньше, чем 0,05, то можно считать, что верна гипотеза о наличии взаимосвязи между переменными.

Для анализа силы связи между качественными переменными, измеренными в порядковой или номинальной шкале, использовались так называемые ранговые коэффициенты корреляции (коэффициенты непараметрической корреляции).

Коэффициент Спирмена использовался, если переменные количественные, закон распределения которых неизвестен или не является нормальным. Коэффициент тау Кендалла использовался, если хотя бы одна переменная – качественная (порядковая). Коэффициент Гамма применялся в тех случаях, если переменные содержат много повторяющихся значений. Так как в представленных данных анализируются отличия большого количества показателей с повторяющимися значениями в группах больных с РС и здоровых лиц (НРС), целесообразно применение коэффициента Гамма. Если коэффициент корреляции по абсолютной величине меньше чем 0,25, считаем что связь слабая; если в пределах от 0,25 до 0,75, считаем, что связь умеренная; если больше чем 0,75, то связь сильная. Статистическую обработку результатов исследования проводили в операционной среде Windows XP с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.1.

Для проверки соответствия закона распределения количественных переменных нормальному закону использовали критерий Пирсона (Хи-квадрат).

Для сравнения средних количественных показателей в группах с РС и здоровых лиц использовали непараметрические критерии сравнения – критерий серий Вальда-Вольфовица, Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни.

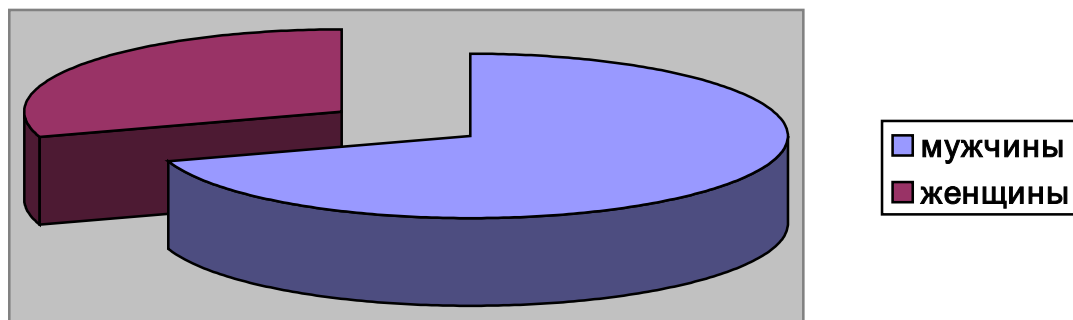
Глава 3 Эпидемиология рассеянного склероза в Краснодарском крае (Собственное исследование)

3.1. Описательная эпидемиология РС в Краснодарском крае

Население Краснодарского края на 01.01.2012 года составило 5284464 человека. В городах края проживает 2814 тысяч человек, что составляет 53,26% всего населения. На этот период в крае выявлено 1117 больных РС. Заболевание имеет гендерный характер и встречается гораздо чаще у женщин, чем у мужчин. Соотношение мужчин и женщин в наших наблюдениях оказалось 1:2,6, что в абсолютных цифрах составило 309 мужчин и 808 женщин. Подобная тенденция с преобладанием женщин над мужчинами не является исключением для регионов РФ, хотя диапазон колебаний достаточно широк: от 1,54 в Ярославле до 2,4 в Ростовской области (57, 58, 73, 74).

Диаграмма 1.

Соотношение мужчин и женщин среди больных РС в Краснодарском крае



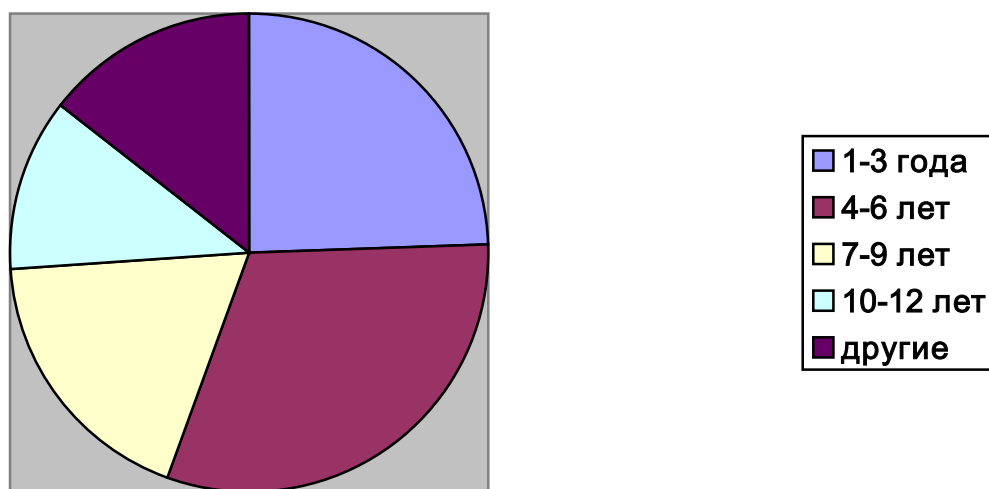
Продолжительность заболевания колебалась в широких пределах от 1 месяца до 32 лет. Максимальную группу – 346 больных – составили пациенты с продолжительностью болезни от 4 до 6 лет (31% случаев). В связи с увеличением заболеваемости РС в последние годы, улучшением диагностики существенно увеличилась группа больных с длительностью заболевания до 3 лет, в нее вошло 274 больных (24,5% случаев). Несколько меньше пациентов было в группах пациентов с

продолжительностью болезни от 7 до 9 лет: 206 больных (18,5% случаев) и 10-12 лет – 120 человек (11,5% случаев).

Средний возраст больных РС составил $41 \pm 2,1$ год, у женщин он был ниже ($39,7 \pm 1,9$ года), чем у мужчин ($44,2 \pm 2,7$ года).

Диаграмма 2

Продолжительность заболевания РС в исследуемой популяции



Ранее применяемые критерии диагностики РС (Schumacher J.A. et al., 1965; Bauer H.J., 1980, Poser C., 1983) основаны в том числе на возрастных критериях (106, 164). В настоящее время все больше увеличивается число случаев «детского» РС, так сейчас в крае проживает 7 детей до 14 лет, страдающих этим заболеванием. Самый ранний дебют РС наблюдался в возрасте 8 лет, наиболее позднее начало заболевание отмечалось у пятидесятидевятилетней женщины со спинальной симптоматикой. Возрастной пик начала заболевания у женщин приходится на возраст от 21 года до 25 лет (27,4% случаев), а у мужчин – 31-35 лет (25,2% случаев).

Таблица 1.

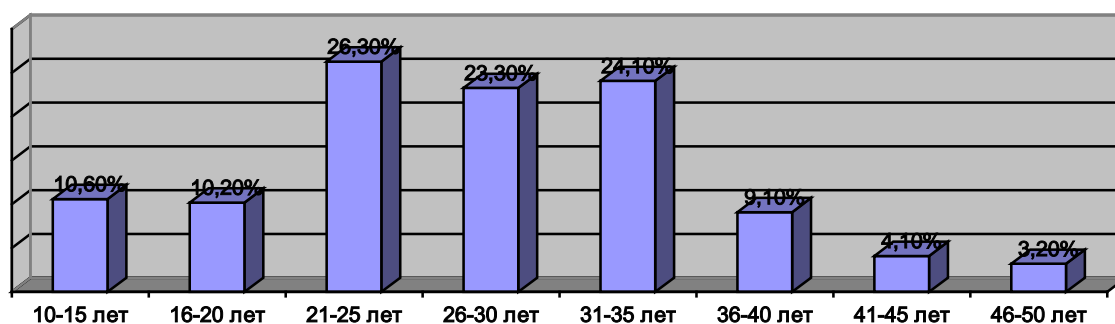
Распределение больных РС по возрасту

Возраст больных	Число больных	% больных
До 20 лет	44	3,9
21-30 лет	190	17,0
31-40 лет	287	25,7
41-50 лет	317	28,4
51-60 лет	199	27,8
Старше 60 лет	70	7,2

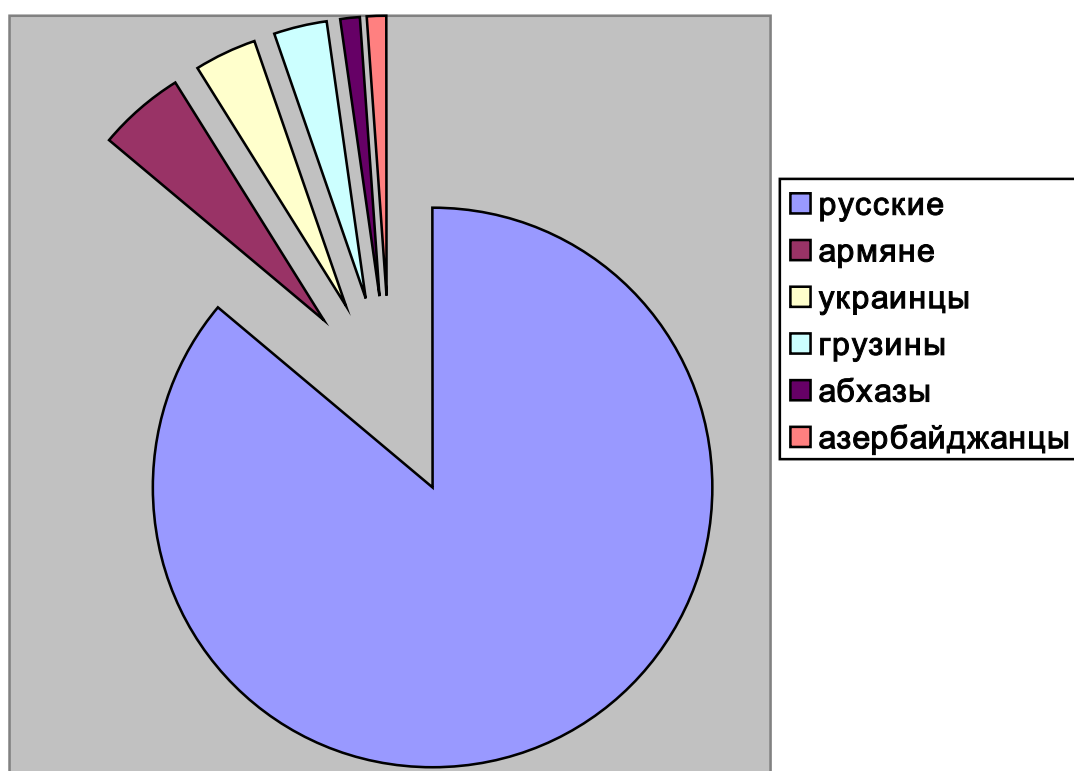
Самую большую группу больных составили пациенты в возрасте 41-50 лет, что свидетельствует об увеличении продолжительности жизни больных за счет применяемой в крае более 10 лет программы лечения ПИТРС. Кроме того, представленные данные свидетельствуют о преобладании среди больных лиц трудоспособного возраста.

Диаграмма 3.

Возраст больных, в котором дебютировал РС.



При исследовании национальной принадлежности больных РС было установлено, что подавляющее большинство среди них составляют русские – 86,2% наблюдений. Другие национальности представлены армянами (5,2%), украинцами (3,4%), грузинами (3,1%), абхазами (1,2%), азербайджанцами (1,1%) и др.



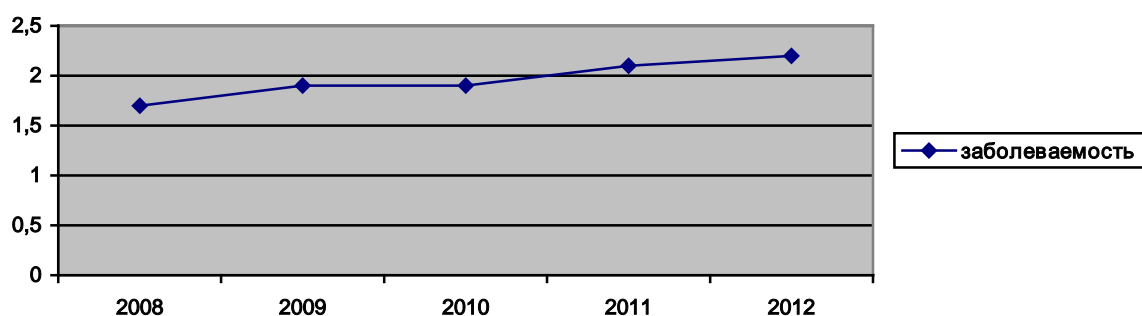
Оценка данных по профессиональной принадлежности больных РС выявила следующие особенности. Наиболее многочисленную категорию больных РС в городской местности среди женщин составили служащие (52,15% наблюдений), среди мужчин – рабочие (42,7% случаев). В сельской местности среди мужчин преобладали сельскохозяйственные работники (46,2% случаев), а среди женщин – служащие (46,2% случаев), неработающие и домохозяйки (18,6% наблюдений).

При анализе динамики заболеваемости РС за период 2008 – 2012 годы выявлено повышение показателя с 1,7 случая на 100 тыс. населения в 2008 году до 2,2 случаев на 100 тыс. населения в 2012 году, то есть на 13%. При сравнении с показателями

заболеваемости РС в других территориях РФ - просматривается тенденция к уменьшению заболеваемости на юге страны и увеличению на Северо-Востоке. Так, в Тюменской, Томской областях, Пермском крае, Башкирии заболеваемость колеблется от 3,1 до 3,9 случаев на 100 тысяч населения, в то время как в соседней Ростовской области этот показатель почти такой же (1,9 случая на 100 тыс. населения), как и в Краснодарском крае (56, 72).

Диаграмма 5.

Заболеваемость РС в Краснодарском крае за 2008-2012 годы



Увеличение заболеваемости РС за последние годы может быть связано как с истинным ростом количества заболевших, так и улучшением диагностики заболевания, в связи с внедрением метода МРТ в рутинную практику врача-невролога как в г.Краснодаре, так и других городах и районах края (Сочи, Новороссийск, Армавир и др.). Определенную роль в увеличении числа случаев РС могут играть и новые критерии диагностики (Mc Donald W.I., 2010), позволяющие диагностировать заболевание у пациентов, перенесших одну атаку на основании единственного МРТ исследования.

Распространенность РС в Краснодарском крае на 01.01.2013 составила 21,1 случая на 100 тыс. населения, что позволяет отнести наш регион к территории со средним риском развития РС. За последние 5 лет распространенность заболевания выросла на 21%. Анализируя этот показатель, можно отметить, что на Севере нашей страны и Приуралья заболеваемость РС оказалась существенно выше (Башкирия – 35,3 случая на 100 тыс. населения, Пермский край – 33,9 случая на 100 тыс. населения), чем на юге РФ (Ростовская область – 24,6 случая на 100 тыс. населения, Краснодарский край – 21,1 случая на 100 тыс. населения). Зафиксированы

колебания распространенности РС в пределах края: от 4,9 случая на 100 тыс. населения в Гулькевичском районе до 24,7 случая на 100 тыс. населения в Тимашевском районе. В краевом центре – г.Краснодаре – показатель составил 15,6 случаев на 100 тыс. населения.

Основное количество больных составили коренные жители края. Выявлено 7 семейных случаев РС.

Смертность среди больных РС, несмотря на увеличение распространенности заболевания, остается стабильным показателем и колеблется от 0,19 (2008 год) до 0,28 случая (2011 год) на 100 тыс. населения. Подобная тенденция по данным ВОЗ отмечается во всех странах Европы.

3.2. Аналитическая эпидемиология РС в Краснодарском крае

В этом разделе рассматриваются результаты аналитического эпидемиологического исследования, осуществленные по методу «случай-контроль». С помощью анкет, разработанных рабочей группой при Норвежской академии наук и письменности, адаптированных в РФ, оценивалась корреляция различных внешних факторов и риск развития РС. При проведении работы сохранялась конфиденциальность всей полученной информации.

Для исследования методом случайной выборки протестированы 70 больных РС с подтвержденным по критериям Mc Donald W.I. (2005) диагнозом (162). Парным методом для них были подобраны 70 контрольных случаев среди больных с соматическими заболеваниями (вегето-сосудистая дистония, неврологические проявления остеохондроза) и здоровых лиц (студенты, курсанты, сотрудники больницы). Контрольная группа подобрана по полу, возрасту (± 3 года), национальности, месту жительства.

Применяя параметрические критерии сравнения средних – критерии Вальда-Вольфовица, Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни, установлено, что p всех критериев больше 0,05 и таким образом, верна гипотеза, что средние равны.

Средний возраст больных РС и контрольной группы составляет приблизительно 38 лет. Анализ национального состава (русские, армяне, украинцы, ассирийцы, греки, евреи, адыги) и вероисповедания больных РС и контрольной группы не выявили статистически значимой зависимости между национальностью, вероисповеданием и наличием РС. Установлена статистически значимая зависимость между цветом радужки глаз и наличием РС. Сила взаимосвязи умеренная.

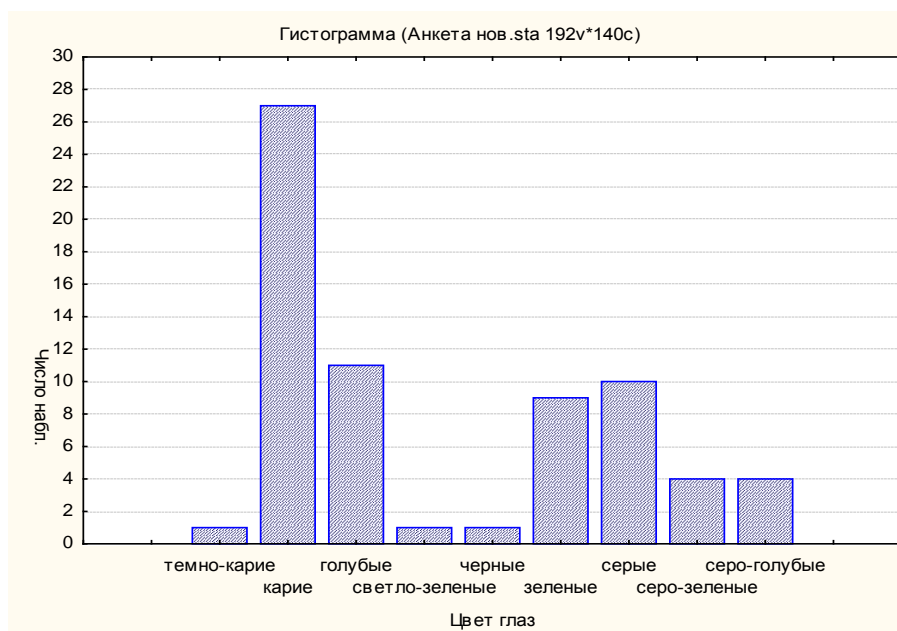
Таблица 2.

Зависимость между цветом радужки глаз и наличием РС

	Группа РС	Контрольная группа	Всего
Темно-карие	1	0	1
Карие	27	43	70
Голубые	11	22	33
Светло-зеленые	1	0	1
Черные	1	0	1
Зеленые	9	4	13
Серые	10	1	11
Серо-зеленые	4	0	4
Серо-голубые	4	0	4
Всего	68	70	138

Диаграмма б.

Гистограмма «Цвет радужки глаз и наличие РС».



Таким образом, в нашей популяции достоверно чаще у больных РС встречаются зеленые, серые, серо-зеленые и серо-голубые глаза. При исследованиях, проведенных в Волгограде (41) выявлено достоверное увеличение пациентов с РС с радужкой голубого цвета. Среди обследованных лиц в Ростовской области Мельникова А.В., 2007 (73) ассоциации цвета радужки и развития РС не обнаружено.

