

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ
ВРАЧЕЙ-ЭКСПЕРТОВ» МИНИСТЕРСТВА ТРУДА И СОЦИАЛЬНОЙ
ЗАЩИТЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ДЕЛОКЯН
ГЕОРГИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ: КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И
КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ И ИХ
ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ
ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
Помников Виктор Григорьевич
Научный консультант
доктор медицинских наук, профессор
Труфанов Геннадий Евгеньевич

Санкт-Петербург

2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПОСЛЕДСТВИЯ И СОСТОЯНИЕ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ И ИНВАЛИДОВ.....	12
1.1. Определение и эпидемиология.....	12
1.2. Этиология и патогенез.....	15
1.3. Классификация.....	17
1.4. Клиническая картина, течение и прогноз.....	19
1.5. Критерии диагностики и применения магнитно-резонансной томографии ...	25
1.6. Принципы лечения.....	31
1.7. Состояние жизнедеятельности больных и инвалидов с рассеянным склерозом.....	36
1.8. Реабилитация больных с рассеянным склерозом.....	39
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. Общая характеристика исследования.....	42
2.2. Методики исследования.....	43
2.2.1. Использование шкал.....	49
2.2.2. Исследование качества жизни больных с рассеянным склерозом.....	51
2.3. Общая характеристика из группы (n=126), обследованных стационарно.....	53
2.4. Характеристика группы клинико-экспертных больных с установленной группой инвалидности вследствие рассеянного склероза (n=150).....	59
2.5. Статистическая обработка полученных материалов.....	60
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ И ИНВАЛИДОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В ТРУДОСПОСОБНОМ ВОЗРАСТЕ С УЧЁТОМ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	61

3.1. Состояние жизнедеятельности 150 больных с достоверным рассеянным склерозом, освидетельствованных в бюро медико-социальной экспертизы в 2011-2015 годах.....	64
3.2. Клинические данные и состояние жизнедеятельности в группе больных с достоверным рассеянным склерозом, обследованных в стационарных условиях (n=126).....	73
3.2.1 Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга у больных, обследованных в стационарных условиях.....	77
3.3. Качество жизни инвалидов III группы в трудоспособном возрасте с рассеянным склерозом.....	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92
ВЫВОДЫ.....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ТЕМЫ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	125

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БМСЭ - бюро медико-социальной экспертизы
- ВП - вызванные потенциалы
- ВПИ - впервые признанный инвалидом
- ВПРС - вторично прогрессирующий рассеянный склероз
- ГКС - глюко-кортикоидная терапия
- ГС - группа сравнения
- ЗВП - зрительно вызванные потенциалы
- КИС - клинически изолированный синдром
- КТ - компьютерная томография
- МРТ - магнитно-резонансная томография
- ПИТРС - препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
- ПП - первично прогрессирующий
- ППРС - постоянно прогрессирующий рассеянный склероз
- РБН - ретробульбарный неврит
- РРС - ремиттирующий рассеянный склероз
- РТРС - рецидивирующее течение рассеянного склероза
- РС - рассеянный склероз
- ЦНС - центральная нервная система
- ЦСЖ - цереброспинальная жидкость (ликвор)
- EDSS - расширенная шкала инвалидизация больных с РС
- FLAIR - fluid attenuated inversion recovery
- FS - шкала состояния функциональных систем

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рассеянный склероз (РС) - наиболее часто встречающееся аутоиммунное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС) лиц молодого возраста, характеризующееся образованием множественных очагов демиелинизации и разнообразными неврологическими симптомами (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2010, 2016; Гусев Е.И. с соавт., 2011,2015, Бойко А.Н. и соавт., 2014, 2018, 2020; Кузьмина У. Ш. и соавт., 2019; Мельников М.В. и соавт., 2019; Помников В.Г. и соавт.. 2021). Рассеянный склероз занимает первое место среди неврологических заболеваний, приводящих к инвалидизации молодых людей (Михеева Л.А. и соавт., 2008; Завалишин И.А., 2010; Любимова А.В., Карасенко И.Б., 2012; Макаров А.Ю. и соавт, 2012; Иванова Е.В. и соавт., 2017; Помников В.Г., Коробов М.В., 2017; Гусев Е.И. и соавт., 2019; Бойко А.Н. и соавт.. 2020; Помников В.Г. и соавт., 2021).

Успехи, достигнутые в изучении иммунопатологических процессов, лежащих в основе развития и прогрессирования заболевания, позволили разработать и внедрить в неврологическую практику препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС) (Шмидт Т.Е., 2010, 2011, 2016; Гусев Е.И. и соавт.. 2019; Столяров И.Д и соавт, 2016, 2017,, 2019). Кроме того, на различных стадиях клинических испытаний находится целый ряд новых лекарственных средств (Столяров И.Д., 2010, 2019; Столяров И.Д. и соавт., 2020). Однако эффективность как разрешенных к применению, так и разрабатываемых методов лечения РС в каждом индивидуальном случае различна и не всегда достаточна (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2016; Столяров И.Д., 2019), что во многом обусловлено патогенетической гетерогенностью заболевания (Lucchinetti С. et al., 2000, 2011). Несмотря на активное изучение гетерогенности РС (Прахова Л.Н., 2014; Lassmann Н. et al., 2001; Bielekova В. et al., 2005), её причины остаются неясными. До настоящего времени основным инструментальным методом

диагностики РС, «золотым стандартом», является магнитно-резонансная томография (МРТ), которая позволяет прижизненно установить многоочаговость поражения и оценить динамику развития демиелинизирующего повреждения ЦНС (Труфанов Г.Е. и соавт., 2007; Труфанов Г.Е., Фокин В.А., 2007; Холин А.В., 2007; Трофимова Т.Н. и соавт., 2010; Бойко А.Н. и соавт., 2019). Однако феномен, получивший название «клинико-МРТ парадокс» (Barkhof F., 2002), привёл к необходимости изучения патологических процессов, развивающихся в ЦНС наряду с демиелинизацией, и разработки новых методов оценки ультраструктурных, биохимических и функциональных изменений ЦНС (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2010; Прахова Л.Н. и соавт., 2014; Скоромец А.А. и соавт., 2017; Гусев Е.И. и соавт., 2019; Bielekova V. et al., 2015; Hogel H. et al., 2019).

Внедрение в клиническую практику высокоинформативных методов нейровизуализации (диффузионной МРТ, протонной магнитно-резонансной спектроскопии, функциональной МРТ, позитронно-эмиссионной томографии и др.) позволило добиться определенного прогресса в понимании патогенеза РС и механизмов формирования клинической картины заболевания (Одинак М.М., 2009; Бисага Г.Н. и соавт., 2011; Прахова Л.Н. и соавт., 2014; Одинак М.М. и соавт., 2019). Исследования, проведенные в последние годы, убедительно продемонстрировали, что при РС наряду с демиелинизацией, развивается нейродегенерация и функциональная реорганизация головного мозга (Lassman Y., 2010; Lucchinetty C. et al., 2011; Hogel H. et al., 2019).

Все новые методы диагностики, лечения реабилитации при РС в конечном итоге направлены на улучшение состояния жизнедеятельности, сохранение как можно дольше удовлетворительного качества жизни и отдаления сроков наступления тяжёлой инвалидности, учитывая, что среди данных пациентов подавляющее большинство лиц молодого трудоспособного возраста.

Степень разработанности темы исследования

Рассеянный склероз одно из самых тяжёлых неврологических заболеваний лиц молодого трудоспособного возраста и требует активного поиска новых методов диагностики, лечения и реабилитации. На фоне проводимых исследований важно разрабатывать подходы к сохранению достойного качества жизни и состояния жизнедеятельности, трудоспособности и, при необходимости, оценивать затратные механизмы воздействия на заболевание с реальной пользой для больного и его ближайшего социального окружения. Упоминание в англоязычной литературе термина «инвалидизация при РС» часто имеет лишь относительную связь с реальной инвалидностью, устанавливаемой больным с РС в нашей стране, учитывая разную законодательную базу, методические подходы к изучению факторов окружающей и социальной среды в разных странах. Не разработанными являются вопросы сравнительного изучения данных клинических форм и клинико-нейровизуализационных сопоставлений исходов заболевания. Всё это определяет важность данного исследования.

Цель работы

Расширить границы удовлетворительного состояние жизнедеятельности и трудоспособности больных с рассеянным склерозом на основе сопоставления клинико-функциональных и клинико-нейровизуализационных данных с использованием нейровизуализации, лечения и реабилитации.

Задачи исследования

1. Сформировать группы больных рассеянным склерозом в трудоспособном возрасте на основании клинических проявлений для систематизации и изучения клинико-функциональных особенностей заболевания.

2. Рассмотреть временные характеристики у больных с рассеянным склерозом трудоспособного возраста от момента возникновения первых симптомов до определения инвалидности.

3. Сравнить состояние жизнедеятельности больных с рассеянным склерозом в аналогичных группах, получавших обследование и лечение в 2010-2015 и 2016-2019 годах.

4. Оценить роль и связь выявленных с помощью магнитно-резонансной томографии нейродегенеративных изменений головного мозга в формировании клинической картины рассеянного склероза и прогноза течения, трудоспособности больных молодого возраста.

5. Усовершенствовать алгоритм медико-социальной помощи больным в трудоспособном возрасте с рассеянным склерозом.

Научная новизна

Проведено сравнительное изучение клинико-функциональных и клинико-визуализационных сопоставлений у больных РС молодого возраста на фоне лечения за период 2010-2015 и 2016-2019 годов. Проанализировано состояние жизнедеятельности и трудоспособности больных в этих группах. Доказано, что более ранняя диагностика РС путём высокопольной МРТ и применение в лечении данных больных ПИТРС, способствуют более длительному сохранению удовлетворительного состояния жизнедеятельности этих пациентов. Проведение на ранних этапах заболевания качественной реабилитации позволило данной категории больных обратиться в бюро медико-социальной экспертизы в более поздние сроки для установления инвалидности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Появление первых признаков демиелинизирующего заболевания является

основанием для назначения МРТ головного мозга (при необходимости в динамике наблюдения).

Раннее назначение по показаниям в лечении РС препаратов, изменяющих течение этого заболевания (наряду с другими), несмотря на относительную значительную стоимость этих средств, являются фактором, сдерживающим быстрое наступление ухудшения состояния жизнедеятельности и отдаления сроков наступления инвалидности. Данный факт является важным в экономическом плане, так как инвалидность у человека в молодом возрасте отрицательно влияет на экономическую составляющую не только инвалида, но и всего общества.

Предложенный алгоритм медико-социальной помощи больным с РС поможет целенаправленно более длительное время сохранять удовлетворительное качество жизни для лиц молодого трудоспособного возраста с рассеянным склерозом.

Методология и методы исследования

Методология данного исследования базируется на сведениях отечественной неврологии и смежных дисциплин (особенно нейровизуализации) и включает основные принципы диагностики РС (в стационарных условиях в 2016-2019 годах и ретроспективно по данным заполненных специальных карт на больных от 2010-2015 года).

В работе использован широкий набор классических методов диагностики, а также специальных шкал исследования.

Проведён анализ использованных лекарственных препаратов в двух группах больных с РС в разные годы лечения в Российской Федерации.

Положения, выносимые на защиту

1. Магнитно-резонансной томографии головного мозга с достаточной индукцией магнитного поля (1,5 Тесла) принадлежит ведущая роль среди инструментальных методов в подтверждении и уточнении наличия очагов демиелинизации при РС, а также активности патологического процесса.

2. Применение по показаниям ПИТРС при РС способствует сохранению удовлетворительного состояния жизнедеятельности у лиц молодого трудоспособного возраста с РС.

3. Применение МРТ в диагностике и ПИТРС в лечении приводят к более позднему установлению инвалидности у больных молодого трудоспособного возраста с РС.

4. Проведение качественной медико-социальной помощи больным молодого трудоспособного возраста с РС способно привести не только к улучшению качества их жизни, но и реабилитировать при наличии III группы инвалидности.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Для выполнения поставленной цели и задач исследования сформированы адекватные критерии отбора больных. Результаты диссертации оценивали исходя из общепринятых классификаций и шкал при наличии собственной адаптации (шкала Рэнкина) и критической оценкой некоторых данных. Достоверность полученных результатов подтверждена соответствующими адекватными методами статистического анализа.

Основные положения диссертации обсуждены и доложены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 2017,2020г.), на научно-практической конференции неврологов с международным участием (г. Сыктывкар, 2018-2020гг.), на XI Всероссийском съезде неврологов и IV конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, 2019г.), на международной

научно-практической конференции «Актуальные вопросы медико-социальной экспертизы и реабилитации» (г. Минск, 2020г.). По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 3 в источниках, рекомендованных Перечнем ВАК России для материалов диссертационных исследований (1 из них в журнале из списка SCOPUS).

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре неврологии, медико-социальной экспертизы и реабилитации Санкт-Петербургского института усовершенствования врачей-экспертов Минтруда России, в работе медицинского центра «Клиника Эксперт) г. Ростова-на-Дону.

Личный вклад автора в получение результатов

Личное участие диссертанта включает формирование цели и задач исследования с отбором пациентов с учётом включения/исключения, создание базы фактических данных на основе разработанной карты обследования тематического больного, участие в диагностических процедурах, включая протоколы магнитно-резонансного исследования, статистическую обработку полученных данных; обсуждение и подготовку результатов, выводов, практических рекомендаций и основных положений работы. Степень личного участия автора подтверждена актом проверки первичных материалов.

Объём и структура диссертации.

Работа изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением материалов исследования, собственных данных с обсуждением полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертация проиллюстрирована 20 таблицами, 8 рисунками и 5 клиническими примерами. Библиография включает 182 источников, из них 94 работ на русском и 88 на иностранном языке.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И СОСТОЯНИЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

1.1. Определение и эпидемиология

Рассеянный склероз - хроническое прогрессирующее аутоиммунно-воспалительное и нейродегенеративное заболевание головного и спинного мозга, характеризующееся образованием множественных очагов поражения преимущественно в белом веществе и прогрессированием очаговой и диффузной атрофии мозга (Бойко А.Н. и соавт., 2011, 2018, 2020; Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2012, 2016; Гусев Е.И. и соавт., 2019; Hunter S.F., 2016; Schirmer L. et al., 2019). Рассеянный склероз наиболее частая причина инвалидности у неврологических больных молодого возраста. Это определение во многом отражает своеобразие РС как нозологической формы. Это свидетельствует о необходимости особого подхода к организации медико-социальной помощи больным и инвалидам вследствие данного заболевания (Бахтиярова К.З. и соавт., 2005; Макаров А.Ю., 2006; Карнаух В.Н., 2011; Макаров А.Ю. и соавт., 2012; Захарьин А.Г., 2015; Помников В.Г. и соавт., 2017, 2021).

По имеющимся эпидемиологическим данным заболеваемость РС составляет от 4,7 до 10,5% среди органических болезней ЦНС. Количество больных в мире превышает 3 млн. В Северо-Западных и Западных регионах России распространенность заболевания от 30 до 70 случаев на 100000 населения, число больных более 150000 человек, однако эти данные неточны из-за отсутствия достоверного общероссийского регистра больных РС (Макаров А.Ю. и соавт., 2012; Гусев Е.И. и соавт., 2019). Рассеянный склероз социально и экономически значимое заболевание. Это преимущественно болезнь людей молодого, трудоспособного возраста (дебют в 70% случаев от 20 до 50 лет). Вместе с тем возраст начала заболевания колеблется от 10 до 59 лет (Гусев Е.И. и соавт., и

соавт., 2019; Voesen M.S. et al., 2019). Рассеянный склероз встречается также у детей и лиц старше 60 лет. Женщины, особенно в молодом возрасте, более подвержены заболеванию, чем мужчины. При естественном течении заболевания у половины пациентов, не получавших иммуномодулирующую терапию, через 10 лет после установления диагноза наблюдается потеря трудоспособности, через 15 лет они нуждаются в использовании вспомогательных средств передвижения, после 25 лет теряется возможность самостоятельной ходьбы (Макаров А.Ю. и соавт., 2006, 2012; Гусев Е.И. и соавт., 2019).

