

На правах рукописи

МАЛКОВА  
НАДЕЖДА АЛЕКСЕЕВНА

**СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ  
И КЛИНИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (20-ЛЕТНЕЕ  
ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ЗАПАДНОЙ  
СИБИРИ НА ПРИМЕРЕ г. НОВОСИБИРСКА).**

14.00.13 - нервные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва-2005

Работа выполнена в Новосибирской Государственной медицинской академии

Научный консультант

доктор медицинских наук,  
профессор Завалишин Игорь Алексеевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,  
профессор Бойко Алексей Николаевич

доктор медицинских наук,  
профессор Кадыков Альберт Серафимович

доктор медицинских наук,  
профессор Котов Сергей Викторович

Ведущая организация - Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Защита состоится 27 декабря 2005 года на заседании диссертационного совета Д.001.006.01 при Научно-исследовательском институте неврологии РАМН (125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научно-исследовательского института неврологии РАМН (125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2005 года

Ученый секретарь

диссертационного совета - д.м.н., профессор Иллариошкин С.Н.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Рассеянный склероз (РС) - хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы с выраженной клинической вариабельностью, непредсказуемостью прогноза, неизвестной этиологией и недостаточно изученным патогенезом. В настоящее время общепринято мнение, что РС является мультифакториальным заболеванием и его развитие обусловлено взаимодействием факторов внешней среды (вируса и/или другого патогена и географии) и наследственной предрасположенности, реализуемой полигенной системой, включающей особенности иммунного ответа и определенного типа метаболизма (Гусев Е.И. и др., 1997; Завалишин И.А. и др., 2000, 2003). Следствием этого является цепь аутоиммунных реакций в отношении структур ЦНС и, прежде всего, миелина. Особое значение в возникновении и течении РС имеет психоэмоциональный стресс, который может явиться фактором, резко повышающим риск развития болезни и влияющим на её активность (Алексеева Т.Г. и др., 2000; Заславский Л.Г., 2001, 2002).

Медико-социальная значимость РС определяется тем, что это заболевание является одной из главных причин инвалидизации неврологических больных молодого и среднего возраста, а также высоким уровнем связанных с ним медицинских и немедицинских расходов (Шварц Г.Я., 2001). РС ложится тяжелым физическим, психологическим, социальным и финансовым бременем на людей, страдающих этим заболеванием, на их родных, близких, ухаживающих за больными, а также на тех, кто имеет отношение к лечению этой болезни (Томпсон А.Д. и др., 2001). Значительные экономические потери несут государство и общество в целом из-за выключения больных молодого трудоспособного возраста, а также помогающих им лиц из процесса материального производства.

Последние два десятилетия ознаменовались существенными изменениями в наших представлениях и в наших возможностях в отношении РС.

Во-первых, широко проводимые во всем мире эпидемиологические исследования выявили значительное увеличение распространенности, а в отдельных регионах и истинный рост заболеваемости РС (Томпсон А.Д. и др., 2001).

Во-вторых, качественно изменилась диагностика РС в связи с внедрением магнитно-резонансной томографии.

В-третьих, совершен прорыв в патогенетической терапии РС. Появились и все шире используются имеющие серьезную доказательную базу препараты, влияющие на течение болезни.

В-четвертых, сформирована концепция «жизни с рассеянным склерозом». В большинстве стран мира создана система специализированной помощи больным РС. Функционируют центры, общества, ассоциации, фонды, школы для больных РС и их близких.

Все эти процессы идут и в России. Специализированная помощь больным РС переживает сейчас период становления. Для обоснования потребности в штатах, объема диагностической, лечебной, реабилитационной баз, количества лекарственных средств необходимо точное представление о распространенности, заболеваемости, их тенденциях, о структуре болеющих РС. Методологически современные эпидемиологические исследования немногочисленны, а опыта длительных проспективных работ, охватывающих не одно десятилетие, пока нет. На сегодняшний день, в нашей стране сведения о частоте РС получены опосредованно, путем проведения модельного анализа (Гусев Е.И. и др., 2003).

Исследование закономерностей естественного течения РС и роли прогностических факторов в нем, осуществленного в ряде зарубежных стран (Confavreux C. et al, 1980; Weinshenker B.G. et al, 1989; Runmarker B. et al, 1993; Ebers G.c. et al, 2000; Sumelahti M.L. et al, 2002), в России, по нашим данным, не проводилось. Работы, посвященные изучению психоэмоционального статуса и качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем у больных РС, единичны и слабо сопоставимы из-за использования разных методик (Алексеева Т.Г. и др., 2001; Якимова В.И. и др., 2003; Татарина М.Ю. и др., 1999, 2002; Рябухина О.В., 2003; Кривобородов Г.Г. и др., 2004). В то же время, новые методы патогенетической терапии очень дороги и достаточно агрессивны. Это требует точного планирования финансовых затрат на основе оценки закономерностей течения болезни, прогностических возможностей, вариантов прогрессирования для определения показаний к тому или иному виду патогенетической терапии. Очень актуальным сегодня является организация при специализированных центрах РС школ жизни с этим тяжелым недугом, как варианта лечебно-реабилитационной программы. Для этой цели необходимо не столько знание патогенетических характеристик РС, сколько глубинное проникновение во «внутреннюю картину болезни», воспринимаемую самим пациентом. Эти сведения мы можем получить только при психологическом обследовании наших больных и оценке качества жизни, связанного со здоровьем. Нам представляется своевременным в эпоху «высоких технологий» обратиться и к личности больного.

**Цель исследования.** Изучить и дать оценку современным тенденциям эпидемиологии и клиники рассеянного склероза методом многолетнего проспективного наблюдения.

**Задачи исследования.**

1. Изучить основные эпидемиологические показатели рассеянного склероза в г. Новосибирске, их динамику и основные тенденции на основании 20-летнего проспективного исследования.
2. Описать клинику рассеянного склероза и варианты его течения на основании многолетнего наблюдения больных.

3. Оценить изменчивость клиники рассеянного склероза в параметрах времени и пространства.
4. Исследовать психоэмоциональные особенности больных рассеянным склерозом.
5. Изучить качество жизни, связанное со здоровьем, у больных рассеянным склерозом.
6. Разработать тактику дифференцированного ведения больных рассеянным склерозом.

**Научная новизна.** Впервые в России проведено популяционное проспективное эпидемиологическое исследование, оценивающее заболеваемость и распространенность РС в г. Новосибирске и их динамику за 20-летний период. Результаты демонстрируют определенные тенденции развития эпидемиологической ситуации с РС, что при сравнении их с данными из других регионов может пролить свет на загадку распространения, а, возможно, и этиопатогенеза РС. Стандартизация полученных показателей делает их сопоставимыми.

Впервые в России исследовано естественное течение РС методом анализа достижения основных событий болезни (3 балла EDSS, 6 баллов EDSS, прогрессирования) на основе многолетнего наблюдения больных. Уточнена прогностическая роль клинических характеристик дебюта РС и этапа «5 лет после дебюта» и оценена продолжительность их влияния на течение РС.

На основе предложенного нами в 1988 году (Малкова Н.А., 1988) показателя «скорость прогрессирования» описаны быстрый и медленный варианты течения РС. Проанализирована изменчивость клинической картины РС в г. Новосибирске за 20 лет.

С использованием батареи психологических тестов исследованы психоэмоциональные особенности больных РС и их связь с основными клиническими характеристиками заболевания.

Впервые в России изучено качество жизни большой группы больных РС в сравнении со здоровыми и в зависимости от основных клинических характеристик РС.

**Практическая значимость.** Результаты, полученные в ходе 20-летнего популяционного проспективного исследования и дающие представление о тенденции распространенности и заболеваемости РС с 1970 по 2002 год, позволяют органам здравоохранения рассчитывать, планировать и перераспределять необходимые силы и средства для оказания целенаправленной специализированной помощи больным РС.

Сведения о закономерностях естественного течения РС с уточнением роли прогностических факторов дебюта и стадии развернутой клинической картины дают возможность неврологам специализированных центров РС более дифференцированно подходить к ведению различных групп пациентов в зависимости от варианта течения заболевания, к планированию лечебно-реабилитационного процесса.

Информация об особенностях психоэмоциональной сферы при РС раскрывает перед лечащим врачом реакцию пациента на болезнь и проблемы с ней связанные, обосновывая проведение необходимых психокорректирующих мер.

Метод исследования качества жизни, связанного со здоровьем, использованный нами при обследовании больных РС, является очень информативным и высоко чувствительным. Врач видит болезнь изнутри, глазами самого пациента. Это позволяет правильнее понимать проблемы, создаваемые болезнью, а следовательно - индивидуализировать лечебно-реабилитационные программы. Исследование качества жизни позволяет оценить не только влияние болезни на человека, но и проводимого ему лечения, реабилитации, прогнозировать их эффективность.

Данные, представленные в работе, послужили основой разработанной нами тактики дифференцированного ведения больных РС.

### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Распространенность РС в Новосибирске существенно увеличилась за период с 1983 по 2002 г. в то время как заболеваемость не демонстрирует сколько-нибудь значительного роста за то же время. Доля мужчин в популяции больных РС г. Новосибирска уменьшилась, что связано со снижением заболеваемости среди них. Рост частоты РС связан с увеличением продолжительности жизни болеющих и улучшением диагностики.

2. Показатель «скорость прогрессирования», представляющий собой отношение степени инвалидизации в баллах EDSS Куртцке к длительности болезни в годах, является основным показателем развития РС во времени и может быть использован для определения основных вариантов течения болезни (доброкачественный или медленно прогрессирующий, злокачественный или быстро прогрессирующий, типичный или умеренно прогрессирующий).

3. Клинические характеристики начала РС и этапа «5 лет после дебюта» имеют определенное прогностическое значение и распространяют свое влияние на разные сроки болезни.

4. Клиническая картина РС в Новосибирске за период с 1983 по 2002 г. изменилась. Отмечена тенденция к увеличению случаев с меньшей инвалидизацией, большей длительностью, медленной скоростью прогрессирования болезни. Увеличилась продолжительность жизни больных с РС.

5. Наиболее частым и стойким нарушением в психоэмоциональной сфере у больных РС являются личностная и реактивная тревожность, степень которых зависит от давности и тяжести заболевания.

6. Качество жизни, связанное со здоровьем, больных РС значительно снижено по сравнению со здоровыми по всем шкалам (опросник SF-36). Уровень его зависит от пола, типа течения, степени тяжести, периода болезни, функциональных нарушений.

**Внедрение в практику.** Результаты изучения естественного течения РС, прогностических факторов, психоэмоциональных особенностей больных и их качества жизни легли в основу разработанной нами тактики дифференцированного ведения пациентов, которая используется в работе Областного и Окружного центров РС г. Новосибирска.

Данные, полученные автором, включены в содержание лекций и семинаров для интернов, клинических ординаторов и врачей-неврологов на кафедре клинической неврологии и нейрохирургии ФУВа НГМА.

**Апробация работы.** Основные результаты работы доложены на Юбилейном заседании Новосибирского отделения Всероссийского общества неврологов, посвященном 70-летию Новосибирской неврологической школы (25.12.2002, Новосибирск), на рабочем совещании «Организация специализированной медицинской помощи больным рассеянным склерозом» (9-11.10.2003, Томск), на Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Рассеянный склероз: эпидемиология, клиника, лечение» (13-15. 01.2004, Новосибирск), на рабочем совещании «Улучшение качества жизни инвалидов - больных рассеянным склерозом» (3-5.07.2004, Самара), на XIV Всероссийской конференции «Нейроиммунология» (19-22..05.2005, Санкт-Петербург), на научно-практической конференции Тева «Современные подходы к диагностике и лечению рассеянного склероза» (2-9.06.2005, Турция). Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедр клинической неврологии и нейрохирургии ФУВа и неврологии и нейрохирургии Новосибирской Государственной медицинской академии 9 июня 2005 года (протокол № 06/09), на XV научно-практической конференции врачей «Актуальные вопросы современной медицины» (27.10.2005, Новосибирск).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 62 печатных работы, в том числе 3 статьи в центральной печати, и в 3 монографиях.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 264 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, описания материала и методов исследования, глав, описывающих результаты собственных исследований, заключительной главы, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, приложения. Работа иллюстрирована 49 таблицами и 39 рисунками. Список литературы включает 334 источников ( 113 отечественных авторов).

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

**Общая характеристика больных.** В настоящей работе представлены результаты наблюдения больных РС, состоящих на учете в Новосибирском

областном центре рассеянного склероза с 1980 года. Все больные осматривались и наблюдались лично автором.