Установлена также статистически значимая зависимость между цветом радужки глаз отца и матери и предрасположенностью к РС. В контрольной группе здоровых лиц существенно преобладали лица с карими и голубыми глазами, т.е. подобный цвет глаз не характерен для родителей больных РС.

Аналогично исследованиям, проведенным в Ростовской области, нами выявлены статистически значимая зависимость между цветом волос и наличием РС. Сила взаимосвязи умеренная, близкая к сильной. Лица с черными, русыми волосами достоверно чаще встречались среди больных РС, чем в контрольной группе.

Диаграмма 7.

Анализ связи цвета волос и наличия РС.



Нами также обнаружены подобные ассоциации цвета волос родителей больных РС с развитием РС у их детей. Среди родителей больных РС наиболее часто встречался черный, русый, темно-русый цвет волос и очень редко – блондины.

Не выявлено влияния семейного положения на риск развития РС.

Количество детей и беременностей у родителей больных РС не влияло на риск развития заболевания. Мало отличался и средний возраст отца и матери при рождении ребенка от контрольной группы (у отца 29,9 и 28,9 лет, у матери 26,6 и 25,8 лет).

Обнаружена статистически значимая зависимость умеренной силы между показателем «какой по счету ребенок» и наличием РС. В нашем исследовании больные РС были, как правило, вторым и третьим ребенком в семье.

Установлено достоверное различие в уровне образования больных РС и их родителей: как правило, они имели среднее и средне специальное образование. Однако, на этот факт может оказать существенное влияние ранний дебют РС у молодых женщин, составляющих большинство пациентов.

Изучено влияние различных вредных веществ на риск развития РС. При этом, учитывался возраст, в котором осуществлялось такое воздействие: до и после 15 лет. Достоверных данных о связи между воздействием различных химических продуктов (нефтепродукты, краски, щелочи, ядохимикаты и др.) и риском развития РС получить не удалось.

Некоторые исследователи (57) связывают увеличение распространенности РС с влиянием неблагоприятных экологических факторов. В нашем исследовании не удалось обнаружить статистически значимой зависимости между проживанием вблизи промышленных предприятий и развитием РС.

Таблица 3.

Влияние проживания вблизи от промышленных предприятий на
 предрасположенность к РС.

Контакты с вредным веществами до 15 лет	2-входовая итоговая: наблюд Частоты выделенных ячеек >		
	Группа РС	Группа НРС	Всего по стр.
не было	63	63	126
строк. %	50,00%	50,00%	
Всего %	46,67%	46,67%	93,33%
бензин и др. нефтепр.	0	1	1
строк. %	0,00%	100,00%	
Всего %	0,00%	0,74%	0,74%
краски	1	0	1
строк. %	100,00%	0,00%	
Всего %	0,74%	0,00%	0,74%
щелочи	1	0	1
строк. %	100,00%	0,00%	
Всего %	0,74%	0,00%	0,74%
длит. работа с ЭВМ	2	1	3
строк. %	66,67%	33,33%	
Всего %	1,48%	0,74%	2,22%
органич.растворит., краски	1	0	1
строк. %	100,00%	0,00%	
Всего %	0,74%	0,00%	0,74%
краски, ядохимикаты, удобрения	1	0	1
строк. %	100,00%	0,00%	
Всего %	0,74%	0,00%	0,74%
нефтепродукты, органич.растворит.	0	1	1
строк. %	0,00%	100,00%	
Всего %	0,00%	0,74%	0,74%
Всего	69	66	135
Всего %	51,11%	48,89%	100,00%

Не обнаружено влияние различных соматических заболеваний отца и матери на предрасположенность к РС.

Изучено влияние детских инфекций в различные возрастные периоды (до 7 лет, с 7 до 15 лет, старше 15 лет) на предрасположенность к развитию РС. В литературе (121, 168, 169) отмечен высокий риск развития РС у лиц, часто болеющих вирусными инфекциями. При анализе анкет нами обнаружена статистически значимая зависимость перенесенной ветряной оспы, кори в возрасте до 7 лет с риском заболевания РС.

Влияние детских инфекций на риск развития РС.

ВЕТРЯНКА ДО 7 ЛЕТ

ветрянка до 7 лет	2-входная итоговая: набл Частоты выделенных ячеек		
	Группа РС	Группа НРС	Всего по стр.
нет	21	31	52
строк. %	40,38%	59,62%	
Всего %	15,00%	22,14%	37,14%
да	49	39	88
строк. %	55,68%	44,32%	
Всего %	35,00%	27,86%	62,86%
Всего	70	70	140
Всего %	50,00%	50,00%	100,00%

Статистика	Статистики: ветрянка до 7 лет(2)		
	Chi-квадрат	ст.св.	p
Пирсона Chi-квадрат	3,059441	сс=1	p=,08027
М-П Chi-квадрат	3,073931	сс=1	p=,07956
Гамма	-,299401		

КОРЬ ДО 7 ЛЕТ

корь до 7 лет	2-входная итоговая: набл Частоты выделенных ячеек		
	Группа РС	Группа НРС	Всего по стр.
нет	56	63	119
строк. %	47,06%	52,94%	
Всего %	40,00%	45,00%	85,00%
да	14	7	21
строк. %	66,67%	33,33%	
Всего %	10,00%	5,00%	15,00%
Всего	70	70	140
Всего %	50,00%	50,00%	100,00%

Статистика	Статистики: корь до 7 лет(2) x I		
	Chi-квадрат	ст.св.	p
Пирсона Chi-квадрат	2,745098	сс=1	p=,09756
М-П Chi-квадрат	2,790589	сс=1	p=,09482
Гамма	-,384615		

Кроме того, установлена статистически значимая зависимость между наличием хронических рецидивирующих инфекций (хронический тонзиллит, отит, кариес зубов) в возрасте до 15 лет и предрасположенностью к РС.

Влияние хронических рецидивирующих инфекций на риск развития РС.

ТОНЗИЛЛИТ ДО 7 ЛЕТ

тонзиллит до 7 лет	2-входная итоговая: наблк Частоты выделенных ячеек		
	Группа РС	Группа НРС	Всего по стр.
нет	49	64	113
строк. %	43,36%	56,64%	
Всего %	35,00%	45,71%	80,71%
да	21	6	27
строк. %	77,78%	22,22%	
Всего %	15,00%	4,29%	19,29%
Всего	70	70	140
Всего %	50,00%	50,00%	100,00%

Статистика	Статистики: тонзиллит до 7 лет(
	Chi-квадрат	ст.св.	p
Пирсона Chi-квадрат	10,32448	сс=1	p=,00131
М-П Chi-квадрат	10,82285	сс=1	p=,00100
Гамма	-,641026		

ОТИТ ДО 7 ЛЕТ

отит	2-входная итоговая: наблк Частоты выделенных ячеек		
	Группа РС	Группа НРС	Всего по стр.
нет	65	70	135
строк. %	48,15%	51,85%	
Всего %	46,43%	50,00%	96,43%
да	5	0	5
строк. %	100,00%	0,00%	
Всего %	3,57%	0,00%	3,57%
Всего	70	70	140
Всего %	50,00%	50,00%	100,00%

Статистика	Статистики: отит(2) x Группа(2)		
	Chi-квадрат	ст.св.	p
Пирсона Chi-квадрат	5,185185	сс=1	p=,02278
М-П Chi-квадрат	7,116699	сс=1	p=,00764
Гамма	-1,00000		

КАРИЕС ДО 7 ЛЕТ

Кариес зубов до 7 лет	2-входовая итоговая: наблк Частоты выделенных ячеек		
	Группа РС	Группа НРС	Всего по стр.
не было	52	63	115
строк. %	45,22%	54,78%	
Всего %	42,28%	51,22%	93,50%
был, но вылечил	6	0	6
строк. %	100,00%	0,00%	
Всего %	4,88%	0,00%	4,88%
есть и сейчас	2	0	2
строк. %	100,00%	0,00%	
Всего %	1,63%	0,00%	1,63%
Всего	60	63	123
Всего %	48,78%	51,22%	100,00%

Наши данные совпадают с исследованиями, проведенными в популяциях городов Москва, Казань, Орел, Ростовской, Амурской областей (23, 62, 56, 73, 74, 98), также выявивших ассоциацию развития РС с хроническим тонзиллитом, перенесенным в детском возрасте.

Не установлено достоверной связи между травмами головы в детском возрасте и предрасположенностью к РС. Несмотря на то, что некоторые исследователи (51) связывают развитие обострений РС с вакцинациями, нам не удалось обнаружить связи прививок и вакцинаций с развитием РС.

При анализе предполагаемой связи контактов с животными и развитием РС установлена статистически значимая зависимость между контактами с собаками, кошками, птицами, их укусами и развитием заболевания.

Таблица 9.

Влияние контактов с животными на риск развития РС

Контакт с животными до 7 лет	2-входовая итоговая: наблк Частоты выделенных ячеек		
	Группа РС	Группа НРС	Всего по стр.
не было	13	42	55
строк. %	23,64%	76,36%	
Всего %	10,48%	33,87%	44,35%
собаки	2	10	12
строк. %	16,67%	83,33%	
Всего %	1,61%	8,06%	9,68%
кошки	5	7	12
строк. %	41,67%	58,33%	
Всего %	4,03%	5,65%	9,68%
собаки и кошки	12	4	16
строк. %	75,00%	25,00%	
Всего %	9,68%	3,23%	12,90%
птицы	1	1	2
строк. %	50,00%	50,00%	
Всего %	0,81%	0,81%	1,61%
с/з животные	1	1	2
строк. %	50,00%	50,00%	
Всего %	0,81%	0,81%	1,61%
собаки, кошки, птицы, с/з животные	8	0	8
строк. %	100,00%	0,00%	
Всего %	6,45%	0,00%	6,45%
собаки и кошки, с/з животные	2	1	3
строк. %	66,67%	33,33%	
Всего %	1,61%	0,81%	2,42%
собаки и птицы	1	0	1
строк. %	100,00%	0,00%	
Всего %	0,81%	0,00%	0,81%
кошки, с/з животные	1	0	1
строк. %	100,00%	0,00%	
Всего %	0,81%	0,00%	0,81%
собаки, кошки	2	0	2
строк. %	100,00%	0,00%	
Всего %	1,61%	0,00%	1,61%
собаки, кошки, с/животные	2	0	2
строк. %	100,00%	0,00%	
Всего %	1,61%	0,00%	1,61%
собаки, кошки, птицы	7	0	7
строк. %	100,00%	0,00%	
Всего %	5,65%	0,00%	5,65%
птицы, с/животные	1	0	1
строк. %	100,00%	0,00%	
Всего %	0,81%	0,00%	0,81%
Всего	58	66	124
Всего %	46,77%	53,23%	100,00%

Не обнаружено достоверных отличий в употреблении алкогольных напитков и курения у больных РС и контрольной группы.

Ряд исследователей (6, 49, 152, 181) считает стрессовые ситуации важным фактором риска развития РС. В проведенном нами исследовании установлена сильная статистически значимая зависимость между стрессом в семье как в детстве до развития болезни, так и во время заболевания.

Таблица 10.

Влияние стрессовых ситуаций в возрасте до 15 лет на риск развития РС

Стресс до 15 лет	2-входная итоговая: наблк Частоты выделенных ячеек		
	Группа РС	Группа НРС	Всего по стр.
не было	42	61	103
строк. %	40,78%	59,22%	
Всего %	35,90%	52,14%	88,03%
был в семье	14	0	14
строк. %	100,00%	0,00%	
Всего %	11,97%	0,00%	11,97%
Всего	56	61	117
Всего %	47,86%	52,14%	100,00%

Таблица 11.

Влияние стрессовых ситуаций в возрасте старше 15 лет на риск развития РС

Стресс от 15 лет до болезни	2-входная итоговая: наблк Частоты выделенных ячеек		
	Группа РС	Группа НРС	Всего по стр.
не было	29	40	69
строк. %	42,03%	57,97%	
Всего %	23,39%	32,26%	55,65%
был в семье	19	9	28
строк. %	67,86%	32,14%	
Всего %	15,32%	7,26%	22,58%
был на работе	13	8	21
строк. %	61,90%	38,10%	
Всего %	10,48%	6,45%	16,94%
был в семье и на работе	1	4	5
строк. %	20,00%	80,00%	
Всего %	0,81%	3,23%	4,03%
был в семье, был на работе	0	1	1
строк. %	0,00%	100,00%	
Всего %	0,00%	0,81%	0,81%
Всего	62	62	124
Всего %	50,00%	50,00%	100,00%

Сравнительный анализ частоты воздействия стресса на больных РС и контрольную группу.

	2-входная итоговая: набл		
	Частоты выделенных ячеек		
Стресс во время болезни	Группа РС	Группа НРС	Всего по стр.
не было	32	49	81
строк. %	39,51%	60,49%	
Всего %	26,45%	40,50%	66,94%
был в семье	19	4	23
строк. %	82,61%	17,39%	
Всего %	15,70%	3,31%	19,01%
был на работе	6	8	14
строк. %	42,86%	57,14%	
Всего %	4,96%	6,61%	11,57%
был в семье и на работе	2	1	3
строк. %	66,67%	33,33%	
Всего %	1,65%	0,83%	2,48%
Всего	59	62	121
Всего %	48,76%	51,24%	100,00%

Подобные результаты были получены Мельниковой А.В., 2008 (74) при проведении исследования в соседней Ростовской области.

Особенности питания по данным многих авторов (148) играют важную роль в развитии РС. Однако, нами не обнаружено связи типа питания (мясной, растительный, смешанный, рыбный рацион) и предрасположенностью к РС.

Установлена статистически значимая зависимость между употреблением копченых продуктов в возрасте до 15 лет и развитием РС. Подобные ассоциации зафиксированы при обследовании популяции в г.Орле (98).

Влияние употребления копченых изделий в возрасте до 15 лет на развитие РС.

Употребление копчений до 15 лет	2-входная итоговая: наблю, Частоты выделенных ячеек		
	Группа РС	Группа НРС	Всего по стр.
очень редко	45	17	62
строк. %	72,58%	27,42%	
Всего %	45,92%	17,35%	63,27%
по праздникам	10	5	15
строк. %	66,67%	33,33%	
Всего %	10,20%	5,10%	15,31%
еженедельно	4	11	15
строк. %	26,67%	73,33%	
Всего %	4,08%	11,22%	15,31%
ежедневно	0	1	1
строк. %	0,00%	100,00%	
Всего %	0,00%	1,02%	1,02%
очень редко, по праздникам	2	0	2
строк. %	100,00%	0,00%	
Всего %	2,04%	0,00%	2,04%
никогда	0	3	3
строк. %	0,00%	100,00%	
Всего %	0,00%	3,06%	3,06%
Всего	61	37	98
Всего %	62,24%	37,76%	100,00%

Обнаружена слабая статистически значимая зависимость между употреблением молочных продуктов до развития заболевания и предрасположенностью к РС.

Употребление молочных продуктов в возрасте до 15 лет в сравниваемых группах (больных РС и здоровых лиц)

Употребление молочных продуктов до 15 лет	2-входная итоговая: наблк Частоты выделенных ячеек		
	Группа РС	Группа НРС	Всего по стр.
очень редко	20	13	33
строк. %	60,61%	39,39%	
Всего %	20,62%	13,40%	34,02%
по праздникам	0	4	4
строк. %	0,00%	100,00%	
Всего %	0,00%	4,12%	4,12%
еженедельно	24	11	35
строк. %	68,57%	31,43%	
Всего %	24,74%	11,34%	36,08%
ежедневно	17	8	25
строк. %	68,00%	32,00%	
Всего %	17,53%	8,25%	25,77%
Всего	61	36	97
Всего %	62,89%	37,11%	100,00%

Не установлено достоверных различий в употреблении яиц, кофе, какао у больных РС и здоровых лиц. Также не обнаружено ассоциаций между употреблением различных видов питьевой воды и развитием РС.

Таким образом, проведенные нами исследования позволили выявить статистически значимую зависимость между риском развития РС и перенесенными в детском возрасте вирусными инфекциями (ветряная оспа, корь), хроническими рецидивирующими бактериальными инфекциями (хронический тонзиллит, отит, кариес зубов), стрессовыми ситуациями в семье, употреблением копченых продуктов. Пациенты с РС достоверно чаще, чем в контрольной группе, имели черные или русые волосы, серые, зеленые, серо-голубые глаза, были вторым или третьим ребенком в семье, имели контакты с домашними животными.

Глава 4

Клиническая характеристика больных рассеянным склерозом (собственные исследования)

В настоящее время диагностика РС основывается на критериях W.I.Mc Donald et al. 2001 года, пересмотренных в 2005 и 2010 годах (150, 162, 163). В критериях 2001 года впервые появился термин клинически изолированный синдром (КИС), который рассматривался как «одна атака, объективные клинические данные, свидетельствующие о наличии одного клинического очага (моносимптомное начало, клинически изолированный синдром)». Считалось, что для КИС характерна монофокальность неврологических проявлений, мультифокальный дебют заболевания не рассматривался как КИС, но в то же время не относился к достоверному РС. В дальнейшем понятие КИС трансформировалось и к 2010 году как в зарубежных, так и отечественных источниках появилось определение моно- и мультифокального КИС, а затем и понятие радиологически изолированного синдрома (РИС) (18, 31, 84, 154, 155). Сейчас классификация КИС основывается как на клинических данных, так и результатах МРТ (60). Наиболее частыми клиническими примерами монофокального КИС являются нейропатия зрительного нерва, частичный поперечный миелит, парестезии в руках, симптом Лермитта.

Актуальность исследования КИС определяется тем, что терапия препаратами изменяющими течение РС (ПИТРС), позволяющая уменьшить частоту и выраженность обострений РС, темпы прогрессирования неврологического дефицита (40), оказывается наиболее эффективной на ранних этапах заболевания. Проведенные многоцентровые клинические исследования показывают, что если иммуномодулирующая терапия начата после первой атаки демиелинизирующего заболевания эффективность лечения составляет 40-60%, на этапе достоверного РС - 30%, при вторично-прогрессирующем РС она уменьшается до 5-10% (104).

На этапе КИС нами обследовано 124 пациента, кроме того, проводилось наблюдение за 10 пациентами с РИС. Длительность наблюдения составила 5 лет. Обследуемый контингент состоял из 80 женщин и 54 мужчин. Первичное

обследование включало неврологический осмотр пациента, выполнение МРТ головного мозга, в т.ч. с контрастным усилением препаратами гадолиния, офтальмологическое исследование (острота и поля зрения, осмотр глазного дна), исследование вызванных зрительных потенциалов, выполнение оптической когерентной томографии. На протяжении периода наблюдения раз в 3-4 месяца выполнялось стандартное неврологическое исследование и оценка неврологического статуса по шкале EDSS. Кроме того, через 3 месяца выполнялась МРТ головного мозга, а при показаниях – шейного отдела позвоночника. Также в динамике осуществлялось офтальмологическое исследование, определение вызванных зрительных потенциалов, проводилась оптическая когерентная томография с акцентом на структуру зрительных нервов. Критерий «диссеминации во времени» основывался на развитии второй клинической атаки или появлении новых очагов по данным МРТ согласно критериям W.I.Mc Donald et al., 2005.

Трансформация КИС в достоверный РС за указанный период произошла у 65 пациентов, в том числе – у 2 пациентов с РИС. В 34 случаях зафиксирован второй клинический эпизод болезни, в 31 – увеличение количества очагов по данным МРТ в динамике наблюдения.

Таблица 15.

Распределение пациентов с КИС и РИС по полу и возрасту, трансформация в РС.