Заболевание традиционно чаще регистрируют в странах с небольшим количеством солнечных дней и холодным климатом, но в последнее время всё больше случаев наблюдаются в странах с тёплым климатом (Малкова Н.А. и соавт., 2006; Макаров А.Ю. и соавт., 2012; Столяров И.Д. и соавт., 2016; Ласков В.Б. и соавт., 2017; Woуko A. et al., 2016; Feigin V.I. et al., 2017).

Распространённость РС в мире возрастает, что объясняется многими факторами. Это и повышение точности диагностики, особенно с учётом применения новых методов нейровизуализации, увеличением среднего возраста популяций больных из-за качественного улучшения лечения и числа новых случаев (заболеваемости), особенно среди женщин. Отметим также, что используемые с 2001 года критерии диагностики РС Макдональда, основанные на раннем проведении МРТ головного и спинного мозга в динамике (особенно модификации 2005 и 2010 года) значительно чувствительнее, чем ранее применявшиеся клинические критерии Шумахера, МакАльпина или Позера (Pozer S.M. et al., 1983; McDonald W.I. et al., 2001; Polman C.H. et al., 2011; Gafson A. et al., 2012; Hunter S.F., 2016).

Если проводить оценку распространённости РС по регионам, то самая высокая средняя распространённость РС наблюдается в Северной Америке и в Европе (140 и 108 на 100 тыс. соответственно). Наибольшая распространённость РС зарегистрирована на Оркнейских и Шетландских островах (Великобритания) – до 300 случаев на 100 тыс. населения (Гусев Е.И. и соавт., 2019). В мире в целом средняя распространённость РС составляет 33 случая на 100 тыс. населения. В

России РС распространён в средней полосе, чаще в западных и центральных областях, несколько реже – в Сибири и на Дальнем Востоке (Гусев Е.И. соавт., 2019). Результаты анализа, проведенного в 2013 году Всемирным обществом РС, показали, что РС болеют около 2,3 млн. человек во всём мире. Заболеваемость РС, пик которой приходится на 30-летний возраст, одинаково растёт как в северном, так и в южном полушарии, особенно среди женщин. Пик заболеваемости среди женщин наблюдается в среднем на 5 лет раньше, чем у мужчин. Ремиттирующий РС обычно начинается в 25-29 лет и переходит во вторично прогрессирующий РС примерно в 40-45 лет. Первично-прогрессирующий РС обычно начинается позже, в возрасте 35-45 лет. Как и большинство аутоиммунных заболеваний РС чаще наблюдается у женщин примерно в 2 раза чаще, чем у мужчин, у подростков в возрасте 12-16 лет это соотношение может достигать 1:5, при первично прогрессирующем РС 1:1. Ранее средняя продолжительность жизни больных РС была заметно ниже по сравнению с общей популяцией, но в настоящее время в связи с широким внедрением новых методов диагностики и патогенетического лечения больные с РС доживают до преклонного возраста.

Рассеянный склероз, по-прежнему, остаётся одной из главных причин нетрудоспособности людей молодого и среднего возраста с неврологической патологией (Алифирова В.М., Титова М.А., 2012; Макаров А.Ю. и соавт., 2012; Лобзин С.В. и соавт. 2014, 2015; Шмидт Т.Е., Яхзно Н.Н., 2016; Гусев Е.И. и соавт., 2019; Помников В.Г., 2021; Correale J., 2011; Lublin F., 2014; Fogetty E. et al., 2016; Freedman M.S., Ruch S.A., 2016; Sabanagic-Hajric S. et al., 2016; Reich D.S. et al., 2018).

По имеющимся данным при первичном освидетельствовании в бюро медико-социальной экспертизы (БМСЭ) 40% больных признаются инвалидами III группы, а 60% II или I группы. Рассеянный склероз является тяжёлым бременем для самого больного, его семьи и государства. Затраты на лечение и реабилитацию больных весьма велики (РС наиболее дорогостоящее хроническое заболевание). Они особенно возросли в связи с широким использованием ПИТРС. Например, в Российской Федерации стоимость лечения бетафероном составляла

около 585000, а копаксоном – 442000 рублей в год на период 2012 года (Макаров А.Ю. и соавт., 2012).

1.2. Этиология и патогенез

Этиология РС до настоящего времени продолжает активно изучаться. Считается, что это мультифакториальное заболевание, развивающееся при наличии генетической предрасположенности. Наиболее убедительны сведения о роли в развитии РС наследственных факторов. Риск заболевания у sibсов больного достигает 3-5%, что во много раз выше, чем в общей популяции. Они, вероятно, играют важную роль в развитии РС, могут определять тяжесть заболевания и эффективность проводимой терапии. Однако тестирование наследованной предрасположенности к РС до появления первых симптомов не оправдано (Баранов В.С., 2009).

На современном этапе генетические исследования направлены на изучение функциональной генетики, в частности связи РС и его клинических вариантов с генами различных цитокинов, ростовых факторов и молекул адгезии, а также фармакогенетики (Гусев Е.И. и соавт., 2001, 2004, 2019; Фаворова О.О. и соавт., 2010, 2014; Лобзин С.В. и соавт., 2014, 2015; Соколова Е.А. и соавт., 2015; Кулакова О.Г., Бойко А.Н., 2016; Столяров И.Д. и соавт., 2016, 2017; Скрипченко Е.Ю. и соавт., 2017; Столяров И.Д., 2019; Werner P. et al., 2001; Bur-Or A. et al., 2013; Baranzini R.A. et al., 2017; De Silvestry A. et al., 2019; Pansopoulos N.A., De Jager P.L., 2020). Из факторов внешней среды наибольшее значение имеют инфекции, особенно вирусные, хотя ассоциация РС с определенной инфекцией, не установлена. В литературе рассматривается также возможная роль климатических условий в развитии РС. Эпидемиологические исследования показали, что особенности окружающей среды оказывают влияние на возникновение заболевания. Изучение миграционных процессов выявило, что лица, переехавшие из зоны высокого в зону низкого риска до 15-летнего возраста, болеет РС значительно реже, чем это встречается на прежнем месте их проживания. Для лиц

же мигрировавших в возрасте старше 15 лет риск заболевания сохраняется на прежнем уровне (Бойко А.Н. и соавт., 2011, 2018; Гусев Е.И. и соавт., 2019).

Современные исследования не подтверждают достоверной связи между частотой родов и течением РС. Беременность и роды негативно не влияют на течение РС. Во время беременности, в связи с иммуносупрессией, частота рецидивов уменьшается, но может увеличиваться в последующие 3 месяца после родов, что в целом выравнивает риск обострений (Макаров А.Ю. и соавт., 2012; Гусев Е.И. и соавт., 2019; Reich D.S. et al., 2018; Salter A. et al., 2019).

Признано, что развитие РС обусловлено нарушением супрессорных механизмов, которые контролируют толерантность Т- и В –лимфоцитов к аутоантигенам. Рассеянный склероз считается Т-клеточным воспалительным демиелинизирующим заболеванием, инициированным извне ЦНС, вследствие потери её толерантности к одному или нескольким антигенам ЦНС. Эта гипотеза считается сейчас упрощённой. Нейропатологические исследования, наряду с изучением биомаркеров и методов лечения, подтвердили роль В-лимфоцитов, регуляторных Т-лимфоцитов и факторов в ткани ЦНС, как критических, патофизиологических детерминант (Бархатова В.П. и соавт., 1998, 2000, 2002; Завалишин И.А., Головкин В.И., 2000; Гусев Е.И. и соавт., 2001, 2004, 2019; Малкова Н.А., Иерусалимский А.П., 2006; Одинак М.М., 2009; Гончарова З.А., 2012; Давыдовская М.В. и соавт., 2012; Делов Р.А. и соавт., 2013; Бойко А.Н. и соавт., 2014, 2018; Добривная К.А., Мельникова М.В., 2014; Прахова Л.Н., 2014; Бисага Г.Н. и соавт., 2015; Кротенкова И.А. и соавт., 2018; Столяров И.Д., 2019; Rieckman P., 2004; Mowry E.M. et al., 2009; Lehericy S. et al., 2014a, 2014b; Lunz N. et al., 2017; Reich D.S. et al., 2018).

Показано, что первым этапом является активация Т-лимфоцитов крови патогенным фактором, вероятнее вирусом. Антивирусные лимфоциты в ходе изученного в настоящее время процесса поступают через гематоэнцефалический барьер в ЦНС. В дальнейшем под влиянием провоспалительных цитокинов развивается аутоиммунная демиелинизация. При первично-прогрессирующем РС обсуждаются возможности первичного поражения олигодендроцитов и вторичной

демиелинизации при отсутствии ремиелинизации, и диффузная аксональная патология (Завалишин И.А., 2010; Фаворова О.О. и соавт., 2010; Макаров А.Ю. и соавт., 2012; Завалишин И.А. и соавт., 2018; Alexander G.E. et al., 1989; Gildan-Sherky Y. et al., 2004; Coyle P., 2008).

Рассеянный склероз относится к центральным демиелинизирующим заболеваниям. При этом гнездные очаги демиелинизации (бляшки) локализуются в белом веществе полушарий (как правило, перивентрикулярная зона, мозолистое тело, ствол, мозжечок), в грудном, реже в шейном отделах спинного мозга, во внутримозговой части черепных нервов. При этом аксональное поражение ответственно за развитие необратимых неврологических нарушений, а при демиелинизации возможно (чаще не полное) восстановление нарушенных функций, в основном на ранних стадиях РС (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2010; Коваленко А.В. и соавт., 2011; Макаров А.Ю. и соавт., 2012; Прахова Л.Н., 2014; Ильвес А.Г. и соавт., 2016; Кротенкова И.А. и соавт., 2018; Гусев Е.И. и соавт., 2019; Столяров И.Д., 2019; Vftute C. et al., 1997; Gildan-Sherky Y. et al., 2004; Postuma R.B., Dagher A., 2006; Boster A.I. et al., 2015; Min L. et al., 2019).

1.3. Классификация

Рассеянный склероз классифицируют по типу течения патологического процесса. Выделяют основные и редкие варианты заболевания. К первым относятся ремитирующее течение (РТ), вторично-прогрессирующее (ВП) (с обострениями и без них) и первично-прогрессирующее (ПП).

Наиболее типично РТ, которое наблюдается у 85-90% больных. При этом выделяют период появления новых симптомов или существенное усиление бывших ранее длительностью не менее 24 часов (обострение, эксацербация) и период их регресса (ремиссия), причём продолжительность последней может составлять от одного месяца до нескольких лет, а иногда и десятилетий. Первая ремиссия, как правило, бывает более длительной, чем последующие. На ранних этапах заболевания восстановление нарушенных функций после обострения

бывает практически полным, но с каждым последующим обострением нарастают ограничения жизнедеятельности (Шмидт Т.Н., Яхно Н.Н., 2010; Макаров А.Ю. и соавт., 2012; Гусев Е.И. и соавт., 2019). В большинстве случаев после определённого периода времени, индивидуального для каждого больного, РТ болезни сменяется на ВП. При этом на фоне четких обострений и ремиссий в анамнезе наступает стадия хронического прогрессирования с периодами обострения и стабилизации, всякий раз с нарастающей симптоматикой, усиливающей нарушение функций. Подобная трансформация в течение 10 лет наступает у каждого второго заболевшего, а в течение 25 лет – у 80%. Причиной формирования неуклонно нарастающего неврологического дефицита, являются прогрессирующая дегенерация аксонов и снижение компенсаторных возможностей мозга (Макаров А.Ю. и соавт., 2012; Бойко А.Н. и соавт., 2014, 2018; Завалишин И.А. и соавт., 2018; Гусев Е.И. и соавт., 2019; Khan O. et al., 2013; Lublin F., 2014; Viglietta V. et al., 2015; Reich D.S. et al., 2018; Salter A. et al., 2019).

При ПП течении РС, которое наблюдается у 10-15% больных, отмечается неуклонное нарастание признаков поражения нервной системы без обострений и ремиссий на протяжении всей болезни, что обусловлено, вероятно, преимущественно нейродегенеративным характером патологического процесса. Первично прогрессирующий РС обычно характеризуется более поздним клиническим началом по сравнению с ремитирующим.

Существуют и более редкие варианты течения РС, такие как доброкачественный и злокачественный. При доброкачественном наблюдают многолетние ремиссии с почти полным регрессом неврологической симптоматики, при злокачественном – наступает быстрая и тяжёлая инвалидизация больных (гиперкинетический вариант при поражении зубчато-красноядерных путей) или летальный исход при болезни Марбурга. В последние годы, благодаря активной супрессии, появились сообщения о возможности ремиссии при болезни Марбурга.

Редким вариантом является и спинальная форма РС. В последние годы выделяют радиологически изолированный синдром – выявление типичных для РС

изменений на МРТ при отсутствии клинических проявлений РС (Макаров А.Ю., 2006; Одинак М.М., 2009; Макаров А.Ю. и соавт., 2012;. Скоромец А.А., 2017; Гусев Е.И. и соавт., 2019; Min M. et al., 2019)

1.4. Клиническая картина, течение и прогноз

Особенности патогенеза и патоморфологии позволяют объяснить своеобразие некоторых клинических проявлений РС (Макаров А. Ю., 2006; Одинак М.М., 2009; Макаров А.Ю. и соавт.. 2012; Бисага Г.Н. и соавт., 2015;. Бойко А.Н. и соавт., 2011, 2014, 2018; Скоромец А.А., 2017; Гусев Е.И. и соавт., 2019; Спириин Н.Н. и соавт., 2020). К ним относятся:

1. Полное и частичное восстановление нарушенных функций в связи с обратимостью отека и воспаления в очаге демиелинизации (быстрые и часто полные ранние ремиссии).

2. Возможность асимптомного (латентного) РС при наличии очагов, выявляемых на МР-томограммах.

3. Феномен клинико-функциональной диссоциации из-за снижения скорости и нарушения строго изолированного проведения возбуждения по нейрону вследствие демиелинизации.

4. Влияние температурного фактора (феномен «горячей ванны» Утхоффа-Ходоса). При этом ухудшение состояния больного, нарастание выраженности пареза, координаторных нарушений, зрения чаще наблюдается в активной стадии процесса вследствие временного блока проведения в демиелинизированных аксонах.

5. Атрофия белого вещества и коры головного мозга, проявляющаяся нарастающим когнитивным дефектом, усугублением неврологических нарушений в период между обострениями и при первично- и ВП течении заболевания.