Для анализа основных эпидемиологических показателей были сформированы когорты распространенности и заболеваемости. В первую вошли 775 больных РС, живущих в Новосибирске на контрольный день 1.01.2003 года. Вторую когорту составили 798 больных с дебютом заболевания с 1970 по 2002 год включительно. В исследование включены пациенты с клинически достоверным диагнозом РС в соответствии с критериями Позера (Poser Ch. et al, 1983). Начало заболевания определялось по времени появления первых симптомов. Время диагностики РС было определено по году установления его неврологом. 96% больных когорты распространенности (744 из 775 чел.) были хотя бы однократно обследованы в Центре РС.

Для описания клинической картины РС в Новосибирске были отобраны 265 больных РС из базы данных Центра РС, наблюдающихся в нем. В эту группу вошли пациенты, осматриваемые в 2000-2005 годах на амбулаторном приеме, в стационаре и на дому. Для сравнительного анализа клиники были взяты данные 255 больных РС, обследованных подобным образом в 1983-1985 годах. Чтобы исследовать изменение картины болезни во времени, из основной группы (265 человек) выбраны 93 больных с длительным периодом наблюдения и давностью заболевания больше 5 лет.

Изучение качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем, было предпринято у 120 пациентов Центра РС и 144 практически здоровых лиц контрольной группы, сопоставимых по полу, возрасту и социальной структуре с основной группой. Мы провели оценку психоэмоционального состояния больных РС, находящихся под нашим наблюдением. Для этого были обследованы 93 больных с различными степенями тяжести и вариантами течения и группа контроля (90 практически здоровых лиц), эквивалентная по полу, возрасту и социальным характеристикам исследуемой группе.

**Эпидемиологическое исследование.** В Областном центре РС г. Новосибирска с 1980 года проводится проспективное описательное эпидемиологическое исследование. В его основе - база данных больных РС, наблюдавшихся за эти годы неврологами центра.

С целью получения максимально полной информации дополнительно нами получены сведения из неврологических стационаров больниц, медико-социальных экспертных комиссий (МСЭК), общественной организации больных РС. Имеющиеся списки были выверены через систему УВД для уточнения данных об умерших, сменивших место жительства, фамилию. Абсолютное большинство больных РС города осмотрены врачами Центра.

Основными эпидемиологическими показателями, рассчитываемыми для популяции Новосибирска на 100 тыс. населения являются:

- распространенность - число всех случаев РС на контрольный день (1.01.2003 года);



- заболеваемость - ежегодное число новых случаев РС за предшествующий период времени.

Наблюдая больных с 1980 года, мы имели возможность оценить проспективно динамику заболеваемости за 20 лет. Кроме того, с определенной долей вероятности, мы можем обсуждать и заболеваемость с 1970 года, исходя из того, что продолжительность жизни с РС у большинства пациентов превышает 10 лет. Следовательно, большая часть заболевших в начале 70-х годов была взята нами на учет в начале 80-х. Для оценки риска РС в исследуемой популяции и в отдельных группах, заболеваемость рассчитывалась в целом, в популяции наибольшего риска, по полу, по возрастным интервалам.

Для полноты характеристики популяции г. Новосибирска использованы данные Областного Комитета Государственной статистики, результаты переписей 1979, 1989 и 2002 годов, сведения Центра госсанэпиднадзора.

Очевидно, что на частоту такого заболевания как РС влияет половой и возрастной состав населения. Для нивелирования этого влияния структуры популяции при сравнительных эпидемиологических исследованиях применяется метод стандартизации показателей. В своей работе мы использовали стандартную международную европейскую популяцию (Waterhouse J. et al, 1976).

**Клиническое исследование.** Диагноз РС был установлен в соответствии с международными критериями: в группе из 265 больных (общая характеристика клинической картины) использованы критерии Позера (Poser Ch. et al, 1983), в группе из 93 больных (естественное течение РС) - критерии Макдональда (Mc Donald W.J. et al, 2001). При выделении типа течения РС мы применяли определения Lublin F.D., Reingold S.C. (1996), выделяющих четыре основных варианта: ремиттирующий, вторично прогрессирующий, первично прогрессирующий и прогрессирующе-ремиттирующий.

Широко обсуждается в литературе и применяется на практике выделение вариантов течения по времени достижения больными разной степени инвалидизации. Чаще всего помимо типичного варианта, описывают доброкачественный (мягкий) и злокачественный. Определения им даются различные, но, в общих чертах, под доброкачественным понимают течение, при котором пациент длительное время (10-15 лет и дольше) остается функционально активным (EDSS  $\leq$  3 б.), под злокачественным - быстрое наступление инвалидизации.

В отношении основных стадий РС мы пользовались определениями, данными комиссией Макдональда (Mc Donald W. et al, 2001; Макдональд В. с соавт., 2003).

Для оценки неврологического статуса мы применяли широко известную и повсеместно используемую неврологами при изучении РС двушкальную оценочную систему Куртцке (Kurtzke J.F., 1983), состоящую из шкалы функциональных систем (FS) и расширенной шкалы инвалидизации (EDSS). На основе шкалы FS мы ввели дополнительно такие показатели как «сумма неврологического дефицита» (СНД), представляющая собой сумму баллов 8

функциональных систем, и количество пораженных функциональных систем, отражающие степень поражения нервной системы.

При отнесении степени тяжести в баллах EDSS к длительности заболевания в годах, мы получаем показатель изменения инвалидизации во времени, то есть индекс или скорость прогрессирования (Verians E. et al, 1983; Малкова Н.А., 1988).

На всех пациентов, наблюдающихся в нашем Центре РС, заполняется разработанная нами формализованная история болезни (ФИБ), содержащая основные, на наш взгляд, клинические характеристики болезни (Малкова Н.А., 1988): паспортные данные, сведения о дебюте, первом неврологическом осмотре, изменения основных показателей в процессе наблюдения, сроки достижения основных этапов (прогрессирования, 3 баллов EDSS, 6 баллов EDSS), интервал «дебют-диагноз».

**Исследование психоэмоциональных особенностей.** Исследование психоэмоционального состояния больных РС проводилось по следующему плану:

1. Психологическое обследование лиц, включенных в исследование с использованием батареи тестов.
2. Клинико-психологическое интервью пациентов изучаемой группы больных РС с целью выявления мишеней психотерапевтического воздействия.

Оценка результатов тестирования и клинико-психологическое интервью проводилось врачами-психотерапевтами кандидатом медицинских наук О.С. Шубиной и Л.А. Кузнецовой (Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАН).

В исследовании использовались психологические опросники Бэка (шкала депрессии), Спилбергера (шкалы реактивной и личностной тревожности), шкала социальной фрустрированности Вассермана Л.И., Торонтская шкала алекситимии, проективный тест Л. Сонди.

**Исследование качества жизни, связанного со здоровьем.** Работа по исследованию качества жизни наших больных проводилась совместно с Межнародным Центром исследования качества жизни (МЦИКЖ) Санкт-Петербурга на основании договора о взаимном сотрудничестве. В наши задачи входило клиническое обследование больных РС, анкетирование больных и лиц контрольной группы, формирование базы данных. МЦИКЖ проводил шкалирование опросников.

В работе мы использовали общий опросник MOS SF-36 (The MOS 36-item Short-Form Health Survey

SF-36 предназначен для использования в клинической практике и научных исследованиях, для оценки общего здоровья населения и тактики здравоохранения и рассчитан на пациентов в возрасте от 14 лет и старше.

SF-36 содержит 36 вопросов, охватывающих 8 основных характеристик здоровья:

## Шкалы опросника SF-36

Условные обозначения	Названия шкал	Компонент здоровья
ФФ	Физическое функционирование	Физический
РФФ	Ролевое физическое функционирование	
Б	Боль	
ОЗ	Общее здоровье	
Ж	Жизнеспособность	Психологический
СФ	Социальное функционирование	
РЭФ	Ролевое эмоциональное функционирование	
ПЗ	Психологическое здоровье	

Согласно требованиям Международного Общества исследования КЖ всем больным было предложено подписать информированное согласие на участие в исследовании.

**Статистическая обработка материала.** В работе были использованы методы первичного статистического анализа (описательная статистика), корреляционный анализ (вычислялись коэффициенты ранговой корреляции Пирсона и Спирмена для порядковых данных), двухвыборочные ранговые критерии: для сравнения независимых выборок – критерий Манна-Уитни, для парных выборок – критерий Вилкоксона.

В работе был применен так называемый статистический анализ выживаемости (survival analysis).

Для непосредственной оценки функции выживания по цензурированным данным использовались множительные оценки Каплана-Мейера. Сравнения функций выживания в двух и более группах проводились с использованием критерия Кокса-Мантела. и обобщенного критерия Вилкоксона (Хи-квадрат критерия) с помощью пакета статистического анализа Statistica 6.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Динамика эпидемиологических показателей рассеянного склероза в ходе 20-летнего проспективного исследования.** Проводимое нами в течение 20 лет проспективное популяционное эпидемиологическое исследование в Новосибирске выявило определенные изменения. Распространенность РС, рассчитанная на контрольные дни (1.01 соответствующих календарных лет) возрастала постепенно от 29,2 в 1984 году до 49,3 в 1997 и 54,4 в 2003 году (стандартизованный показатель - 48,7 на 100 тыс. нас.). Рис. 1.

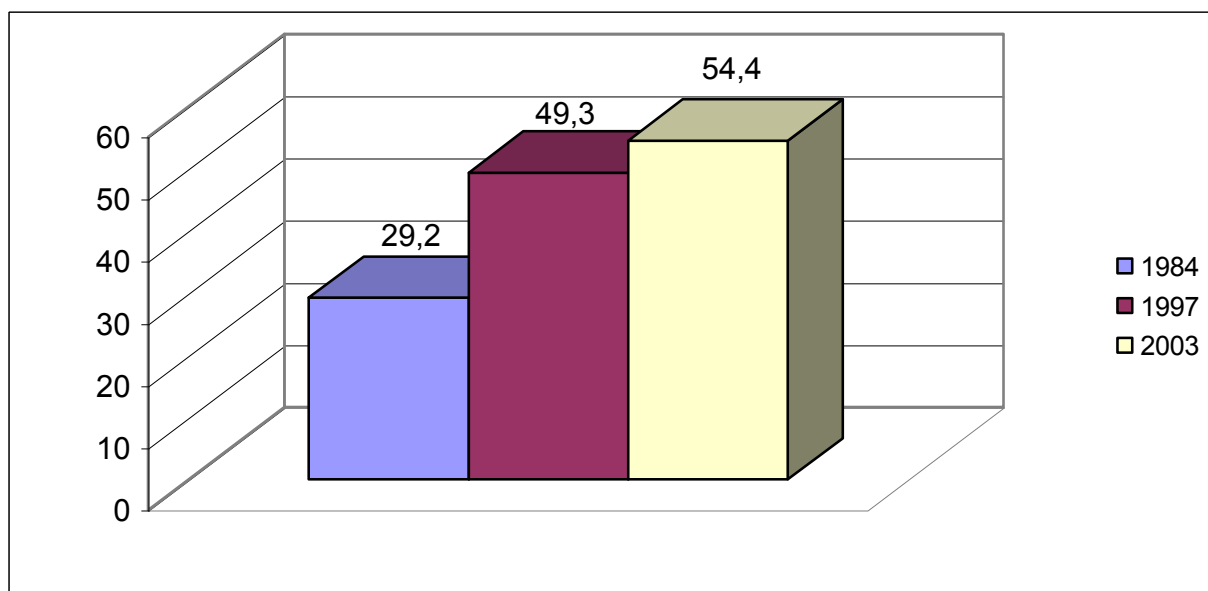


Рис. 1 Динамика распространенности РС в г.Новосибирске (на 100 тыс. населения).

Наши результаты соответствуют ситуации, описываемой большинством исследователей (Lauer K., 1994; Midgard R et al, 1996; Grouli S.A. et al, 2000; Mallada-Frechin J. et al, 2000; Pugliatti M. et al, 2001; Simmons R.D. et al, 2001; Dean G. et al, 2002; Piperidon H.N. et al, 2003; Modrego P.J. et al, 2003; Barnett M.H. et al, 2003; Mayr W.T. et al, 2003; Dahl O.P. et al, 2004).

Эта повсеместная тенденция привела в свое время к пересмотру границ зон различного риска РС в мире (Lauer K, 1994). Объяснения этому явлению даются самые разные. Это может быть прежде всего следствием истинного роста заболеваемости РС или следствием увеличения продолжительности жизни больных по причине улучшения терапии и медико-социальной адаптации их. Кроме того, увеличение частоты РС в популяции может быть объяснено улучшением диагностики, что дает возможность выявления заболевания в клинически мягких или сомнительных случаях. Определенное значение могло иметь внедрение в клиническую практику единых диагностических критериев (Poser Ch. et al, 1983) и оценочных шкал (Kurtzke J.F., 1983).