	женщины				мужчины			
	всего		переход в РС		всего		переход в РС	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 20 лет	12	9,0	5	3,7	4	3,0	2	1,5
21-30 лет	28	20,9	15	11,2	12	9,0	14	10,5
31-40 лет	24	17,9	12	9,0	22	16,3	11	8,2
41-50 лет	12	9,0	2	1,5	10	7,5	4	2,9
старше 50 лет	4	2,9	0	0	6	4,5	0	0
итого	80	59,7	34	25,4	54	40,3	31	23,1

Обращает внимание, что трансформация КИС в достоверный РС чаще отмечалась у мужчин (31 из 54 пациентов, что составляет 57,5% случаев), у женщин

переход КИС в достоверный РС зафиксирован в 42,5% случаев (34 пациентки из 80). Наиболее часто трансформация КИС в КДРС происходила в возрасте 21-30 лет (21,7% случаев), несколько реже в возрастном диапазоне 31-40 лет (17,2% случаев). После 50 лет ни у одного из 10 наблюдаемых пациентов перехода КИС в достоверный РС не отмечалось.

По данным литературы (49, 90) полисимптомное начало и поражение нескольких проводниковых систем встречается в 50% случаев дебюта РС, на втором месте (от 5 до 30% случаев) – проявления оптического неврита. В наших наблюдениях у 68 пациентов (54,8% случаев) имел место монофокальный вариант КИС, в 56 наблюдениях отмечался мультифокальный вариант (45,2% случаев).

Таблица 16.

Варианты КИС и РИС и их трансформация в РС

	Всего		Переход в РС		
	абс.	%	абс.	2й клинический эпизод	МРТ- признаки
Монофокальный	68	50,7	38	22	16
Мультифокальный	56	41,8	25	20	5
РИС	10	7,5	2	-	2
Всего	134	100	65	44	31

Монофокальный вариант КИС чаще всего проявлялся оптическим невритом (38,2% случаев). Значительно реже в дебюте встречались расстройства поверхностной чувствительности (20,5% случаев), атаксия (14,8% случаев), симптом Лермитта (8,9% случаев).

Трансформация в РС у пациентов с мозжечковыми нарушениями отмечена в 80% случаев, нарушениями чувствительности – у 64,2% наблюдаемых, а при оптической нейропатии – в 42,3% случаев. Обращает внимание факт, что оба случая частичного поперечного миелита за исследуемый период трансформировались в достоверный РС.

При мультифокальном КИС переход в достоверный РС отмечался в 25 наблюдениях (из общего числа 56 пациентов с мультифокальным КИС), что составило 44,6% случаев.

Таблица 17.

Варианты монофокального КИС и их переход в клинически достоверный РС

	Всего		Переход в РС		
	абс.	%	абс.	2й клинический эпизод	МРТ- признаки
Оптический неврит	26	38,2	11 (43,3%)	7	4
Нарушение чувствительности	14	20,5	9 (64,2%)	7	2
Синдром Лермитга	10	14,8	8 (80%)	6	2
Мозжечковый синдром	6	8,9	3 (50%)	2	1
Парез лицевого нерва	4	5,8	2 (50%)	2	-
Пирамидный синдром	4	5,8	2 (50%)	2	-
Парез отводящего нерва	2	2,9	1 (50%)	1	-
Поперечный миелит	2	2,9	2 (100%)	1	1
Всего	68	100	38 (56%)	28	10

У 2 из 10 пациентов с РИС отмечалась отрицательная динамика, на выполненных в процессе наблюдения МРТ головного мозга, в виде появления новых очагов, накапливающих контрастное вещество, и в дальнейшем развилась объективная неврологическая симптоматика, позволяющая поставить диагноз клинически достоверного РС.

Таким образом, в течение исследуемого периода (5 лет) из 134 пациентов с КИС и РИС достоверный РС развился у 65 пациентов (48,5% случаев). Наши данные превышают цифры, приводимые А.В.Захаровым, 2011 (50) – 27,5% случаев, что вероятно связано с меньшим периодом наблюдения (от 1 до 7 лет) у указанного автора.

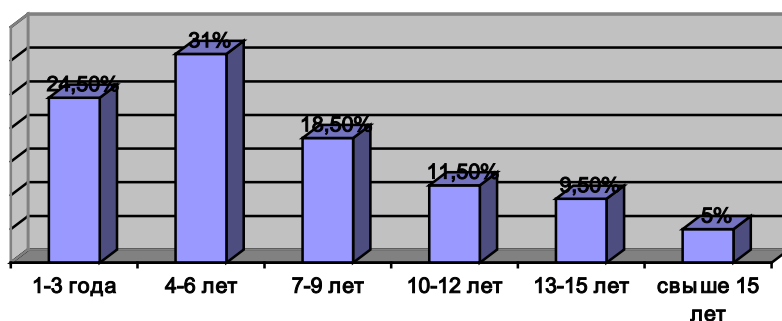
Наиболее часто трансформация КИС происходила у мужчин в возрастном диапазоне 20-30 лет при монофокальном варианте дебюта. Ранняя диагностика позволила всех выявленных больных (65 человек) включить в программу «О закупках лекарственных средств, предназначенных для лечения больных злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственной им ткани, гемофилией, муковисцерозом, гипоплазией костного мозга, болезнью Гоше, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей», по которой они начали получать бесплатное лечение ПИТРС.

Из 760 наблюдаемых больных самый ранний случай дебюта РС зафиксирован в возрасте 8 лет, наиболее позднее начало заболевания отмечено в возрасте 59 лет. «Детский» РС с дебютом до 14 лет зафиксирован у 7 детей, что соответствует 0,65% случаев, большинство пациентов составляют девочки. Пик начала заболевания у женщин приходится на возраст 20-24 года, у мужчин 25-29 лет.

Женщины болеют РС чаще, чем мужчины, и в настоящее время это соотношение приближается к 2:1. Еще 30-40 лет назад этот показатель был существенно ниже 1,3-1,5:1. Наиболее высоко процентное отношение женщин и мужчин в возрастном диапазоне 20-29 лет. В наших наблюдениях соотношение мужчин и женщин составило 1:2,6, в абсолютных числах 210 мужчин и 550 женщин.

Продолжительность заболевания у обследованных больных колебалась в широких пределах: от 1 месяца до 32 лет. У 186 больных (24,5% случаев) длительность заболевания была не более 3 лет, у 235 пациентов (31% случаев) составила 4-6 лет. Несколько меньше пациентов было в других группах: с продолжительностью болезни от 7 до 9 лет было 140 больных (18,5% случаев), 10-12 лет – 87 больных (11,5% случаев). Большинство больных с длительностью заболевания более 15 лет серьезно инвалидизированы, передвигаются с посторонней помощью, разочарованы проводимым лечением, поэтому редко приезжают из своих районов в краевой центр. В связи с этим в двух других группах было меньше пациентов: у 61 больного (9,5% случаев) продолжительность болезни составила 13-15 лет и у 51 (5% случаев) – более 16 лет.

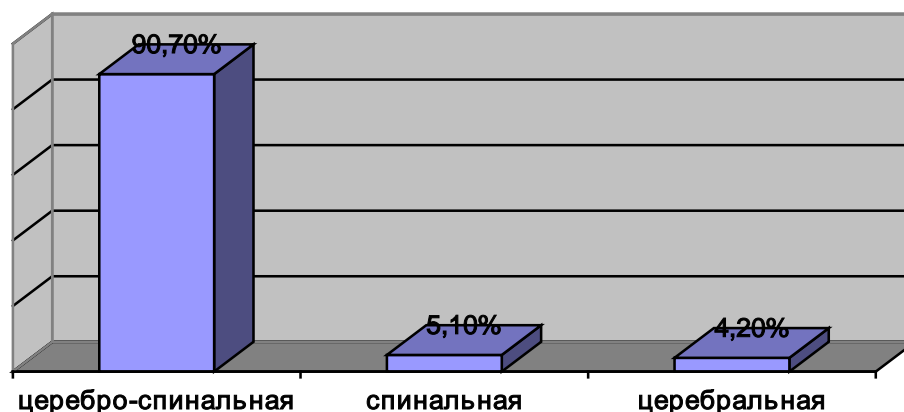
Длительность заболевания наблюдаемых больных РС.



Начальные симптомы РС настолько разнообразны и непостоянны, что диагностика заболевания вызывает существенные затруднения. По данным F.Barkhoff (91) ошибочный клинический диагноз РС на начальных этапах устанавливается у 9-12% больных, а у 4-5% пациентов заболевание не диагностируется. Данные отечественных специалистов еще более неутешительны: частота ошибочного диагноза при направлении в стационар из поликлиник Санкт-Петербурга составляет 37% случаев (95).

При развернутой клинической картине РС наблюдались различные формы заболевания. Типичная церебро-спинальная форма отмечалась у 692 больных (90,7% случаев). На долю преимущественно спинальной формы приходится 5,1% случаев, преимущественно церебральная форма зафиксирована у 4,2% больных.

Клинические формы РС



В клинической картине РС преобладали двигательные нарушения, выявляемые у 541 больного (71,2% случаев). В зависимости от локализации демиелинизирующих очагов наблюдались парапарезы у 337 пациентов (44,4% случаев), тетрапарезы у 190 больных (25,1% случаев), гемипарезы – 169 наблюдений (22,3% случаев), монопарезы у 74 больных (8,2% случаев).

Поражение двигательной системы сопровождалось патологическими пирамидными симптомами, повышением мышечного тонуса, сухожильных и надкостничных рефлексов, снижением кожных брюшных рефлексов. Последний симптом, особенно при асимметричном снижении, служит тонким проявлением поражения пирамидного пути, но не является специфичным для РС. При одновременном поражении пирамидной и мозжечковой систем у 215 пациентов (28,3% случаев) отмечались симптомы диссоциации в двигательной сфере: мышечная гипотония в сочетании с признаками центрального паралича – гиперрефлексией, клонусами стоп, коленных чашечек.

Весьма распространенными были нарушения чувствительности, которые наблюдались у 507 больных (66,7% случаев). Наши данные существенно выше, чем у других отечественных исследователей (Качура Д.А., 2003) (57) и приближаются к результатам зарубежных авторов (159, 160, 164, 183).

Чаще всего в своих жалобах пациенты описывали онемение конечностей или туловища, лица (36,3% случаев). Реже их беспокоили парестезии (24,7% случаев). Весьма распространенным, среди обследованных больных, был синдром «бесполезной руки», достаточно редко описываемый отечественными исследователями РС. Обычно этот синдром дебютировал с покалывания или отсутствия тонкой дискриминационной чувствительности в пальцах рук. Затем больной переставал узнавать предметы на ощупь. Рука становилась «бесполезной» из-за отсутствия проприоцепции и обратного контроля движений. Синдром «бесполезной руки» отмечался в нашем исследовании в 23,1% наблюдений.

Боли в структуре чувствительных нарушений выявлялись у 15,9% больных. Наиболее часто болевые синдромы проявлялись симптомом Лермитта (8,7% случаев), тригеминальной невралгией (3,2% случаев), радикулопатиями (4,0%

случаев). У больных РС симптом Лермитта не всегда связан со сгибанием шеи. Он может также вызываться боковым поворотом, сгибанием или вращением позвоночного столба, иногда просто толчками в позвоночник или проявляться спонтанно. Симптом Лермитта обычно исчезает после нескольких последовательных сгибаний шеи.

Невралгия тройничного нерва у больных РС характеризовалась дебютом у сравнительно молодых лиц, упорными выраженными приступами боли, плохо купируемыми приемом антиконвульсантов, часто двусторонней локализацией.

Значительное место в клинической картине РС занимают мозжечковые расстройства, являющиеся важным инвалидизирующим фактором. J.M.Charcot (117, 118) считал координаторные нарушения самыми важными для РС. Мозжечковые нарушения были обнаружены у 513 больных (67,5% случаев) и проявлялись в виде динамической атаксии – 466 наблюдений (61,3% случаев), статической атаксии – 373 наблюдения (49,1% случаев), скандированной речи – 238 наблюдений (31,4% случаев), титубации – 40 наблюдений (5,25% случаев).

Симптомы поражения черепных нервов отмечались у 301 пациента (39,6% случаев). Очень часто у больных РС выявлялся синдром межъядерной офтальмоплегии, связанный с развитием демиелинизирующего поражения в системе медиального продольного пучка. Таких наблюдений нами зафиксировано 291 (38,3% случаев). У молодых пациентов наличие синдрома межъядерной офтальмоплегии всерьез заставляет надолго задуматься о развитии РС. В структуру синдрома входят дискоординированные движения глазных яблок, их разностояние по вертикали и горизонтали, ограничение объема движений глазных яблок при взгляде в стороны и, особенно, кнутри. Одним из проявлений межъядерной офтальмоплегии могут быть саккадирующие движения глазных яблок, односторонний нистагм, который еще называют «желеподобным» из-за неправильности скорости, ритма и амплитуды движений. Среди черепных нервов наиболее часто страдает лицевой нерв – 140 наблюдений (18,4% случаев), глазодвигательные нервы были поражены у 46 пациентов (6,1% случаев), тройничный нерв у 24 больных (3,2% случаев).

Поражение зрительного нерва отмечались у 482 пациентов (63,4% случаев). Чаще всего выявлялись изменения картины глазного дна (43,7% случаев), нарушение остроты и полей зрения (32,4% случаев). Более чувствительным методом раннего выявления поражения зрительных нервов является методика зрительных вызванных потенциалов (ЗВП), выявившая поражение у 429 больных (56,5% случаев). Кроме того, было установлено, что у 46,4% больных РС с нормальной картиной глазного дна обнаружены изменения ЗВП: увеличение латентного периода, деформация компонентов вызванных ответов. Еще более чувствительной методикой раннего поражения зрительных нервов является оптическая когерентная томография (ОКТ), все более широко применяемая в диагностике РС. Установлено, что уменьшение толщины зрительных нервов выявляется уже на стадии КИС, а по мере развития заболевания эти изменения прогрессируют. ОКТ проведена 128 пациентам, в 68% наблюдений выявлены изменения, характерные для поражения зрительных нервов.

В последние годы все больше внимания привлекает изучение когнитивных функций у больных РС. По мнению Т.Г.Алексеевой с соавт. (2002) (6) дефицит когнитивных функций может быть представлен различными симптомокомплексами. В большинстве случаев на первый план выступала симптоматика, свидетельствующая о поражении подкорковых структур и их связей, такая как колебания внимания, быстрая истощаемость, что приводило к снижению работоспособности и продуктивной деятельности, и лобных долей мозга, отвечающих за программирование и контроль разных видов деятельности. Кроме того, часто встречались симптомы, свидетельствующие о нарушении функции правого полушария головного мозга (зрительного и зрительно-пространственного гнозиса, расстройства зрительной памяти, сложности запоминания ритмических структур).

Результаты наших нейропсихологических исследований показали, что все больные РС имеют нарушения когнитивных функций различной степени выраженности. Отмечалось снижение немедленной памяти, активного внимания, его быстрая истощаемость. У большинства пациентов (84,7% случаев) была резко

снижена способность к конкретному и абстрактному мышлению, отмечались трудности в понимании сложных логических отношений, выделении абстрактных связей между понятиями. У 74,2% больных отмечался недостаточный уровень конструктивного мышления, что указывает на низкие показатели организации автоматического мышления, гибкости, способности подстроиться к определенным требованиям ситуации, эффективного планирования собственной деятельности. Когнитивные нарушения существенно дополняют клиническую картину заболевания, влияя на возможность адаптации пациентов, а следовательно, и на тяжесть течения РС (111, 123, 146) Достаточно частым синдромом у больных РС является деменция. Органическое слабоумие, как правило формируется постепенно, обычно после 20-30 лет течения заболевания. Психологическую структуру слабоумия при РС составляют когнитивные, аффективные и апатико-абулические нарушения. Основное место занимало снижение активности внимания, рассеянность, дефекты абстрагирования, снижение скорости обработки информации. У большинства больных выявлялись нарушения мышления: склонность к детализации, вязкость, конкретность, бедность ассоциаций. Аффективные нарушения были представлены эйфорией, неустойчивостью в виде злобных, гневных реакций, которые возникали по незначительным поводам и носили неадекватный характер. Прогрессирующее снижение критики к своему состоянию являлось одним из характерных проявлений слабоумия при РС. Степень формирования деменции находилась в прямой зависимости от степени прогрессивности заболевания. Слабоумие выявлено нами у 39 пациентов (5,2% случаев).

Тазовые нарушения относятся к числу тяжелых инвалидизирующих симптомов РС, усугубленных психологическими аспектами, резко ухудшающими быт и состояние больных, их трудовую деятельность и социальную активность. Основными урологическими нарушениями при РС являются гиперрефлексия детрузора мочевого пузыря, детрузоро-сфинктерная диссинергия, арефлексия мочевого пузыря. При локализации демиелинизирующего поражения выше центра мочеиспускания развивается гиперрефлексия детрузора, проявлениями которой

являются учащенное и болезненное мочеиспускание, императивное недержание мочи. Механизм возникновения этих симптомов заключается в снижении или утрате произвольного контроля над актом мочеиспускания. Гиперрефлексия детрузора зафиксирована у 310 больных (40,8% случаев).

Детрузоро-сфинктерная диссинергия отмечается при надкрестцовом поражении белого вещества спинного мозга и заключается в гиперрефлексии детрузора, вплоть до императивного недержания мочи, и в сокращении сфинктера уретры, что вызывает задержку мочеиспускания, боли внизу живота и промежности. Для данного вида нарушений характерно появление остаточной мочи, что повышает возможность развития воспалительных осложнений. Детрузорно-сфинктерная диссинергия выявлена у 127 больных (16,7% случаев).

Арефлексия мочевого пузыря возникает при поражении крестцовой области и сопровождается отсутствием позыва к мочеиспусканию, недержанием мочи, вследствие переполнения мочевого пузыря. Этот симптом выявлен нами у 47 пациентов (6,2% случаев).

Сексуальные нарушения выявлены у 159 мужчин (71,1% случаев) и 335 женщин (62,4% случаев). Наиболее частыми нарушениями у мужчин были снижение потенции, нарушение эрекции и эякуляции. У женщины отмечались снижение либидо, различные нарушения чувствительности.

Разделение больных по степени тяжести заболевания производилось с помощью шкалы EDSS (Expanded Disability Status Scale). Особенностью данной шкалы является тот факт, что до дефицита 4,5 балла результаты оцениваются по состоянию функциональных систем (нарушении чувствительности, координации, зрительных, когнитивных функций, черепных нервов и т.д.). При более значительном дефиците (свыше 5 баллов) можно ориентироваться в основном на нарушение двигательных функций по амбулаторной шкале EDSS (самостоятельное передвижение). У больных с легкой степенью тяжести оценка по шкале EDSS составила от 1,0 до 3,0 баллов, это были амбулаторные больные с пирамидными знаками, поражением черепных нервов, умеренной атаксией. Больные со средней степенью тяжести имели оценки по шкале EDSS от 3,5 до 6,0 баллов, они могли без

отдыха и посторонней помощи пройти 100 метров, сохраняли трудоспособность на неполный рабочий день или в специально созданных условиях. К больным с тяжелой степенью тяжести заболевания относятся пациенты, имеющие оценку по шкале EDSS от 6,5 до 9,5 баллов, это как правило, инвалиды I и II групп.

Распределение больных по степени тяжести заболевания представлено в диаграмме 10.

Диаграмма 10.

Распределение больных РС по степени тяжести заболевания.