Первые проявления РС: диплопия, снижение остроты зрения, пошатывание при ходьбе, слабость или парестезии в конечностях, приступы головокружения, парез лицевого нерва, императивные позывы на мочеиспускание и другие. Они

могут быть изолированными (у 60% больных) или множественными. Длительность первой атаки (при РТРС) от одного дня до нескольких недель, при ПП течении симптоматика нарастает. У 16% больных первым и единственным проявлением РС является ретробульбарный неврит (РБН). Он проявляется одно- и реже двусторонним снижением остроты зрения, сопровождающимся болевыми ощущениями. В дальнейшем развивается побледнение диска зрительного нерва. В большинстве случаев зрение нормализуется в течение 2-6 месяцев. В течении заболевания РБН диагностируется у 50-80% больных. Демиелинизация зрительного нерва может быть определена с помощью МРТ. В развернутой стадии неврологическая симптоматика полиморфна. Наиболее типично сочетание симптомов, обусловленных поражением пирамидных, мозжечковых путей, отдельных черепных нервов, нарушением функций тазовых органов. Статодинамические нарушения возникают у 60 – 80% больных, проявляются центральным парепарезом или параплегией нижних конечностей, реже и позже выявляется парез верхних конечностей. Характерно раннее снижение или выпадение поверхностных брюшных рефлексов. Типичны феномены клинико-функциональной диссоциации: выраженная мышечная слабость без повышения рефлексов, четкие патологические знаки без спастичности и снижения силы в конечностях, гипотония мышц на фоне высоких рефлексов (Одинак М.М., 2009; Макаров А.Ю. и соавт., 2012; Помников В.Г. и соавт., 2017; Гусев Е.И. и соавт.. 2019).

Поражение мозжечка наблюдается у 60% больных, проявляется статической и динамической атаксией, гиперметрией, интенционным тремором, дизартрией, обычно сочетающимися со спастичностью мышц.

Из черепных нервов чаще всего страдает зрительный. Ретробульбарный неврит в течении болезни диагностируется у 60% больных. У половины из них выявляется побледнение височных половин дисков зрительных нервов, однако частичная атрофия возможна при нормальной остроте зрения и наоборот зрение может снизиться при отсутствии изменений на глазном дне (феномен диссоциации). Битемпоральная гемианопсия не характерна для РС. Нарушается

цветовое и контрастное зрение, что возможно и при поражении проводящих путей зрительного анализатора.

При очагах демиелинизации в области ствола мозга наиболее частым симптомом являются глазодвигательные нарушения (Коваленко А.В. и соавт., 2011). Характерен синдром межъядерной офтальмоплегии, обусловленный поражением ядер черепных нервов, входящих в состав медиального продольного пучка. У 40 – 60% больных наблюдаются бинокулярный нистагм, чаще всего горизонтальный, диплопия.

Возможны преходящие вестибулярные симптомы в виде головокружения, вестибулярной гиперрефлексии, неустойчивости. Снижение слуха, как правило, не встречается. Воздействие на волокна лицевого нерва может проявиться лицевой миокимией или лицевым гемиспазмом. У больных РС описано также нарушение обоняния, причём гипосмия может коррелировать с депрессией.

Изменения чувствительности часты при РС. Наиболее типичны субъективные проявления в виде парестезий, а особенно нарушения вибрационной чувствительности на нижних конечностях, а также болевой синдром без четкой локализации. На поздних стадиях заболевания возможны нарушения поверхностной чувствительности по проводниковому типу, а также мышечно-суставной, что иногда проявляется атаксией.

Частой жалобой больных является боль. Описан центральный болевой синдром, в развитии которого основную роль играет образование очага демиелинизации в области таламуса и нарушение проведения ноцицептивной чувствительности (встречается у 25-30% больных). Хроническая боль нередко приводит к развитию депрессии (Макаров А.Ю. и соавт., 2012; Гусев Е.И. и соавт., 2019).

Примерно у 5% больных первое проявление РС - симптом Лермитта, который выражается в безболезненном, но неприятном ощущении «пробегания электрического тока» вдоль позвоночника при наклоне головы вперед, сгибании его в грудном отделе, иногда при кашле. Возникновение этого симптома связывают с демиелинизацией проводников глубокой чувствительности в задних канатиках спинного мозга (Одинак М.М., 2009; Макаров А.Ю. и соавт., 2012).

Тазовые расстройства не относятся к редким синдромам РС, имеют важное клиническое значение. Почти у половины больных они являются постоянной проблемой, а в 10 – 15% случаев наблюдаются уже в начале заболевания (чаще в виде императивных позывов на мочеиспускание). В дальнейшем тазовые нарушения встречаются более чем у 50% больных, проявляются затруднением удержания мочи, редко нарушением дефекации, осложняются инфекцией мочевых путей. Они могут быть существенным фактором дезадаптации больных, особенно значимым на ранней стадии заболевания (Макаров А.Ю. и соавт., 2012; Помников В.Г. и соавт., 2017; Гусев Е.И. и соавт., 2019).

Нейропсихологические нарушения при РС включают как снижение интеллекта, так и нарушение поведения. Чаще диагностируется депрессия (в 25 – 55% случаев), при этом она связана не только с органическим поражением мозга, но обусловлена реакцией на информацию о диагнозе, возникновением проблем в быту и на работе. У больных РС в 7,5 раза чаще встречаются попытки и осуществление суицидов, чем в популяции. Они особенно часты в первые 5 лет после установления диагноза. Кроме того, у подобных больных значительно снижена приверженность к лечению препаратами ПИТРС (Бойко А.Н. и соавт., 2011, 2016).

Синдром хронической утомляемости наблюдается у 75 – 92% больных РС, нередко является одним из главных клинических проявлений заболевания (Макаров А.Ю. и соавт., 2012). Утомляемость, в отличие от усталости здоровых людей, неадекватна физической нагрузке, нарушает дневную активность, является одним из инвалидизирующих факторов. Она может быть и признаком обострения заболевания. Есть сведения о положительном влиянии на выраженность утомляемости иммуномодулирующей терапии, особенно при использовании копаксона.

Эпилептические приступы у больных РС наблюдаются в 3 – 4 раза чаще (4 – 10%), чем в популяции (0,8 - 1,2%), обычно парциальные с возможной вторичной генерализацией. Возникают при локализации бляшек вблизи коры головного мозга. Другая причина эпилептических приступов может состоять в

функциональной лабильности церебральных регуляторных механизмов, сопровождающей эскалацию заболевания, что приводит к выявлению конституционально обусловленной повышенной судорожной готовности. Приступы нередки на фоне развернутой клинической картины, являются признаком обострения, однако фиксируются и в дебюте заболевания. Они исчезают после купирования обострения без применения антиэпилептических препаратов (Макаров А.Ю. и соавт., 2012; Помников В.Г. и соавт., 2017).

Редкие и атипичные симптомы и синдромы при РС встречаются не более, чем в 10% случаев, однако могут привести к ошибкам диагностики, особенно в дебюте заболевания, почти у 50% больных. Кроме того, нельзя не учитывать, что они нередко являются существенным фактором, приводящим к дезадаптации больных, способны усугублять степень инвалидизации. К ним, в частности, относятся нередкий хронический болевой синдром, синдром утомляемости, выраженные эмоционально-аффективные расстройства, например депрессия, а также рано развившиеся когнитивные нарушения.

В настоящее время выделяют 4 типа течения РС (Бойко А.Н. и соавт., 2018; Гусев Е.И. и соавт., 2019).

1. Ремиттирующий РС (РРС) наблюдается у 70 – 80% больных в начале заболевания. Протекает с обострениями при полном или частичном восстановлении нарушенных функций. О эскалации судят по появлению новой или существенном усугублении существовавшей неврологической симптоматики, обычно сопровождающейся появлением новых очагов демиелинизации и сохраняющейся не менее суток, а выраженным считается обострение, продолжающееся около 1 месяца. Вновь выявляемые на МРТ очаги без клинически проявляющегося нарастания выраженности неврологического дефицита не следует считать обострением. Ремиссии характеризуются стабилизацией клинической картины, различаются по степени (полная, частичная) и продолжительности: короткая (до 3 мес.) и длительная.

2. Вторично-прогрессирующий РС (ВПРС). Ремиттирующее течение сменяется прогрессированием с возможными кратковременными частичными

ремиссиями. Трансформация в ВПРС более чем у половины больных происходит через 10 лет. Таких пациентов около 15-20%.

3. Первично-прогрессирующий РС (ППРС). Неуклонное нарастание неврологической симптоматики наблюдается с начала заболевания. Возможно лишь частичное преходящее улучшение.

4. Первично-прогрессирующий РС с обострениями встречается редко (около 5 – 10%). Заболевание прогрессирует с самого начала, но протекает в дальнейшем с рецидивами и ремиссиями при прогрессировании между обострениями (Одинак М.М., 2009; Макаров А.Ю. и соавт., 2012; Гусев Е.И. и соавт., 2019; Salter A. et al., 2019).

В последнее время выделяют также радиологически изолированный синдром, когда выявляются типичные для РС изменения на МРТ при отсутствии клиники РС. Связь радиологически изолированного синдрома и РС изучается, но, главное, при радиологически изолированном синдроме не следует начинать патогенетическое лечение (Гусев Е.И. и соавт., 2019). Наиболее часто при КИС диагностируется РБН (Tortorella C. et al., 2019).

Течение РС весьма индивидуально. Выделяют медленно прогрессирующий (доброкачественный) РС (20-40% больных) и быстро прогрессирующий (около 60%). Важно, что при медленно прогрессирующем течении продолжительность заболевания составляет 20 лет и более, в связи с чем, возможно длительное сохранение трудоспособности с хорошим качеством жизни больного. Быстро прогрессирующий вариант включает больных (5-10%) со злокачественным течением РС, в частности болезнь Марбурга, концентрический склероз Бало, характеризующиеся быстрой выраженной инвалидизацией или летальным исходом (Макаров А.Ю. и соавт., 2012; Помников В.Г. и соавт., 2017; Скоромец А.А. и соавт., 2017; Гусев Е.И. и соавт., 2019).

Некоторые авторы опубликовали ранее прогностические особенности течения РС (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2010, 2016; Макаров А.Ю., и соавт., 2012; Гусев Е.И. и соавт., 2019). Относительные признаки доброкачественного течения: женский пол; начало болезни в молодом возрасте, особенно при дебюте с

сенсорных нарушений и ретробульбарного неврита; длительный период до второго обострения; хорошее восстановление после эксацербаций и редкие обострения в первые два года заболевания; небольшая степень инвалидизации в первые 5 лет от начала болезни. Худший прогноз имеют пациенты: с началом РС в старшем возрасте; с пирамидными и особенно мозжечковыми нарушениями в дебюте; прогрессированием симптоматики с самого начала заболевания (достижение 3 баллов по шкале EDSS за 3 года болезни); плохим восстановлением после обострений.

В настоящее время при прогнозировании дальнейшего течения болезни, нарастания степени ограничения жизнедеятельности нужно учитывать потенциальную возможность иммуномодулирующей терапии существенно замедлить ухудшение состояния жизнедеятельности у больных особенно с РТРС (Макаров А.Ю. и соавт.. 2012; Помников В.Г. и соавт.. 2017, 2021; Гусев Е.И. и соавт.. 2019).

1.5. Критерии диагностики и применение магнитно-резонансной томографии

Диагностика РС сложна и требует четкой организации диагностического процесса. Особенности клинической картины РС во многом обуславливают трудности и ошибки ранней его диагностики. К сожалению, часто встречается поздняя диагностика. По данным Института мозга человека Российской академии наук лишь у 4% больных РС диагностируется в течение 1 года после появления первых симптомов, у 20% - через 1-2 года, у 63% - через 3-5 лет, а у 13% - только через 5-10 лет от начала заболевания (Макаров А.Ю. и соавт.. 2012). При этом чаще всего она затруднена на первом этапе медицинской помощи (невролог, офтальмолог поликлиники), когда нередко врачи забывают о возможности РС. Не всегда учитывается наличие феномена клинико-функциональной диссоциации, раннего нарушения функции тазовых органов, неврита зрительного нерва и поражения V, VI, VII пар черепных нервов, других симптомов дебюта РС. В ряде случаев больные поздно направляются в неврологический стационар для

уточнения диагноза. После диагностики РС не всегда правильно и часто с опозданием определяется тип течения заболевания, а также вариант его развития.

Диагностика достоверного РС осуществляется на основании тщательного анализа анамнеза (особенно периода дебюта), течения, клинической картины, результатов дополнительных методов исследования. Их информативность (доказательность) различна.

Ещё в 1954 году (Alisson R.S., Millar J.H., 1954) были классифицированы наблюдения и созданы первые общепризнанные критерии диагноза РС (Лукьянёнок П.И., 2016). Применялись определения как «ранний», «вероятный» и возможный РС. В 1965 году С. Poser (Poser С., 1965) установил, что выше предложенные критерии имеют диагностическую значимость в 66%. В тот же промежуток времени Т. Broman улучшил клинические критерии, дополнив их анализом ЦСЖ. Также впервые сформулировал требования «диссеминации в пространстве и времени» для РС (Gafson A. et al., 2012).

В 1965 году под руководством G. Schumacher были разработаны критерии диагностики РС, согласно которым необходимо было доказать поражение не менее двух областей белого вещества мозга, произошедшее в двух или более обострениях с интервалом в 1 месяц или при непрерывном прогрессировании в течение более 6 месяцев (Schumacher G. et al., 1965).

В 1983 году С. Poser и соавт. предложили новые критерии, дающие определение «атаке РС» и увеличивающие возраст дебюта до 59 лет (Poser С.М. et al., 1983). Для доказательства диагноза РС вводятся дополнительные методы исследования: компьютерная томография (КТ) и МРТ, исследование вызванных потенциалов и ЦСЖ. В 1985 году с помощью патофизиологических исследований «клинически достоверного» по критериям Poser РС была показана 94% точность этих критериев (Gafson A. et al., 2012). Диагноз «вероятного» РС оказался верным в 66% случаев по критериям Poser.

События, изменившие диагностический подход во многих разделах медицины (в том числе и неврологии) произошли в середине и второй половине прошлого века. Физики Ф. Блох и Э. Парселл (Bloch F., Purcell E.M., 1946)

открыли явления ядерного магнитного резонанса, на основе которого П. Лаутебур и П. Мансфилд в 1972-1976 годах получили первые МР-изображения. В последующем метод МРТ стремительно развивался, сокращалось время исследования и совершенствовалось качество изображения. Отсутствие лучевой нагрузки, возможность *in vivo* получать изображения мягкотканых образований в высоком разрешении (по сравнению с мультиспиральной КТ) позволили МРТ прочно занять место наиболее информированного и безопасного метода для диагностики заболеваний нервной системы (Синицын В.Е., Терновой С.К., 2005; Лукьянёнков П.И., 2016).

Впервые МРТ была применена у больных с РС в 1981 году (Young L.R. et al., 1981) и выявила очагов в 10 раз больше, чем при проведении КТ. Чувствительность МРТ в диагностике очагов демиелинизации при РС может достигать 95-99% (Трофимова Т.Н. и соавт., 2010; Miller D.H. et al., 1998). С помощью МРТ стало очевидным выявление в головном мозге при РС множества бессимптомных очагов. D. Miller в 1988 году, применив контрастное вещество на основе гадолиния, выявил активные очаги, соответствующие клиническому обострению (Miller D.H. et al., 1988). Впервые метод МРТ прозвучал в рекомендациях по диагностическим критериям Poser et al., в редакции 1983 года (Poser C.M. et al., 1983). Если ранее МРТ применялось чаще для исключения РС, то в последующем становится методом раннего подтверждения диагноза. В 2001 году критериями McDonald МРТ утверждается как необходимый метод подтверждения диагноза РС в наиболее ранние сроки (McDonald W.I. et al., 2001), что очень важно для назначения соответствующего лечения.