Другим моментом, обратившим на себя внимание в нашем исследовании, стало существенное изменение соотношения мужчин и женщин в когорте распространенности в пользу женщин. Так, если в 1984 году женщин было в 1,8 раза больше, то на сегодняшний день их больше в 3,2 раза. Подобную ситуацию, т.е. увеличение на 50% числа женщин среди больных, описывают в Атланте (США) Noonan C.W. с соавт. (2002). В Новосибирской популяции распространенность среди женщин составляет 76,16 на 100 тыс. населения, а среди мужчин - всего 23,88.

Рассчитывая частоту РС в различных возрастных группах, мы получили следующие результаты. Для популяции наибольшего риска этот показатель равен 58,67 на 100 тыс. (10-60 лет). Максимальная распространенность РС отмечена нами в возрастном интервале 20-39 лет (20-29 - 123,05 и 30-39 лет -

98,24 на 100 тыс.). Причем, очевидно, что если у женщин максимальная частота приходится на интервал 20-29 лет (189,71), то у мужчин - 30-39 лет (89,13).

Анализ заболеваемости РС в Новосибирске охватывает период с 1970 по 2002 годы, причем с 1970 по 1980 регистрация случаев РС была ретроспективной, а с 1981 по 2002 годы болезнь диагностировалась сотрудниками Центра РС.

Заболеваемость РС в Новосибирске демонстрирует значительные колебания (рис. 2).

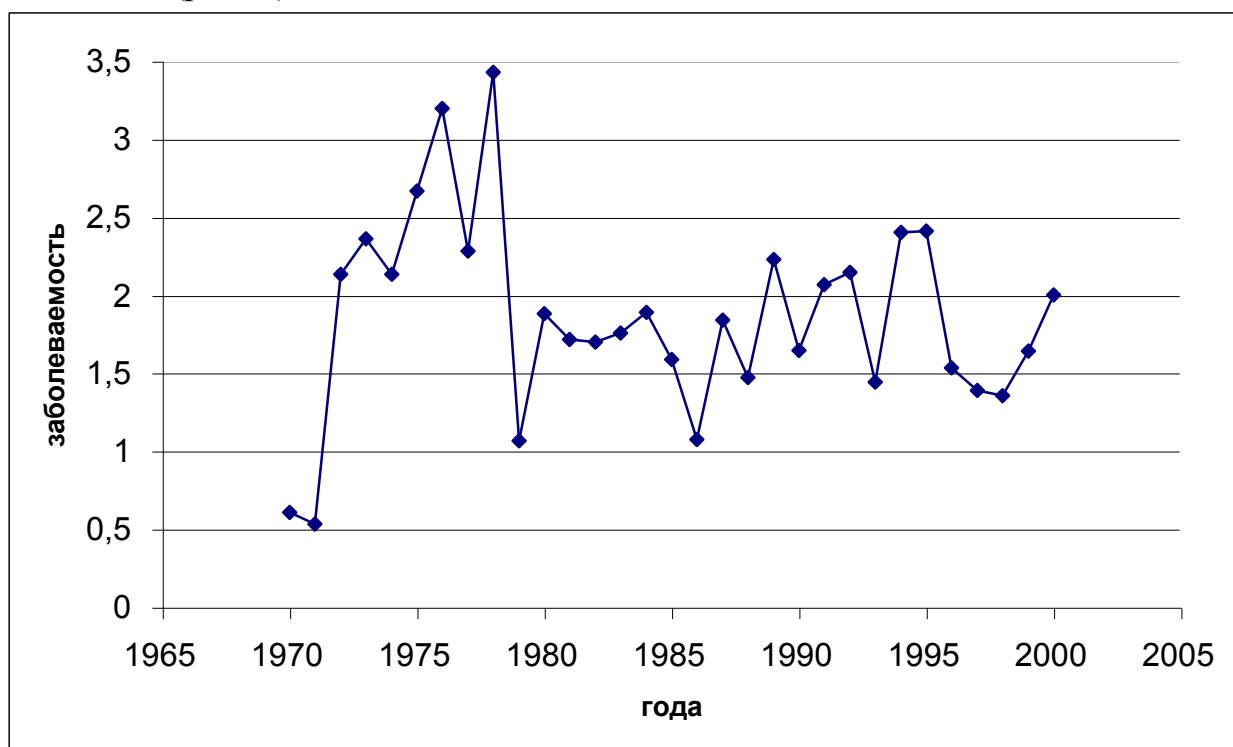


Рис. 2. Заболеваемость РС в г. Новосибирске (1970-2002 г.г.) по годам.

Самые низкие показатели отмечены в 1970-1971 г.г. (0,61 и 0,53 на 100 тыс. соотв.) и в 2001-2002 г.г. (0,65 и 0,42 на 100 тыс. соотв.). Эти крайние значения в нашем исследовании можно объяснить в первом случае неполным выявлением всех больных за давностью лет при ретроспективной оценке, а во втором - невыявлением вновь заболевших РС в силу известного интервала между появлением первых симптомов и установлением диагноза (средний интервал «дебют-диагноз» на сегодняшний день равен 2,3 года). Таким образом, с 1972 по 2000 годы мы имеем показатели истинной заболеваемости с колебаниями от минимальной 1,07 на 100 тыс. населения в 1979 и 1986 годах до максимальной 3,43 в 1978 и 3,20 на 100 тыс. в 1976г.

Для более четкого определения тенденции заболеваемости за этот период времени мы взяли усредненные показатели по 5-летиям. Нами получен достоверно волнообразный характер кривой заболеваемости с определенной тенденцией к снижению. Самая высокая заболеваемость отмечена в интервале 1976-1980г.г. (2,37 на 100 тыс.), второй «пик» приходится на годы

с 1991 по 1995 (2,10 на 100 тыс. нас.). Самые низкие показатели выявлены в последние пять лет с 1996 по 2002 годы (1,59 на 100 тыс. нас.). Кривая заболеваемости РС среди мужчин демонстрирует более низкий уровень показателей и более определенную тенденцию к снижению, что согласуется с относительным уменьшением доли мужчин в популяции больных РС г. Новосибирска (рис.3).

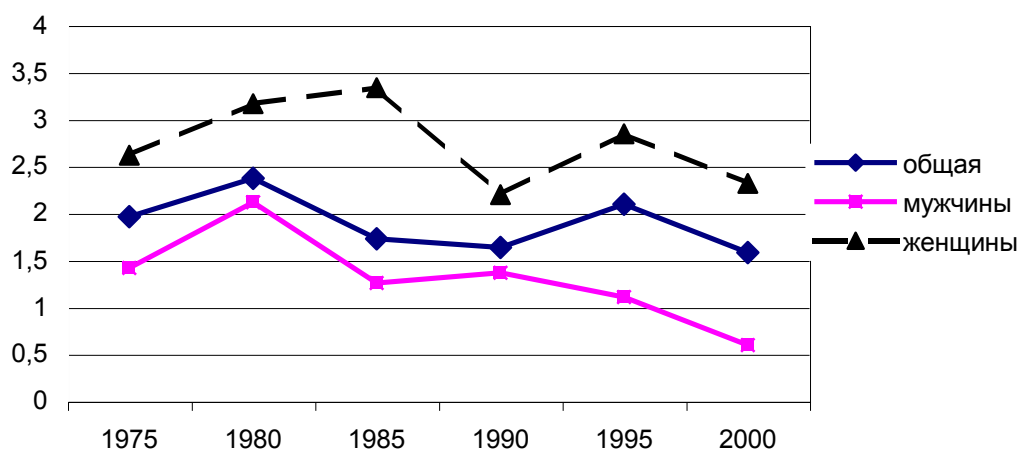


Рис. 3. Динамика заболеваемости РС (общая, у мужчин и женщин) с 1972 по 2000 годы (по пятилетиям).

Наши данные о заболеваемости с 1970 года свидетельствуют о тенденции к снижению этого показателя в популяции г. Новосибирска. Обсуждая возможные причины колебания уровня заболеваемости в нашем исследовании, необходимо учесть следующие моменты. В Новосибирске специализированный прием больных РС был организован в начале 1981 года. С того времени интерес к этому заболеванию в неврологической среде постоянно стимулировался: доклады, лекции, конференции. В то же время, возможности диагностики РС были ещё очень скромны (не было МРТ, вызванных потенциалов, иммунологии ликвора). Естественно ожидать в такой ситуации появление гипердиагностики РС в отношении больных РС заболевших в конце 70-х годов, что и дало столь высокий показатель (2,37 на 100 тыс. нас.). В последующие годы, с приобретением опыта неврологами центра РС, расширением круга дифференциальной диагностики, началом работы МР-томографа, заболеваемость приближается к своему истинному значению.

Мы сопоставили колебания заболеваемости с такими экзогенными факторами, как экологический (уровень загрязнения окружающей среды) и социально-экономический (уровень стресса).

По данным Новосибирского областного комитета государственной статистики уровень загрязнения окружающей среды с 1977 по 2002 годы демонстрирует некоторую положительную динамику. С конца 80-х годов в

стране и, в частности, в Новосибирске начался переход экономики к рыночным отношениям. Это резко изменило все производственные и социальные связи в обществе и создало обстановку затяжного стресса. В начале 90-х годов начался резкий рост безработицы. Возможно, некоторый рост заболеваемости в 1991-95 годах связан именно с этим моментом.

Проанализировав динамику заболеваемости РС в городе, мы видим, что она не дает нам возможности объяснить увеличение распространенности РС с 1984 по 2002 г.г. Для объяснения этого факта мы сравнили структуру выборочных групп больных 1983 и 2002 годов. Оказалось, что в группе 2002 года больше доли длительно болеющих, с меньшей степенью тяжести и с медленной скоростью прогрессирования. Эти факты могут говорить об увеличении доли мягких, доброкачественных форм и об увеличении продолжительности жизни больных РС. Об увеличении продолжительности жизни с РС говорит и наш анализ историй болезни умерших: длительность болезни от момента диагностики до смерти достоверно увеличилась (до 1990г. - 15,42 года, после 1990г. - 23,52 года). Сравнение средних величин интервала «дебют-диагноз» до установки в Новосибирске МР-томографа (8,6 года) и после (2,3 года) демонстрирует явное улучшение диагностики РС после 1989 года.

Следовательно, мы можем предположить, что при волнообразном изменении заболеваемости РС в Новосибирске (с 1970 по 2002г.г.) в пределах 1,5-2,5 на 100 тыс. населения с тенденцией к снижению (особенно среди мужчин), отмечен определенный рост распространенности РС (от 29,2 в 1984г. до 54,4 в 2002 г.), сочетающийся с увеличением продолжительности болезни и доли доброкачественных вариантов РС. Объяснением этому может быть улучшение регистрации случаев РС (за счет мягких форм) вследствие роста профессионализма неврологов, совершенствования диагностических возможностей (МРТ, вызванные потенциалы), а также усиление возможностей симптоматической, антибактериальной терапии, медико-социальной адаптации, оптимизация схем патогенетического лечения РС. Кроме того, увеличение доли доброкачественного РС может быть объяснено уменьшением числа мужчин в Новосибирской популяции больных со свойственной им тенденцией к более быстрому прогрессированию заболевания.

Что же касается заболеваемости, то наши объяснения её изменчивости очень шатки и остаются в области догадок. Сегодня известно, что риск развития РС в популяции может меняться с течением времени. Флюктуация заболеваемости выявлена в стабильных популяциях с достаточно развитой системой здравоохранения, где уровень миграции достаточно низок, чтобы вызвать изменения генофонда, объясняющие эти изменения. Это убеждает в очевидности существования важных экзогенных этиологических агентов.

Как бы то ни было, убедительный рост частоты РС в популяции ведет к росту числа больных, обращающихся за амбулаторной и стационарной помощью. Это сопровождается увеличением нагрузки на систему

здравоохранения и общество в целом, а именно - увеличением затрат на современное лечение и уход за хроническими больными.

**Изменчивость и гетерогенность клинических проявлений рассеянного склероза.** Основными показателями течения РС служат обострения, их частота и темп нарастания неврологического дефицита, а значит - и степени инвалидизации в единицу времени. Последний показатель обозначают как индекс или скорость прогрессирования (Малкова Н.А., 1988; Verjans E. et al, 1983; Weinshenker B. et al, 1989; Runmarker B. et al, 1993). В настоящее время под ним понимается изменение степени инвалидизации по EDSS Kurtzke за год (баллы/год).