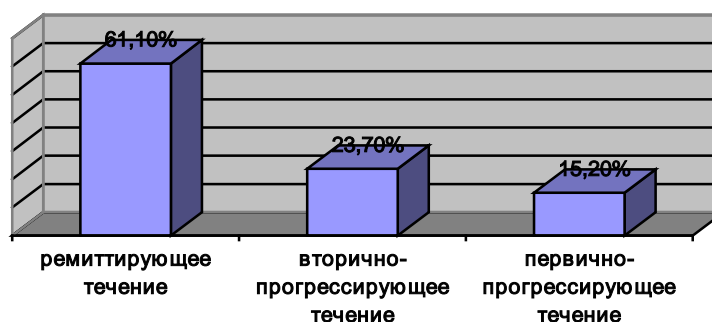


В связи с увеличением распространенности РС и частоты доброкачественного течения болезни, эффективности ПИТРС, существенно возросло число больных с легкой степенью тяжести болезни (44, 124). Большинство больных данной группы сохраняли трудоспособность. Их число составило 269 (35,4% случаев). У большинства больных – 293 наблюдения (38,5% случаев) наблюдалась средняя степень тяжести заболевания. У таких больных отмечалось достаточно выраженные двигательные и мозжечковые нарушения, в результате чего самостоятельное передвижение ограничивается 100 – 500 метрами. Чаще всего такие пациенты являлись инвалидами III группы, сохраняя ограниченную трудоспособность.

Количество больных с тяжелой степенью тяжести было 198 (26,1% случаев). Их число в последние 10 лет сократилось в связи с эффективностью терапии ПИТРС, широко применяемой в Краснодарском крае. К этой группе в основном относятся пациенты с первично- и вторично-прогрессирующим течением заболевания, плохо поддающихся лечению современными методами.

Распределение больных по типу течения заболевания представлено на диаграмме 11.

Распределение больных по типу течения заболевания.



Наиболее частым типом течения РС является ремиттирующее, протекающее с обострениями и ремиссиями. В наших наблюдениях оно отмечалось у 464 больных (61,1% случаев). В последнее время по мнению многих исследователей течение РС стало более доброкачественным (Т.Е.Шмидт, Н.Н.Яхно, 2010). Данный вариант течения зафиксирован у 115 пациентов (15,2% случаев). Он отличался длительностью ремиссий более 10 лет, незначительной выраженностью неврологического дефицита (не более 3 баллов по шкале EDSS), даже при длительности заболевания 10-15 лет. В большинстве же случаев ремиттирующего течения болезни обострения сменялись все более укорачивающимися ремиссиями с постепенным нарастанием неврологического дефицита.

Вторично-прогрессирующее течение обычно фиксировалось через 10-12 лет от начала болезни с типичным ремиттирующим течением и характеризовалось отсутствием даже коротких ремиссий и постепенным нарастанием инвалидизации. Среди наблюдаемых пациентов вторично-прогрессирующее течение отмечалось у 180 больных (23,7% случаев). В последние годы выделяют также вторично-прогрессирующее течение с обострениями. Данный вариант течения является более злокачественным и характеризуется быстрым нарастанием неврологической симптоматики в периоды эксацербаций. В наших наблюдениях этот подтип встречался у 52 пациентов (6,9% случаев).

Как известно, в патогенезе РС участвуют два основных механизма: иммуновоспалительный и нейродегенеративный. При первично-прогрессирующем

типе течения РС преобладают нейродегенеративные изменения, болезнь прогрессирует с самого начала, не имеет четко очерченных обострений и ремиссий. Этот вариант течения начинается в более позднем возрасте (35-40 лет), чаще со спинальной симптоматики, одинаково часто отмечается у мужчин и женщин, плохо поддается лечению, в том числе ПИТРС, имеет худший прогноз. Темпы нарастания неврологического дефицита при первично-прогрессирующем РС существенно выше, чем при ремитирующем РС. Так ряд исследователей (38, 96, 104) сообщают, что у 91% больных первично-прогрессирующим РС при длительности заболевания более 15 лет тяжесть заболевания составляет более 6 баллов по шкале EDSS. Данный вариант течения зафиксирован нами у 115 пациентов (15,2% случаев).

Таким образом, современные подходы к лечению РС требуют более ранней и точной диагностики заболевания. С этим связано внедрение в практику понятия КИС. Это позволило обобщить данные о разрозненных, порой неспецифических симптомах дебюта РС, выделить варианты КИС, наиболее часто трансформирующихся в истинный РС. Исследования, проведенные в Краснодарском крае позволили выявить, что переход КИС в РС чаще отмечался у мужчин (57,5% случаев), чем у женщин (42,5% случаев) в возрасте от 21 года до 30 лет (21,7% случаев), при монофокальном варианте КИС в виде частичного поперечного миелита, мозжечкового синдрома, чувствительных нарушений. Наши данные несколько отличаются от исследований А.В.Захарова, 2011(50), выявивших, что мультифокальный КИС несколько чаще (в 36% случаев), чем монофокальный КИС (22,5% случаев) конвертируется в клинически достоверный РС. Факторами риска перехода КИС в клинически достоверный РС являлись возраст до 25 лет, поражение зрительной, стволовой и пирамидной систем, более 7 очагов на МРТ и изменения при исследовании ЗВПШ.

Ранняя диагностика заболевания позволила начать лечение ПИТРС у 65 больных с минимальными неврологическими проявлениями, сохраняя их трудоспособность.

При развернутой картине заболевания у пациентов Краснодарского края клинические проявления мало отличались от выявляемых в других территориях.

Преобладали двигательные (71,2% случаев), мозжечковые (67,5% случаев) расстройства, чувствительные нарушения (66,7% случаев). Поражение зрительного нерва установлены в 63,4% случаев и здесь нужно отметить, что ранней диагностике оптических нарушений существенно способствовало применение оптической когерентной томографии, позволяющей выявить субклиническое поражение зрительного нерва и документально этот факт зарегистрировать. Обращает внимание высокая частота нарушения когнитивных функций у обследованных пациентов (84,7% случаев). Степень их изменений колебалась от легких, в виде нарушения конкретного и абстрактного мышления, внимания, до деменции (5,2% случаев). Этот диктует необходимость проведения больным РС нейропсихологического обследования, соответствующего медикаментозного лечения, различных видов реабилитации, в том числе психокоррекции.

Глава 5

Качество жизни больных РС при проведении терапии, изменяющей течение заболевания (собственные исследования)

Длительное время РС рассматривался как неизлечимое заболевание. С появлением иммуномодулирующих средств, в частности, интерферона β -1b, позволяющих подавить процессы иммунного воспаления, РС стал относиться к группе заболеваний, частично поддающихся лечению. В последние годы появились сведения, что некоторые препараты, прежде всего, лаквинимод, обладают нейропротекторным действием, т.е. влияют и на другую часть патогенеза РС, сдерживая нейродегенеративные процессы. В настоящее время существует большая группа препаратов, изменяющих течение РС (интерферон β -1a, интерферон β -1b, глатирамера ацетат, натализумаб, финголимод, кладрибин, митоксантрон, лаквинимод и др.), способных модифицировать течение заболевания, подавить обострения и замедлить прогрессирование демиелинизирующего процесса.

Традиционно критериями эффективности лечения РС являются клинические и МРТ данные, лабораторные показатели (выявление олигоклональных антител). Вместе с тем, зачастую, они не отражают самочувствия больного и его функционирования в повседневной жизни.

В последнее время все больше внимания, как в мире, так и в нашей стране, привлекает проблема качества жизни (КЖ), как интегральной характеристики физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанной на его субъективном восприятии (79). Принципиальным в концепции исследования КЖ в медицине является положение, заявляющее личность больного как главный объект внимания общества на всех этапах медицинской помощи. По мнению Ю.Л.Шевченко (2007) (101) КЖ является главной целью лечения пациентов при заболеваниях, не ограничивающих продолжительность жизни. Изучение КЖ предоставляет врачу уникальную возможность посмотреть глазами пациента на его заболевание и перемены, происходящие в процессе

медицинских и психосоциальных воздействий. Эти данные, вместе с традиционным медицинским заключением, позволяют составить целостную и объективную картину состояния больного.

Влияние препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС) на КЖ больных остается недостаточно изученным. Полученные данные носят противоречивый характер, что может быть связано как с особенностями популяций, где проводилось исследование, так и с разнонаправленностью действия отдельных препаратов, из группы ПИТРС (93, 114, 171, 179). Кроме того, на полученные результаты могут влиять социальные характеристики тестируемого населения, его образовательный уровень, особенности организации жизни и медицинской помощи в данном регионе. Улучшение показателей КЖ больных РС при стабильном физическом состоянии, многие, как зарубежные, так и отечественные специалисты связывают с улучшением в психоэмоциональной сфере (7, 12, 17, 69, 179), проблемы в которой часто недооцениваются врачами, чье внимание сконцентрировано на физических аспектах болезни. Базовыми инструментами при проведении исследования КЖ являются специально разработанные опросники, которые, как правило, заполняются самими больными. Существуют общие вопросники, которые могут быть использованы для оценки КЖ при различных заболеваниях и специальные опросники для определенной группы болезней или одного заболевания, а так же для оценки тех или иных симптомов.

При РС наиболее распространенными специальными опросниками являются:

- Functional Assesment of Multiple Sclerosis – FAMS (Функциональная оценка РС)
- MS Quality of Life-54 (Опросник оценки КЖ при РС-54).
- Multiple Sclerosis Quality of Life Juventory (Оценка КЖ при РС).

Нам наиболее удобным и доступным для пациентов показался опросник MS Quality of Life-54, который мы использовали при опросе 82 пациентов, страдающих достоверным РС (по критериям W.I. Mc Donald, 2010). Группа пациентов, получающих ПИТРС, включала 44 человека, минимальная длительность лечения составляла 1 год. В исследование вошли больные, которые лечились препаратами интерферона β -1b (Бетаферон, Экставиа), интерферона β -1a (Ребиф, Авонекс) и

глатирамера ацетата (Копаксон). Контрольную группу (38 человек) составили пациенты, не получающие ПИТРС, сопоставимые с исследуемой популяцией по полу, возрасту, длительности и течению болезни.

Все больные имели ремитирующую форму заболевания, что, прежде всего, связано с показаниями к назначению ПИТРС. Количество женщин составило 55 человек, мужчин – 27. Возраст пациентов колебался от 18 до 53 лет (средний – $36,9 \pm 3,8$ лет). Величина неврологического дефицита по шкале EDSS составляла от 1,0 до 6,0 баллов (средний балл – $4,0 \pm 0,9$ балла). Длительность заболевания варьировала от 1 года до 12 лет; в группе от 1 до 3 лет было 22 пациента, 4-6 лет – 28, от 7 до 9 лет -10, более 10 лет – 22 человека.

Опросник MS QOL-54 включал 54 вопроса, отражающих физическое и эмоциональное состояние, проблемы жизнедеятельности и болевых ощущений, сексуальной жизни, КЖ в целом.

Предварительная оценка состояния здоровья анкетированных групп показала (Таблица 18), что большинство пациентов оценивали свое состояние как посредственное (26,6% в группе, которая не получала ПИТРС, и 32,9% среди больных, получавших ПИТРС). Хорошим и отличным признавали свое здоровье 15,2% лиц в группе не получавших ПИТРС, и 18,9% - принимавших лечение ПИТРС.

Таблица 18.

Оценка состояния здоровья больных РС

Оценка состояния здоровья	Группа без ПИТРС	Группа с ПИТРС	Всего
Отличное	1	1	2
Очень хорошее	1	2	3
Хорошее	10	12	22
Посредственное	21	26	47
Плохое	4	1	5
Всего	37	42	79

Оценка сост. здоровья	2-входовая итоговая: наблюдаем Частоты выделенных ячеек > 10		
	Группа без ПИТРС	Группа с ПИТРС	Всего по стр.
отличное	1	1	2
столбц. %	2,70%	2,38%	
строк. %	50,00%	50,00%	
Всего %	1,27%	1,27%	2,53%
очень хорошее	1	2	3
столбц. %	2,70%	4,76%	
строк. %	33,33%	66,67%	
Всего %	1,27%	2,53%	3,80%
хорошее	10	12	22
столбц. %	27,03%	28,57%	
строк. %	45,45%	54,55%	
Всего %	12,66%	15,19%	27,85%
посредственное	21	26	47
столбц. %	56,76%	61,90%	
строк. %	44,68%	55,32%	
Всего %	26,58%	32,91%	59,49%
плохое	4	1	5
столбц. %	10,81%	2,38%	
строк. %	80,00%	20,00%	
Всего %	5,06%	1,27%	6,33%
Всего	37	42	79
Всего %	46,84%	53,16%	100,00%

Статистика	Оценка сост. здор(5) x Груп(2)		
	Chi-квадрат	ст.св.	p
Пирсона Chi-квадрат	2,540788	сс=4	p=,63735
М-П Chi-квадрат	2,665570	сс=4	p=,61525
Гамма	-,157775		

Т.к. уровень значимости критериев Пирсона Хи-квадрат и М-П Хи-квадрат значительно больше, чем 0,05, а значение статистически Гамма близко к нулю, можно сделать вывод, что значительной разницы здоровья в двух исследуемых группах не выявляется.

При оценке состояния здоровья по сравнению с предыдущим годом зафиксирована четкая статистически значимая разница между группами пациентов, получавших и не получавших ПИТРС (Таблица 19). Установлено, что 7,6% пациентов отмечает, что оно стало значительно лучше, 17,7% больных заявили, что оно стало несколько лучше, чем год назад, а у 45,6% - отмечена стабилизация состояния, что очень важно, учитывая прогрессирующее течение РС. Причем, в этой группе статистически достоверно преобладали пациенты, принимавшие ПИТРС. Ухудшение состояния отмечено у 20,3% лиц, не получавших превентивную терапию, и только у 8,9% пациентов, лечившихся с помощью ПИТРС.

Таблица 19.

Оценка состояния здоровья по сравнению с предыдущим годом

Оценка состояния здоровья в сравнении с предыдущим годом	Группа без ПИТРС		Группа с ПИТРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Значительно лучше	2	2,53	4	5,06	6	7,59
Несколько лучше	8	10,13	6	7,59	14	17,72
Примерно такое же	11	13,92	25	31,65	36	45,57
Несколько хуже	12	15,19	5	6,33	17	21,52
Гораздо хуже	4	5,06	2	2,53	6	7,59
Всего	37	46,84	42	53,16	79	100,00

	Хи-квадрат	Ст. св.	p
Пирсона Хи-квадрат	9,668118	СС=4	p=,04641
М-П Хи-квадрат	9,889829	СС=4	p=,04233
Гамма	-,250216		

В обеих группах (таблица 20), выявлена низкая толерантность больных к физической нагрузке. Лишь 3,7% лиц в каждой группе хорошо переносили тяжелые физические нагрузки. Не отмечено разницы от применения ПИТРС и способностью переносить физические нагрузки.

Таблица 20.

Оценка толерантности больных к тяжелым физическим нагрузкам

Оценка толерантности больных к тяжелым физическим нагрузкам	Группа без ПИТРС		Группа с ПИТРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Значительно ограничивает	17	20,73	29	35,37	46	56,10
Немного ограничивает	18	21,95	12	14,63	30	36,59
Не ограничивает	3	3,66	3	3,66	6	7,32
Всего	38	46,34	44	53,66	82	100,0

	Хи-квадрат	Ст.св.	p
Пирсона Хи-квадрат	3,912357	СС=2	p=,14140
М-П Хи-квадрат	3,935658	СС=2	p=,13977
Гамма	-,352201		

Значительно лучше больные РС переносили незначительные физические нагрузки: пройти 100 метров, подняться по лестнице на один пролет (таблица 21), пригнуться, наклониться, стать на колени (таблица 22).

Таблица 21.

Оценка толерантности больных к физической нагрузке: подняться по лестнице на один пролет

Оценка толерантности больных к физической нагрузке	Группа без ПИТРС		Группа с ПИТРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Значительно ограничивает	3	3,66	4	4,88	7	8,54
Немного ограничивает	11	13,41	12	14,63	23	28,05
Не ограничивает	24	29,27	28	34,15	52	63,41
Всего	38	46,34	44	53,66	82	100,00

	Хи-квадрат	Ст.св.	p
Пирсона Хи-квадрат	,0552994	СС=2	p=,97273
М-П Хи-квадрат	,0554185	СС=2	p=,97267
Гамма	0,000000		

Оценка толерантности больных к физической нагрузке: пригнуться,
наклониться

Оценка толерантности больных к физической нагрузке	Группа без ПИТРС		Группа с ПИТРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Значительно ограничивает	8	9,88	4	4,94	12	14,81
Немного ограничивает	11	13,58	16	19,75	27	33,33
Не ограничивает	18	2,22	24	29,63	42	51,85
Всего	37	45,68	44	54,32	81	100,00

	Хи-квадрат	Ст.св.	p
Пирсона Хи-квадрат	2,530361	СС=2	p=,28219
М-П Хи-квадрат	2,544873	СС=2	p=,28015
Гамма	,1821862		

Такие нагрузки значительно ограничивали всего 6,27% пациентов в группе без ПИТРС и 4,91% лиц, получавших ПИТРС. Значительная часть больных свободно справлялась с самостоятельными бытовыми навыками: вымыться, одеться и т.д. (таблица 23), при этом отмечая, что скорость выполнения работы была все же меньше, чем до болезни.

Таблица 23.

Оценка толерантности больных к физической нагрузке: самостоятельно вымыться,
одеться

Оценка толерантности больных к физической нагрузке	Группа без ПИТРС		Группа с ПИТРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Значительно ограничивает	1	1,22	1	1,22	2	2,44
Немного ограничивает	8	9,76	4	4,88	12	14,63
Не ограничивает	29	35,37	39	47,56	68	82,93
Всего	38	46,34	44	53,66	82	100,00

	Хи-квадрат	Ст.св.	p
Пирсона Хи-квадрат	2,377627	СС=2	p=,30459
М-П Хи-квадрат	2,395710	СС=2	p=,30185
Гамма	,3976378		

Не установлено отличий в темпе выполнения физической работы в группах, использующих ПИТРС и без них (таблица 24).

Оценка темпа выполнения физической работы у больных РС.

Оценка темпа выполнения физической работы (выполняли меньше)	Группа без ПИТРС		Группа с ПИТРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Да	28	34,15	31	37,80	59	71,95
Нет	10	12,20	13	15,85	23	28,05
Всего	38	46,34	44	53,66	82	100,00

	Хи-квадрат	Ст.св.	p
Пирсона Хи-квадрат	,1053866	СС=1	p=,74546
М-П Хи-квадрат	,1056127	СС=1	p=,74520
Йетса Хи-квадрат	,0061078	СС=1	p=,93771
Точный Фишера, односторонний			p=,46999
Точный Фишера, двусторонний			p=,80859
Хи-квадрат Макнемара (A/D)	4,780488	СС=1	p=,02879
В/С	9,756098	СС=1	p=,00179
Гамма	,0801187		

Примерно половина пациентов из-за утомляемости сокращала время выполнения работы и делала меньший объем работы, чем хотела бы (таблица 25).

Таблица 25.

Оценка объема выполнения физической работы в группах, использующих ПИТРС и без них

Оценка объема выполнения физической работы (выполняли меньше)	Группа без ПИТРС		Группа с ПИТРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Да	21	25,61	24	29,27	45	54,88
Нет	17	20,73	20	24,39	37	45,12
Всего	38	46,34	44	53,66	82	100,00

	Хи-квадрат	Ст.св.	p
Пирсона Хи-квадрат	,0042416	СС=1	p=,94807
М-П Хи-квадрат	,0042419	СС=1	p=,94807
Йетса Хи-квадрат	,0247719	СС=1	p=,87494
Точный Фишера, односторонний			p=,56267
Точный Фишера, двусторонний			p=1,0000
Хи-квадрат Макнемара (A/D)	0,000000	СС=1	p=1,0000
В/С	,8780488	СС=1	p=,34874
Гамма	,0144928		

Интересным представляется выявление статистически значимой зависимости от применения ПИТРС при выполнении работ столь же аккуратно, как и до болезни (таблица 26). 37,8% пациентов, получавших ПИТРС, выполняли работу так же как и до болезни, в контрольной группе таких больных оказалось только 20,7%.