Важнейшая роль МРТ заключается также в оценке эффективности терапии, особенно после внедрения в клиническую практику ПИТРС. Хотя все последующие пересмотры критериев диагноза РС активно обсуждались, и являются предметом дискуссии до сегодняшнего дня, но ключевая роль в инструментальной диагностике РС МРТ всегда признаётся (Тотолян Н.А. и соавт., 2002; Синицын В.Е. и соавт., 2005; Трофимова Т.Н. и соавт., 2010; Брюхов В.В. и соавт., 2014, 2016; Пирадов М.А., 2015; Гусев Е.И. и соавт., 2019; Miller D.H. et al., 1988,

1998; Aylward E.H. et al., 1991; Moeler T.B., Reif E., 2000; Bernel R.A. et al., 2002; Arnold D.L., 2014; Artemiadis A. et al., 2018; Reich D.S. et al., 2018; Min M. et al., 2019). Клинические критерии РС основываются, прежде всего, на выявлении очагов демиелинизации, «рассеянных во времени и пространстве». Это обуславливает необходимость проведения МРТ и в динамике. Возможности метода: выявление очагов демиелинизации в головном и спинном мозге, которые наиболее демонстративны на T2 взвешенных изображениях (ВИ) в виде гиперинтенсивной зоны, диффузной атрофии мозга; суждение об активности (при контрастировании гадолинием) и динамике патологического процесса. Типичное расположение очагов (размером 3 мм и более): перивентрикулярно, в мозолистом теле, стволе мозга, мозжечке, спинном мозге, в зрительных нервах. Вместе с тем нельзя не учитывать, что чувствительность метода выше, чем его специфичность. Так поражение мелких сосудов белого вещества головного мозга на T2 ВИ сходно с очагами РС. Похожие изменения возможны также при хронической ишемии мозга, гипертонической ангиопатии, спиноцеребеллярной дегенерации, клещевом боррелиозе, антифосфолипидном синдроме и некоторых других заболеваниях (Макаров А.Ю. и соавт., 2012; Miller D.H. et al., 1988, 1998; Miller M. et al., 2013; Hunter S.F., 2016; Lutz T. et al., 2017; Reich D.S. et al., 2018).

Использование современных высокопольных МР-томографов способствует ранней диагностике РС. С появлением новых методик, в частности диффузионно-взвешенного изображения, МР-спектроскопии, а в последнее время и диффузионной тензорной МРТ с трактографией появилась возможность выявить качественные и количественные биохимические изменения в ЦНС при РС. Это позволяет лучше оценить клинические особенности течения, темп прогрессирования заболевания, а также поражение как белого, так и серого вещества головного и спинного мозга вне видимых очагов, уточнить соотношение демиелинизации и аксональной дегенерации при различных стадиях и вариантах течения РС (Прахова Л.Н. и соавт., 2014; Гусев Е.И. и соавт., 2019).

Диагностика достоверного РС предусматривает исследование ЦСЖ. Наиболее информативным диагностическим методом считается качественный

анализ интратекальных олигоклональных антител IgG. Выявление не менее двух полос IgG методом изоэлектрического фокусирования специфично для РС, однако они могут обнаруживаться и при нейросифилисе, менингоэнцефалитах, подостром склерозирующем панэнцефалите, синдроме Гийена-Барре, остром рассеянном энцефаломиелите и некоторых других заболеваниях. Учитывается также повышение содержания в ЦСЖ свободных легких цепей иммуноглобулинов типа каппа. Увеличение содержания основного белка миелина, свидетельствующее о демиелинизирующем процессе, недостаточно специфично для РС (Макаров А.Ю. и соавт., 2012; Бойко А.Н. и соавт., 2018; Гусев Е.И. и соавт., 2019). Исследуются также вызванные потенциалы (ВП) головного и спинного мозга различных модальностей. Наиболее диагностически значимы зрительные (ЗВП). Увеличение их латентности позволяет подтвердить наличие субклинического поражения зрительных путей – «рассеянность в пространстве» в 75-97% случаев достоверного РС (Гнездицкий В.В. и соавт., 2004). При подозрении на ППРС некоторые авторы рекомендуют исследовать соматосенсорные ВП.

Все больные нуждаются в офтальмологическом исследовании. По данным большинства авторов в его комплекс должны входить: вазометрия, периметрия, офтальмоскопия, анализ цветового зрения, глазодвигательных нарушений. Наиболее важно выявление РБН – самой частой причины нарушения зрения и важного диагностического фактора. Вероятность развития достоверного РС после имевшегося РБН в дебюте заболевания по данным литературы колеблется от 13 до 85%.

Анализ результатов дополнительных методов исследования важен при решении вопроса о состоянии жизнедеятельности и реабилитации больных РС. Это в первую очередь относится к МРТ не только головного, но и спинного мозга в динамике заболевания, а также исследованию ВП. Важно использовать современные стандартизированные критерии Мак Дональда и Полмана, которые существенно помогают диагностировать достоверный РС, предусматривают возможность определения клинически изолированного синдрома РС. Это, в частности, необходимо в связи с возможностью раннего начала лечения ПИТРС.

В критериях предусмотрена и диагностика ППРС, которая нередко сложна, требует особого внимания. Приведены дополнительные требования, необходимые для постановки диагноза (Таблица 1).

Таблица 1 – Диагностические критерии рассеянного склероза
Макдональда (2010г.)

Клинические обострения	Объективно обнаруженные очаги	Дополнительные требования к постановке диагноза
2 и более	2 и более или объективное клиническое подтверждение 1 очага с анамнестическими доказательствами предшествующей атаки	Дополнений не требуется, достаточно клинической картины (дополнительные данные возможны, но должны соответствовать клинике РС)
2 и более	1	Диссеминация в месте на МРТ или последующий клинический рецидив новой локализации
1	2 и более	Диссеминация во времени на МРТ или вторая клиническая атака
1 (клинически изолированное поражение – очаг)	1	Диссеминация в месте на МРТ или последующий клинический рецидив новой локализации + Диссеминация во времени на МРТ или вторая клиническая атака
0 (неуклонное прогрессирование, предполагающее РС)	1	Диссеминация во времени – неуклонное прогрессирование в течение 1 года + Диссеминация в месте (2 критерия из 3); 1) при проведении МРТ головного мозга - $\geq 1T2$ очага не менее чем в одном участке ЦНС, типичном для РС (перивентрикулярно, юкстакортикально, инфратенториально); 2) при проведении МРТ спинного мозга - $\geq 2T2$ в спинном мозге; 3) положительный анализ ликвора (олигоклональные группы IgG или повышенный индекс IgG, или оба параметра)

Кроме того некоторые авторы отмечают, что по данным МРТ общий объем поражения головного мозга при ППРС значительно меньше, а количество гиперинтенсивных очагов в шейном и грудном отделе спинного мозга больше и появляются они раньше, чем при ремиттирующем типе течения РС. При диагностике учитываются и характерные изменения ЦСЖ (наличие не менее двух полос интратекальных олигоклональных антител IgG, повышение содержания свободных легких цепей иммуноглобулинов типа каппа) (Иванова И.М. и соавт., 2012; Макаров А.Ю. и соавт., 2012). Особенности варианта течения клинической картины во многом объясняются меньшей выраженностью воспалительного процесса, первичным поражением олигодендроцитов, развитием аксональной дегенерации, отсутствием ремиелинизации. Этим объясняется и неэффективность терапии как препаратами группы ПИТРС, так и кортикостероидами, а также непродолжительный эффект цитостатиков.

По данным некоторых авторов следует учитывать и возможность псевдотуморозного варианта дебюта РС. Магнитно-резонансная визуализация значительно облегчила дифференциальную диагностику церебральных очагов демиелинизации различной локализации, показав возможность выявления как крупного основного (имитирующего объёмный процесс), так и дополнительных, причём различной давности. В начале XXI века было описано более 50 случаев РС с псевдотуморозным течением (Завалишин И.А. и соавт., 2007). Накопленный опыт свидетельствует о необходимости внимания к возможности псевдотуморозного объёмного процесса при решении вопроса о целесообразности оперативного вмешательства. Необоснованная операция может осложнить течение заболевания и способствовать нарастанию степени инвалидизации больного (Макаров А.Ю. и соавт., 2007, 2012).

1.6. Принципы лечения

Лечение РС имеет важные особенности, обусловленные неуклонным прогрессированием патологического процесса, типом течения и вариантом

развития заболевания. Успехи в понимании патогенеза РС дали возможность разработать препараты, позволившие существенно снизить активность заболевания, в частности частоту обострений, продлить полноценную жизнь многих больных. Если раньше лечение сводилось лишь к купированию обострений и симптоматической терапии, то теперь появились иммуномодуляторы, реально изменяющие течение РС (Шмидт Г.Е., Яхно Н.Н., 2016; Столяров И.Д. и соавт., 2017; Бойко А.Н. и соавт., 2018; Гусев Е.И. и соавт., 2019; Столяров И.Д., 2019).

В настоящее время применяются препараты ПИТРС двух рядов: препараты 1-го ряда – высокодозные и низкодозные интерфероны (бетаферон, ребиф, авонекс и др.) и глатирамера ацетат (копаксон); препараты 2-го ряда – митоксантрон и натализумаб (тисабри) и др. (Жученко Т.Д. и соавт., 1998; Гусев Е.И. и соавт., 2001, 2004, 2019; Гусев Е.Н., Бойко А.Н., 2009; Беркович Р.Р. и соавт., 2013; Ильвес Ф.Г. и соавт., 2013; Бойко А.Н. и соавт., 2014, 2018; Бойко А.Н., 2015; Попова Е.Ф. и соавт., 2016; Алифирова В.М. и соавт., 2017; Бойко А.М., Алифирова В.М., 2017; Столяров И.Д., 2019; Johson K.P. et al., 1995; Dhib-Jalbut S., 2002; Burks J., 2005; Farina C. et al., 2005; Hurtung H.P., 2007; Carter N.J., Keating G.M., 2010; Kappos L. et al., 2010; Ford C. et al., 2010; Comi G. et al., 2011; Devonshire V. et al., 2011; Fox R.J. et al., 2012; Llufri S. et al., 2014; Gold R. et al., 2012, 2017; Boster A.L. et al., 2015; McKeage K., 2015; Couto E. et al., 2016; Hodel J. et al., 2019; Hollenbach J.A. et al., 2019).

Препараты первого ряда эффективны в отношении 3-х основных характеристик РС: частоты и выраженности обострений, нарастания инвалидизации и активности процесса (по данным МРТ). Сравнение эффективности бетаферона, копаксона и авонекса, проведенное в США, показало, что бетаферон и копаксон в большей степени снижают частоту обострений и уменьшают степень инвалидизации, чем авонекс. Эти препараты эффективны не только у больных с достоверным РС на ранних стадиях развития заболевания, но и при КИС. В этом случае они способны на несколько лет предотвратить развитие нейродегенеративного процесса, во многом определяющего дальнейшее течение заболевания и состояния жизнедеятельности пациентов.

Бетаферон бета-1 показан как пациентам с ремиттирующим, так и с вторично прогрессирующим течением РС с обострениями и неврологическим дефицитом от 0 до 6,5 балла по шкале EDSS. Частота тяжелых и среднетяжелых обострений снижается примерно в два раза. Доза в 250 мкг подкожно через день оптимальна в отношении эффективности, безопасности и переносимости. Интерферон бета-1a (ребиф) в дозе 44 мкг и 22 мкг вводится подкожно 3 раза в неделю, наиболее эффективен при раннем начале лечения. Интерферон бета-1a 30 мкг для внутримышечного введения (авонекс). Вводится 1 раз в неделю. Он менее эффективен, но хорошо переносится, чаще используется при лечении детей и подростков, эффективен в отношении нарушения когнитивных функций.

Глатирамера ацетат (копаксон) – смесь синтетических полипептидов, входящих в состав основного белка миелина. Применяется в дозе 20 мг подкожно, 1 раз в сутки. Эффективен, как правило, хорошо переносится, используется при ремиттирующем типе РС (Бойко А.Н. и соавт., 2012). По данным литературы через 2 года лечения копаксоном частота обострений снижается на 32% независимо от исходного балла инвалидизации (исследованы больные со степенью инвалидизации до 5,0 баллов).

Эффективность лечения ПИТРС первого ряда по данным литературы в целом сходна (доказано снижение частоты обострений на 30 – 40%). Показано замедление инвалидизации – снижение первичной инвалидности ориентировочно в 2 раза, а также повышение качества жизни больных.

Препараты, изменяющие течение РС второго ряда используются только при неэффективности препаратов интерферона и копаксона, в терапии пациентов с ранним агрессивным и быстро прогрессирующим РС, в том числе вторично-прогрессирующим. К ним относятся митоксантрон (противоопухолевый препарат, обладающий цитотоксическим и иммуносупрессивным действием) и натализумаб (тисабри) - препарат моноклональных антител, способный предотвращать прохождение активированных лимфоцитов крови через гематоэнцефалический барьер. Они, особенно натализумаб, весьма эффективны, но имеют противопоказания и побочные эффекты. Так натализумаб нельзя применять длительно в

связи с опасностью развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. После нескольких инъекций необходимо назначить другой препарат, лучше копаксон. В настоящее время натализумаб разрешен к использованию в Российской Федерации.

При лечении ПИТРС по данным многих авторов приходится решать вопрос о целесообразности смены препарата в случае его неэффективности, наличия побочных эффектов, плохой переносимости. Разработан алгоритм применения иммуномодулирующей терапии и смены препарата при достоверном ремиттирующем РС (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2010, 2016; Boyko A. et al., 2019; Meisl I. et al., 2019; Nailor M. et al., 2019). Нужен осторожный подход к назначению новых, недостаточно изученных лекарств и, вместе с тем, необходимо учитывать, что активно ведется поиск новых подходов к лечению (Столяров И.Д., 2019), например использование препаратов в таблетированной форме для иммуномодулирующей терапии. К ним, например, относится финголимод, который в дозе 0,5 мг в сутки эффективен в отношении снижения частоты обострений ремиттирующего РС.

Все выше перечисленное обуславливает необходимость постоянного наблюдения за больными и контроль проводимой медикаментозной терапии. Дополнительный фактор, требующий внимания – приверженность длительному лечению, зависящий от комплаентности больного (соответствия его поведения рекомендациям врача). Возможен отказ от лечения по разным причинам: плохая переносимость из-за побочных явлений, наличие депрессии (особенно в первые месяцы лечения), отсутствие поддержки родственников и другие факторы (Nicholas J.M., 2012; Wolinsky J.S. et al., 2015; Zivadnov R. et al., 2015; Nicolas J.M. et al., 2017).

При обострении заболевания, проявляющемся не только появлением новых очагов демиелинизации по данным МРТ, но и отчетливым нарастанием выраженности неврологической симптоматики, применяется иммуносупрессивная терапия глюкокортикоидами. В первую очередь используются метилпреднизолон (метипред) по методу пульс-терапии: внутривенно капельно по 1000 мг

ежедневно в течение 5 дней, после чего продолжают лечение таблетированными препаратами, возможно также использование иммуноглобулина G, плазмафереза. Показана безопасность внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном у кормящих женщин с РС (Boz S. et al., 2019). Предлагаются новые направления иммунокоррекции при рассеянном склерозе (Бойко А.Н. и соавт., 2018, 2020).

Рассматриваются также вопросы применения трансплантации различных вариантов стволовых клеток, но данное направление нуждается в дальнейшем изучении проблемы (Гусев Е.И. и соавт., 2019; Федулов А.С. и соавт., 2019; Muraro P.A. et al., 2017).