Мы выбрали показатель «скорость прогрессирования» в качестве основы для описания и сопоставления различных вариантов РС, рассматривая его с этапа «5 лет после дебюта». Средняя скорость прогрессирования в Новосибирской группе больных была 0,46 балла/год, а в канадской (Weinshenker B. et al, 1989) - 0,5 балла/год, т.е. существенно не различалась. У большинства пациентов заболевание имеет умеренный темп развития и характеризуется типичными не только для нашего региона, но и для проявлений РС во всем мире, клиническими чертами. Нашей задачей было описать атипичные варианты течения болезни и их предикторы. Такими атипичными вариантами прежде всего являются медленное и быстрое прогрессирование, или доброкачественный и злокачественный РС (Хондкариан О.А. и др., 1987, Гусев Е.И. и др., 1997, 2001; Завалишин И.А. и др., 2002; Шмидт Т.Е. и др., 2003; Бисага Г.Н. и др., 2004; Томпсон А.Д. и др., 2001). Все другие варианты (ранний и поздний, мужской и женский и т.д.) клинически отличаются друг от друга склонностью к более или менее быстрому нарастанию инвалидизации.

Скорость прогрессирования  $V \leq 0,25$  б/год соответствует медленному прогрессированию,  $0,25 < V \leq 0,75$  б/год означает умеренное нарастание степени тяжести, и  $V > 0,75$  б/год - знаменует собой быструю инвалидизацию.

Медленный вариант (доброкачественный) РС выявлен нами у 25% обследованных больных. Он характеризуется значительным преобладанием женщин (М:Ж = 1:11), более ранним возрастом дебюта (25,4 года), частым началом заболевания со зрительных нарушений (41,7%) и крайне редким - с мозжечковых и тазовых расстройств (по 1,7%). У всех пациентов развивается ремиттирующее течение с длительным интервалом между первым и вторым обострениями (69,72 мес.) При средней длительности болезни 20,0 лет у 44% сохранялось ремиттирующее течение. Средняя скорость прогрессирования 0,16 б/год.

При анализе достижения событий выявлено, что только 43% пациентов с медленным вариантом РС достигли 3 баллов EDSS в среднем через 12,3 года (от 10 до 17 лет). Эти же больные перешли в стадию вторичного прогрессирования через 13,7 года. Остальные 57% больных на протяжении этих лет сохраняли степень инвалидизации < 3 баллов и оставались на ремиттирующей стадии болезни. 6 баллов EDSS среди пациентов с



медленным прогрессированием за период наблюдения (23,4 года) не достиг никто.

Таблица 2

Сравнение клинических характеристик медленного, умеренного и быстрого течения РС.

Характеристики	$V \leq 0,25$ б/г N = 61 чел.	$0,25 < V \leq 0,75$ N = 116 чел.	$V > 0,75$ N = 67 чел.	$\rho$
Возраст дебюта	$25,4 \pm 1,58^{**}$ г.	$28,3 \pm 1,04$ г.	$29,23 \pm 1,5^{***}$ г.	$\rho_{1-2} < 0,01$ $\rho_{1-3} < 0,001$
Симпт. дебюта:				
- пирамидные	32,8%**	56,9%	44,8%	$\rho_{1-2} < 0,05$
- мозжечковые	1,6%**	14,7%	28,4%*	$\rho_{2-3} < 0,05$ $\rho_{1-3} < 0,01$
- стволовые	21,3%	26,9%	21,6%	
- чувствительные	19,7%	30,2%	34,3%	
- тазовые нарушения	1,6%	4,3%	3,0%	$\rho_{1-2} < 0,05$
- зрительные	41%*	24,1%	28,4%*	
- другие	9,8%	7,8%	14,9%	
Длительность первой ремиссии	$69,72 \pm 7,96^{**}$	$28,57 \pm 3,2$	$17,11 \pm 3,01$	$\rho_{1-2} < 0,01$ $\rho_{1-3} < 0,001$
Длительность болезни	$20,0 \pm 1,24^{***}$ г.	$9,5 \pm 0,47^{***}$	$5,0 \pm 0,63^{***}$	$\rho_{1-2} < 0,001$ $\rho_{2-3} < 0,001$ $\rho_{1-3} < 0,001$
Количество FS	$4,4 \pm 0,19$	$4,72 \pm 0,11$	$4,75 \pm 0,17$	$\rho > 0,05$
СНД	$8,5 \pm 0,55^*$	$10,03 \pm 0,40$	$10,56 \pm 0,55$	$\rho_{1-2} < 0,05$ $\rho_{1-3} < 0,05$
Степень тяжести (EDSS)	$3,3 \pm 0,21^{**}$	$4,15 \pm 0,17$	$4,09 \pm 0,25$	$\rho_{1-2} < 0,01$ $\rho_{1-3} < 0,05$
Скорость прогрессирования	$0,16 \pm 0,006^{***}$	$0,46 \pm 0,01$	$1,27 \pm 0,22^{***}$	$\rho_{1-2} < 0,001$ $\rho_{2-3} < 0,001$ $\rho_{1-3} < 0,001$
Ремит./прогресс. течение	44%/56%	28%/72%	36%/64%	$\rho > 0,05$

Примечание: \* -  $\rho < 0,005$

\*\* -  $\rho < 0,01$

\*\*\* -  $\rho < 0,001$

Крайним проявлением медленного варианта РС является так называемый «непрогрессирующий» РС, при котором в течение многих (более 20) лет сохраняется ремиттирующее течение с полными ремиссиями ( $V \leq 0,1$  б/г). Этот вариант встретился нам у 13% больных. Характерным для него является женский пол (мужчин не было), ещё более ранний возраст начала, чем при

медленном прогрессировании (21,8 года). Самые частые симптомы дебюта - стволовые (50%) и зрительные (41,7%), в 92% случаев - моносимптомное начало. У всех пациентов - ремиттирующее течение с длительной первой ремиссией. При средней продолжительности болезни 19,1 года степень тяжести достигла 1,6 балла, а скорость прогрессирования составила 0,08 б/год.

Быстрое прогрессирование РС (злокачественное) выявлено нами у 27% больных. Характерными чертами этого варианта являются большая доля мужчин (М:Ж = 1:2,9), более поздний возраст начала болезни (29,2 года), частое поражение пирамидных (45,5%) и мозжечковых (28,8%) структур в дебюте болезни, более короткая первая ремиссия (17,1 мес.). При средней длительности болезни на момент осмотра 5,0 лет степень тяжести была существенно больше, чем в медленном варианте (4,09 балла против 3,3 баллов) при средней длительности РС 20,0 лет. Средняя скорость прогрессирования болезни в этой группе - 1,27 б/год. Доля больных с ремиттирующим течением составляет лишь 1/3 (36%), в то время как первично- и вторично-прогрессирующее течение - 2/3. Проведенный анализ достижения событий у больных с быстрым прогрессированием выявил следующее: все пациенты достигли 3 баллов EDSS в течение 3,93 года, 92% из них перешли в стадию прогрессирования в течение 3,67 года, а тяжелой инвалидизации в 6 баллов EDSS достигли 77% в течение 6,5 года.

Таблица 3

Сроки достижения стадии прогрессирования, 3 баллов EDSS, 6 баллов EDSS у пациентов с различной скоростью прогрессирования (V).

Этапы	$V \leq 0,25$ б/г N = 7 чел.	$0,25 < V \leq 0,75$ б/г N = 23 чел.	$V > 0,75$ б/г N = 13 чел.	$\rho$
Прогрессирование	ср. = $13,67 \pm 4,04^{***}$ года min = 10,0 лет max = 18,0 лет N = 3 чел.	ср. = $8,8 \pm 6,04^{***}$ года min = 0,0 max = 20,0 лет N = 12 чел.	ср. = $3,67 \pm 2,50^{***}$ года min = 0,0 max = 9,0 лет N = 12 чел.	$\rho < 0,001$
3 балла EDSS	ср. = $12,33 \pm 4,04^{**}$ года min = 10,0 лет max = 17,0 лет N = 3 чел.	ср. = $8,76 \pm 5,30^{**}$ года min = 1,0 год max = 20,0 лет N = 17 чел.	ср. = $3,92 \pm 3,55^{**}$ года min = 1,0 год max = 13,0 лет N = 13 чел.	$\rho < 0,01$
6 баллов EDSS	N = 0 чел.	ср. = $17,57 \pm 3,15^{***}$ года min = 13,0 лет max = 22,0 года N = 7 чел.	ср. = $6,50 \pm 2,76^{***}$ года min = 3,0 года max = 13,0 лет N = 10 чел.	$\rho < 0,001$

Рассматривая клинические характеристики описанных здесь медленного и быстрого вариантов прогрессирования РС, мы видим, что они существенно различаются по основным клиническим параметрам, как на этапе начала РС, так и в период развернутой клинической картины. Часто повторяя фразу о непредсказуемости течения РС, неврологи в течение многих лет изучают факторы прогноза развития РС по более или менее благоприятному варианту (Хондкариан О.А. и др., 1987; Завалишин И.А. и др., 2002; Poser S et al, 1982, 1986; Verjans E. et al, 1983; Confavreux C. et al, 1980; Weinshenker B. et al, 1989; Runmarker B. et al, 1993; Myhr K. et al, 2001; Bergamaschi R. et al, 2001; Sumelahti M. et al, 2002). Рассматриваются, как правило, одни и те же факторы: пол, возраст начала болезни, симптомы дебюта, длительность интервала между первым и вторым обострениями, характер течения, степень инвалидизации через 5 лет после дебюта. Однако, выводы об их прогностической значимости делаются различные. Так, по-разному оценивается роль пола, возраст дебюта и начальных симптомов в отношении дальнейшего развития болезни.

Мы исследовали роль перечисленных маркеров течения в развитии болезни во времени, применив метод Каплана-Майера (анализ достижения событий) и корреляционный анализ Спирмана. Рассмотрев, как ведет себя заболевание в достижении основных этапов - 3 баллов EDSS, 6 баллов EDSS и прогрессирующей фазы в зависимости от выбранных на основании описания медленного и быстрого прогрессирования факторов, мы получили следующие результаты. Мужчины быстрее женщин достигают стойкой умеренной инвалидизации (3 балла) и переходят в прогрессирующую фазу, на этапе которой различия нивелируются. Пациенты с более ранним возрастом начала болезни позднее достигают стойкой инвалидизации и прогрессирования, но на дальнейшее течение влияние возраста не выявлено. Наиболее доброкачественное развитие РС отмечено при дебюте со стволовых симптомов, наименее благоприятное - при пирамидных симптомах. Длительность первой ремиссии достоверно связана со сроками перехода ремиттирующей фазы РС в прогрессирующую: чем больше её продолжительность, тем позднее болезнь приобретает прогрессирование и тяжелую инвалидизацию (6 баллов). Причем, влияние этого фактора распространяется как на ранние сроки РС, так и на отдаленные.

Мы показали, что факторы дебюта (возраст, неврологические симптомы, продолжительность первой ремиссии) являются независимыми и определенно влияют на скорость прогрессирования в отдаленные периоды заболевания.

Таблица 4

Корреляция между факторами дебюта и характеристиками этапа «5 лет после дебюта» (43 чел.)

Факторы дебюта	Возраст дебюта	Длительность первой ремиссии
«5 лет после дебюта»		
Количество FS	$r = 0,34^*$ $\rho < 0,05$	$r = - 0,31^*$ $\rho = 0,05$
СНД	$r = 0,38^*$ $\rho < 0,05$	$r = - 0,34^*$ $\rho < 0,05$
EDSS	$r = 0,35^*$ $\rho < 0,05$	$r = - 0,31^*$ $\rho = 0,05$
$V_{\text{прогрессирования}}$	$r = 0,33^*$ $\rho < 0,05$	$r = - 0,38^*$ $\rho < 0,05$

Таблица 5

Корреляция между факторами дебюта и характеристиками на момент последнего осмотра.

Факторы дебюта	Возраст дебюта		Длительность первой ремиссии	
	10-19 лет N = 35 чел.	20-39 лет N = 39 чел.	10-19 лет N = 35 чел.	20-39 лет N = 39 чел.
Последний осмотр				
Кол-во FS	нет корр.	нет корр.	нет корр.	нет корр.
СНД	$r = 0,37^*$ $\rho < 0,05$	нет корр.	нет корр.	нет корр.
EDSS	$r = 0,42^*$ $\rho = 0,01$	нет корр.	нет корр.	нет корр.
$V_{\text{прогрессирования}}$	$r = 0,35$ $\rho < 0,05$	нет корр.	$r = -0,32^*$ $\rho < 0,05$	$r = -0,35^*$ $\rho < 0,05$

Помимо факторов дебюта РС нами рассмотрены факторы на стадии развернутой клинической картины заболевания. Учитывая имеющиеся литературные сведения (Kurtzke J.F. et al, 1977; Runmarker B. et al, 1993), мы выбрали в качестве этапа, определяющего дальнейшее развитие РС дату «5 лет после дебюта». Изучив взаимоотношения основных клинических характеристик РС на этом этапе, мы сделали заключение, что количество вовлеченных функциональных систем (FS), сумма неврологического дефицита (СНД), степень инвалидизации (EDSS), скорость прогрессирования и степень полноты последней ремиссии через «5 лет после дебюта» хорошо

коррелирует с показателями состояния болезни на момент последнего осмотра (количество FS, СНД, EDSS, скорость прогрессирования).