Таблица 26.

Оценка аккуратности выполнения физической работы у больных РС.

Оценка аккуратности выполнения физической работы (выполняли менее аккуратно)	Группа без ПИТРС		Группа с ПИТРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Да	21	25,61	13	15,85	34	41,46
Нет	17	20,73	31	37,80	48	58,54
Всего	38	46,34	44	53,66	82	100,00

	Хи-квадрат	Ст.св.	p
Пирсона Хи-квадрат	5,556411	СС=1	p=,01842
М-П Хи-квадрат	5,603994	СС=1	p=,01792
Йетса Хи-квадрат	4,547332	СС=1	p=,03297
Точный Фишера, односторонний			p=,01627
Точный Фишера, двусторонний			p=,02492
Хи-квадрат Макнемара (A/D)	1,557692	СС=1	p=,21201
В/С	,300000	СС=1	p=,58388
Гамма	,4931193		

Несмотря на то, что боль не является характерным симптомом РС, по данным анкетирования умеренную боль испытывали 33,7% пациентов, сильную – 7,5%, а очень сильную – 1,3% больных (таблица 27).

Таблица 27.

Интенсивность боли у пациентов с РС, использующих ПИГРС и без них

Оценка боли	Группа без ПИГРС		Группа с ПИГРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Не испытываю	11	13,75	13	16,25	24	30,0
Очень слабую	5	6,25	6	7,50	11	13,75
Слабую	3	3,75	8	10,00	11	13,75
Умеренную	15	18,75	12	15,00	27	33,75
Сильную	2	2,50	4	5,00	6	7,5
Очень сильную	1	1,25	0	0,00	1	1,25
Всего	37	46,25	43	53,75	80	100,00

	Хи-квадрат	Ст.св.	p
Пирсона Хи-квадрат	4,103384	СС=5	p=,53463
М-П Хи-квадрат	4,565666	СС=5	p=,47115
Гамма	-,074627		

Причем эта боль сильно и очень сильно мешала выполнению повседневной работы в 12,5% случаев, умеренно ограничивала трудовую деятельность у 30% пациентов. ПИГРС не оказывали влияние на интенсивность и характер болевых ощущений (таблица 28).

Оценка влияния боли на выполнение повседневной работы

Оценка влияния боли на выполнение повседневной работы	Группа без ПИТРС		Группа с ПИТРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Совсем не мешала	9	11,25	17	21,25	26	32,50
Немного	11	13,75	9	11,25	20	25,00
Умеренно	12	15,00	12	15,00	24	30,00
Сильно	4	5,00	4	5,00	8	10,00
Очень сильно	1	1,25	1	1,25	2	2,50
Всего	37	46,25	43	53,75	80	100,00

	Хи-квадрат	Ст. св.	p
Пирсона Хи-квадрат	2,224049	СС=4	p=,69463
М-П Хи-квадрат	2,251841	СС=4	p=,68955
Гамма	-,176570		

Наши результаты согласуются с данными иностранных ученых (171, 181), свидетельствующих о том, что у больных РС, испытывающих боль, меньше «энергии», чем у больных без боли. Наличие хронической боли ухудшает КЖ и влияет на психическое и интеллектуальное здоровье человека.

В результате изучения психо-эмоционального состояния больных РС выявлена статистически значимая зависимость от приема ПИТРС возможность быть бодрым большую часть времени. 29,3% больных, получающих ПИТРС, чувствовали себя бодрым большую часть времени, в то время как среди пациентов, не получающих данного лечения таких больных было всего 13,4% (таблица 29).

Таблица 29.

Оценка психо-эмоционального состояния: возможность быть бодрым большую часть времени.

Возможность быть бодрым большую часть времени	Группа без ПИГРС		Группа с ПИГРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Большую часть времени	6	7,32	9	10,98	15	18,29
Часто	5	6,10	15	18,29	20	24,39
Иногда	14	17,07	10	12,20	24	29,27
Редко	11	13,41	6	7,32	17	20,73
Ни разу	2	2,44	4	4,88	6	7,32
Всего	38	46,34	44	53,66	82	100,00

	Хи-квадрат	Ст.св.	p
Пирсона Хи-квадрат	8,007771	СС=4	p=,09130
М-П Хи-квадрат	8,239074	СС=4	p=,08321
Гамма	-,256584		

52,5% пациентов часто или иногда ощущали себя подавленными и всего лишь 21,5% опрошенных больных РС большую часть времени или часто чувствовали себя полными сил и энергии. На явный депрессивный компонент психо-эмоционального здоровья больных РС указывало так же выявление у 34,1% пациентов ощущения «измученности», и только 38,2% анкетированных лиц ощущали себя счастливыми. Полученные в этом разделе результаты совпадают с данными, выявленными в популяциях г.Москвы и Новосибирска, и опубликованными в 2010 и 2012 годах (24, 104), о том что РС значительно снижает КЖ больных, и, прежде всего, в виде физических и эмоциональных проблем ограничения жизнедеятельности.

Изучение общего состояния здоровья больных РС позволило установить, что они с одной стороны критически относятся к состоянию своего здоровья, а с другой стороны – не страдают пессимизмом в его оценке. Так, 37,5% пациентов считало, что их здоровье не хуже, чем у знакомых, причем число больных получавших ПИТРС было только на 2,5% больше, чем не получавших данного лечения (таблица 30).

Таблица 30.

Оценка общего состояния здоровья пациентов с РС.

Оценка общего состояния здоровья не хуже чем у знакомых	Группа без ПИТРС		Группа с ПИТРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Определенно верно	4	5,00	6	7,50	10	12,50
В основном верно	10	12,50	10	12,50	20	25,00
Не знаю	14	17,50	17	21,25	31	38,75
В основном не верно	6	7,50	5	6,25	11	13,75
Определенно неверно	3	3,75	5	6,25	8	10,00
Всего	37	46,25	43	53,75	80	100,00

	Хи-квадрат	Ст.св.	p
Пирсона Хи-квадрат	,8359338	СС=4	p=,93357
М-П Хи-квадрат	,8394427	СС=4	p=,93308
Гамма	-,006757		

30,4% больных, получавших превентивную терапию, не верят, что их здоровье ухудшится, в то время как среди группы не получающих ПИТРС таких оказалось почти в два раза меньше – 17,7% (таблица 31). Вместе с тем, у половины больных

(48,1% случаев) отмечена статистически значимая зависимость ожидания ухудшения состояния здоровья.

Таблица 31.

Оценка общего состояния здоровья пациентов с РС с прогнозом заболевания

Убеждение пациентов, что их здоровье ухудшится	Группа без ПИТРС		Группа с ПИТРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Определенно верно	3	3,80	1	1,27	4	5,06
В основном верно	2	2,53	6	7,59	8	10,13
Не знаю	19	24,05	10	12,66	29	36,71
В основном не верно	5	6,33	10	12,66	15	18,99
Определенно неверно	9	11,39	14	17,72	23	29,11
Всего	38	48,10	41	51,90	79	100,00

	Хи-квадрат	Ст. св.	p
Пирсона Хи-квадрат	8,444981	СС=4	p=,07658
М-П Хи-квадрат	8,659973	СС=4	p=,07019
Гамма	-,2132540		

Необходимо отметить, что у большинства пациентов имел место негативный эмоциональный фон. Так 45,4% больных РС часто или все время падали духом из-за проблем со здоровьем (таблица 32), а 39% пациентов большую часть времени или все время раздражало состояние своего здоровья, причем, эти показатели не зависели от того, получал ли пациент ПИТРС или нет (таблица 33).

Таблица 32.

Оценка общего состояния здоровья пациентов с РС в плане сомнения в
собственных силах

Эпизоды «падения духом» из-за проблем со здоровьем	Группа без ПИТРС		Группа с ПИТРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Все время	2	2,44	2	2,44	4	4,88
Большую часть времени	5	6,10	1	1,22	6	7,32
Часто	12	14,63	7	8,54	19	23,17
Иногда	9	10,98	19	23,17	28	34,15
Редко	6	7,32	9	10,98	15	18,29
Ни разу	4	4,88	6	7,32	10	12,20
Всего	38	46,34	44	53,66	82	100,00

	Хи-квадрат	Ст. св.	p
Пирсона Хи- квадрат	8,158541	СС=5	p=,14772
М-П Хи-квадрат	8,461317	СС=5	p=,13259
Гамма	-,3052632		

Таблица 33.

Оценка общего состояния здоровья пациентов с РС: недовольство
собственным здоровьем

Пациентов большую часть времени или все время раздражало состояние своего здоровья	Группа без ПИТРС		Группа с ПИТРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Все время	4	4,88	2	2,44	6	7,32
Большую часть времени	2	2,44	1	1,22	3	3,66
Часто	12	14,63	11	13,41	23	28,05
Иногда	10	12,20	14	17,07	24	29,27
Редко	6	7,32	13	15,85	19	23,17
Ни разу	4	4,88	3	3,66	7	8,54
Всего	38	46,34	44	53,66	82	100,00

	Хи-квадрат	Ст.св.	p
Пирсона Хи-квадрат	4,014418	СС=5	p=,54734
М-П Хи-квадрат	4,077313	СС=5	p=,53834
Гамма	-,2123077		

Это, естественно, вызывало беспокойство за состояние своего здоровья более чем у 85% пациентов, причем существует статистическая разница между пациентами, получающими ПИТРС и без них (таблица 34).

Таблица 34.

Оценка обеспокоенности за состояние здоровья у пациентов РС в группах, получающих и не получающих ПИТРС.

Обеспокоенность состоянием своего здоровья	Группа без ПИТРС		Группа с ПИТРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Все время	10	12,20	5	6,10	15	18,29
Большую часть времени	6	7,32	2	2,44	8	9,76
Часто	10	12,20	14	17,01	24	29,27
Иногда	9	10,98	14	17,01	23	28,05
Редко	3	3,66	5	6,10	8	9,76
Ни разу	0	0,00	4	4,88	4	4,88
Всего	38	46,34	44	53,66	82	100,00

	Хи-квадрат	Ст. св.	p
Пирсона Хи-квадрат	9,532301	СС=5	p=,08964
М-П Хи-квадрат	11,16856	СС=5	p=,04815
Гамма	,4070730		

Несмотря на то, что практически все исследования нейропсихологических функций у больных РС, даже на ранних этапах, выявляют нарушения когнитивных функций (43, 64, 80), прежде всего памяти и внимания, сами больные оценивают их достаточно высоко. Так, только 26,8% пациентов считают, что им часто или большую часть времени трудно сосредотачиваться или думать (таблица 35) и всего 21,9% анкетированных лиц отмечали затруднения в концентрации на одном виде деятельности (таблица 36).

Таблица 35.

Оценка нейропсихологических функций: пациенты считают, что им часто или большую часть времени трудно сосредотачиваться или думать

Пациенты считают, что им часто или большую часть времени трудно сосредотачиваться или думать	Группа без ПИТРС		Группа с ПИТРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Все время	2	2,44	2	2,44	4	4,88
Большую часть времени	2	2,44	1	1,22	3	3,66
Часто	8	9,76	7	8,54	15	18,29
Иногда	9	10,98	14	17,07	23	28,05
Редко	8	9,76	13	15,85	21	25,61
Ни разу	9	10,98	7	8,54	16	19,51
Всего	38	46,34	44	53,66	82	100,00

	Хи-квадрат	Ст. св.	p
Пирсона Хи-квадрат	2,501803	СС=5	p=,08964
М-П Хи-квадрат	2,515424	СС=5	p=,04815
Гамма	0,235383		

Оценка нейропсихологических функций:
затруднения в концентрации на одном виде деятельности

затруднения в концентрации на одном виде деятельности	Группа без ПИТРС		Группа с ПИТРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Все время	1	1,22	0	0,00	1	1,22
Большую часть времени	2	2,44	4	4,88	6	7,32
Часто	6	7,32	5	6,10	11	13,41
Иногда	12	14,63	17	20,73	29	35,37
Редко	10	12,20	11	12,41	21	25,61
Ни разу	7	8,54	7	8,54	14	17,07
Всего	38	46,34	44	53,66	82	100,00

	Хи-квадрат	Ст. св.	p
Пирсона Хи-квадрат	2,240233	СС=5	p=,81
М-П Хи-квадрат	2,631537	СС=5	p=,75

Жалобы на нарушения памяти предъявили 30,5% опрошенных, а 23,2% пациентов сообщили, что окружающие люди замечали у них проблемы с памятью (таблица 37).

Оценка памяти у больных РС в зависимости от проводимой терапии

Пациенты сами или окружающие люди замечали у них проблемы с памятью	Группа без ПИТРС		Группа с ПИТРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Все время	2	2,44	1	1,22	3	3,66
Большую часть времени	1	1,22	3	3,66	4	4,88
Часто	7	8,54	5	6,10	12	14,63
Иногда	9	10,98	11	13,41	20	24,39
Редко	6	7,32	13	15,85	19	23,17
Ни разу	13	15,85	11	13,41	24	29,27
Всего	38	46,34	44	53,66	82	100,00

	Хи-квадрат	Ст. св.	p
Пирсона Хи-квадрат	4,195720	СС=5	p=,52160
М-П Хи-квадрат	4,289675	СС=5	p=,50151
Гамма	-,004573		

При изучении сексуальной жизни было установлено, что снижение интереса к сексу представляло значительную или очень серьезную проблему у 25,3% пациентов, что очень важно, учитывая преимущественно молодой возраст больных РС (таблица 38).

Таблица 38.

Оценка сексуальной жизни: снижение интереса к сексу

снижение интереса к сексу	Группа без ПИТРС		Группа с ПИТРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Не представляло проблемы	17	21,52	22	27,85	39	49,37
Представляло незначительную проблему	10	12,66	10	12,66	20	25,32
Представляло значительную проблему	7	8,86	8	10,13	15	18,99
Представляло очень серьезную проблему	3	3,80	2	2,53	5	6,33
Всего	37	46,84	42	53,16	79	100,00

	Хи-квадрат	Ст.св.	p
Пирсона Хи-квадрат	,5936145	СС=3	p=,89789
М-П Хи-квадрат	,5941973	СС=3	p=,89776
Гамма	-,108055		

Значительные трудности в эрекции (увлажнении влагалища) зафиксированы у 20,3% пациентов, затруднения в достижении оргазма отмечены у 33,5% обследуемых лиц, снижение способности к удовлетворению потребности полового партнера выявлены у 20,8% больных РС (таблица 39).

Таблица 39.

Оценка сексуальной жизни: трудности в эрекции (увлажнении влагалища)

трудности в эрекции (увлажнении влагалища)	Группа без ПИТРС		Группа с ПИТРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Не представляло проблемы	17	21,79	21	26,92	38	48,72
Представляло незначительную проблему	8	10,26	6	7,69	14	17,95
Представляло значительную проблему	3	3,85	10	12,82	13	16,67
Представляло очень серьезную проблему	8	10,26	5	6,41	13	16,67
Всего	36	46,15	42	53,85	78	100,00

	Хи-квадрат	Ст.св.	p
Пирсона Хи- квадрат	4,734783	СС=3	p=,19229
М-П Хи-квадрат	4,921639	СС=3	p=,17763
Гамма	-,051109		

В целом удовлетворены своей половой жизнью 44% пациентов, крайне не удовлетворены – 13,3% опрошенных лиц. Установлена слабая статистическая зависимость между удовлетворенностью половой жизнью и лечением ПИТРС (таблица 40), что в целом совпадает с данными зарубежных исследователей (184).

Оценка сексуальной жизни: удовлетворенность своей половой жизнью

удовлетворенность своей половой жизнью	Группа без ПИТРС		Группа с ПИТРС		Всего	
	число	%	число	%	число	%
Крайне удовлетворена	5	6,67	16	21,33	21	28,00
В некоторой степени удовлетворена	9	12,00	3	4,00	12	16,00
В равной мере удовлетворена и неудовлетворена	7	9,33	8	10,67	15	20,00
В некоторой степени неудовлетворена	9	12,00	8	10,67	17	22,67
Крайне неудовлетворена	5	6,67	5	6,67	10	13,33
Всего	35	46,67	40	53,33	75	100,0

	Хи-квадрат	Ст. св.	p
Пирсона Хи-квадрат	8,592250	СС=4	p=,07215
М-П Хи-квадрат	8,990939	СС=4	p=,06133
Гамма	-,219298		

Несмотря на значительное распространение нарушения тазовых функций у больных РС всего 30% пациентов отмечали, что нарушение функции кишечника и мочевого пузыря мешали общению с окружающими.

Большинство пациентов (82,7% случаев) оценивали КЖ в целом как удовлетворительное и хорошее (преобладали оценки 5 и 6 по десятибалльной шкале), причем не зафиксирована статистическая зависимость этого показателя от получения ПИТРС (таблица 41).

Оценка качества жизни в целом у больных РС
в зависимости от проводимой терапии.

Качество жизни в целом	2-входная итоговая: наблюдаем Частоты выделенных ячеек > 10		
	Группа без ПИТРС	Группа с ПИТРС	Всего по стр.
2	1	0	1
строк. %	100,00%	0,00%	
Всего %	1,23%	0,00%	1,23%
3	2	3	5
строк. %	40,00%	60,00%	
Всего %	2,47%	3,70%	6,17%
4	5	3	8
строк. %	62,50%	37,50%	
Всего %	6,17%	3,70%	9,88%
5	7	8	15
строк. %	46,67%	53,33%	
Всего %	8,64%	9,88%	18,52%
6	13	13	26
строк. %	50,00%	50,00%	
Всего %	16,05%	16,05%	32,10%
7	4	4	8
строк. %	50,00%	50,00%	
Всего %	4,94%	4,94%	9,88%
8	4	10	14
строк. %	28,57%	71,43%	
Всего %	4,94%	12,35%	17,28%
9	1	2	3
строк. %	33,33%	66,67%	
Всего %	1,23%	2,47%	3,70%
10	0	1	1
строк. %	0,00%	100,00%	
Всего %	0,00%	1,23%	1,23%
Всего	37	44	81
Всего %	45,68%	54,32%	100,00%

Статистика	Статистики: Качество жизни в I		
	Chi-квadrat	ст.св.	p
Пирсона Chi-квadrat	5,104613	сс=8	p=,74634
М-П Chi-квadrat	5,936680	сс=8	p=,65432
Гамма	,2265861		

Отношение к жизни опрошенных больных РС у большинства соответствует ответам «в равной степени удовлетворен и неудовлетворен» (48,2% случаев) и «удовлетворен» (32,1% случаев).

Проведенные исследования показывают, что на современном этапе развития медицины наблюдение за состоянием пациента должно складываться из двух

составляющих: оценки клинических показателей (данные неврологического осмотра, результатов МРТ) и оценки показателей КЖ.

Наши результаты подтверждают данные М.Ю.Татариновой, 2004 (93), Е.В.Поповой, 2010 (82), о том, что показатели КЖ, связанные со здоровьем, у больных РС существенно ниже, чем в здоровой популяции.