В лечении больных РС важную роль играет симптоматическая терапия. При депрессии антидепрессант ципралекс значительно повышает приверженность к терапии. Свои особенности имеет лечение больных с мозжечковой и вестибулярной симптоматикой, нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и другими нарушениями (Гольдблат Ю.В., 2006).

Особое значение имеет необходимость снижения спастичности мышц. Используются миорелаксанты (баклофен, мидокалм, сирдалуд), по данным других авторов наиболее эффективны повторные инъекции ботулинического токсина (ботокс, ксеомин). Это приводит к уменьшению мышечных спазмов и боли, вызванных спастичностью, причем не сопровождается повышением утомляемости, свойственной больным РС. Реализация программы симптоматической терапии наиболее целесообразна в стационарных условиях. В ней должны принимать участие невролог, офтальмолог, медицинский психолог, уролог, специалисты по ЛФК и физиотерапии, специально обученные медсестры (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2016; Гусев Е.И. и соавт., 2019).

1.7. Состояние жизнедеятельности больных и инвалидов с рассеянным склерозом

Оценка характера и выраженности нарушения функций (степени инвалидизации) наиболее полно представлена в балльной шкале оценки функциональных систем по Куртцке (Белова А.Н., 2004; Kurtzke J.H., 1983). На ее основании разработана расширенная шкала стандартизированного неврологического обследования, оценки нарушений жизнедеятельности (EDSS). Она с успехом используется в научных исследованиях, в частности для определения эффективности современных методов лечения РС. Вместе с тем нельзя не учитывать, что при решении вопроса об инвалидности и степени ее тяжести необходимо использовать не только «степень инвалидизации» в соответствии с баллом EDSS, но и другие критерии. Это, в частности, относится к чаще применяемым в бюро МСЭ минимизированным показателям тяжести РС по обобщенной степени выраженности нарушения функций и состоянию жизнедеятельности и трудоспособности больного.

Первая степень. Четкие признаки органического поражения нервной системы (клинико-функциональная диссоциация без нарушения функций). Такие клинические проявления не приводят к ограничению каких-либо категорий жизнедеятельности и не дают оснований для установления инвалидности.

Вторая степень. Умеренная недостаточность двигательных, координаторных, зрительных функций. Стойкие умеренные нарушения функций, приводящие к ограничению способности к трудовой деятельности 1 степени в сочетании с другими категориями жизнедеятельности 1 степени, как правило, дают основания для установления III группы инвалидности.

Третья степень. Стойкие выраженные двигательные, координаторные, зрительные, и другие нарушения, приводящие к ограничению одной из категорий жизнедеятельности 2 степени, дают основание для признания освидетельствуемого инвалидом II группы.

Четвертая степень. Стойкие, значительно выраженные двигательные, зрительные, психические и другие нарушения, приводящие к ограничению одной из категорий жизнедеятельности 3 степени, являются основанием для установления первой группы инвалидности (Макаров А.Ю., 2006; Макаров А.Ю. и соавт., 2012; Помников В.Г. и соавт., 2017; Приказ Минтруда 585н от 2019г.; Помников В.Г., 2021). Следует отметить возможность использования шкалы Рэнкина в определённой модификации для оценки состояния жизнедеятельности и инвалидности больных с РС. Данная шкала в наибольшей мере соответствует критериям и классификациям, используемым при освидетельствовании граждан в системе МСЭ нашей страны (Приказ Минтруда России № 585н от 2019г.).

Причины ограничения жизнедеятельности больных РС множественны, но основной и наиболее частой является нарушение двигательных функций, обусловленное сочетанием центрального пареза и атаксии. По Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья это раздел 4 «Мобильность».

1. Резко выраженный двигательный дефект приводит к возможности передвижения лишь в пределах квартиры или полной обездвиженности. Больной нуждается в постоянном уходе, помощи (7 – 9 баллов по шкале EDSS).

2. Выраженный дефект – больной передвигается самостоятельно, обычно при помощи костыля, палки. Затруднены подъем и спуск с лестницы, снижены способность преодолевать другие препятствия, пользоваться общественным транспортом, вести домашнее хозяйство, осуществлять личный уход (6 – 6,5 баллов).

3. Умеренный двигательный дефект – больной может передвигаться на сравнительно большие расстояния, но походка изменена (спастико-атаксическая). Снижена способность поднимать и переносить тяжести, ручная активность (выполнение тонких, точных движений). В связи с атаксией и парезами возможны трудности в осуществлении личного ухода, в повседневной деятельности (4 - 5 баллов).

4. Легкие двигательные нарушения. Передвижение свободное, затруднение только при физической нагрузке, переноске тяжестей. Встречаются трудности в выполнении произвольных операций, при необходимости использования функции письма, в основном из-за координаторных нарушений (2,5 – 3 балла).

5. Синдром пирамидной недостаточности (гиперрефлексия, асимметрия рефлексов, патологические знаки без пареза конечностей). Нередко имеются у больных РС как проявление феномена клинко-функциональной диссоциации. Обуславливает необходимость ограничения физической нагрузки, в частности длительной ходьбы, стояния, переноски тяжестей, воздействия неблагоприятных бытовых и производственных факторов (инсоляция, перегревание и др.) в связи с возможностью временного и длительного ухудшения состояния больного, появления двигательного дефекта (1 – 2 балла).

Другие нарушения функций, приводящие к ограничениям жизнедеятельности:

- нарушение зрения приводит к ограничению жизнедеятельности различной степени из-за снижения способности к ориентации, выполнению действий, требующих адекватной остроты зрения как во время работы, так и в быту;

- тазовые расстройства могут быть существенным фактором дезадаптации больных, особенно на ранней стадии заболевания;

- когнитивные нарушения, особенно достигающие степени деменции, могут существенно ограничивать жизнедеятельность больных;

- депрессия (реже эйфория) требуют адекватной оценки для определения реальных трудовых возможностей больного;

- синдром утомляемости может существенно сказываться на состоянии больных, создает проблемы в повседневной и трудовой деятельности. Его выраженность может быть оценена по шкале утомляемости (FSS);

- многие из редко встречающихся синдромов РС, например, боли, тонические спазмы, эпилептические приступы также могут стать фактором, ограничивающим жизнедеятельность больных.

Трудоспособные больные:

1. В стадии длительной ремиссии с минимальной органической симптоматикой, рационально трудоустроенные.

2. С РС первой степени тяжести (четкие признаки органического поражения без нарушения функций): при отсутствии общих и индивидуальных противопоказаний к труду в основной профессии, продолжительной ремиссии, редких обострениях или медленной прогрессивности (с учетом эффективности иммуномодулирующей терапии). В некоторых случаях необходимо исключение неблагоприятных факторов трудовой деятельности по рекомендации врачебной комиссии медицинского учреждения.

3. Больные со второй степенью тяжести РС (умеренным двигательным, зрительным дефектом), при редких обострениях, благоприятном в целом течении заболевания (доброкачественный РС) и рационально трудоустроенные в профессиях гуманитарного, административного типа.

1.8. Реабилитация больных с рассеянным склерозом

Реабилитация больных РС, по данным многих авторов, сложна, что обусловлено своеобразием заболевания, требующим междисциплинарного подхода, длительным лечением при нередко значительной продолжительности жизни. Отсюда необходимость решения деонтологических проблем. Важная цель – научить больного достойно жить с РС. Необходима комплексность реабилитационного процесса, направленного как на уменьшение выраженности неврологических нарушений, так и на социально-бытовую и профессиональную адаптацию больного РС. Основные направления и проблемы реабилитации освещены в литературе (Макаров А.Ю., 2006; Повереннова Н.Е. и соавт., 2009; Макаров А.Ю. и соавт., 2012; Помников В.Г. и соавт., 2017, 2021; Riemenschneider M. et al., 2019).

Комплексная реабилитация перспективна, особенно у молодых больных, продолжающих учиться, работать. Необходимость психосоциального ее аспекта

обусловлена частой временной дезадаптацией больного, информированного о характере его заболевания (высокий уровень тревоги, субклиническая депрессия). Психологическая реабилитация включает личностно-ориентированную и групповую терапию, психологическое тестирование больного и его семьи. Важнейшей задачей невролога и психотерапевта является создание у пациента и его родственников правильного представления о болезни и необходимости их совместных усилий для преодоления трудностей. Методика психологической реабилитации отражает клиническое своеобразие РС и молодой возраст большинства больных (Помников В.Г. и соавт., 2017, 2021; Спиринов Н.Н. и соавт., 2020).

Медицинская реабилитация предусматривает комплекс мер воздействия с учетом возможности компенсации нарушенных функций, ограничивающих жизнедеятельность, снижающих качество жизни больного. При наличии показаний необходима медикаментозная терапия с использованием ПИТРС. Кроме того, следует отметить, что больным РС необходима постоянная скоординированная медицинская помощь, осуществляемая не только неврологом, но и нейроофтальмологом, психологом, урологом и другими специалистами. В комплексной медицинской помощи больным важна роль невролога-специалиста БМСЭ, составляющего медицинский раздел индивидуальной программы реабилитации. При этом учитываются тип течения и вариант развития РС. В случае необходимости больным рекомендуют обследование в специализированном по РС неврологическом стационаре для решения вопроса об использовании препаратов группы ПИТРС, а также коррекции симптоматического лечения (Одинак М.М. и соавт., 2011; Скоромец А.А., 2017; Гусев Е.И. и соавт., 2019).

Профессиональная реабилитация осуществляется с учетом необходимости правильной ориентации больного. Так, у учащихся, особенно студентов высших учебных заведений, желательно изменение профиля подготовки в случае невозможности дальнейшей работы в ранее выбранной профессии. У работающих больных целесообразно изменять условия труда с учетом характера и выраженности нарушения функций. Определение II группы инвалидности не исключает

возможности консультативной, административной, литературной и иной работы в специально созданных условиях, на дому. Рекомендации по этим вопросам включаются в соответствующий раздел индивидуальной программы реабилитации/абилитации (ИПРА) (Макаров А.Ю., 2006; Макаров А.Ю. и соавт., 2012; Помников В.Г., Коробов М.В., 2017; Помников В.Г., 2021).

Социальная реабилитация включает комплекс мер по оказанию больному РС всех видов медицинских услуг, обеспечение его техническими средствами реабилитации, другими видами социальной помощи (Помников В.Г. и соавт., 2021).

Ограниченные возможности многих больных обуславливают необходимость и социокультурной реабилитации с участием «Общественной организации инвалидов, больных РС».

Таким образом, проблемы, связанные с РС в мире и Российской Федерации активно изучаются. Имеются значительные достижения, касающиеся улучшения и ускорения качественной диагностики этого тяжёлого заболевания лиц молодого трудоспособного возраста (в частности с применением новых методик и возможностей МРТ), применения новых препаратов, в частности ПИТРС с регулярным появлением новых из них. Тем не менее, РС остаётся тяжёлым рано инвалидизирующим заболеванием лиц молодого трудоспособного возраста. Одной из важных задач является возможность продления удовлетворительного состояния жизнедеятельности больных с РС, полная или частичная реабилитация инвалидов вследствие этого заболевания, что способно значительно снизить и экономические потери Российского общества.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

С учётом цели и задач исследования все пациенты были разделены на 2 группы больных с РС. На одном из этапов были обследованы в стационарных условиях (на базах клинических учреждений кафедры неврологии, медико-социальной экспертизы и реабилитации и по месту работы соискателя) 126 больных с достоверным диагнозом РС (по критериям Макдональда, 2010 г. и Позера, 1983г) в трудоспособном возрасте (от 25 до 44 лет). Данная группа пациентов обследовалась в стационарах в период с 2016 по 2019 годы.

В группу сравнения были включены 30 пациентов, подобранных путём случайной выборки в возрасте 28-39 лет, проходивших лечение в неврологических стационарах в указанные сроки с не аутоиммунным заболеванием нервной системы (неврологические проявления межпозвонкового остеохондроза пояснично-крестцового или шейного отделов позвоночника).

Во вторую группу больных с РС были включены 150 пациентов в трудоспособном возрасте (от 28 до 45 лет), выбранные из группы инвалидов вследствие РС. Изучены, проанализированы и освидетельствованы с участием сотрудников кафедры неврологии, медико-социальной экспертизы и реабилитации и диссертанта на клиничко-экспертных базах кафедры в период с 2010 по 2015 годы. Специально разработанные карты этих инвалидов хранятся на кафедре и доступны для ретроспективного анализа.

Критериями включения в основные группы были:

1. Достоверный диагноз РС по критериям McDonald 2005 (для группы клиничко-экспертных больных) и 2010 (для группы стационарных больных).
2. Трудоспособный возраст (18-60 лет).
3. Европеоидная раса.
4. Длительность заболевания не менее 2 лет.

5. Клиническая и нейрорадиологическая ремиссия для больных, освидетельствованных в бюро МСЭ.

6. Признаки инвалидизации по любым шкалам, соответствующим не более II группы инвалидности.

7. Добровольное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования были:

1. Данные из любой шкалы о наличии признаков I группы инвалидности,

2. Сопутствующие заболевания ЦНС, сопровождающиеся многоочаговым поражением,

3. Абсолютные и относительные противопоказания к проведению МРТ головного или спинного мозга,

4. Наличие в анамнезе черепно-мозговых травм с ушибом мозга или инфекционных поражений ЦНС с последствиями в виде очаговой неврологической симптоматики.

Обследуемые из группы контроля также отмечали в анкетах отсутствие аналогичных черепно-мозговых травм, аутоиммунных, тяжёлых инфекционных и сердечно-сосудистых или легочных заболеваний. У пациентов этой группы также отсутствовали родственники, страдающие РС или иными аутоиммунными заболеваниями.

2.2. Методики исследования

Клинические методы при осмотрах включали сбор анамнеза, соматическое и неврологическое обследование; ретроспективное изучение амбулаторных и стационарных карт больных. Период наблюдения больных, обследованных в стационаре, составил от 2 до 3 лет.

Для исследования нами была разработана специальная карта. В карте использовались показатели обобщённой анкеты для клинико-эпидемиологических и социальных исследований больных РС (Бойко А.Н., 2002), в которой указывались паспортные данные, анамнез заболевания, результаты оценки

неврологического статуса по шкалам EDSS и FS (Таблицы 2, 3), сроки достижения основных этапов заболевания (не более 6 баллов по шкале EDSS, время до вторичного прогрессирования и т.п.). Кроме этого, большое внимание мы уделили также показателям состояния жизнедеятельности больных на различных этапах обследования, применению адаптированной шкалы Рэнкина, как наиболее соответствующей группам инвалидности, применяемым в Российской Федерации в последние годы, а также реабилитационным аспектам у пациентов с РС.