Таблица 6

Корреляция между факторами «5 лет после начала» и характеристиками на момент последнего осмотра при длительности болезни более 10 лет.

Через 5 лет Последний осмотр	Количество FS	СНД	EDSS	V <sub>прогрессирования</sub>
Количество FS	нет корр.	нет корр.	r = 0,4* ρ < 0,05	нет корр.
СНД	r = 0,49** ρ < 0,01	r = 0,54** ρ < 0,01	r = 0,53** ρ < 0,01	r = 0,41* ρ < 0,05
EDSS	r = 0,56*** ρ = 0,001	r = 0,61*** ρ < 0,001	r = 0,62*** ρ < 0,001	r = 0,49** ρ < 0,01
V <sub>прогрессирования</sub>	r = 0,58*** ρ < 0,001	r = 0,65*** ρ < 0,001	r = 0,68*** ρ < 0,001	r = 0,67*** ρ < 0,001

Все описываемые факторы, имеющие определенное прогностическое значение, реализуют его по-разному на различных сроках болезни. Так, к коротко действующим относится пол больного. Он связан с более (мужской) или менее ранним (женский) достижением умеренной инвалидизации, стадии прогрессирования, утрачивая в дальнейшем свое влияние. Симптомы дебюта РС прогнозируют течение болезни в первые годы, после чего их влияние становится недостаточно убедительным. Возраст, в котором начинается заболевание, связан с его развитием в первые два десятилетия. В последствии его значение нивелируется. Длительность временного интервала между первым и вторым обострениями оказывается наиболее долговременным предиктором течения РС, проявляющим свое влияние на всех сроках болезни. Факторы этапа «5 лет после дебюта» достаточно хорошо связаны с соответствующими показателями состояния больных, как на втором десятилетии болезни, так и на третьем и четвертом.

Таблица 7

Прогностическая значимость факторов начала болезни и «5 лет после дебюта».

Факторы	Годы болезни	5 лет	10-19 лет	20-39 лет
I. Пол		+	-	-
II. Дебют				
- возраст		+	+	-
- симптомы		+	±	±
- первая ремиссия		+	+	±

III. «5 лет после дебюта»			
- Количество FS		+	+
- Сумма неврол. дефиц.		+	+
- EDSS		+	+
- Скорость прогресс.		+	+
- Полнота последней ремиссии		+	+

С учетом описанных особенностей медленного и быстрого вариантов РС, а также роли определенных прогностических факторов, описание таких атипичных вариантов РС как мужской (19%) и ранний (6,4%) (детский) РС выглядит следующим образом.

У мужчин намечена тенденция к более позднему возрасту начала РС, более частому вовлечению пирамидных и мозжечковых структур в дебюте по сравнению с женщинами. При достоверно меньшей длительности болезни отмечается большая степень инвалидизации и, соответственно, достоверно большая скорость прогрессирования (0,62 б/год в сравнении с 0,42 б/год). Доля ремиттирующего течения существенно меньше: 28% у мужчин и 53% у женщин. Как показал анализ достижения событий, стойкая умеренная инвалидизация в 3 балла EDSS и прогрессирование наступает у мужчин раньше, чем у женщин, хотя дальнейшее течение болезни проходит без существенных различий. Следовательно, мужской пол можно рассматривать, как предиктор неблагоприятного развития РС в первые годы болезни, на стадии ремиттирующего течения.

Таблица 8

Сравнение клинических характеристик РС  
у мужчин и женщин

Характеристики	Мужчины N = 50 чел.	Женщины N = 215 чел.	ρ
Возраст дебюта	27,5±1,29 года	26,46±0,56 года	ρ> 0,05
Симптомы дебюта:			
- пирамидные	56%	46,5%	
- мозжечковые	18%	14,4%	
- стволые	24%	20,9%	
- чувствительные	30%	29,8%	
- тазовые нарушения	4%	3,7%	
- зрительные	28%	30,2%	
- другие	4%	10,7%	
Длительность первой ремиссии	38,70±7,66 мес.	35,86±3,01 мес.	ρ>0,05
Длительность болезни	9,65±0,96* года	12,43±0,66* года	ρ<0,05
Количество FS	4,87±0,16	4,55±0,10	ρ>0,05
СНД	10,43±0,57	9,36±0,32	ρ>0,05

EDSS	4,31±0,29* б	3,72±0,13* б	ρ<0,05
Скорость прогрессирования	0,62±0,06*** б/г	0,42±0,02*** б/г	ρ<0,001
Ремитт./прогредиентн. тип течения	28%/72%	53%/47%	ρ<0,001

РС, начавшийся в детском возрасте (средний возраст 12,6 года, при минимальном - 10 лет), характеризуется более редкими пирамидными нарушениями и стволовыми симптомами, отсутствием дисфункции тазовых органов в начале болезни. Отмечена тенденция к большей продолжительности первой ремиссии. В период развернутой клинической картины болезни, при отсутствии существенных отличий по продолжительности РС и скорости прогрессирования, выявлено существенно меньшее поражение ЦНС по количеству пораженных FS, сумме неврологического дефицита, степени тяжести EDSS. У пациентов с ранним дебютом при средней длительности болезни 10,4 года в 71% случаев сохраняется ремиттирующий характер течения (при типичном возрасте дебюта этот показатель равен 32%). Таким образом, ранний (детский) возраст дебюта может свидетельствовать в пользу ремиттирующего типа течения и, следовательно, меньшего поражения ЦНС с меньшей инвалидизацией.

Таблица 9

Сравнение клинических характеристик  
раннего и типичного РС

Характеристики	Ранний РС N = 17 чел.	Типичный РС N = 247 чел.	ρ
Возраст дебюта	12,58±0,41*** года	27,53±0,49*** года	ρ<0,001
Симптомы дебюта:			
- пирамидные	23,5%	49,8%	
- мозжечковые	17,6%	15,0%	
- стволовые	11,8%	22,3%	
- чувствительные	29,4%	30,0%	
- тазовые нарушения	0	4,0%	
- зрительные	29,4%	30,0%	
- другие	17,6%	8,9%	
Длительность первой ремиссии	61,68±12,26 мес.	34,77±2,87 мес.	ρ>0,05
Длительность болезни	10,43±2,08 года	12,02±0,56 года	ρ>0,05
Количество FS	3,81±0,31**	4,67±0,09**	ρ<0,01
СНД	6,5±0,93**	9,77±0,28**	ρ<0,01
EDSS	2,78±0,39* б	3,9±0,12* б	ρ<0,05
Скорость прогрессирования	0,41±0,07 б/г	0,46±0,41 б/г	ρ>0,05

Ремитт./прогредиент. течение	71%/29%	32%/68%	$\rho < 0,01$
---------------------------------	---------	---------	---------------

Мы представили клинические варианты РС, значительно различающиеся между собой как характером дебюта болезни, так и дальнейшим её развитием, прогнозом, и попытались проследить их изменчивость во времени, демонстрирующую естественное течение заболевания. Это дало нам возможность уточнить роль известных прогностических факторов и оценить степень их независимости и долговременность влияния.

#### **Варианты психоэмоциональных нарушений при рассеянном склерозе.**

Предпринятое нами исследование психоэмоционального статуса 93 больных РС имело целью оценить его нарушения в зависимости от различных клинических характеристик заболевания (пола, степени тяжести, типа течения, длительности заболевания, скорости прогрессирования) для определения доминирующих проблем. В ходе исследования было выявлено, что в группе больных РС такие расстройства как депрессия, личностная и реактивная тревожность определялись существенно чаще, чем в группе контроля, составленной из здоровых лиц. То же можно отметить и в отношении частоты встречаемости такой личностной черты, как алекситимия.

Депрессия, выявляемая при использовании опросника Бэка, по-разному проявляется в зависимости от типа течения и степени тяжести. При ремиттирующем течении более половины пациентов показывают отсутствие депрессии, а тяжелая её степень выявлена лишь у 18%. При переходе в прогрессирующую стадию болезни число больных без депрессии значительно уменьшается (10%) и около 70% имеют депрессию умеренную или тяжелую. В далеко зашедших стадиях РС при вторичном прогрессировании опять возрастает доля пациентов без депрессии (до 36,4%), но и доля тяжелой депрессии тоже значительна (36,4%). Отсутствие этого расстройства в поздних стадиях болезни может быть объяснено, с одной стороны, адаптацией к своему состоянию, с другой - прогрессирующими когнитивными нарушениями. Подобные закономерности мы видим и при анализе частоты разной выраженности депрессии при различных степенях тяжести. Рис 4 и 5

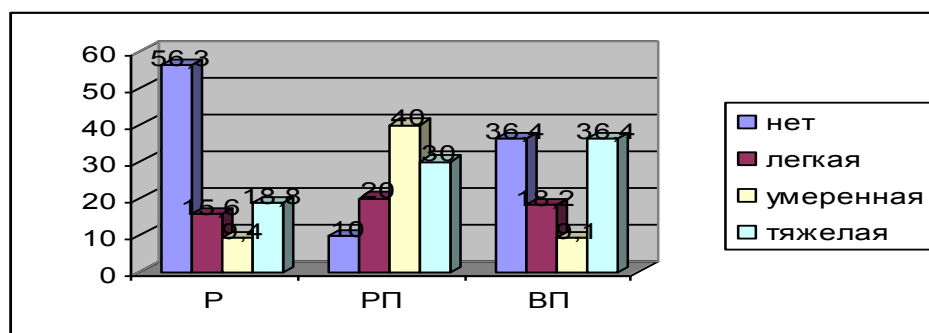


Рис .4. Зависимость уровня депрессии от типа течения РС.



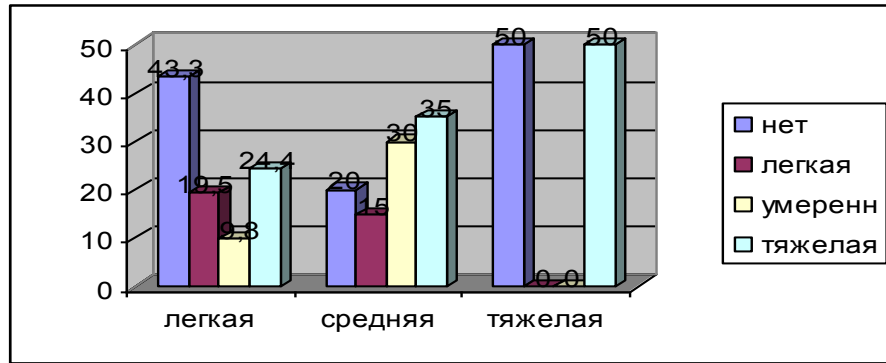


Рис. 5. Зависимость уровня депрессии (шкала Бэка) от степени тяжести EDSS.

То есть, депрессия - достаточно часто встречающееся аффективное расстройство. Его выраженность и частота нарастают по мере перехода от ремиттирующей фазы РС к вторично прогрессирующей и от легкой степени инвалидизации к тяжелой. Однако, надо отметить, что как на начальной стадии (ремиттирующее течение, легкая степень тяжести), так и на поздней (вторичное прогрессирование, тяжелая степень инвалидизации) больные без депрессии составляют от 40 до 50%. В первом случае, видимо, из-за неосознавания серьезности проблемы, во втором - вследствие постепенной адаптации к ней и нарастающих когнитивных нарушений.

В отношении реактивной тревожности, можно сказать, что уже на начальной ремиттирующей стадии РС у больных с легкой степенью тяжести неврологических проявлений практически у всех пациентов выявляется это расстройство. Причем, у 93% больных - умеренной и высокой степени выраженности (по Спилбергеру). В дальнейшем частота высокой тревожности продолжает расти, а низкая не встречается вовсе. В поздних стадиях болезни с тяжелой инвалидизацией у 100% больных диагностирована высокая реактивная тревожность. Рис. 6.