Назначение ПИТРС благотворно сказывается как на физическом, так и психологическом состоянии больных. Через год после начала лечения 25,3% пациентов считали, что их состояние здоровья лучше, чем год назад, а у 45,6% больных отмечена стабилизация состояния, что чрезвычайно важно, учитывая прогрессивный характер течения РС. По-видимому, ПИТРС оказывают большее влияние на психологическую составляющую КЖ, т.к. физическое состояние пациентов мало менялось в зависимости от проводимого лечения. Единственным показателем выполнения повседневной работы, зависимым от ПИТРС, оказался раздел аккуратности ее выполнения.

Изучение общего состояния здоровья позволило установить, что большинство больных РС не страдает пессимизмом в его оценке. Только 20,2% пациентов считали, что они больше склонны к болезням, чем здоровые лица, а 37% больных отмечали, что их состояние здоровья не хуже, чем у знакомых. Необходимо обратить внимание на негативный эмоциональный фон, который отмечался у большинства больных РС. Почти половину пациентов все время раздражало состояние своего здоровья, а треть из них беспокоило постоянное снижение настроения. Это, естественно, вызывало обеспокоенность за состояние своего здоровья более чем у 85% больных РС, в т.ч. получающих ПИТРС. Этот момент необходимо учитывать для сохранения пациентами приверженности к лечению и при необоснованных отказах от лечения.

В целом, следует заключить, что огромные затраты государства на лечение больных РС являются обоснованными, т.к. большинство пациентов, получающих ПИТРС, оценили КЖ, связанное со здоровьем, как удовлетворительное. Изучение КЖ позволяет осуществить всестороннее наблюдение за пациентами в процессе

длительного лечения и обеспечивает эффективный контроль за качеством медицинской помощи, максимально отвечающей интересам больного.

Заключение:

РС – тяжелое органическое заболевание ЦНС, поражающее преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста, имеющее прогрессирующее течение и неизбежно приводящее к инвалидизации. Показатели распространенности РС в мире и в нашей стране в последнее время имеют тенденции к увеличению, однако, они неодинаково выражены в разных территориях. Распространенность заболевания увеличивается за счет улучшения диагностики (использование современных нейровизуализационных методов), увеличения продолжительности жизни больных, а также за счет истинного роста заболеваемости РС.

В настоящее время в России проживает более 150 тысяч больных РС и в большинстве регионов распространенность заболевания находится на среднем и высоком уровне. В различных регионах РФ проведены и проводятся эпидемиологические исследования на основании анкеты, разработанной международной группой по изучению эпидемиологии РС, дополненной на кафедре нервных болезней и нейрохирургии РГМУ, позволяющей подробно исследовать влияние внешних факторов на риск развития РС.

На 01.01.2013 года в Краснодарском крае зарегистрировано 1117 больных РС с подтвержденным диагнозом по критериям W.I.McDonald 2005 года. Соотношение мужчин и женщин среди больных составляет 1:2,6, т.е. отмечается четкий гендерный характер заболевания. Средний возраст составил $41 \pm 2,1$ год, у женщин он был ниже ($39,7 \pm 1,9$ года), чем у мужчин ($44,2 \pm 2,7$ года). За последние годы существенно расширились возрастные рамки заболевания: самый ранний дебют заболевания зарегистрирован в возрасте 8 лет, самое позднее начало отмечено у пятидесятидевятилетней женщины. Возрастной пик начала заболевания у женщин приходится на возраст от 21 года до 25 лет (27,4% случаев), а у мужчин – 31-35 лет (25,2% случаев). Самую большую группу больных составили пациенты в возрасте 41-50 лет, что свидетельствует об увеличении продолжительности жизни больных за счет различных лечебных реабилитационных, социальных программ, использующихся в Краснодарском крае.

Распространенность заболевания РС в Краснодарском крае за пять лет возросла на 21% и на 01.01.2013 составила 21,1 случая на 100 тыс. населения. Этот показатель незначительно отличается от выявленного в соседней Ростовской области (24,6 случая на 100 тыс. населения) и существенно ниже, чем в более северных и восточных районах РФ (Башкирия – 35,3 случая на 100 тыс. населения, Пермский край – 33,9 случая на 100 тысяч населения).

Заболееваемость РС также имеет тенденцию к росту. За период исследования она выросла на 13%, с 1,7 случая на 100 тыс. населения в 2008 году до 2,2 случаев на 100 тыс. населения в 2012 году. Смертность среди больных РС, несмотря на увеличение распространенности заболевания, остается стабильным показателем и колеблется от 0,19 (2008 год) до 0,28 случая (2011 год) на 100 тыс. населения. Подобная тенденция по данным ВОЗ отмечается во всех странах Европы.

Аналитическое эпидемиологическое исследование проводилось по стандартному протоколу (Riise T., Wolfson C., 1997). В процессе исследования было установлено, что национальность и вероисповедание не влияют на риск развития РС. Установлена статистически значимая зависимость между цветом радужки глаз и наличием РС: в нашей популяции у больных РС чаще встречаются серые и зеленые глаза. Также выявлено, что среди больных РС статистически достоверно чаще встречаются лица с черными и русыми волосами.

В отличие от ряда исследований (41, 57, 58) нам не удалось обнаружить статистически значимой зависимости между воздействием различных химически продуктов (нефтепродукты, краски, щелочи, ядохимикаты), проживанием вблизи промышленных предприятий и развитием РС. Это связано с исследованиями (168, 169), свидетельствующими о патогенетическом значении вирусной инфекции, перенесенной в детстве и персистирующей в организме, в запуске аутоиммунной реакции на миелин. Нами обнаружена статистически значимая зависимость перенесенной ветряной оспы, кори в возрасте до 7 лет с риском заболевания РС. Подобные результаты были получены в Волгограде (41), Орле (98), Ростове-на-Дону (74). Также установлена статистически значимая зависимость между наличием хронических рецидивирующих инфекций (хронический тонзиллит, отит, кариес) в

детском возрасте и развитием РС. Результаты исследования в нашей популяции подтверждают результаты предшествующих исследований в разных регионах РФ (23, 34, 41, 54, 98).

Установлено влияние хронических психоэмоциональных стрессовых ситуаций на риск развития РС, что подтверждает мнение исследователей (3, 6, 49, 154, 181), указывающих на снижение адаптационных возможностей организма при хронических стрессовых воздействиях.

Начальные симптомы РС настолько разнообразны, что диагностика заболевания вызывает значительные затруднения даже у опытных неврологов. В критериях W.I.McDonald 2001 года впервые появился термин клинически изолированный синдром – «одна атака, объективные клинические данные, свидетельствующие о наличии одного клинического очага». В дальнейшем понятие клинически изолированного синдрома (КИС) трансформировалось и как в зарубежных, так и отечественных источниках появилось определение монофокального и мультифокального КИС, радиологически изолированный синдром (РИС). Актуальность исследования КИС определяется тем, что терапия ПИГРС, позволяющая уменьшить частоту и выраженность обострений РС, темпы прогрессирования неврологического дефицита (40, 104), оказывается наиболее эффективной на ранних этапах заболевания. После первой атаки демиелинизирующего заболевания эффективность лечения составляет 40-60%, на этапе КДРС – 30%, при вторично-прогрессирующем РС она уменьшается до 5-10%.

При пятилетнем наблюдении за 134 пациентами с КИС и РИС трансформация в КДРС произошла у 65 пациентов, в т.ч. у 2 с РИС. В 34 случаях зафиксирован второй клинический эпизод болезни, в 31 – увеличение количества очагов по данным МРТ в динамике наблюдения. Трансформация КИС в КДРС достоверно чаще отмечалась у мужчин (57,5% случаев), у женщин переход зафиксирован в 42,5% случаев. Наиболее часто трансформация КИС в КДРС происходила в возрастном диапазоне 21-30 лет (21,7% случаев), несколько реже в возрастном диапазоне 31-40 лет (17,2% случаев), после 50 лет ни у одного из 10 наблюдаемых пациентов перехода КИС в достоверный РС не отмечалось.

В отличие от некоторых литературных данных (50, 91), указывающих на полисимптомное начало РС, в наших исследованиях чаще встречался монофокальный вариант КИС (54,8% случаев). Чаще всего, монофокальный вариант КИС проявлялся оптическим невритом (38,2% случаев), нарушениями поверхностной чувствительности (20,5% случаев), атаксией (14,8% случаев), симптомом Лермитта (8,9% случаев). Трансформация в достоверный РС у пациентов с мозжечковыми нарушениями отмечена в 80% наблюдений, нарушением чувствительности - у 64,2% наблюдений, при оптическом неврите в 42,3% случаев. Обращает внимание факт, что оба случая частичного поперечного миелита за последний период трансформировались в РС. При мультифокальном КИС переход в достоверный РС отмечался в 44,6% случаев. У 2 из 10 пациентов с РИС отмечалась отрицательная динамика на выполненных в процессе наблюдения МРТ головного мозга в виде появления новых очагов, накапливающих гадолиний, а в дальнейшем появилась неврологическая симптоматика, позволяющая поставить диагноз клинически достоверного РС.

Таким образом, в течение исследуемого периода (5 лет) из 134 пациентов с КИС и РИС достоверный РС развился у 65 пациентов (48,5% случаев). Наши данные несколько превышают данные А.В.Захарова (2011), что связано с меньшим периодом наблюдения за пациентами с КИС (от 1 года до 7 лет) у указанного автора.

Наиболее часто трансформация КИС происходила у мужчин в возрасте 20-30 лет при монофокальном варианте дебюта. Ранняя диагностика позволила всех выявленных больных (65 человек) включить в программу «7 нозологий», по которой они начали получать при минимальном неврологическом дефиците.

Ранняя диагностика КДРС позволила всех выявленных больных (65 человек) включить в программу «7 нозологий» и своевременно назначить лечение ПИТРС при минимальном неврологическом дефиците.

При изучении развернутой картины заболевания нами не обнаружено каких-либо особенностей заболевания у пациентов Краснодарского края, преобладали двигательные (71,2% наблюдений), мозжечковые (67,5% случаев) расстройства, чувствительные нарушения (66,7% наблюдений). Поражение зрительного нерва

установлено в 63,4% случаев и здесь необходимо отметить, что ранней диагностике оптических нарушений существенно способствовало применение методики зрительных вызванных потенциалов и оптической когерентной томографии, позволяющих выявить субклинические поражения зрительного нерва и документально этот факт зарегистрировать. Обращает внимание также высокая частота нарушения когнитивных нарушений (84,7% случаев), выявляемых в обследуемой популяции.

В настоящее время РС относится к группе заболеваний частично поддающихся лечению. Традиционно критериями эффективности лечения РС являются клинические и МРТ данные, лабораторные показатели. Вместе с тем, зачастую, они не отражают самочувствия больного и его функционирование в повседневной жизни. В последнее время все больше внимания, как в мире, так и в нашей стране, привлекает проблема качества жизни (КЖ) как интегральной характеристики физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанной на его субъективном восприятии. По мнению Ю.Л.Шевченко (2007), КЖ является главной целью лечения пациентов при заболеваниях, не ограничивающих продолжительность жизни. Изучение КЖ предоставляет врачу уникальную возможность посмотреть глазами пациента на его заболевание и перемены, происходящие в процессе медицинских и психо-социальных воздействий.

Влияние ПИТРС на КЖ больных РС остается недостаточно изученным. Это связано как с особенностями популяций, в которых проводилось исследование, так и с разнонаправленностью действия отдельных препаратов из группы ПИТРС (93, 114, 171, 179). Кроме того, на полученные результаты могут влиять социальные характеристики тестируемого населения, его образовательный уровень, особенности организации жизни и медицинской помощи в данном регионе.

С помощью опросника MS Quality of Life-54 который протестировано 82 пациента с достоверным РС. Группа пациентов, получающих ПИТРС, включала 44 человека, минимальная длительность лечения составляла один год. В исследование вошли больные, которые лечились препаратами интерферона β -1b, интерферона β -

1а, глатирамера ацетата. Контрольную группу (38 человек) составили пациенты, не получающие ПИТРС, сопоставимые с исследуемой популяцией по полу, возрасту, длительности и течению болезни. Опросник MS QOL-54 включал 54 вопроса, отражающих физическое и эмоциональное состояние, проблемы жизнедеятельности и болевых ощущений, сексуальной жизни, КЖ в целом.

Предварительная оценка состояния здоровья анкетированных групп показала, что большинство пациентов оценивали свое состояние как посредственное. Хорошим и отличным признавали свое здоровье 15,2% лиц в группе не получавших ПИТРС, и 18,9% - принимавших лечение ПИТРС.

При оценке состояния здоровья по сравнению с предыдущим годом зафиксирована четкая статистически значимая разница между группами пациентов, получавших и не получавших ПИТРС. Установлено, что 25,3% пациентов отметили, что состояние здоровья стало лучше, чем год назад, а у 45,6% отмечена стабилизация состояния, что очень важно, учитывая прогрессирующее течение РС. В этой группе статистически достоверно преобладали пациенты, принимавшие ПИТРС. Ухудшение состояния отмечено у 20,3% лиц, не получавших превентивную терапию, и только у 8,9% пациентов, лечившихся с помощью ПИТРС. В обеих группах выявлена низкая толерантность к физической нагрузке, лишь 3,7% лиц в каждой группе хорошо переносили тяжелые физические нагрузки. Значительно лучше больные РС переносили незначительные физические нагрузки, справлялись с бытовыми навыками, при этом отмечая, что скорость выполнения работы была все же меньше, чем до болезни. Не отмечено разницы от применения ПИТРС и способностью переносить физические нагрузки. Несмотря на то, что боль не является характерным симптомом РС, по данным анкетирования умеренную боль испытывали 33,7% пациентов, сильную – 7,5%, а очень сильную – 1,3% больных. Причем боль сильно и очень сильно мешала выполнению повседневной работы в 12,5% случаев, умеренно ограничивала трудовую деятельность у 30% пациентов. ПИТРС не оказывали влияние на интенсивность и характер болевых ощущений.

Наши результаты согласуются с данными зарубежных ученых (179, 181), свидетельствующих о том, что у больных РС, испытывающих боль, меньше

«энергии», чем у больных без боли. Наличие хронической боли, кроме этого, ухудшает КЖ и влияет на психическое и интеллектуальное здоровье человека.

52,5% пациентов часто или иногда ощущали себя подавленными и всего лишь 21,5% опрошенных больных РС большую часть времени или часто чувствовали себя полными сил и энергии. На явный депрессивный компонент психоэмоционального здоровья больных РС указывало так же выявление у 34,1% пациента ощущения «измученности», и только 38,2% анкетированных лиц ощущали себя счастливыми. Полученные в этом разделе результаты совпадают с данными, выявленными в популяциях г.Москвы и Новосибирска, и опубликованными в 2010 году (Е.В.Попова с соавт.), о том что РС значительно снижает КЖ больных, и, прежде всего, в виде физических и эмоциональных проблем ограничения жизнедеятельности.

Изучение общего состояния здоровья больных РС позволило установить, что они с одной стороны критически относятся к состоянию своего здоровья, с другой стороны – не страдают пессимизмом в его оценке. Так, 37,5% пациентов считало, что их здоровье не хуже, чем у знакомых, причем число больных получавших ПИТРС было только на 2,5% больше, чем не получавших данного лечения.

30,4% больных, получавших превентивную терапию, не верят, что их здоровье ухудшится, в то время как среди группы не получающих ПИТРС таких оказалось почти в два раза меньше (17,7%). Вместе с тем, у половины больных (48,1% случаев) отмечена статистически значимая зависимость ожидания ухудшения состояния здоровья.

Необходимо отметить, что у большинства пациентов имел место негативный эмоциональный фон. Так 45,4% больных РС часто или все время падали духом из-за проблем со здоровьем, а 39% пациентов большую часть времени или все время раздражало состояние своего здоровья, причем, эти показатели не зависели от того, получал ли пациент ПИТРС или нет.

Большинство пациентов (82,7% случаев) оценивали КЖ в целом как удовлетворительное и хорошее (преобладали оценки 5 и 6 по десятибалльной шкале), причем не зафиксирована статистическая зависимость этого показателя от получения ПИТРС.

Отношение к жизни опрошенных больных РС у большинства соответствует ответам «в равной степени удовлетворен и неудовлетворен» (48,2% случаев) и «удовлетворен» (32,1% случаев).

Полученные нами результаты подтверждают данные М.Ю.Татариновой (2004), Е.В. Поповой с соавт. (2010) о том, что показатели КЖ, связанные со здоровьем, у больных РС существенно ниже, чем в здоровой популяции. Назначение ПИТРС благотворно сказывается как на физическом, так и психологическом состоянии больных. Через год после начала лечения 25,3% пациентов считали, что их состояние здоровья лучше, чем год назад, а у 45,6% больных отмечена стабилизация состояния, что чрезвычайно важно, учитывая прогрессивный характер течения заболевания.

В целом, следует заключить, что огромные затраты государства на лечение больных РС являются обоснованными, т.к. большинство пациентов, получающих ПИТРС, оценили КЖ, связанное со здоровьем, как удовлетворительное. Изучение КЖ позволяет осуществить всестороннее наблюдение за пациентами в процессе длительного лечения и обеспечивает эффективный контроль за качеством медицинской помощи, максимально отвечающей интересам больного.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность РС в Краснодарском крае за последние 5 лет выросла на 21% и составила 21,1 случая на 100 тысяч населения, что позволяет отнести край к зоне среднего риска развития РС. Заболеваемость за этот период увеличилась с 1,7 до 2,2 случая на 100 тыс. населения, т.е. на 13%. Смертность среди больных РС остается стабильным показателем и за изучаемый период колебалась от 0,19 до 0,28 случая на 100 тыс. населения.
2. При аналитическом эпидемиологическом исследовании установлено, что среди больных РС достоверно чаще встречались лица с черными и русыми волосами, зелеными и серыми глазами, в возрасте до 7 лет они перенесли вирусные заболевания (ветряная оспа, корь), а в возрасте до 15 лет страдали хронической рецидивирующей бактериальной инфекцией (хронический тонзиллит, отит, кариес) в детстве они достоверно чаще переносили значительное психотравмирующее стрессовое воздействие, что снижало адаптационные возможности их организма.
3. При исследовании 124 больных на стадии первого эпизода демиелинизирующего процесса (клинически изолированного синдрома) в течение пятилетнего периода трансформация в достоверный РС произошла у 65 пациентов, в том числе у двух с РИС (52,4% случаев). В 34 случаях зафиксирован 2й клинический эпизод, а в 31 наблюдении обнаружено увеличение количества очагов по данным МРТ в динамике наблюдения. Диагностика заболевания на этапе позволила максимально быстро поставить диагноз и начать терапию ПИТРС в той фазе заболевания, когда она наиболее эффективна.
4. Клинически изолированный синдром в Краснодарском крае имеет ряд особенностей. Превалировал монофокальный вариант заболевания (54,8% случаев) с проявлениями в виде оптического неврита (38,2% случаев), расстройств поверхностной чувствительности (20,5% случаев).