Таблица 2 – Шкала состояния функциональных систем (FS)

Группа симптомов	Классификация в зависимости от степени нарушения функций
1	2
1 – функции зрения	<p>0 – норма;</p> <p>1 - бледность диска и/или небольшая скотома и/или острота зрения на худшем глазу (с коррекцией) ниже 20/20 (1,0), но выше 20/30 (0,67)</p> <p>2 - большая скотома на худшем глазу и/или максимальная острота зрения (с коррекцией) от 20/30 (0,67 – 0,34);</p> <p>3 - большая скотома на худшем глазу или умеренное уменьшение поля зрения и/или максимальная острота зрения (с коррекцией) от 20/60 до 20/99 (0,33 – 0,2)</p> <p>4 - выраженное сужение полей зрения на худшем глазу и/или максимальная острота зрения (с коррекцией) от 20/100 до 20/200 (0,1 – 0,2); то же, что и степень 3 плюс максимальная острота зрения на лучшем глазу 20/60 (0,3) или менее</p> <p>5 - максимальная острота зрения на худшем глазу (с коррекцией) менее 20/200 (0,1); то же, что и степень 4 плюс максимальная острота зрения на лучшем глазу 20/60 (0,3) или менее</p> <p>6 - степень 5 плюс максимальная острота зрения на лучшем глазу $\leq 20/60$ (0,3)</p>

1	2
2 – функции ствола мозга	<p>0 - нет 1 - только признаки 2a - умеренный нистагм; 2b - другая легкая дисфункция 3a - сильный нистагм; 3b - выраженная слабость наружных мышц глаза; 3c - умеренная степень дисфункции других черепных нервов 4a - выраженная дизартрия; 4b - другая выраженная дисфункция 5 - невозможность глотать или говорить</p>
3 – пирамидные функции	<p>0 - норма 1 - патологические признаки без дисфункции 2 - минимальная степень дисфункции, жалобы пациента на утомляемость при выполнении заданий на моторику и/или 4 степень по шкале БМИС в одной или двух группах мышц 3a - парапарез или гемипарез от легкого до умеренного (обычно 4 степень по шкале БМИС в более чем двух группах мышц, или 3 степень по шкале БМИС в одной или двух группах); движения против силы тяжести возможны; 3b - выраженный монопарез 2 степени или меньше по шкале БМИС в одной группе мышц 4a - выраженный парапарез или гемипарез (обычно 2 степень по шкале БМИС в двух конечностях); 4b - умеренный тетрапарез (3 степень по шкале БМИС в трех и более конечностях); 4c - моноплегия (0 или 1 степень по шкале БМИС в одной конечности) 5a - параплегия (0 или 1 степень по шкале БМИС во всех мышечных группах нижних конечностей); 5b - гемиплегия 5c - выраженный тетрапарез (2 степень по шкале БМИС или менее в трех или более конечностях) 6 - тетраплегия (0 или 1 степень по шкале БМИС во всех мышечных группах верхних и нижних конечностей)</p>

1	2
4 – мозжечковые функции	<p>0 – норма 1 - патологические признаки без дисфункции 2 - легкая атаксия 3a -- умеренная атаксия туловища 3b - умеренная атаксия конечностей 3с - умеренная или тяжелая атаксия походки - тяжелая атаксия трех или четырех конечностей и туловища 5 - невозможность выполнения скоординированных движений из-за атаксии Примечание: слабость мышц (3 степень и более по шкале БМИС пирамидных функций) влияет на проведение теста</p>
5 – сенсорные функции	<p>0 – норма 1 - легкое снижение вибрационной или температурной или чувствительности при рисовании фигур на коже только на одной или двух конечностях 2a - легкое снижение вибрационной или температурной или чувствительности при рисовании фигур на коже только на одной или двух конечностях и/или умеренное снижение вибрационной чувствительности на одной или двух конечностях 2b - легкое снижение вибрационной или температурной или чувствительности при рисовании фигур на коже трех или четырех конечностей 3a - умеренное снижение тактильной, болевой или мышечно-суставной чувствительности и/или существенная утрата вибрационной чувствительности на одной или двух конечностях 3b - незначительное снижение тактильной или болевой чувствительности и/или умеренное снижение показателей всех проприоцептивных тестов на трех или четырех конечностях 4a - выраженное снижение тактильной или болевой чувствительности или утрата проприорецепции по отдельности или в сочетании на одной или двух конечностях 4b - умеренное снижение тактильной или болевой чувствительности и/или сильное снижение проприорецепции в более, чем двух конечностях 5a - утрата (существенная) чувствительности в одной или двух конечностях 5b - умеренное снижение тактильной или болевой чувствительности и/или утрата проприорецепции большей части тела ниже ГОЛОВЫ 6 - существенная утрата всех видов чувствительности тела ниже ГОЛОВЫ</p>

1	2
6 – функции кишечника и мочевого пузыря	0 – норма 1 - легкое замедление мочеиспускания, позывы и/или запор 2 - умеренное замедление мочеиспускания и/или позывы и/или редкое недержание мочи и/или тяжелые запоры 3 - частое недержание мочи, или периодическая самокатетеризация, требуется клизма или помощь руками при опорожнении кишечника 4 - требуется почти постоянная катетеризация 5 -- утрата функции мочевого пузыря или кишечника, наружный или постоянный катетер 6 - утрата функции мочевого пузыря и кишечника
7- функции головного мозга	0 - норма 1a - только изменения настроения (депрессия и/или эйфория), не влияет на оценку EDSS; 1b - легкая утомляемость и/или только признаки когнитивных нарушений 2 - легкие когнитивные нарушения, умеренная или тяжелая утомляемость 3 - умеренные когнитивные нарушения 4 - выраженные когнитивные нарушения 5 - деменция

Таблица 3 – Расширенная шкала инвалидизации больных с РС (EDSS)

0	Нормальные результаты неврологического обследования (все оценки по шкале FS равны 0)
1	2
1,0	Инвалидности нет, минимальные признаки в одной FS (то есть степень 1)
1,5	Инвалидности нет, минимальные признаки в более, чем в одной FS (больше, чем одна степень 1)
2,0	Минимальная степень инвалидизации в одной FS, прочие равны 0 или 1
2,5	Минимальная степень инвалидности в двух FS (2 степень в двух, прочие равны 0 или 1)
3,0	Умеренная степень инвалидности в одной FS (3 степень в одной FS, прочие равны 0 или 1) или легкая степень инвалидности в трех или четырех FS (2 степень в трех /четырёх FS, прочие равны 0 или 1) при полной способности к ходьбе
3,5	Полностью способен к ходьбе при умеренной степени инвалидности в одной FS (одна 3 степень) и 2 степень в одной или двух FS (прочие равны 0 или 1); или 3 степень в двух FS (прочие равны 0 или 1); или 2 степень в пяти FS (прочие равны 0 или 1)

1	2
4,0	Способен к ходьбе без помощи и отдыха на расстояние 500м и более; активен 12 часов в день, несмотря на относительно тяжелую инвалидность, составляющую 4 степень по одной FS (прочие равны 0 или 1), либо сочетание меньших степеней, превышающее пределы для предыдущих шагов
4,5	Способен к ходьбе без помощи и отдыха на расстояние 300м и более; активен в течение большей части дня; характеризуется относительно тяжелой степенью инвалидности, обычно составляющей 4 степень по одной FS и сочетание меньших степеней, превышающее пределы предыдущих шагов
5,0	Способен к ходьбе без помощи и отдыха на расстояние 200 м и более (обычно эквивалентно 5 степени в одной FS, остальные равны 0 или 1, или сочетания меньших степеней, обычно превышающее характеристики шага 4.5
5,5	Способен к ходьбе без помощи или отдыха на расстояние 100 м и более
6,0	Необходимо одностороннее средство поддержки (трость или костыли), чтобы пройти не менее 100 м с отдыхом или без
6,5	Необходимо постоянное двухстороннее средство поддержки (трость или костыли), чтобы пройти 20м без отдыха
7,0	Не способен пройти 5 м даже с помощью, в основном прикован к креслу-коляске; способен самостоятельно передвигаться и пересаживаться в кресло-коляску, активен 12 часов в день
7,5	Не способен сделать больше нескольких шагов; прикован к креслу-коляске; может требоваться помощь для пересаживания в коляску и передвижении в ней
8,0	В основном прикован к постели или креслу, или передвигается в кресле-коляске, но проводит большую часть дня вне постели; сохранились многие функции, необходимые для самообслуживания; в общем способен эффективно действовать руками
8,5	В основном прикован к постели большую часть дня; может в некоторой степени эффективно действовать руками; сохранились некоторые функции, необходимы для самообслуживания
9,0	Беспомощный лежачий пациент; может общаться и есть
9,5	Полностью беспомощный лежачий пациент; не способен эффективно общаться или есть/глотать
10,0	Смерть вследствие рассеянного склероза

2.2.1. Использование шкал

Для определения степени инвалидизации оценивали состояние всех функциональных систем. Однако в соответствии со шкалой EDSS основную роль в инвалидизации при РС отводят способности больного к передвижению, которая, в свою очередь, определяется состоянием пирамидной, мозжечковой и сенсорных функциональных систем. В связи с этим в настоящем исследовании было уделено внимание не только этим, но и иным нарушениям функций, а также рассматривали ряд социальных условий и положений, влияющих на состояние жизнедеятельности пациентов в обществе.

На основании результатов морфологических и функциональных нейровизуализационных исследований *in vivo* определен перечень структур головного мозга для проведения анализа взаимосвязи лучевой семиотики с неврологическими нарушениями. Анализ в этом направлении был возможен только у больных, обследованных в стационарных условиях.

При решении задач, поставленных в работе, мы использовали модифицированную шкалу нарушений активности Рэнкина для больных с РС. Данная шкала нарушений активности содержит 6 степеней, от 0 до 5. Смерть пациента условно обозначается в ней как 6 (Таблица 4).

Таблица 4 – Модифицированная шкала нарушений активности Рэнкина для применения у больных с РС в трудоспособном возрасте

Степень активности	Описание симптомов и состояний больного с рассеянным склерозом
1	2
0	Полное отсутствие симптомов. Пациент не отмечает никаких, даже незначительных, вызванных РС симптомов или ограничений.
1	Есть симптомы РС, однако отсутствует нарушение активности: пациент может выполнять все обычные виды деятельности (работа, выполняемая ранее, повседневная жизненная активность, социальные навыки). Соматические или иные проблемы: разговор, чтение или письмо; движения, чувствительность, зрение, координация; настроение. Вопрос – «Есть ли какие-то действия, которые Вы обычно выполняли в прошлом, но которые Вы больше не в состоянии выполнять?» Что такое обычная деятельность – любая активность, выполняемая чаще, чем 1 раз в месяц.
2	Незначительные нарушения активности: пациент с РС не может продолжать выполнять все те виды деятельности, которые выполнял до развития РС, однако ему не требуется посторонней помощи. Невозможно выполнять то, что до заболевания было повседневной жизненной активностью: вождение машины, танцы, чтение, работа. Может ещё обслуживать себя: одевание, передвижение, питание, пользование туалетом, приготовление пищи, покупки в магазине и т.п. Нет необходимости в постороннем уходе. Больной может оставаться один дома без значительных проблем более 1 недели.
3	Умеренное нарушение жизненной активности: требуется определённая непостоянная посторонняя помощь, но пациент может самостоятельно передвигаться без посторонней помощи или с использованием различных приспособлений для ходьбы. Может самостоятельно одеваться, пользоваться туалетом, принимать пищу и т.п. Требуется помощь для более сложной активности: покупки в магазине, приготовление пищи или уборка квартиры; требуется посещение больного окружающими более раза в неделю. Требуется консультативная помощь, поддержка при решении экономических и финансовых вопросов.

1	2
4	Нарушение повседневной жизненной активности от умеренного до тяжёлого: без посторонней помощи больной не может ходить и осуществлять уход за собой. Не может передвигаться без посторонней помощи. Требуется помощь при выполнении ежедневных видов деятельности: ходьбе, одевании, пользовании туалетом или приёме пищи; необходимо помогать пациенту с РС раз или более в день или лицу, осуществляющему уход за больным, должно жить недалеко от него. Для того чтобы провести различие между степенями 4 и 6 необходимо учитывать, может ли больной с РС оставаться один на определённые периоды времени (несколько часов) в течение дня.
5	Тяжёлое нарушение повседневной жизненной активности: пациент с РС прикован к постели, страдает недержанием функции тазовых органов, требует постоянной посторонней помощи, ухода и внимания. Кто-то должен быть рядом в течение дня и временами ночью, но не обязательно должна быть медсестра.

2.2.2. Исследование качества жизни больных с рассеянным склерозом

Для оценки качества жизни больных с РС мы использовали опросник “SF-36 Health Status Survey – оценка качества жизни, разработанный в центре изучения медицинских результатов в США (Ware J.E., 1992). Исследование проводилось по 8 представленным шкалам (каждая от 0 до 100 баллов). Более высокая оценка указывает на лучшее качество жизни. В опроснике представлены следующие шкалы:

1. PF - физическое функционирование;
2. RP - физически-ролевое функционирование;
3. BP - интенсивность боли;
4. GH - общее здоровье;
5. VT - жизненная сила;
6. SF - социальное функционирование;
7. RE - эмоционально-ролевое функционирование;

8. МН - психическое здоровье

Шкалы в целом объединены в два суммарных показателя, отражающих физическое и эмоциональное здоровье пациентов. Представленная информация, полученная с помощью данного опросника, помогает следить за тем, как обследуемый больной чувствует себя и насколько хорошо справляется со своими обычными нагрузками и делами в повседневной жизни. Также по шкале выделяются общие показатели физического и психологического компонента здоровья. К физическому компоненту относили физическое и ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли и общее состояние здоровья. К психологическому компоненту здоровья - психическое здоровье, куда включается ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование и жизненную активность.

Обработка полученных результатов включала в себя суммирование всех значений по каждому показателю. Расчет проводился по формуле (реальное значение показателя) – (минимально возможное значение показателя): (возможный диапазон значений). Для вычисления общих показателей РН и МН применялась соответствующая формула: МН (Mental health - психологический компонент здоровья) общий показатель = (МН суммарно умножаем на 10) +50 и РН (Physical health - физический компонент здоровья) общий показатель = (РН суммарно умножаем на 10 +50).

Отметим, что данный опросник прошёл процесс валидации, языковой и культурной адаптации в России на основе чего исследователями Международного центра исследования качества жизни в 1998 году была создана русскоязычная версия.

2.3. Общая характеристика пациентов группы (n= 126) , обследованных стационарно

Среди указанного больного мужчины составили 34,9% (44 человека), женщины 65,1% (82 человека). Средний возраст больных был $37,4 \pm 6,2$ лет, средний возраст дебюта заболевания – $28,6 \pm 5,3$ лет, средний балл по шкале EDSS – $3,8 \pm 0,9$ балла (табл. 5). Гендерные и возрастные характеристики ГС были сопоставимы с группой I – мужчины составили 33,3% (10 человек), женщины 66,7% (20 человек) при среднем возрасте в $35,6 \pm 1,9$ лет).

У большинства больных РС – 94 человека (74,6%) наблюдалось ремиттирующее течение заболевания (РТРС); у 22,2% (28 человек) – вторично-прогрессирующий (ВПРС) и у 4 человек (3,2%) - первично-прогрессирующий (ППРС) (Кулакова О.Г., Бойко А.Н., 2016).

Таблица 5 – Некоторые показатели 126 больных РС, обследованных в стационарных условиях

Всего больных	Возраст в годах	Средний возраст дебюта РС	Средний бал по шкале EDSS	Женщины в абсолютных цифрах и %	Мужчины в абсолютных цифрах и %
126	$37,4 \pm 6,2$	$28,6 \pm 5,3$	$3,8 \pm 0,9$	82	44
				65,1	34,9

Больные с РТРС (94 человека) были разделены на пациентов с активным РС – 38 человек (40,4%) и не активным (59,6%) – 56 человек в соответствии с классификацией F. Lublin (2014) (Таблица 6). Активный РС устанавливался на основе следующих критериев – клинические проявления обострения РС и/или появление на МРТ новых очагов, накапливающих гадолиний, либо появление новых или увеличение старых очагов на T2 взвешенных изображениях. Также среди больных с активным РС дополнительно учитывали пациентов с высоко

активным РС (2 и более обострения в течение года, установленных на основании визуализационных критериев) (Freedman M.S., 2016).