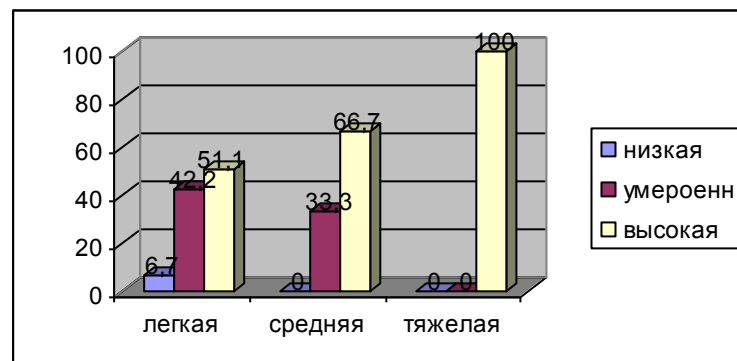


Рис. 6. Зависимость уровня реактивной тревожности от степени тяжести заболевания

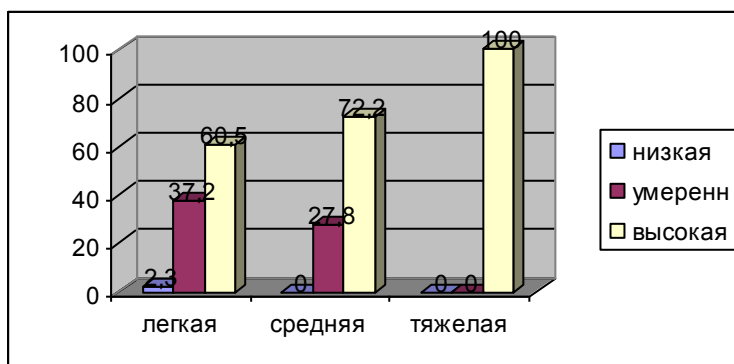


Рис. 7. Зависимость уровня личностной тревожности от степени тяжести заболевания.

Следовательно, реактивная тревожность является практически постоянным аффективным расстройством, диагностируемым у наших пациентов, независимо от типа течения и степени тяжести. Степень выраженности его в процессе прогрессирования болезни постепенно нарастает. Та же тенденция к возрастанию выраженности по мере прогрессирования РС и увеличения степени инвалидизации отмечена и при исследовании личностной тревожности. Рис. 7.

Оценка уровня алекситимии при РС показала, что эта черта личности встречается несколько чаще у наших больных, чем среди здоровых (группа контроля). Максимальный уровень алекситимии выявлен при ремиттирующем течении и легкой степени инвалидизации. По мере нарастания неврологического дефицита и прогрессирования, уровень алекситимии снижается. Рис. 8

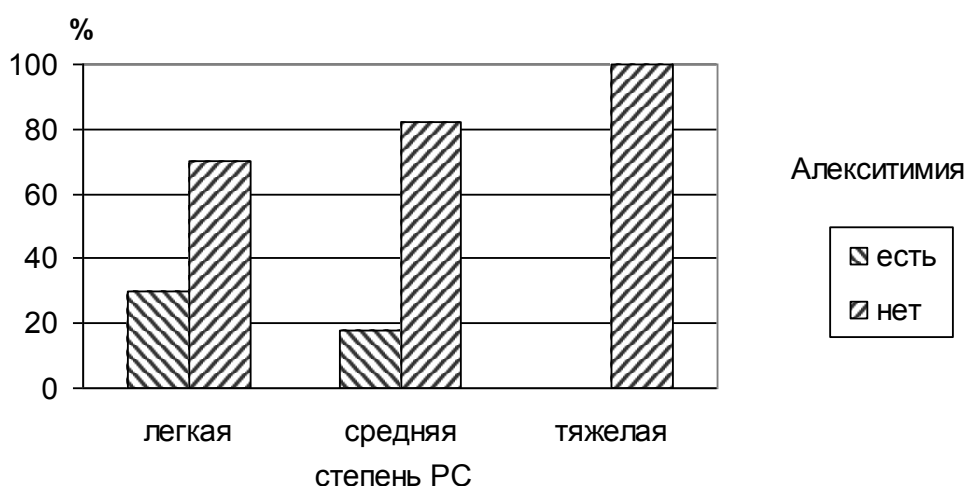


Рис. 8 Зависимость уровня алекситимии от степени тяжести заболевания

Таким образом, депрессия, реактивная и личностная тревожность и алекситимия встречаются у больных РС гораздо чаще, чем среди здоровых лиц, но выражены у всех по-разному и степень их меняется в процессе течения заболевания. Все это нельзя не учитывать работая с больными и планируя им различные виды терапии и реабилитации.

**Вариабельность качества жизни, связанного со здоровьем, при различных проявлениях рассеянного склероза.** Проведенное нами исследование КЖ, связанного со здоровьем, у 120 больных РС с использованием общего опросника SF-36 выявило существенное снижение всех показателей КЖ в сравнении со здоровыми. Наибольшее воздействие болезни выявлено на физическое функционирование (85,4 у здоровых и 49,3 у больных), ролевое физическое (61,9 и 28,6) и ролевое эмоциональное функционирование (63,3 и 38,7 соответственно).

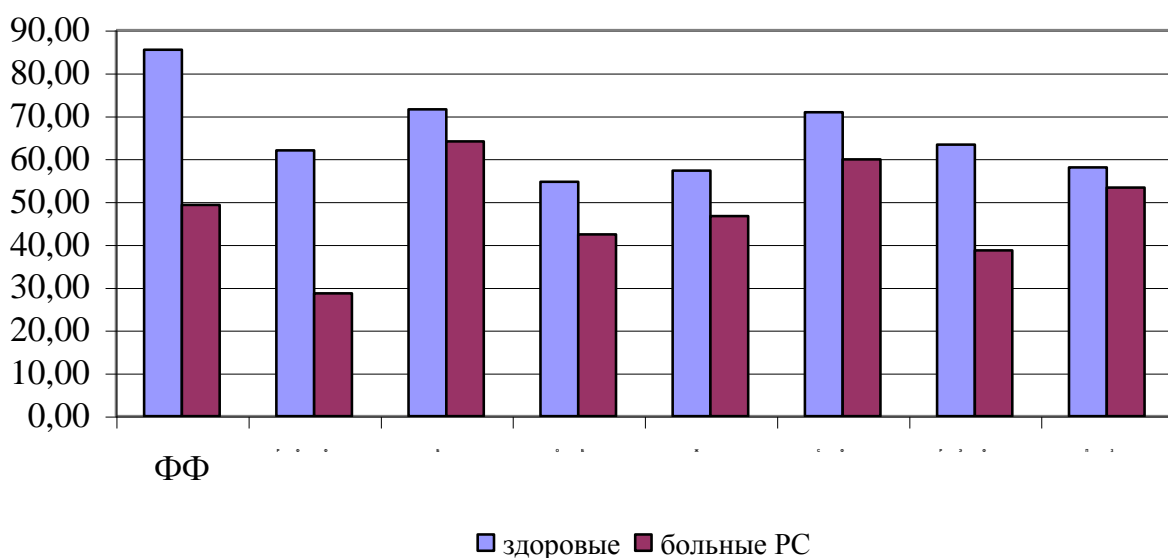


Рис. 10. Показатели КЖ больных РС и контрольной группы.

В процессе проведения сравнительного анализа КЖ, связанного со здоровьем, у разных групп наших пациентов в зависимости от пола, типа течения, периода РС, степени инвалидизации по EDSS, длительности болезни мы получили достаточно подробную картину восприятия больными своего заболевания. Оказалось, что КЖ мужчин больных РС ниже, чем у женщин. Особенно велика разница по шкале ролевого физического функционирования (11,54 и 30,74). КЖ у больных с ремиттирующим течением существенно выше, нежели при всех вариантах прогрессирования. Пациенты в периоде ремиссии и стабилизации чувствуют себя лучше, чем в обострении или прогрессировании. Степень инвалидизации ухудшает КЖ по мере нарастания. Поскольку продолжительность болезни в большинстве случаев связана с усугублением степени тяжести, то, соответственно, и КЖ ухудшается по мере увеличения длительности заболевания. Однако, важно отметить, что такие шкалы как ролевое физическое функционирование,

ролевое эмоциональное функционирование, психическое здоровье и, в меньшей степени, жизнеспособность, социальное функционирование, боль в первые годы болезни (до 5 лет) оцениваются большими ниже, чем при продолжительности заболевания больше 5 лет (6-10 лет).

Таблица 10

Показатели КЖ в зависимости от стадии РС

Стадия РС Шкалы КЖ	Ремис- сия	Обост- рение	Стабили- зация	Прогреди- ентность	Здоровые
Физическое функционирование (ФФ)	72,95*	36,93*	44,32	18,46	85,41
Ролевое физическое функционирование (РФФ)	46,12*	14,02*	34,09	7,69	61,95
Боль (Б)	68,49	62,71	61,95	54,62	71,51
Общее здоровье (ОЗ)	52,02*	35,85*	43,86	30,31	54,65
Жизнеспособность (Ж)	58,84*	38,59*	47,27	29,62	57,29
Социальное функционирование (СФ)	74,71*	51,83*	61,36*	30,77*	70,83
Ролевое эмоциональ- ное функциониро- вание (РЭФ)	61,90*	22,71*	36,36	20,54	63,31
Психологическое здоровье (ПЗ)	59,53*	49,10*	55,23	42,15	58,03

Примечание \* -  $p < 0,05$

Таблица 11

Показатели КЖ в зависимости от степени тяжести РС

Степень инвалидизации EDSS	Легкая EDSS≤3,56.	Средняя 4-6,56.	Тяжелая EDSS≥76.	Здоровые
Шкалы КЖ				
Физическое функционирование (ФФ)	63,14*	29,50*	17,50*	85,41
Ролевое физическое функционирование (РФФ)	37,26*	15,62*	16,67	61,95
Боль (Б)	64,99	62,72	60,00	71,51
Общее здоровье (ОЗ)				

	48,07*	34,95*	29,50	54,65
Жизнеспособность (Ж)	52,04	40,00	30,00	57,29
Социальное функционирование (СФ)	67,88	50,94	25,00	70,83
Ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ)	48,35	26,62	16,67	63,31
Психологическое здоровье (ПЗ)	56,78	50,90	31,33	58,03

Примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с легкой степенью EDSS.

Естественно, что все неврологические симптомы оказывают негативное влияние на КЖ, но наиболее существенным оно оказывается при нарушениях психических и тазовых функций. При сравнении КЖ у больных с различной скоростью прогрессирования (медленной, умеренной, быстрой) ни по одной шкале разницы выявлено не было.

Проведение мониторинга КЖ в группах пациентов, получавших патогенетическую терапию (глатиромера ацетат, митоксантрон), а также индивидуального мониторинга продемонстрировало хорошую чувствительность и информативность этого метода.

Сведения, получаемые при исследовании КЖ, связанного со здоровьем, иногда закономерны и ожидаемы. Так, например, снижение показателей КЖ в период обострения или при прогрессировании и углублении инвалидизации. С другой стороны, более низкое КЖ у мужчин, у пациентов в первые годы болезни, при имеющихся тазовых или психических нарушениях требует дополнительного объяснения, а, возможно, дообследования. В этих и многих других случаях причины изменения оценок КЖ не лежат на поверхности, давая нам информацию о внутренней картине болезни пациентов и повод для размышления.

**Дифференцированный подход к ведению больных рассеянным склерозом.** Для невролога, диагностирующего у пациента РС, первым вопросом является вопрос о назначении патогенетической терапии, её мониторинге, оценке эффективности. В этой ситуации очень важна возможность прогнозирования дальнейшего течения РС и выделения на начальном этапе групп с более и менее благоприятным прогнозом.

Больные мужского пола, с пирамидным, мозжечковым или полисимптомным дебютом, более поздним возрастом начала, короткой или отсутствующей первой ремиссией могут быть отнесены в группу риска быстрого прогрессирования. Такие больные должны чаще приходить на прием в Центр РС, им в первую очередь должна назначаться патогенетическая терапия (интерферон- $\beta$ ; глатирамира ацетат). При учащении обострений с неполными ремиссиями, появлении признаков прогрессирования в первые годы болезни возможно решение вопроса о назначении курса иммуносупрессивной терапии (митоксантрон) или

проведении аутотрансплантации стволовых кроветворных клеток. Формирование группы с прогнозом медленного прогрессирования происходит из пациентов женского пола, с началом РС в более молодом возрасте, стволовыми, зрительными, чувствительными симптомами дебюта, длительным интервалом между первым и вторым обострениями. Этим больным можно реже приглашать на осмотры к неврологу Центра РС. Вопрос о назначении превентивной терапии стоит не так остро. Применение иммуносупрессивных методов (митоксантрон, АТСКК), как правило, не обсуждается.