5. При изучении качества жизни (КЖ) у больных РС, установлено, что показатели КЖ, связанные со здоровьем, у больных РС страдают уже на ранних этапах заболевания. Выявлена низкая толерантность пациентов к физической нагрузке, лишь 7,4% опрошенных лиц хорошо переносили тяжелые физические нагрузки. Необходимо обратить внимание на негативный эмоциональный фон, который отмечался у большинства больных РС. Почти половину пациентов все время раздражало состояние своего здоровья, а треть из них беспокоило постоянное снижение настроения. Этот факт необходимо учитывать лечащему врачу для определения приверженности (комплаентности) пациентов к длительному лечению.
6. Назначение ПИТРС благотворно сказывается как на физическом, так и психологическом состоянии больных. Через год после начала лечения 25,3% пациентов считали, что их состояние лучше, чем год назад, а у 45,6% больных отмечена стабилизация состояния, что чрезвычайно важно, учитывая прогрессивное течение заболевания. Исследование позволяет сделать вывод, что огромные затраты государства на ПИТРС являются обоснованными, т.к. большинство пациентов, получающих данное лечение, оценили КЖ как удовлетворительное.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В детском и подростковом возрасте в семьях с наличием факторов риска развития РС необходимо проводить профилактику и лечение хронической рецидивирующей бактериальной инфекции (хронического тонзиллита, отита, кариеса) и защищать детей от психотравмирующих стрессовых воздействий, используя возможности семьи и школы.
2. Диагностика клинически изолированного синдрома, тщательное наблюдение за пациентом в этот период, динамическое МРТ исследование позволяет максимально быстро определить переход в КДРС и своевременно назначить ПИТРС.
3. Изучение КЖ пациента дает объективную информацию о состоянии здоровья пациента, эффективности ПИТРС, причинах отказа больных от длительного лечения, поэтому анкетирование больных должно проводиться каждые 2-3 года в административной территории (город, сельский район).

ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Авцын А.П.* Микроэлементы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш и др. – М.: Медицина, 1991. С. 496.
2. *Айвазян С.А.* Разработка и анализ интегральных индикаторов качества жизни населения Самарской области / С.А. Айвазян. - М. ЦЭМИ РАН. – 2005.
3. *Айвазян С.А.* Анализ синтетических категорий качества жизни населения субъектов Российской Федерации. / С.А. Айвазян // Уровень жизни населения регионов России. – 2002. – №11. – С. 5-40.
4. *Акопян В.С.* Нейроархитектоника сетчатки при рассеянном склерозе: диагностические возможности оптической когерентной томографии (предварительные результаты) / В.С.Акопян, А.Н.Бойко., М.В.Давыдовская. и др. // Офтальмология – М.,2011. – №8 (1). – С.32-36.
5. *Алаев Б. А.* Клиническая картина и особенности течения рассеянного склероза в Узбекистане / Алаев Б. А., Уманский К. Г., Самибаев М. Х. // Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1985. – № 2. – С. 210214.
6. *Алексеева Т.Г.* Спектр нейропсихологических изменений при рассеянном склерозе / Т.Г. Алексеева, А.Н. Бойко, В.И. Гусев // Журн. неврологии и психиатрии. 2000. – №11. – С. 15–20.
7. *Алексеева Т.Г.* Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом / Т.Г. Алексеева, Е.В. Ениколопова, Е.В. Садалская и др. // Журн. неврологии и психиатрии. Спец. вып. «Рассеянный склероз». – 2002. – С. 20–25.
8. *Арефьева Е. Г.* Факторы, влияющие на течение рассеянного склероза в Кемеровской области: дис. канд. мед. наук. – Новосибирск. – 2005.
9. *Арефьева Е. Г.* Эпидемиологический анализ распространенности рассеянного склероза в городах и районах Кемеровской области (г. Кемерово) / Арефьева Е. Г., Короткевич Н. А., Брусина Е. Б. // Нейроиммунология. – 2005. – Т. 3. – № 2. – С. 76-77.

10. *Атрошенкова А. А.* Клинико-эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза в Томской области: автореф. дис. . канд. мед. наук. – Новосибирск. – 2004.
11. *Атрошенкова А. А.* Факторы риска у больных рассеянным склерозом / Атрошенкова А. А. //Паллиативная медицина и реабилитация. – 2003. – № 2. – С. 52.
12. *Бабинцев В.П.* Региональная программа улучшения качества жизни: технологии разработки. / В.П. Бабинцев, А.А. Гармашев // Технологии качества жизни. – 2003. – Т. 3. – № 1. – С. 5-11.
13. *Баженов С.А.* Качество жизни населения: теория и практика. / С.А. Баженов, Н.С. Маликов // Уровень жизни населения регионов России. – 2002. – № 10. – С. 10-53.
14. *Балязин В.А.* Качество жизни больных рассеянным склерозом в Ростовской области / В.А.Балязин, З.А. Гончарова, О.Ю. Руденко // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием – Нижний Новгород. – 2012. – С.201.
15. *Башкиров А.Г.* О распространении рассеянного склероза в Башкирии / А.Г. Башкиров, Н.А. Борисова // А.П. Иерусалимский (ред.). Рассеянный склероз: новые методы диагностики. – Новосибирск, 1985. – С. 43–45.
16. *Бахтиярова К. З.* Рассеянный склероз в республике Башкортостан: клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое изучение: автореф. дис. . д-ра мед. наук. – М. – 2007.
17. *Белова А.Н.* Нейрореабилитация: руководство для врачей. – М. – 2000.
18. *Белова А.Н.* Радиологически изолированный синдром и рассеянный склероз / А.Н. Белова, И.В. Шаленков, Д.Н. Шакурова // Практическая медицина. Неврология. Рассеянный склероз – Казань, 2013. – С. 126-129.
19. *Бойко А.Н.* Рассеянный склероз: молекулярные и клеточные механизмы / А.Н. Бойко, О.О. Фаворова // Молекул. биол. – 1995. – № 29. – С. 727–749.
20. *Бойко А.Н.* Иммуногенетика рассеянного склероза / А.Н. Бойко, О.О. Фаворова, М.А. Судомоина и др. // Вопросы диагностики и лечения

- демиелинизирующих заболеваний нервной системы: Сб. стат. – Ступино. 1999. – С. 4–10.
21. *Бойко А.Н.* Сравнительный анализ клинко-демографических параметров РС с ранним дебютом в двух популяциях (Москва, Россия и Ванкувер, Канада) / А.Н. Бойко, О.В. Быкова, С.Н. Федосова и др. // *Нейроиммунология.* – 2003. – № 1. – С. 38–44.
22. *Бойко А.Н.* Эпидемиология и этиология рассеянного склероза / Бойко А.Н., Смирнова Н.Ф., Золотова С.Н., Гусев Е.И. // *Consilium Medicum.* – 2008. – №10. – С. 24-28.
23. *Бойко А.Н.* Клиническая эпидемиология рассеянного склероза в Москве. Описательная эпидемиология на примере популяции одного из округов города / Бойко А.Н., Кукель Т.М., Лысенко М.А., Вдовиченко Т.В., Гусев Е. И.// *Рассеянный склероз. Приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* – 2013. – № 10 (2). – С.8-14.
24. *Бойко А.Н.* Оценка качества жизни больных рассеянным склерозом с использованием опросника MUSIQOL: результаты общероссийского мультицентрового исследования /А.Н. Бойко, О.В. Бойко, А.В. Хитрый // *Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием – Нижний Новгород.* – 2012. – С.204.
25. *Борисова Н.А.* Экологические ситуации и демиелинизирующие заболевания / Н.А. Борисова, В.П. Качемаев // *Материалы пленума правления Российского общества неврологов.* – Иркутск, 1992. – С. 37–38.
26. *Вернадский В.И.* Проблемы биогеохимии и значение биогеохимии для познания биосферы / В.И. Вернадский. – М., 1935.
27. *Виноградов А.П.* Геохимия редких и рассеянных химических элементов / А.П. Виноградов. – М., 1950.
28. *Гаврилова Т.В.* Принципы и методы исследования качества жизни населения. / Т. В. Гаврилова // *Технологии качества жизни.* – 2006. – Т.4 – №2. – С. 1-11.
29. *Геология СССР.* Т. 50. – М., 1970.

30. *Гончарова З. А.* Факторы риска развития рассеянного склероза в популяции Ростовской области / Гончарова З. А., Балязин В. А. // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – № 2. – С.11-15.
31. *Гончарова З.А.* Дебют рассеянного склероза с изолированных клинических симптомов поражения спинного мозга. / З.А.Гончарова, В.А.Балязин, Н.А.Фомина-Чертоусова, Е.Н.Масленникова // Неврологический вестник. – Казань, 2011, Т. XLIII, вып. 1 – С. 54-57.
32. *Гусев Е.И.* Методологические аспекты изучения эпидемиологии рассеянного склероза / Е.И. Гусев, Т.Л. Демина, А.Н. Бойко, Н.Ю. Кулагина // Материалы VII Всероссийского съезда неврологов. – Н. Новгород, 1995. – С. 101.
33. *Гусев Е.И.* Рассеянный склероз / Е.И. Гусев, Т.Л. Демина, А.Н. Бойко // Неврологический журнал. – 1997. – № 3. – С. 4 – 11.
34. *Гусев Е.И.* Факторы риска развития рассеянного склероза в московской популяции / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, Н.Ф. Смирнова, Т.Л. Демина. Экзогенные факторы риска // Журн. неврологии и психиатрии. – 1999. – № 5. – С. 32– 40.
35. *Гусев Е.И.* Рассеянный склероз / Е.И. Гусев, Т.Л. Демина // Consilium medicum. – 2000. – Т. 2. – № 2. – С. 76–83.
36. *Гусев Е.И.* Анализ распространенности рассеянного склероза в некоторых регионах Российской Федерации / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко, Т.Д. Жученко // Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов. Казань, 2001. – С. 66.
37. *Гусев Е.И.* Эпидемиологические исследования рассеянного склероза: Метод. рекомендации / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, И.А. Завалишин и др. – М., 2003.
38. *Гусев Е.И.* Рассеянный склероз и др. демиелинизирующие заболевания: Руководство для врачей / Е.И. Гусев и соавт. – М., 2004.
39. *Давыдова Е.В.* Измерение качества жизни. / Е. В. Давыдова, А.А. Давыдов. – М. – 1993.
40. *Демина Т.Л.* Клинико-иммунологическое изучение больных рассеянным склерозом и вопросы патогенетической терапии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / Т.Л. Демина. – М., 1992.

41. *Докучаева Н.Н.* Клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза в Волгограде / Н.Н. Докучаева, А.Н. Бойко // Журн. неврологии и психиатрии. Спец. вып. «Рассеянный склероз». – 2006. – № 3. – С. 4–10.
42. *Дробышева В.В.* Интегральная оценка качества жизни населения региона. / В.В. Дробышева, Б.И. Герасимов / Под научн. ред. д-ра экон. наук, проф. Б.И. Герасимова. – Тамбов. – 2004.
43. *Емелин Е.В.* Нейропсихологическое исследование механизмов адаптации и дезадаптации неврологических пациентов со стойкими нарушениями двигательных функций на примере больных рассеянным склерозом / Е.В. Емелин, Т.Г. Алексеева, А.Н. Бойко и др. // Нейроиммунология. – 2004. – № 2. – С. 38–39.
44. *Желнин А.В.* К эпидемиологии рассеянного склероза в Пермской области / А.В. Желнин // Тезисы докладов VIII Всероссийского съезда неврологов. – Казань, 2001. – С. 70–71.
45. *Жученко Т.Д.* Лечение рассеянного склероза: современные возможности и перспективы / Т.Д. Жученко, И.А. Завалишин // Рассеянный склероз: Избранные вопросы теории и практики / Под ред. И.А. Завалишина, В.И. Головкина. – М., 2000. – С. 585–591.
46. *Завалишин И. А.* Рассеянный склероз, избранные вопросы теории и практики / Завалишин И. А., Головкин В. И. – М., 2000.
47. *Завалишин И.А.* Рассеянный склероз: современные аспекты этиологии и патогенеза / И.А. Завалишин, М.Н. Захарова // Журн. неврологии и психиатрии. Спец. вып. «Рассеянный склероз». – 2003. – № 2. – С. 10–17.
48. *Закруткин В.Е.* Экологический атлас Ростовской области / В.Е. Закруткин. – Ростов н/Д, 2000.
49. *Заславский Л.Г.* Рассеянный склероз: клинические особенности Распространенность и динамика заболеваемости в Ленинградской области: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / Л.Г. Заславский. – СПб., 2001.
50. *Захаров А.В.* Клиника, диагностика, течение клинически изолированного синдрома: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Захаров – Саратов, 2011.

51. *Зинченко А.П.* Поствакцинальный антирабический рассеянный склероз и энцефаломиелит / А.П. Зинченко // Сб. «Актуальные вопросы невропатол. и психиатр». – Киев, 1963. – С. 155–157.
52. *Зинченко А.П.* К вопросу о роли вируса бешенства в этиологии рассеянного склероза и энцефаломиелита / А.П. Зинченко // Журн. неврологии и психиатрии. 1965. – Т. 65. – № 11. – С. 34–40.
53. *Зинченко А.П.* Рассеянный склероз и энцефаломиелит (этиология, патогенез, лечение) / А.П. Зинченко. – Л.: Медицина, 1973. – 295 с.
54. *Ишманова С.А.* Экзогенные и эндогенные факторы, определяющие особенности клиники и течения рассеянного склероза: Автореф. ... дис. канд. мед. наук / С.А. Ишманова. – Казань, 2003.
55. *Карнаух Л.В.* Инвалидизация и социальная адаптация больных рассеянным склерозом / Л.В. Карнаух // Тезисы докладов VII Всероссийского съезда неврологов. – Н. Новгород, 1995. – С. 112.
56. *Карнаух В. Н.* Рассеянный склероз в Амурской области 35-летнее проспективное исследование (эпидемиология, клиническое течение, исходы): автореф. дис. . д-ра мед. наук. – Иркутск. – 2011.
57. *Качура Д. А.* Клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза на модели городской популяции Ярославской области: автореф. дис. . канд. мед. наук. – Иваново. – 2003.
58. *Качура Д. А.* Экологические аспекты рассеянного склероза / Качура Д. А., Спирин Н. Н., Бойко А. Н. // Consilium medicum. – 2008. – Т.10. – № 7. - С. 9-14.
59. *Ким Е. Р.* Особенности течения и клинических проявлений рассеянного склероза в Нижегородской области: автореф. дис. . канд. мед. наук. – Н. Новгород. – 2004.
60. Клинически изолированный синдром. Neurology. Published online Aug. 20th, 2011.
61. *Ковальская В.В.* Геохимическая экология: Очерки / В.В. Ковальская. – М.: Наука, 1974. – С. 298.

62. *Кондратьева О.С.* К эпидемиологии рассеянного склероза в Республике Татарстан / О.С. Кондратьева, М.Ф. Исмаилов, Т.В. Матвеева, И.З. Саитгалеев // Неврол. вести. 2002. – № 3– 4. – С. 4–12.
63. *Коновалов Н.В.* К клинике рассеянного склероза / Н.В. Коновалов, В.В. Михеев // Неврология, детская психоневрология, прикладная психология. – М., 1930. – Вып. 3. – С. 79–157.
64. *Коркина М.В.* Психические нарушения при рассеянном склерозе / М.В. Коркина, Ю.С. Мартынов, Г.Ф. Малков. – М.: Изд-во ун-та Дружбы народов, 1986. – 124 с.
65. *Коссов В.В.* Динамика качества жизни в субъектах Российской Федерации и направленность социальной политики. // Мир России. – 2001. – Т10. – С. 50-56.
66. *Кудрин А.В.* Микроэлементы в неврологии / А.В. Кудрин, О.А. Громова. – М., 2006. – С. 304.
67. *Кузьмин И.К.* Клинико-эпидемиологические данные о рассеянном склерозе в Чувашской Республике / И.К. Кузьмин, Г.П. Егорова, И.И. Кузьмин // Тезисы докладов VII Всероссийского съезда неврологов. – Н. Новгород, 1995. – С. 120.
68. *Латышева В.Я.* Эпидемиология рассеянного склероза в Республике Беларусь / В.Я. Латышева, Б.В. Смычек, О.А. Светляк // Журн. неврологии и психиатрии. – 2007. – № 4. – С. 23–26.
69. *Малкова Н.А.* Течение рассеянного склероза в Западной Сибири (на примере Новосибирска): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Н.А. Малкова. –Новосибирск, 1988.
70. *Малкова Н.А.* Современные тенденции эпидемиологии и клиники рассеянного склероза: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. / Н.А. Малкова. –М., 2005.
71. *Маргулис М.С.* Демиелинизирующие энцефаломиелиты / М.С. Маргулис, В.Д. Соловьев, А.К. Шубладзе. – М., 1947. – 160 с.
72. *Матвеева Т. В.* Некоторые факты, влияющие на заболевание рассеянным склерозом / Матвеева Т. В., Исмагилов М. Ф., Ишманова С. А. // Неврол. вестн. 2002. -Т. 31, №3/4.-С. 16-20.
73. *Мельникова А. В.* Эпидемиология и клиническая картина рассеянного склероза в Ростовской области / Клиническая неврология. – 2007. – №4. - С 13-15.

74. *Мельникова А. В.* Эпидемиология, клинические особенности и эффективность лечения рассеянного склероза в Ростовской области: дис. . канд. мед. наук. – М. – 2007.
75. *Минурова А.Р.* Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза у якутов / А.Р. Минурова, Л.Т. Оконешникова, Т.Е. Попова, Н.О. Кузакова, А.Н. Бойко // Журн. неврологии и психиатрии. – 2007. – № 4. – С. 14–23.
76. *Молчанова Е.Е.* Факторы риска и течение рассеянного склероза на модели городской популяции Амурской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Е. Молчанова. – Владивосток, 2002.
77. *Назаренко Н.В.* Распространенность и клиническая характеристика Рассеянного склероза в Алтайском крае: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Назаренко. – Новосибирск, 1991.
78. Новая эра в изучении рассеянного склероза. Взгляды на терапевтические подходы. Нидерланды. Перевод и издание на русском языке. ЗАО «Издательский дом «СвитГрупп-Пресс», 2012.
79. *Новик А.А.* Руководство по исследованию качества жизни в медицине. / Новик А.А., Ионова Т.И. – М. – 2007.
80. *Орлова Е.В.* Нейропсихологические и иммунохимические показатели у больных рассеянным склерозом / Орлова Е.В., Пащенко М.В., Климова С.В., Хозова А.А., Бойко А.Н. // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием – Нижний Новгород. – 2012. – С.233.
81. *Позер Ч.М.* (Poser С.М.) Рассеянный склероз (наблюдения и размышления) / Ч.М. Позер // Журн. неврологии и психиатрии. – 1993. – Т. 93. – № 4. – С. 77–88.
82. *Попова Е.В.* Факторы, определяющие качество жизни больных ремиттирующей формой рассеянного склероза. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2008. – 106(4). – с.77-81.
83. *Протасов И.С.* Качество жизни и отношение к болезни у пациентов с рассеянным склерозом // И.С. Протасов, Л.И. Самошина, А.Н. Михалев, С.А. Волик // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием – Нижний Новгород. – 2012. – С.240.

84. *Сива А.* Радиологически изолированный синдром / А.Сива // Практическая медицина. Неврология. Рассеянный склероз – Казань, 2013. – С.113.
85. *Смагина Т.И.* Природа, население и хозяйство Ростовской области / Т.И. Смагина, М.И. Кизитский, В.С. Кутилин и др. – Ростов н/Д: Изд-во обл. ИУУ, 1994. – 304 с.
86. *Статинова Е.А.* Качество жизни больных рассеянным склерозом / Е. А. Статинова, Р. Я. Омельченко, Т. Н. Калмыкова и др. // Журн. психиатрии и мед. психологии. – 2004. – № 2. – С.127-129.
87. *Райцис В.С.* Нейрофизиологические основы действия микроэлементов / В.С. Райцис. – Л.: Медицина. – 152 с.
88. *Сепп Е.К.* Клинический анализ нервных болезней / Е.К. Сепп. – М., 1927. – Ч. I.
89. *Софронов Г.А.* Актуальность исследований качества жизни в медицине/ Г.А. Софронов // Исследование качества жизни в медицине: Материалы научной конференции. – СПб. – 2000. – С. 130-131.
90. *Спирин Н.Н.* Влияние экологических факторов на заболеваемость и распространенность рассеянного склероза / Н.Н. Спирин, А.Н. Качура, Д.А. Качура, А.Н. Бойко // Журн. неврологии и психиатрии. Спец. вып. «Рассеянный склероз». – 2003. – № 2. – С. 111–113.
91. *Столяров И.Д.* Рассеянный склероз: Практическое руководство / И.Д. Столяров, Б.А. Осетров. СПб., ЭЛБП. – СПб., 2002. – 176 с.
92. *Сусликов В.Л.* Атомовиты / В.Л. Сусликов // Геохимическая экология болезней. – М., 2000. – Т. 2. – С. 15–132.
93. *Татарина М.Ю.* Исследование показателей качества жизни и фармакоэкономический анализ у больных рассеянным склерозом/ Татарина М.Ю. // Дис. . докт. мед. наук. – Москва, 2004. – С. 370.
94. *Томпсон А.Д.* Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы / А.Д. Томпсон, К. Полман, Р. Холфельд. – СПб., 2001. – С. 422.