Деление на активный и неактивный РС было выполнено в стационарных условиях с учётом того, что часть пациентов поступала в стадии обострения заболевания, а другая была госпитализирована в плановом порядке для обследования, подбора терапии и динамического наблюдения.

Таблица 6 – Варианты течения заболевания у больных с РС

Всего РТРС в абсолютных цифрах и %	ВПРС в абсолютных цифрах и %	ППРС в абсолютных цифрах и %
94 - 74,6	28 22,2	4 3,2
активный РС	не активный РС	
38 – 40,4%	56 - 59,6%	

Обострением РС считали появление новых или усиление уже имеющихся неврологических симптомов, продолжающихся более 24 часов, не связанных с эпизодом лихорадки, которое наступало после периода стабильного состояния или уменьшения симптоматики не менее, чем через 1 месяц, при отсутствии других причин, объясняющих развитие данной симптоматики.

С целью подтверждения диагноза РС всем пациентам в данной группе проводили МРТ головного и спинного (при необходимости) мозга на аппаратах «Signa HDx», (США), «Tomikon S 50 Avance» (Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Т с использованием контрастного усиления (Магневист, Омнискан) с концентрацией 0,5 ммоль в расчёте 0,2 мл на 1 кг массы тела. В «активных» очагах выявляли накопление контраста по типу кольца, полукольца, либо со сплошным накоплением (Гончарова З.А., 2012; Бойко А.Н. и соавт., 2014). Получали T1-T2 – взвешенные изображения (T1-ВИ, T2-ВИ), а также изображения в режиме fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) в аксиальной, сагиттальной и коронарной плоскостях.

Сканирование головного мозга в аксиальной плоскости проводили, ориентируясь на нижний контур колена мозолистого тела и валика мозолистого тела (Рисунок 1). В сагиттальной плоскости сканирование выполняли, ориентируя срез на строго сагиттальную плоскость (Рисунок 2). В коронарной плоскости сканирование выполнялось с ориентацией параллельно стволowym структурам (Рисунок 3).



Рисунок 1 – Методика сканирования головного мозга при МРТ исследовании в аксиальной плоскости

Для анализа томограмм использовали данные в формате DICOM. Оценивали количество гиперинтенсивных очагов на T2-ВИ и гипоинтенсивных очагов на T1-ВИ, перивентрикулярная, субкортикальная и субтенториальная локализация очагов, определяли площадь очагов в T1 и T2 режимах, наличие гадолиний накапливающих очагов T1 ВИ. Использовали простой подсчёт количества очагов на T1 и T2 ВИ. Отмечалось, сколько очагов локализовалось субкортикально, перивентрикулярно и субтенториально.



Рисунок 2 – Методика сканирования головного мозга при МРТ в сагиттальной плоскости

После выделения зоны очага на срезе площадь очагов автоматически определялась программой и выводилась в диалоговое окно (Рисунки 4,5).

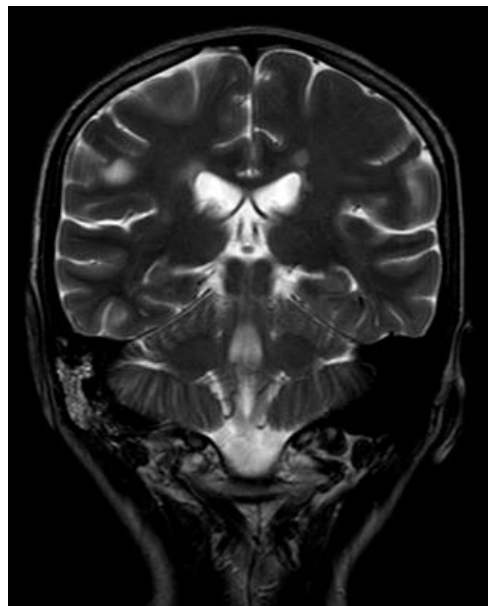


Рисунок 3 – Методика сканирования головного мозга при МРТ в коронарной плоскости



Рисунок 4 – Определение площади очагов РС при МРТ на T1-ВИ

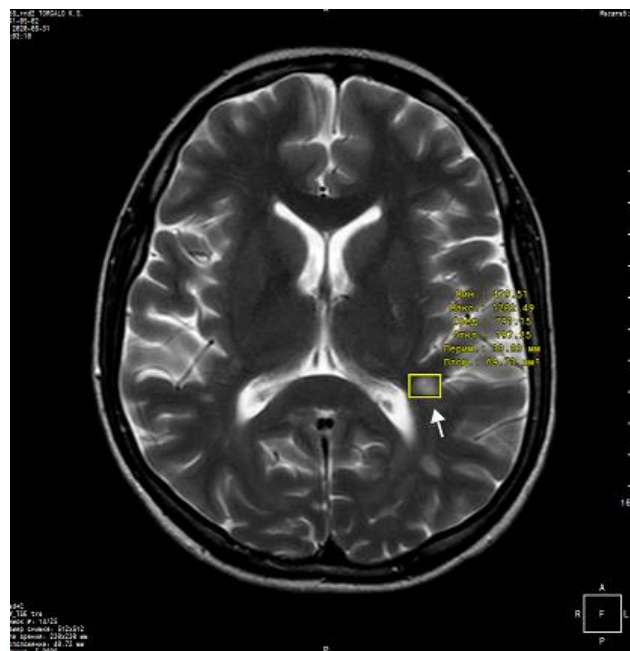


Рисунок 5 – Определение площади очагов РС при МРТ на T2-ВИ

По формуле рассчитывали объём поражения головного мозга, равный сумме произведений площадей всех послойно выделенных очагов, умноженных на толщину среза боковых желудочков.

Данные МРТ-исследования были возможны лишь у группы больных с достоверным РС, обследуемой в стационарных условиях. При анализе же МРТ у

экспертных больных мы ориентировались лишь на имеющиеся данные в формах 088У, заполненные врачами медицинских учреждений при направлении больных на освидетельствование в бюро МСЭ. В лучшем случае были использованы только показатели наличия очагов демиелинизации (единичные до 5 или множественные более 5).

Выраженность неврологического дефицита оценивали с учётом данных неврологического осмотра (Скоромец А.А. и соавт., 2017) и с помощью шкалы Kurtzke в модификации Weiner и Ellison (1983) FS, позволяющей провести количественную оценку (в баллах) степени нарушенных функций основных 7 функциональных систем EDSS, а также модифицированной шкалы Рэнкина при помощи которых оценивалась степень утраты трудоспособности в остром и последующих периодах и возможность самообслуживания больного.

При изучении заболевания оценивали особенности дебюта РС, показатели активности и прогрессирования. В исследовании уделяли внимание следующим показателям дебюта РС: возраст больного при дебюте, неврологическая симптоматика на всех этапах наблюдения. При исследовании активности РС учитывалась ежегодная частота и тяжесть обострений заболевания при ремитирующем течении.

Обострения РС классифицировались как легкие при увеличении неврологического дефицита по шкале EDSS на 0,5-1 балл; средние – на 1-2 балла; тяжёлые – более, чем на 2 балла (Mowry E.M. et al., 2009; Sabanagic-Hajric S. et al., 2016). Оценивалась также скорость прогрессирования (СП) заболевания в баллах, которая рассчитывалась как отношение показателя EDSS к длительности болезни в годах (Малкова Н.А., Иерусалимский А.П., 2006; Малкова Н.А. и соавт., 2006), где $СП \leq 0,25$ балл/год – медленное прогрессирование, $0,25 < СП < 0,75$ балл/год – умеренное нарастание степени тяжести и $СП \geq 0,75$ балл/год – быстрое прогрессирование РС. Учитывалось время формирования стойкого неврологического дефицита (достижение 3,4 баллов по шкале EDSS) (Малкова Н.А., Иерусалимский А.П., 2006; Гончарова З.А., 2012; Бойко А.Н. и соавт., 2014).

При объективном осмотре обращали внимание на общесоматические показатели: температуру тела, состояние кожных покровов и видимых слизистых оболочек, состояние лимфатических узлов, пальпировали печень и т.п.

2.4. Характеристика группы клинико-экспертных больных с установленной группой инвалидности вследствие рассеянного склероза (n= 150)

Данная группа больных подобрана нами специально, так как сведения об инвалидности больных РС до настоящего времени достаточно ограничены в научной печати.

Некоторые показатели больных с РС в трудоспособном возрасте представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Некоторые показатели 150 больных с РС, признанных инвалидами в бюро МСЭ

Всего больных и показатели шкалы EDSS	Возраст в годах	Женщины в абсолютных цифрах и %	Мужчины в абсолютных цифрах и %	Варианты течения РС в абсолютных цифрах и %		Группа инвалидности больных в абсолютных цифрах и %	
				РРРС	ВПРС	II	III
150 3,6±1,1	28-45	108 -72%	42-28%	114 76%	36 24%	90 60%	60 40%

Возраст больных в данной группе варьировал от 28 до 45 лет, преобладали женщины (72% - 108 больных).

При анализе инвалидности у данных больных было отмечено, что при первичном освидетельствовании тяжёлая инвалидность, представленная II группой, составила 32%, III группа - 68%. Так как данные больные ежегодно повторно освидетельствовались в бюро МСЭ, то в окончательной выборке этот процент уже представлен, как 60 и 40%. Данные показатели также обусловлены

поставленной целью и задачами и возможностями выборки из 486 обследованных больных РС с установленной группой инвалидности в молодом трудоспособном возрасте.

2.5. Статистическая обработка полученного материала

Используемыми параметрами для анализа статистических данных служили клинико-anamнестические и клинико-экспертные данные, оценивающие состояние больных на момент данного исследования, длительность и тип течения заболевания, балльная оценка по шкалам FS, EDSS и Рэнкина, результаты MPT исследований.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ “Statistica 10.0 for Windows, XP”, “SPSS for Windows”. Статистически значимыми считали различия при $P < 0,05$. В работе были использованы методы описательной и аналитической статистики. Использовали определение числовых характеристик: переменных – средней арифметической (\bar{m}), средней ошибки выборки (m), определяли также достоверность различия (p), с применением методов параметрической статистики при нормальности распределения, в противном случае использовались методы непараметрической статистики. Для описания относительной частоты признаков применяли доверительный интервал в 95%. Для изучения взаимосвязи между двумя признаками использовали корреляционный анализ Спирмена.

Все больные и здоровые добровольцы перед проведением необходимых процедур давали информированное согласие с учётом законов Российской Федерации, и информированное согласие на участие в исследовании, одобренное этическим комитетом ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ
БОЛЬНЫХ И ИНВАЛИДОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В
ТРУДОСПОСОБНОМ ВОЗРАСТЕ С УЧЁТОМ ВОЗМОЖНОСТЕЙ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

С учётом цели и задач исследования, а также возможностей обследования пациентов молодого трудоспособного возраста с РС как в реальном времени, так и при ретроспективном изучении стационарных карт и архива службы МСЭ Санкт-Петербурга, кафедры неврологии института усовершенствования врачей-экспертов в работе представлены результаты комплексного изучения данной темы.

Для набора статистических сведений особенно с учётом оценки состояния жизнедеятельности больных трудоспособного возраста с подтверждённым РС проанализированы данные 486 пациентов, признанных инвалидами в бюро МСЭ Санкт-Петербурга за 2011-2015 годы (Таблица 8).

Таблица 8 – Больные с РС, освидетельствованные в бюро МСЭ Санкт-Петербурга за 2010-2015 годы (n=486)

Всего больных с РС	Пол в абсолютных цифрах и процентах		Возраст освидетельствованных в годах	Время от начала РС до впервые установленной группы инвалидности в месяцах	Группа инвалидности при освидетельствовании в абсолютных цифрах и %		
	м	ж			III	II	I
486	154 31,7	332 68,3	19-49	34± 8	109 22,4	297 61,1	80 16,5

В данной группе были больные в трудоспособном возрасте (от 19 до 49 лет); освидетельствование некоторые из них проходили неоднократно.

При анализе клинико-экспертных проявлений, выявления корреляций и закономерностей, в частности связанных с достаточным объёмом методов нейровизуализации у больных трудоспособного возраста с РС нами была подобрана группа (из всей выборки), состоявшая из 150 человек в возрасте от 28 до 45 лет, инвалидов III и II группы (Таблица 7, глава 2). Это было связано, в частности и с тем, что у многих пациентов, которые были направлены на МСЭ, не всегда присутствовал в полном объёме необходимый набор дополнительных методов обследования. Система МСЭ в последние годы работает, с учётом руководящих документов, таким образом, что она не может отказывать больному в освидетельствовании из-за отсутствия дополнительных данных и, в ряде случаев, врач-неврологи БМСЭ выносят экспертное решение с учётом результатов, имеющихся в форме 088У, если это не ущемляет интересы освидетельствуемого больного или инвалида.

Для решения поставленных задач была обследована группа из 126 больных в трудоспособном возрасте (от 20 до 46 лет), получавших лечение в стационарных условиях в 2016-2019 годах.

Клинические показатели 150 экспертных больных, проходивших освидетельствование в бюро МСЭ в 2010-2015 годах и включённых в данное исследование, были следующие: средний возраст составил $33,4 \pm 11,5$ лет, средняя длительность заболевания – $7,3 \pm 6,9$ лет, средняя тяжесть инвалидизации по шкале EDSS - $3,9 \pm 1,4$, Рэнкина - $2,4 \pm 0,6$. Средний возраст пациентов контрольной группы составил $32,4 \pm 12,6$ лет (Таблица 9).

Таблица 9 – Клинико-экспертные и демографические показатели больных с различной степенью инвалидизации (n=150) и контрольной группы

Клинико-экспертные параметры	Контрольная группа N=30 (M±m)	EDSS<3 баллов N=79 (M±m)	EDSS>3, баллов но <6 N=71 (M±m)	Шкала Рэнкина N= 63 (M±m)	Шкала Рэнкина N=87 (M±m)
Возраст в годах	32,±12,6	27±6,2	36±8,6	29±6,8	36±9,3
Длительность РС в годах	-	6,4±2,9	9,2±4,1	7,3±2,8	7,9±5,7
EDSS в баллах	-	2,7±0,2	4,4±0,7	-	-
Шкала Рэнкина в баллах	-	-	-	1,9±0,1	2,8±0,2

1. легкая степень инвалидизации (EDSS до 3 баллов), (шкала Рэнкина до 2 баллов) - группа представлена 79 больными с РТРС (табл. 10),

2. умеренная степень инвалидизации (EDSS>3 и <6 баллов), (шкала Рэнкина >2, но не более 3) - больные, не нуждающиеся в постоянной посторонней помощи. В данную группу (71 пациент) наряду с больными РТРС вошли и несколько больных с ВПРС (Таблица 10).