Со временем (обычно через 3-5 лет) эти две группы с прогнозом быстрого и медленного прогрессирования формируют три основных варианта развития РС: быстрый, умеренный и медленный. Основными критериями определения варианта прогрессирования и дальнейшего мониторинга является скорость прогрессирования РС (изменение степени инвалидизации EDSS в единицу времени - год). Быстрому прогрессированию соответствует скорость  $>0,75$  б/год, умеренному -  $0,25 < - < 0,75$  б/год, медленному - скорость  $\leq 0,25$  б/год. Этот показатель быстроты развития патологического процесса и нарастания неврологического дефекта удобен для использования в практике невролога специализированного Центра с целью определения показаний к терапии, оценки её эффективности.

Комплексный дифференцированный подход к ведению больных РС предполагает работу по принципу «шкалы РС». Под шкалой мы понимаем систему информационных и реабилитационных мероприятий по адаптации больных и их близких к факту болезни и улучшению их качества жизни. При этом необходимо учесть те проявления РС, которые являются значимыми для пациентов, то есть отражаются на психоэмоциональном состоянии и КЖ. Это прежде всего стаж болезни, тип течения (ремиттирующий, прогрессивный), период болезни, степень инвалидизации, характер функциональных нарушений. Все проблемы пациентов можно разделить на физические и психологические. Физические проблемы возникают в результате появляющегося при обострениях или постепенно прогрессирующего неврологического дефицита. Проблемы психологического порядка формируются как реакция больного на факт болезни, на те ограничения, которые она создает, на изменение отношений с близким окружением, со всем обществом. У разных больных, на разных этапах болезни соотношение и выраженность физического и психологического компонентов болезни различно.

В первые годы болезни, когда пациент сталкивается с заболеванием и диагнозом РС, в большинстве случаев болезнь носит ремиттирующий характер, неврологический дефицит минимален или отсутствует, психологические проблемы явно преобладают над физическими. Почти у половины больных выявляется депрессия (у 20% - тяжелая) и у всех - реактивная тревожность, которая у 51% достигает степени высокой. При оценке КЖ у больных со стажем болезни меньше 5 лет, оказалось, что показатель по шкалам физического функционирования у них самый высокий

(66,5), в то время как ролевое физическое и ролевое эмоциональное функционирование у них снижено по сравнению с болеющими 6-10 лет (33,3 и 51,9 по сравнению с 45,4 и 58,0).

В период ремиттирующего течения с более или менее полными ремиссиями психологические проблемы остаются достаточно значимыми. К факту болезни пациенты в определенной степени адаптировались, но непрогнозируемая смена обострений и ремиссий поддерживает уровень депрессии и тревоги. В период обострения КЖ больных значительно снижается по всем шкалам по сравнению с ремиссией: физическое функционирование 36,9 и 72,9; ролевое физическое - 14,0 и 46,1; ролевое эмоциональное функционирование - 22,7 и 61,9; общее здоровье - 35,9 и 52,0; жизнеспособность - 38,6 и 58,8; социальное функционирование - 51,8 и 74,7. При этом, в ремиттирующей фазе заболевания КЖ больных значительно выше, чем при вторично и первично прогрессирующих типах течения. Физическое функционирование снижено не грубо по сравнению со здоровыми людьми (70,3 и 85,4). То же отмечается и по другим шкалам КЖ.

Наступление этапа прогрессирования означает утяжеление неврологического дефекта и рост удельного веса физических проблем. Больные все больше инвалидизируются, отдельные функциональные нарушения требуют коррекции. Особенно значительно снижают КЖ такие синдромы как нарушение функции тазовых органов и когнитивные нарушения. Углубление инвалидизации закономерно ведет к более выраженной депрессии и тревожности, а, значит, к сохранению актуальности психологических проблем.

Пациенты с глубокой инвалидизацией, передвигающиеся с трудом в пределах квартиры или прикованные к инвалидному креслу, кровати, в большинстве своем имеют выраженные когнитивные нарушения. Несмотря на сохраняющийся у них уровень депрессии и тревоги, очевидно, что для них физические проблемы выходят на первый план. КЖ таких больных значительно ниже в сравнении с КЖ способных самостоятельно передвигаться больных. Особенно это видно по шкалам физического (17,5 и 29,5), и ролевого эмоционального (16,7 и 26,6) функционирования. Эти пациенты нуждаются в посторонней помощи. Поэтому в болезненные проблемы на этой стадии заболевания вовлечены ухаживающие лица. Чаще всего эту роль выполняют ближайшие родственники, у которых неизбежно возникают психологические проблемы и проблемы по уходу за больным.

Мы схематично описали основной комплекс проблем, сопровождающих наших пациентов на протяжении болезни. Мы считаем целесообразным положить эту схему в основу планирования школы РС для больных и их близких. Цель такой школы - научиться жить с РС.

В Школе должно быть несколько классов:

**1-й класс** - недавно заболевшие пациенты (первый год после установления диагноза).

**2-й класс** - больные с ремиттирующим течением РС.

**3-й класс** - больные с прогрессирующим РС, самостоятельно передвигающиеся.

**4-й класс** - тяжело инвалидизированные больные.

**5-й класс** - родственники больных.

Работа с больными должна проводиться по трем основным направлениям.

**Информационное** - предоставление информации о болезни в доступной устной и письменной форме, дифференцированно для каждого класса.

**Психотерапевтическое** - групповая (при необходимости - индивидуальная) психотерапия, направленная на уменьшение тревоги и депрессии, подбор медикаментозной коррекции, дифференцированно по классам.

**Симптоматическое** - медикаментозная и немедикаментозная коррекция неврологических синдромов, обучение больных методам оптимизации двигательного режима и родственников методам ухода за тяжелобольными.

К работе в такой школе РС должны быть привлечены неврологи специализированного Центра РС, психотерапевты, врачи-физиотерапевты, уролог, специалист по сестринскому делу. Перед началом занятий пациенты должны быть оценены с помощью специальных шкал по основным проявлениям заболевания (двушкальная система Kurtzke, шкалы астении, когнитивных нарушений, депрессии, тревоги, расстройства мочеиспускания и др.) для определения ведущих проблем и индивидуализации общих занятий.

Оптимальным методом оценки эффективности работы школы, на наш взгляд, может быть метод исследования КЖ, дающий представление о физической, психологической, социальной сторонах личности больного и их изменениях под влиянием терапии и реабилитации.

Дифференцированная целенаправленная работа с больными РС должна не только улучшить их физическое и психологическое состояние на данный момент, но может повлиять (особенно на ранних этапах) и на течение заболевания.

В связи с имеющимися сведениями о роли стресса в возникновении и течении РС, разнообразием психоэмоциональных нарушений в клинике заболевания и формирующемся представлении о РС как о психосоматическом страдании, возникает мысль о психотерапевтической возможности справляться с ситуацией, оказывать благоприятное влияние на развивающуюся болезнь.

## **ВЫВОДЫ**

1. Заболеваемость РС в г. Новосибирске в течение 30 лет (1971 - 2000 г.г.) колеблется от 1,59 до 2,37 на 100 тыс. населения, имеет волнообразный характер и тенденцию к снижению.

2. Распространенность РС в г. Новосибирске увеличилась в течение 20 лет с 29,2 на 100 тыс. населения (на 1.01. 1984 г.) до 54,4 на 100 тыс.



населения (на 1.01.2003 г.). Это связано с увеличением продолжительности жизни и улучшением диагностики.

3. Доля мужчин в популяции больных РС г. Новосибирска снизилась с 35,7% (на 1.01.1984 г.) до 23,9% (на 1.01.2003г.), что связано с более выраженным снижением заболеваемости среди мужского населения

4. Используемый нами с 1988 года показатель «скорость прогрессирования» (изменение степени инвалидизации по EDSS в единицу времени - балл/год является основным критерием развития РС во времени и может быть использован для описания основных вариантов заболевания.

5. Клинические характеристики дебюта РС имеют значение как независимые прогностические факторы, распространяющие своё влияние на разные сроки болезни: пол - в пределах ремиттирующей фазы, возраст и симптомы начала - на первых десятилетиях, длительность интервала между первым и вторым обострениями - на всем протяжении болезни.

6. Клинические характеристики этапа «5 лет после дебюта» не являются независимыми прогностическими факторами (степень последней ремиссии, скорость прогрессирования) и распространяют свое влияние на всем протяжении заболевания.

7. Наиболее частыми и стойкими психоэмоциональными нарушениями у больных РС является личностная и реактивная тревожность, усугубляющиеся по мере прогрессирования болезни.

8. Качество жизни, связанное со здоровьем, больных РС значительно снижено по всем шкалам в сравнении со здоровыми. В большей степени страдает физический компонент здоровья, особенно физическое и ролевое физическое функционирование. Меньше вовлечен психологический компонент - ролевое эмоциональное и социальное функционирование.

9. Качество жизни при РС зависит от пола пациентов, типа течения (ремиттирующий, вторично или первично прогрессивный), степени инвалидизации по EDSS, периода заболевания (обострение, ремиссия, прогрессирование), ведущих функциональных нарушений.

10. При планировании медицинских программ для больных РС необходим всесторонний учет как клинических проявлений РС, психоэмоциональных нарушений, так и качества жизни, связанного со здоровьем.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При планировании медико-социальной помощи больным рассеянным склерозом органам здравоохранения необходимо учитывать распространенность рассеянного склероза и его заболеваемость как, в целом, так и по полу и возрасту, их динамику и тенденции.

2. Врачам-неврологам занимающимся лечением больных рассеянным склерозом, рекомендуется учитывать закономерности естественного течения болезни, роль прогностических факторов на этапах её развития и скорость

прогрессирования для своевременного обоснованного назначения различных вариантов патогенетической терапии рассеянного склероза.

3. Врачам специализированных центров рассеянного склероза рекомендуется проводить исследования психологического статуса пациентов с целью оценки их реакции на болезнь и проблемы с ней связанные для обоснования и своевременного проведения необходимых психотерапевтических мероприятий.

4. В специализированных центрах рассеянного склероза необходимо введение в практику метода исследования качества жизни, связанного со здоровьем, позволяющего правильно оценить влияние болезни на разные сферы жизнедеятельности пациента, и проводимых ему лечения, реабилитации, прогнозировать их эффективность.

5. Ведение больных рассеянным склерозом следует планировать дифференцированно: в зависимости от стажа болезни, характера течения, степени тяжести, скорости прогрессирования, а также психоэмоциональных нарушений и показателей качества жизни.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Организация клинико-эпидемиологических исследований рассеянного склероза / Г.И. Фомин // Материалы конф. «Эпидемиологические исследования неврологии и психиатрии». - Челябинск, 1982. - С. 22-23.
2. Эпидемиология рассеянного склероза в Сибири и на Дальнем Востоке / А.П. Иерусалимский, Б.М. Доронин, Н.М. Соколова и др. // Материалы конф. «Рассеянный склероз (эпидемиология, новые методы диагностики)». - Новосибирск, 1985. - С. 3-5.
3. Клинико-эпидемиологические данные о рассеянном склерозе в Новосибирской области / Г.И. Фомин, Н.М. Соколова // Материалы конф. «Рассеянный склероз (эпидемиология, новые методы диагностики)». - Новосибирск, 1985. - С. 23-25.
4. О происхождении контингента больных рассеянным склерозом Новосибирской области / Г.И. Фомин, Н.М. Соколова // Материалы конф. «Рассеянный склероз (эпидемиология, новые методы диагностики)». - Новосибирск, 1985. - С. 28-29.
5. Клинико-эпидемиологические данные о рассеянном склерозе в Новосибирске / Н.М. Соколова, Г.И. Фомин // «Эпидемиологические аспекты заболевания сердечно-сосудистых систем, органов дыхания и крови в НСО». - Т. 121. - Новосибирск, 1985. - С. 97-102.
6. Клинический полиморфизм у больных рассеянным склерозом (анализ семейных случаев) / Б.М. Доронин, Н.М. Соколова // Материалы I Республиканского съезда невропатологов. - Алма-Ата, 1987, - С. 61-62.
7. Эффективность лечения больных рассеянным склерозом на курорте «Белокуриха» / Л.И. Черданцев, Ю.М. Кретинин, Т.Н. Воскобоева и др. // Материалы X Эстонской Республиканской конференции по курортологии и физиотерапии. - Пярну, 1988. - С. 29-30.
8. Сравнительный анализ клиники рассеянного склероза Западной Сибири и Дальнего Востока / А.П. Иерусалимский, В.Н. Карнаух, Н.Э. Посвалюк // Материалы Республиканской конференции невропатологов. - Владивосток, 1991. - С. 11-13.
9. МР-томография в диагностике рассеянного склероза / М.Г. Якобсон, Г.П. Стрельцова и др. // Материалы V Всесоюзного симпозиума по вычислит. томографии. - Звенигород, 1991. - С. 44-45.
10. Введение в МР-томографию / под ред. Р.З. Сагдеева, И. Айхоффа. - Новосибирск, 1991. - 91 с.
11. Клинико-иммунологическая оценка эффективности тимогена в лечении рассеянного склероза / А.П. Иерусалимский, Е.В. Предтеченская // Сб. Нейроиммунология на пороге XX века. - СПб, 1992. - С. 35-36.
12. Анализ причин смерти при рассеянном склерозе в Западной Сибири / Т.Ф. Попова // Материалы Пленума Правления Российского общества неврологов. - Иркутск, 1992. - С. 61-62.
13. О сходстве и различных подходах к прогнозированию возможности заболевания при клинических и эпидемиологических исследованиях /