95. *Тотолян Н.А.* Рассеянный склероз: диагностика и лечение с позиции доказательной медицины / Н.А. Тотолян // Мир медицины. 2000. – № 5–6. – С. 34–37.
96. *Тринитатский Ю.В.* Клинико-иммунологические и МРТ-основы диагностики и лечения рассеянного склероза: Автореф. дис. ...докт. мед. наук / Ю.В. Тринитатский. – М., 2003. – С. 44.
97. *Фролов А.В.* Оценка экологического неблагополучия атмосферного воздуха и селитебных территорий г. Новочеркаска / А.В. Фролов, Л.А. Резник // Безопасность жизнедеятельности. Охрана труда и окружающей среды: Сб. стат. Вып. 2. РГАСХМ. – Ростов н/Д, 1998. – С. 10–12.
98. *Хорошилова Н.Л.* Клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза в Орле / Н.Л. Хорошилова, А.П. Яковлев, А.Н. Бойко и др. // Рабочее совещание МЗ РФ «Организация специализированной медицинской помощи больным рассеянным склерозом» 9–11.10.03: Сб. материалов. – Томск, 2003. – С. 87 – 89.
99. *Шаров Д.А.* Клинико-эпидемиологическая характеристика РС в Чувашской Республике: Автореф. ... канд. мед наук / Д.А. Шаров, О.А. Морозова. 2004.
100. *Шварц Г.Я.* Фармакоэкономическое обоснование применения лекарственных препаратов превентивного ряда в лечении больных рассеянным склерозом / Г.Я. Шварц // Неврологический журнал. – 2001. – № 1. – С. 43–47.
101. *Шевченко Ю.А.* Качество жизни в кардиологии / Шевченко Ю.А. // Вестник РВМА – 2000. – № 2 – С. 5-15.
102. *Шевченко Ю.Л.* Концепция исследования качества жизни в здравоохранении России / Материалы научной конференции «Исследование качества жизни в медицине» // С.-Пб. – 2000. – С. 3-21.
103. *Шишкина Д.И.* Геохимия меди и цинка в агроландшафтах Ростовской области: Автореф. дис. ... канд. географ. наук / Д.И. Шишкина, В.Е. Закруткин. – Ростов н/Д, 2000.
104. *Шмидт Т.Е.* Рассеянный склероз. Воспаление. Дегенерация. 2-е изд./ Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н.– М., 2010.

105. *Шучалин О.Т.* Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза в Республике Коми: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Т. Шучалин. – Н. Новгород, 2003.
106. Экологический вестник Дона. – Ростов н/Д, 2006.
107. *Яворская В.А.* Диагностические критерии рассеянного склероза / В.А. Яворская, В.М. Кривчун, О.Л. Пелехова // Нейроиммунология. Исследования, клиника, лечение. – СПб., 2002. – С. 310–312.
108. *Adams I.M.* Multiple sclerosis: epidemic in Kenya / I.M. Adams // East. Afr. med. J. 1989. – V. 66. – P. 503–506.
109. *Anthony M.* Neuros system. J Metal Toxicol / M. Anthony. – 1995. – P. 199–235.
110. *Barkhof F.* Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis / F. Barkhof, M. Filippi, D.H. Miller et al. // Brain. – 1997. – V. 120. – P. 2059–2069.
111. *Beck R.W.* Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI) / R.W. Beck, J. Arrington, F.R. Murtagh et al. // Neurology – 1993. – V. 50. – P. 841–846.
112. *Borst M.* Pathologische Histologie / M. Borst. – Berlin, 1938.
113. *Bourneville D.M.* De la sclerose en Plaques Disseminées / D.M. Bourneville, J. Guérard, A. Delahaye. – Paris, 1867.
114. *Brola W.* Effect of variable magnetic field on motor impairment and quality of life in patients with multiple sclerosis/ W. Brola, W. Wegrzyn, J.Czernicki // Wiad Lek. – 2002. – Vol. 55. – № 3-4. – P. 136-143.
115. *Carswell R.* Pathologic Anatomy Illustrations of the Elementary Forms of Disease Longman, Orme, Brown, Green and Longman / R. Carswell. – London, 1838.
116. *Cella D.F.* Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument / D.F. Cella, K. Dineen, B. Arnason et al.// Neurology –1996. – №47. – P. 129–139.

117. *Chabot S.* Microglial production of TNF- α is induced by activated T-lymphocytes: involvement of VLA-4 and inhibition by interferon- β -1b / S. Chabot, G. Williams, V.W. Yong // *J. Clin. Invest.* – 1997. – V. 100. – P. 604–612.
118. *Charcot J.M.* Histologic de la sclerose en plaques / J.M. Charcot // *Gazette Hopitaux (Paris)*. – 1868. – V. 41. – P. 554–555, 557–558, 566.
119. *Charcot J.M.* Lectures on Disease of the Nervous System / J.M. Charcot. – New Sydenham Society Series. – London, 1887.
120. *Compston D.A.S.* Genetic epidemiology of multiple sclerosis / D.A.S. Compston // *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* – 1997. – V. 62. – P. 553–561.
121. *Cook S.D.* Multiple sclerosis and viruses. An overview / S.D. Cook, P.C. Douling // *Neurology (Minneapolis)*. – 1980. – V. 30. – № 7. – P. 80–91.
122. *Cook S.D.* Evidence for a viral etiology of multiple sclerosis / S.D. Cook, C. Rohowsky-Kochan, S. Bansil et al. // *Cook S.D. Handbook of Multiple Sclerosis*, 2nd edn. – New York: Marcel Dekker, Inc., 1996. – P. 97–119.
123. *Fisher J.S.* What do we really know about cognitive dysfunction? Affective disorders, and stress in multiple sclerosis. A practitioner's guide / J.S. Fisher, F.W. Foley, J.E. Aikens et al. // *J. Neurol. Rehab.* – 1994. – V. 8. – P. 151–164.
124. *Fox C.M.* The epidemiology of multiple sclerosis in Devon: a comparison of the new and old classification criteria / C. M. Fox, S. Bensa, I. Bray et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 75. – N. 1. – P. 56-60.
125. *Fruehwalcl S.* Depression and quality of life in multiple sclerosis / S. Fruehwalcl, H. Loejler-Stastka, R. Eher et al. // *Acta. Neurol. Scand.* – 2001. – Vol. 4. – № 5. – P. 257-261.
126. *Goodin D.S.* Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and MS Council Practice Guidelines / D.S. Goodin, E.M. Frohman, G.P. Garmany et al. // *Neurology*. – 2002. – V. 58. – P. 169–178.
127. *Goyer R.A.* Role of chelating agents for prevention, intervention, and treatment of exposures to toxic metals *Environ* / R.A. Goyer, M.G. Cherian, M.M. Jones et al. // *Health Prospect.* – 1995. – V. 103. – P. 1048–1052.

128. *Granieri E.* Multiple sclerosis: infections hypothesis / E. Granieri, I. Casetta, M R. Tola, P. Ferrante // *Neurol Sci.* – 2001. – V. 22. – P. 179–185.
129. *Gronning M.* Infections in childhood and adolescence in multiple sclerosis / M. Gronning, T. Riise, G. Kvale // *Neuroepidemiology.* 1993. – V. 12. – P. 61–69.
130. *Haahr S.* Multiple sclerosis is linked to Epstein-Barr virus infectious / S. Haahr, P. Ferrante // *Rev. Med. Virol.* – 2006. – V. 16. – P. 297–310.
131. *Haire M.* Significance of virus antibodies in multiple sclerosis / M. Haire // *Brit. med. Bull.* – 1977. – V. 33. – № 1. – P. 40–44.
132. *Hammond S. R.* The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia / Hammond S. R., English D. R., McLeod J. G. // *Brain.* 2000. – Vol. 123. – P. 968-974.
133. *Henriksson F.* Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. / F. Henriksson, S. Fredrikson, T. JMasterman // *Eur. J. Neurol.* – 2001. – Vol. 8. – № 1. – P. 27-35.
134. *Hirst C.* Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales. / Hirst C., Ingram G., Pickersgill T. et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2009. – 80. – P.386-391.
135. *Irvine D.G.* Geotoxicology of multiple sclerosis: the Harrisburg, Saskatchewan, cluster focus / D.G. Irvine, H.B. Schiefer et al. *The water* // *Sci Total Environ.* – 1989. – V. 84. – P. 57–65.
136. *Kira J.* Multiple sclerosis in to Japanese population / J. Kira. *Lancet Neurol.* // 2003. – V. 2. – P. 117–127.
137. *Kobell G.* Cost of multiple sclerosis in Europe / Kobell G., Pugliatti M. // *Eur. J. Neurol.* 2005. – Vol. 12. – Suppl. 1. – P. 63-67.
138. *Kuhn P.* Uber die Ursache der multiplen sclerose / P. Kuhn, J. Steiner // *Med. Clin.* 1917. – Ig. 13. – S. 1007–1009.
139. *Kurland L. T.* Epidemiologic factors in the etiology and prognosis of multiple sclerosis / Kurland L. T., Westlund K. B. // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1954. – Vol. 58. – P. 682701.

140. *Kurtzke J.F.* A reassessment of the distribution of multiple sclerosis / J.F. Kurtzke. Pts I and II // *Acta Neurol. Scand.* – 1975. – V. 51. – P. 110–157.
141. *Kurtzke J.F.* Multiple sclerosis in Faroe Islands III. An alternative assessment of the three epidemics / Kurtzke J.F., Hyllesred K. // *Acta Neurol Scand.* – 1987. – 76. – P.317-339.
142. *Kurtzke J.F.* Multiple sclerosis in Faroe Islands IV. The lack of a relationship between canine distemper and the epidemics of MS. / Kurtzke JF, Hyllesred K. // *Acta Neurol Scand.* – 1988. – 78. – P.484-500.
143. *Kurtzke J.F.* Multiple sclerosis: Changing times / *Kurtzke J.F.* // *Neuroepidemiology.* – 1991. – №10. – P.1-8.
144. *Kurtzke J.F.* Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. / Kurtzke J.F. // *Clin Microbiol Reviews.* – 1993. – 6. – P.382-427
145. *Kurtzke J.F.* MS epidemiology worldwide. One view of current status./ *Kurtzke J.F.* // *Acta Neurol Scand.* – 1995. – 91 (Suppl.161). – P. 23-33.
146. *Langdon D.W.* Когнитивная дисфункция при рассеянном склерозе. Что мы оцениваем и какое это имеет значение? / D.W. Langdon // *Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы* / Под ред. Ф.Дж. Томпсона, К. Полмана, Р. Холфельда; Пер. с англ. СПб.: Политехника, 2001. – С. 305–314.
147. *Lauer K.* Descriptive and analytical epidemiological data on multiple sclerosis from a long-term study in Southern Hess, Germany / K. Lauer, W. Firnhaben, K. Lauer (eds). *Multiple sclerosis in Europe: an epidemiological update.* Darmstadt: Leuchtturm-Verlag / LTV Press. – 1994. – P. 147–158.
148. *Lauer K.* Diet and multiple sclerosis / K. Lauer // *Neurology.* – 1997. – V. 49. – P. 55–65.
149. *Marburg O.* Die sogenannte acute multiple sclerose (Encephalomyelitis periaxiales scleroticans) // *Jahrb. Psychiat. Neurol.* – Bd. 27. – Leipzig, 1906. – S. 213–312.
150. *Mc Donald W.* Recommended Diagnostic Criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel of the Diagnosis of Multiple Sclerosis / W. Mc Donald, A. Compston, G. Edau et al. // *Ann. of Neurology.* – 2001. – V. 50 (1). – P. 212–127.

151. *McAlpine D.* Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis / D. McAlpine, N. Compston // QJM. – 1972. – V. 82. – P. 135–167.
152. *Mohr D.S.* Psychological stress and the subsequent appearance of new brain MRI lesions MS / D.S. Mohr, D.E. Goodkin, P. Bacchetti et al. // Neurology. – 2000. – V. 55. – P. 55–61.
153. *Nortvedt M. W.* Quality of life as a predictor for change disability in MS / M. W. Nortvedt, T. Riise, Kjell-Morten Myhr et al. // Neurology. – 2000. – Vol. 55. – P. 54-55.
154. *Okuda T.* Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiology isolated syndrome / Okuda T., Mowry E.M., Beheshtian A., Wabaund E. et al. // Neurology. – 2009. – Vol. 72. – №9. – P. 800 – 805.
155. *Okuda T.* Unanticipated demyelinating pathology of the CNS / Okuda T. // Nat. Rev. Neurol. – 2009. – Vol. 5 – № 11. – P. 591 – 597.
156. *Ollivier S.P.* De la moelle epiniere et de ses maladies / C.P. Ollivier. – Crevot, Paris, 1824.
157. *Oppengheim H.* Lehrbuch der Nervenkrankheiten / Oppengheim H. – Berlin, 1913.
158. *Ordenstein M.* Sur la Paralyse Agitante et la Sclerose en Plaques Generalisee / M. Ordenstein, A. Delahaye. – Paris, 1867.
159. *Osoegawa M.* Temporal and geographical changes of multiple sclerosis phenotype in Japanese: nationwide survey results over 36 years / M. Osoegawa, T. Fukazawa, K. Fujtbara et al. // Multiple sclerosis. – 2007. – Vol. 13 (suppl. 2). – P. 101-102.
160. *Paty D.W.* Multiple sclerosis / D.W. Paty, G.C. Ebers. – Philadelphia, 1997. –572 p.
161. *Pittock S.J.* Quality of life is favorable for most patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study / S.J. Pittock, W.T. Mayr, R.L. Mc Clelland et al. // Arch Neurol. – 2004. – Vol.61. – № 5. – P. 679-686.
162. *Polman C.H.* Diagnostic Criteria for Multiple sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria” / Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. et al. // Ann. Neurol. – 2005. – 58. – P.840-846.

163. *Polman C.H.* Diagnostic Criteria for Multiple sclerosis: 2010 Revisions to the “McDonald Criteria” // *Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. // Ann. Neurol.* – 2011. – 69. – P.292-302.
164. *Pugliatti M.* The epidemiology of multiple sclerosis in Europe / *M. Pugliatti, G. Rosati, H. Carton et al. // Eur. J. Neurol.* – 2006. - Vol. 13. - P. 700-722.
165. *Poser C.M.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols / *C.M. Poser, D.W. Paty, L. Scheinberg et al. // Ann. Neurol.* – 1983. – V. 13. – P. 227–231.
166. *Raine C.S.* The Dale E. Mc Farlin Lectures: the immunology of multiple sclerosis lesion (Review) / *C.S. Raine // Ann. of Neurology.* – 1994. – Suppl. 36. – S. 61–72.
167. *Rasmussen H.B.* Endogenous retroviruses and multiple sclerosis / *Rasmussen H.B. // J.Neurology.* – 2000. – №6 (Suppl. 2). – P.80-84.
168. *Riise T.* The epidemiology study of etiological factors in multiple sclerosis / *T. Riise, A. Boico, E. Granieri et al. // Neurology.* – 1997 (special suppl.).
169. *Riise T.* The epidemiologic study of exogenous factors in the etiology of multiple sclerosis / *T. Riise, C. Wolfson // Neurology.* – 1997. – V. 49 (Suppl. 2). – S. 1–84.
170. *Ross C.A.* Infective agents and multiple sclerosis / *C.A. Ross, I.A. Lenman, C. Rutter // Brit. Med. J.* – 1965. – V. 1. – № 3. – P. 266–269.
171. *Schwartz C.E.* The quality-of-life effects of interferon-beta-1b in multiple sclerosis. An extended Q-TWIST analysis / *C.E. Schwartz, L. Coulthard-Morris, B. Cole et al. // Arch. Neurol.* – 1997. – V. 54. – P. 1475–1480.
172. *Somerset M.* Multiple sclerosis and quality of life: a qualitative investigation / *M. Somerset, D. Sharp, R.Campbell // J. Health Serv. Res. Policy.* – 2002. –Vol. 7. – № 3. – P. 151-159.
173. *Somerset M.* Factors that contribute to quality of life outcomes prioritised by people with multiple sclerosis/ *M.Somerset., T.J Peters., D.J. Sharp et all. // Qual. Life. Res.* – 2003. – Vol. 12. – № 1. – P. 21-29.
174. *Steiner J.* Multiple Sklerose / *J. Steiner.* – Berlin: Gottingen-Heidelberg, 1962.

175. *Sutherland G.* Exercise and multiple sclerosis: physiological, psychological, and quality of life issues. / G. Sutherland, M.B. Andersen // *J. Sports Med. Phys. Fitness.* – 2001. – Vol. 41. – № 4. – P. 421 - 432.
176. *Thompson A.J.* Multiple sclerosis: Clinical challenges and controversies / A.J. Thompson, C. Polman, R. Hohlfeld. – London: Martin Dunitz, 1997. –422 p.
177. *Threadgill D.W.* Genetic dissection of complex and quantitative traits: from fantasy to reality via a community effort / D.W. Threadgill, K.W. Huntr, R.W. Williams // *Mamm. Genome.* – 2002. – V. 13. – P. 175–178.
178. *Tshabitscher J.* Hyperergische Erkrankungen am Auge im Rahmen von multipler sklerose / J. Tshabitscher, E. Sluga-Gasser, H. Schinco // *Wien. Med. Wschr.* – 1962. – Bd. 112. – № 3. – S. 279–285.
179. *Vermersch P.* Quality of life in multiple sclerosis: influence of interferon-beta (Avonex) treatment/ P. Vermersch, J. de Seze, B. Delisse et all. *II Mult. Scler.* – 2002. – Vol. 8. – № 5. – P. 377-381.
180. *Wallin M.T.* Trends in multiple sclerosis (MS) prevalence and incidence: Geographic, racial, and ethnicity risk factors / M.T. Wallin, J.F. Kurtzke // *MSQR.* – 2003. – V. 22. – P. 1:3–7.
181. *Warren S.* Emotional stress and the development of multiple sclerosis: case-control evidence of a relationship / S. Warren, S. Greenhill, K.G. Warren // *J. Chron. Dis.* 1982. – V. 35. – P. 821–831.
182. *Weinshenker B.G.* The natural history of multiple sclerosis / B.G. Weinshenker // *Neurol Clin.* – 1995. – V. 13. – P. 119–146.
183. *Whetten-Goldstein K.* A comprehensive assessment of the cost of multiple sclerosis in the United States / K. Whetten-Goldstein, F.A. Sloan, L.B. Goldstein, E.D. Kulas // *Multiple sclerosis.* – 1998. – V. 4. – P. 419–425.
184. *Zorzon M.* Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a 2-year follow-up study / M. Zorzon, R. Zivadinov, L. Monti Bragadin et all. // *Hi. Neurol. Sci.* – 2001. – Vol.187. – 1-2. – P. 1-5.