- А.П. Иерусалимский, Б.М. Доронин // Сб. Новые методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний. - Новосибирск, 1993. - С. 16-17.
14. Рассеянный склероз у детей / З.Л. Маленко, Б.М. Глухов // Материалы конф. «Новые методы диагностики, лечения заболеваний и менеджмента в здравоохранении». - Новосибирск, 1993. - С. 106-107.
15. О подходах к изучению клинической эпидемиологии РС / А.П. Иерусалимский // Материалы Научной сессии, посвященной 100-летию Новосибирска. - Новосибирск, 1994. - С. 192.
16. О клинической эпидемиологии рассеянного склероза / А.П. Иерусалимский, В.Н. Карнаух, Н.Э. Посвалюк // Материалы УП Всероссийского съезда неврологов. - Н-Новгород, 1995. - С. 108.
17. Исходы рассеянного склероза в Западной Сибири (на примере г. Новосибирска) / Т.Ф. Попова, А.П. Иерусалимский // Материалы УП Всероссийского съезда неврологов. - Н-Новгород, 1995. - С. 136.
18. Метод вызванных потенциалов в диагностике демиелинизирующих процессов при рассеянном склерозе / С.Б. Цветковский, Т.Ф. Чешева // Материалы конф. «Актуальные вопросы современной медицины». - Новосибирск, 1996. - Т. 1. - С. 247.
19. Доброкачественное течение как вариант развития рассеянного склероза / А.П. Иерусалимский, Т.Ф. Попова // Проблемы реабилитации. Сб. научных трудов кафедры неврологии и нейрохирургии Ивановской гос. мед. академии под ред. чл. - корр. РАМН, проф. Е.М. Бурцева. - Иваново, 1996. - С. 52-57.
20. О превалентности рассеянного склероза в Новосибирске / А.П. Иерусалимский, Л.П. Шперлинг // «Новые методы диагностики лечения заболеваний и управления в медицине». - Новосибирск, 1997. - С. 82-84.
21. К вопросу о заболеваемости рассеянным склерозом / А.П. Иерусалимский, Л.П. Шперлинг // «Актуальные проблемы современной медицины». - Новосибирск, 1997. - С. 232-234.
22. К эпидемиологии РС в Новосибирске / А.П. Иерусалимский, Л.П. Шперлинг // Сб. научн. тр. Актуальные вопросы неврологии. - Новокузнецк, 1997. - С. 148-150.
23. Семейная форма РС в Новосибирске / И.В. Фрицлер // Сб. научн. тр. Актуальные вопросы неврологии. - Новокузнецк, 1997. - С. 149-151.
24. О роли климата в динамике заболеваемости РС / Л.П. Шперлинг // «Новые методы диагностики, лечения заболеваний и управления в медицине». - Новосибирск, 1998. - С. 42-43.
25. Опыт применения вобензима в лечении РС / И.В. Фрицлер // «Новые методы диагностики, лечения заболеваний и управления в медицине». - Новосибирск, 1998. - С. 45-46.
26. Климат как фактор риска РС / Л.П. Шперлинг, М.М. Шперлинг // «Актуальные вопросы современной медицины». - Новосибирск, 1998. - С. 102.

27. Изучение клеточного иммунитета у пациентов с рассеянным склерозом / В.А. Козлов, О.П. Колесникова и др. // Материалы X Международного конгресса по иммунологии. - Индия, 1998.
28. Некоторые факторы риска развития РС / А.П. Иерусалимский, Л.П. Шперлинг, В.Л. Фейгин // Материалы ежегодного IX симпозиума Общества рассеянного склероза. - СПб., 2000. - С. 52-53.
29. Опыт применения препарата трекрезан при ремиттирующем течении РС / О.П. Колесникова, О.Т. Кудаева, О.В. Рябухина // Материалы ежегодного IX симпозиума Общества рассеянного склероза. - СПб., 2000. - С. 51-52.
30. Эпидемиологические исследования и их роль в изучении РС / А.П. Иерусалимский // В кн. Рассеянный склероз. под ред. И.А. Завалишина, В.И. Головкина. - М., 2000. - Ч. VI. - С. 510-536.
31. Гуманистический подход к ведению рассеянного склероза / О.В. Рябухина // Материалы научн. сессии, посвященной 65-летию НГМА. - Новосибирск, 2000. - С. 326.
32. Использование методов корреляционных плеяд в оценке качества жизни больных рассеянным склерозом / О.В. Рябухина, М.А. Креймер // Материалы конф. Актуальные вопросы современной медицины. - Новосибирск, 2003. - С. 310-311.
33. Изменение показателей качества жизни в зависимости от типа течения рассеянного склероза / О.В. Рябухина, М.А. Креймер // Материалы конф. Актуальные вопросы современной медицины. - Новосибирск, 2003. - С. 309-310.
34. Исследование качества жизни в патогенетической терапии рассеянного склероза / А.А. Новик, О.В. Рябухина, Т.И. Ионова, А.В. Киштович А // Материалы конф. Новые методы диагностики, лечения заболеваний и управления в медицине. - Новосибирск, 2003. - С. 97-99.
35. Школа больных рассеянным склерозом - этап социально-медицинской интеграции в общество / О.В. Рябухина, А.В. Ефремов, М.А. Креймер // Журн. Социология медицины, № 1. - 2003. - С. 55-59.
36. Метод исследования качества жизни в клинической медицине / О.В. Рябухина // Материалы конф. Новые методы диагностики, лечения заболеваний и управления в медицине. - Новосибирск, 2003. - С. 97-98.
37. Опыт применения препарата копаксон в патогенетической терапии рассеянного склероза / О.В. Рябухина, И.Н. Новикова // Материалы конф. Новые методы диагностики, лечения заболеваний и управления в медицине. - Новосибирск, 2003. - С. - 107-108.
38. Опыт использования высокодозной иммуносупрессивной терапии с ауто трансплантацией стволовых кроветворных клеток при РС / И.А. Лисуков, А.Д. Кулагин, Л.А. Бабенко // Материалы конф. Новые методы диагностики, лечения заболеваний и управления в медицине. - Новосибирск, 2003. - С. 50.
39. Эффективность иммуносупрессивной терапии метилпреднизолоном и митоксантроном при быстро прогрессирующем РС: первые результаты

- / Л.А. Бабенко, А.Д. Кулагин, И.А. Лисуков // Сб. Актуальные вопросы современной медицины. - Новосибирск, 2003. - С. 92-93.
40. Основные эпидемиологические показатели рассеянного склероза в Новосибирске за 20 лет / Л.П. Шперлинг // Материалы Сибирской межрегиональной научно-практ. конференции. - Новосибирск, 2004. - С. 12.
41. Иммунологическая гетерогенность больных рассеянным склерозом / О.П. Колесникова, О.Т. Кудаева // Материалы Сибирской межрегиональной научно-практ. конференции. - Новосибирск, 2004. - С. 30
42. Психосоматические аспекты рассеянного склероза / О.С. Шубина, Л.А. Кузнецова, М.В. Долгова // Материалы Сибирской межрегиональной научно-практ. конференции. - Новосибирск, 2004. - С. 35.
43. Сочетанная дисфункция тазовых органов и рассеянный склероз / П.П. Салов // Материалы Сибирской межрегиональной научно-практ. конференции. - Новосибирск, 2004.- С. 47
44. «Lust синдром при рассеянном склерозе / П.П. Салов, М.Л. Неганова, В.А. Попова // Материалы Сибирской межрегиональной научно-практ. конференции. - Новосибирск, 2004. - С. 49.
45. Особенности рассеянного склероза в детском возрасте / М.В. Долгова // Материалы Сибирской межрегиональной научно-практ. конференции. - Новосибирск, 2004. - С. 51.
46. Опыт применения копаксона в России / И.А. Завалишин, Н.Н. Яхно, А.А. Скоромец и др. // Материалы Сибирской межрегиональной научно-практ. конференции. - Новосибирск, 2004. - С. 57.
47. Качество жизни, как критерий эффективности терапии рассеянного склероза копаксоном / О.В. Рябухина // Материалы Сибирской межрегиональной научно-практ. конференции. - Новосибирск, 2004. - С. 64.
48. Опыт применения метилпреднизолона и митоксантрона при быстро прогрессирующем рассеянном склерозе / Л.А. Бабенко, И.А. Лисуков, А.Д. Кулагин // Материалы Сибирской межрегиональной научно-практ. конференции. - Новосибирск, 2004. - С. 79.
49. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток в лечении рассеянного склероза / А.И. Лисуков, А.Д. Кулагин, О.А. Малышева, Л.А. Бабенко // Материалы Сибирской межрегиональной научно-практ. конференции. - Новосибирск, 2004. - С. 88
50. Динамика показателей качества жизни больных быстро прогрессирующим рассеянным склерозом на фоне проведения иммуносупрессивной терапии метилпреднизолоном и митоксантроном / Л.А. Бабенко, И.А. Лисуков, А.Д. Кулагин // Нейроиммунология, 2004. - Т. II, № 2. - С.9.

51. Качество жизни больных рассеянным склерозом на фоне превентивной терапии (глацирамера ацетат) / Л.А. Бабенко, О.В. Рябухина // Нейроиммунология, 2004. - Т. II, № 2. - С. 10.
52. Биоповеденческая терапия рассеянного склероза / Л.А. Кузнецова, О.С. Шубина // Бюлл. СО РАМН, 2004. - 3(113). - С. 92-97.
53. Исследование эффективности иммуносупрессивной терапии быстро прогрессирующего рассеянного склероза и динамика показателей качества жизни больных на фоне проведения иммуносупрессивной терапии / Л.А. Бабенко, И.А. Лисуков, А.Д. Кулагин // «Современные аспекты диагностики и лечения заболеваний нервной системы»: материалы Всероссийской конференции. - Саратов, 2004. - С. 15-18.
54. Российский опыт применения копаксона / И.А. Завалишин, Н.Н. Яхно, А.А. Скоромец и др. в кн. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания // под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. - М., 2004. - С. 409-416.
55. Влияние качества жизни больных рассеянным склерозом на прогрессирование заболевания и эффективность иммуносупрессивной терапии митоксантроном и метилпреднизолоном / Л.А. Бабенко, И.А. Лисуков, А.Д. Кулагин // Нейроиммунология, 2005. - Т. III, №2. - С. 95.
56. Качество жизни и рассеянный склероз / О.В. Рябухина, Л.А. Бабенко, А.А. Шишигин // Нейроиммунология, 2005. - Т. III, № 2. - С. 102-103.
57. Исследование качества жизни больных рассеянным склерозом в г. Новосибирске / О.В.Рябухина, Т.И. Ионова, А.В. Киштович // Неврологический журнал, 2005. - Т. X, № 4. - С. 17-20.
58. The Relationship Between Quality of Life Scales of SF-36 and EDSS for Multiple Sclerosis Patients / A.A. Novik, T.L. Ionova, S.V. Mylnikov, A.V. Kishtovich, O.V. Rjabukhina // Quality of life Research. - 2002. - № 7. - P. 27.
59. Dynamics of MS sick rate its prevalence and risk factors in Novosibirsk / L. Shperling, A. Ierusalimskiy, V. Feigin // Consorciun of MS Centers "The Spectrum of MS care". - 2003.
60. The main epidemiological indexes of MS in Novosibirsk for 20 years / L. Shperling // Consorciun of MS Centers, The art and science of MS. - Canada, Toronto, 2004.
61. Research of the Quality of MS Patients'Life in Russia, Novosibirsk./ L.Shperling, O.Rjabuhina // Consorciun of MS Centers , Navigating The World of MS. - 2005. - P. 151/
62. Эпидемиология РС в Новосибирске / Н.А. Малкова, Л.П. Шперлинг // Бюлл. СО РАМН, 2003). - 4( ). - С.