Таблица 10 - Некоторые показатели экспертной группы 150 больных с РС с III и II группой инвалидности

Всего инвалидов с РС	Возраст в годах M±m	Показатели по шкале EDSS в баллах		Группы инвалидности в абсолютных цифрах и %		Время в месяцах от достоверно установленного РС до ВПИ M±m	Время в месяцах от начала заболевания до впервые проведенной МРТ M±m
		Легкая степень N=79	Средняя степень N=71	60 40%	90 60%		
150	33±8,5	2,7±0,2	4,4±0,7	III	II	33±16	30±15

3.1. Состояние жизнедеятельности 150 больных с достоверным рассеянным склерозом, освидетельствованных в бюро медико-социальной экспертизы в 2011-2015 годах

Проанализированы 150 клинико-экспертных наблюдений больных, средний возраст которых составил $33 \pm 8,5$ лет. В соответствии с расширенной шкалой оценки степени инвалидизации при РС (EDSS) пациентов разделили на две группы: с РС легкой степени было 79 больных (1-я группа), умеренной – 71 (2-я группа). У пациентов (условно) экспертной группы степень инвалидизации по EDSS составляла $2,7 \pm 0,2$ балла (легкая) и 2 –ой – $4,4 \pm 0,7$ балла (умеренная тяжесть) (табл. 9). Степень выраженности неврологических нарушений оценивали по функциональной шкале (FS), а также модифицированной шкале Рэнкина. Всем больным из этой группы было проведено МРТ головного мозга в режиме T1, T2 ВИ.

Для сопоставления клинико-экспертных проявлений с результатами МРТ больные были разделены на группы в соответствии со степенью инвалидизации согласно шкале EDSS и шкале Рэнкина (Таблицы 10,11).

Таблица 11 – Сопоставление клинико-экспертных проявлений с результатами МРТ

Всего инвалидов	Группы инвалидности	Показатели шкалы EDSS в баллах	Показатели шкалы Рэнкина в баллах	Выявленные изменения по данным МРТ - Количество очагов демиелинизации
150				
90	II	$4,2 \pm 0,7$	$2,8 \pm 0,2$	множественные >5
60	III	$2,6 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,1$	одиночные - до 5

Примечание: $P < 0,05$ по показателям шкалы Рэнкина

В работе анализировали показатели шкал и МРТ в соответствии с группами инвалидности. Если данные шкалы Рэнкина и МРТ головного мозга (по

количеству выявленных очагов) четко коррелируют с тяжестью инвалидности, то, касаясь шкалы EDSS нельзя со значительной вероятностью говорить об этом. Мы неоднократно в публикациях отмечали определённую «порочность» употребления данной шкалы EDSS, как инвалидизирующего показателя именно для нашей системы здравоохранения и МСЭ. Если в системе здравоохранения ещё возможно применение данного положения, преимущественно в амбулаторной практике с определёнными объяснениями, то переносить термин инвалидизация с учётом шкалы EDSS в систему социальной защиты граждан Российской Федерации некорректно. Количество очагов (на период обследования только по данным описания в форме 088У), выявленные с помощью МРТ даже на достаточно давний период времени коррелировали с установленной тяжестью инвалидности лиц трудоспособного возраста. На тот период времени с учётом представленных данных в форме 088У направления в бюро МСЭ из медицинского учреждения (МУ) нам не удалось рассмотреть возможность наличия атрофии головного мозга по данным МРТ или же более точно разделить количество выявляемых очагов.

В данной группе у всех больных диагноз РС был установлен на основании признаков многоочагового поражения ЦНС, преимущественно белого вещества головного (у 26 пациентов и спинного) мозга, ремитирующего (не менее 2 обострений заболевания) или прогрессирующего характера (не менее 1 года) заболевания и данных дополнительных методов исследования.

С учётом задач обязательно включали критерии диссеминации в пространстве и времени, то есть учитывали наличие не менее 2 очагов (по данным клинического развития или МРТ мозга), появление которых разделено во времени интервалом не менее чем в 1 месяц. При изучении данной группы использовали критерии Макдональда в редакции 2005 года.

На этапе ретроспективного изучения результатов МРТ головного мозга у больных мы не смогли в полном объёме их изучить с учётом указанных выше причин.

В данной группе на начальном этапе заболевания всем больным было проведено офтальмологическое исследование. При направлении больных с РС из

этой группы в бюро МСЭ для освидетельствования и определения состояния жизнедеятельности определённые изменения (побледнение височных половин зрительного нерва) были отмечены в форме 088У (направление на МСЭ из МУ) у 39 пациентов

Данные исследования ЦСЖ были представлены в 28 случаях (как правило, больные с РС обследованные в ведущих региональных или федеральных неврологических клиниках).

Таблица 12 – Синдромы, выявленные у 150 больных с РС, обследованных при освидетельствовании в бюро медико-социальной экспертизы

Синдромы больных	Число больных всего 150	% больных с данным син- дромом
1	2	3
1. Пирамидный (парезы, спастичность, патологические рефлексy, гиперрефлексия, снижение брюшных рефлексов).	139	92,7
2. Мозжечковый (шаткость, интенция, нистагм, скандированная речь, мышечная гипотония, неустойчивость при пробе Ромберга).	126	84,0
3. Чувствительных нарушений (парестезии, боли, снижение глубокой, в том числе вибрационной чувствительности).	134	89,3

Продолжение таблицы 12

1	2	3
4. Нарушения функции тазовых органов (императивные позывы, задержки мочеиспускания и дефекации, недержание мочи, импотенция)	123	82,0%
5. Поражения черепных нервов (снижение остроты зрения, скотомы, полная или частичная атрофия височных половин дисков зрительных нервов, снижение контрастной и цветовой чувствительности, вестибулярные и слуховые нарушения, диплопия)	79	52,7
6. Нарушения когнитивной и эмоциональной сферы (эмоциональная лабильность, эйфория, депрессия)	106	35,7

Клиническая картина РС в данной группе отличалась выраженным разнообразием (табл. 12). У 56 больных начало заболевания было моно, а у 68 – полисимптомным (остальные 26 человек не смогли четко ответить на данный вопрос анкеты). На первом месте в дебюте заболевания отмечена слабость в ногах (53 человека), затем чувствительные и зрительные нарушения (39 больных), реже шаткая походка, головокружения (21 пациент). У 6 обследованных из данной группы при обращении за медицинской помощью (до возникновения РС) врачами при осмотре выявлялся изолированный нистагм. 5 больных отметили дебют РС с «поперхивания» при приеме пищи, затруднений кратковременных речи, у 4 имелись жалобы на затруднения мочеиспускания.

В развернутой стадии заболевания при осмотре во время освидетельствования в бюро МСЭ симптоматика (в подавляющем большинстве случаев) соответствовала классическим представлениям о течении РС.

Отметим, что при целенаправленном осмотре в этой группе больных у 86 были выявлены когнитивные нарушения, достигавшие умеренной степени (51 человек -59,3%), но только 19 из них согласились с тем, что они имеют в этом плане определённые проблемы.

Что касается лечения больных из этой группы: рекомендованные протоколы с учётом экономических возможностей Российских регионов на период 2010 года в основном соблюдались, хотя определённые сложности (с учётом достаточного количества тех или иных рекомендованных препаратов) также встречались. Важно иметь также в виду, что до 2010 года во многих регионах снабжение препаратами ПИТРС для пациентов с РС было возможно за счёт бюджетов территорий или Федерального центра только в случае наличия у этих больных группы инвалидности, установленной в учреждениях МСЭ. Это часто способствовало к направлению больных особенно молодого трудоспособного возраста с начальными проявлениями РС в бюро МСЭ для освидетельствования без достаточных оснований для признания их инвалидами. После того, как некоторые регионы сочли возможным снабжать пациентов с установленным достоверным РС препаратами ПИТРС из территориального бюджета при наличии заключения специализированного центра или кабинета, количество необоснованных направлений на МСЭ таких больных значительно уменьшилось. Санкт-Петербург один из первых в России принял такую программу; в городе при наличии заключения специалистов из городского центра РС о необходимости назначения соответствующих препаратов, больные получают их за счёт городского бюджета. Это привело к значительному уменьшению необоснованных направлений на МСЭ лиц молодого возраста с незначительными и легкими функциональными проявлениями на фоне установленного достоверного диагноза РС,

При лечении данных больных использовались кортикостероиды, при необходимости пульс-терапию. В большем проценте случаев рекомендованные

ПИТРС (интерфероны для подкожного и внутримышечного введения, глатирамера ацетат) применялись в стационарных условиях с рекомендациями амбулаторного приема у больных преимущественно с рецидивирующим РС, но не обязательно. По показаниям широко использовалась и симптоматическая терапия.

Нами был проведен анализ характеристик времени, когда больные с достоверным РС были впервые признаны инвалидами, а также утяжеления их состояния жизнедеятельности (впервые установление после III группы инвалидности II группы). В целом из 150 пациентов-инвалидов экспертной группы в среднем все они через 3,5 года при направлении в бюро МСЭ из МУ были освидетельствованы и 102 из них были впервые признаны инвалидами III, а 48 – II группы. Относительно незначительный процент впервые признанных инвалидами II группы связан, в определенной мере, с выборкой больных для исследования. Из группы больных впервые признанных инвалидами III группы 42 человека в сроки 24 ± 11 месяцев при очередном переосвидетельствовании были признаны инвалидами II группы, то есть состояние их жизнедеятельности значительно ухудшилось.

Клинический пример 1.

Пациент С., дежурный на железнодорожной станции, образование среднее техническое (колледж), болен с 23 лет (с 2009 года), когда появилось онемение в левой руке и правой половине головы. Данные проявления в течение 2-3 недель самостоятельно регрессировали, за медицинской помощью на данном этапе не обращался. Примерно через 8-9 месяцев появились онемение в правой половине туловища, правой руке и ноге, шаткость походки. В течение 2-3 месяцев принимал сосудорасширяющие, общеукрепляющие препараты (по советам знакомых). Обратился к неврологу поликлиники, откуда был направлен в стационар Дорожной больницы. В неврологическом статусе отмечался горизонтальный мелкокорзинчатый нистагм, правосторонняя гемигипестезия, анизорефлексия, рефлекс $D > S$, положительные симптомы Бабинского, Оппенгейма, Чураева справа, промахивание при выполнении пальце-носовых проб с 2-х сторон. Была выполнена МРТ головного мозга, по результатам которой

были выявлены «признаки очаговых изменений воспалительно-демиелинизирующего характера с сохраняющейся активностью, преимущественно стволовой локализации». Больному был установлен диагноз: рассеянный склероз с пирамидно-мозжечковым синдромом, ремитирующее течение, стадия обострения. Проведенный курс лечения в виде пульс-терапии глюкокортикостероидами (ГКС) (суммарная доза 3,2г), 3 сеансов плазмафереза привёл к положительной динамике заболевания в виде практически полного регресса неврологической симптоматики. С начала 2010 года больной принимал ПИТРС – (Ребиф), 22 мкг 3 раза в неделю по рекомендуемой схеме.

Через 6 месяцев отмечено повторное обострение с аналогичной симптоматикой, но жаловался на слабость уже в 2-х руках. При повторной МРТ головного мозга выявлены признаки активности демиелинизирующего процесса. Проведён курс пульс-терапии в стационарных условиях с четкой положительной динамикой в состоянии.

Через год после выписки отмечает ухудшение состояния здоровья, присоединились затруднения при мочеиспускании, императивные позывы на мочеиспускание, значительное снижение сексуальных возможностей (женат, имеет одного здорового ребёнка). На фоне повторного стационарного лечения с проведением пульс-терапии ГКС (суммарная доза более 4 г), 5 сеансов плазмафереза отмечена положительная динамика в состоянии с удовлетворительным регрессом неврологической симптоматики.

С 2012 года больной лечился авонексом по стандартной схеме. В течение 2-х лет отмечал хорошее состояние здоровья, продолжал работать.

Через 2,5 года, на фоне хорошего самочувствия, самостоятельно прекратил приём авонекса, после чего в течение 3-4 ближайших месяцев почувствовал слабость в ногах, шаткость походки. При проведении МРТ головного мозга выявлены новые очаги демиелинизации. Проведён курс пульс-терапии ГКС (суммарная доза 3,5 г), на фоне которого отмечено улучшение общего состояния, менее выражена общая слабость, выросла мышечная сила в ногах, улучшилась походка. Больному был рекомендован высокодозный интерферон, на фоне чего

отмечалось урежение обострений. В 2015 году при МРТ головного мозга отмечено отсутствие отрицательной динамики по сравнению с предыдущим исследованием.

В 2013 году был направлен в бюро МСЭ. С учётом умеренных нарушений функций, преимущественно статодинамических, приводящих к ограничению способности к труду и передвижению 1 степени при необходимости социальной защиты установлена III группа инвалидности с рекомендациями трудоустройства и приёма соответствующих препаратов. Период наблюдения до 2015 года. Сохраняется III группа инвалидности, трудоустроен. Находится под наблюдением специалистов.

Данный клинико-экспертный пример представляет достаточно типичный, относительно благоприятный вариант развития РС: начало с минимальных клинических проявлений, спонтанный регресс неврологической и иной симптоматики при первом обострении, ремитирующее течение, благоприятные результаты на фоне терапии ГКС, эффективность ПИТРС при приёме по схеме, отсутствие ухудшения по данным клинических и МРТ проявлений на фоне приёма иммуномодулирующего препарата, а также относительно благоприятный социальный статус пациента. Несмотря на инвалидность III группы трудоустроен, трудонаправлен, живёт в семье.

Клинический пример 2.

Больной К., слесарь-сборщик, в возрасте 32 лет почувствовал незначительную слабость в ногах, через 1-1.5 месяца появилась шаткость при ходьбе. В сентябре 2011 года, через 3 месяца после появления первых признаков заболевания, обратился в поликлинику к неврологу в связи со слабостью в ногах, снижением зрения на левый глаз, императивными позывами на мочеиспускание, подавленностью настроения и затруднением в выполнении обычных производственных заданий. Был направлен на стационарное обследование. При поступлении в неврологическом статусе отмечался пирамидно-мозжечковый синдром, нарушение тазовых функций по центральному типу (императивные позывы на мочеиспускание). При оптической когерентной томографии была

выявлена частичная атрофия дисков зрительных нервов. При МРТ головного мозга выявлено наличие демиелинизирующих очагов (не менее 3-х) головного мозга. Установлен диагноз: РС (первая клинически обозначенная атака) с пирамидно-мозжечковым синдромом. На фоне проведенной пульс терапии и симптоматических средств зрительные нарушения и императивные позывы регрессировали, но слабость в ногах и мозжечковые нарушения оставались.

От рекомендованного приёма ПИТРС по схеме отказался. Продолжал работу, наблюдался неврологом поликлиники. Через 7 месяцев проведена повторная МРТ головного мозга - без заметной динамики по сравнению с предыдущими данными.

Повторная госпитализация через год в связи с нарастающим ухудшением зрения на оба глаза, больше слева, снижением мышечной силы в правых конечностях, шаткости походки. При осмотре: снижение зрения в левом глазу до 0,08, горизонтальный нистагм. Сила в правых конечностях снижена до 3-х баллов, спастический гипертонус в ногах. Сухожильные рефлексы с конечностей повышены с 2-х сторон, с расширением рефлексогенных зон и клонусов коленных чашечек. Брюшные рефлексы отсутствуют. Координационные пробы выполняет со значительной интенцией с 2-х сторон. В позе Ромберга выраженная шаткость. Положительные симптомы Бабинского, Чураева, Оппенгейма с 2-х сторон. Походка атактическая. Выявлена гиперестезия правых конечностей, особенно руки. Императивные позывы на мочеиспускание. При осмотре психологом отмечено наличие когнитивных нарушений умеренной степени выраженности при отсутствии критики к своему состоянию. Проведён курс пульс-терапии и плазмафереза с незначительным эффектом. Даны рекомендации по приёму иммуномодуляторов – через 3 месяца заметного эффекта на фоне их приема не отмечено.

Был направлен в бюро МСЭ, где с учётом выраженных нарушений стадо-динамических и вестибулярных функций на фоне отсутствия заметного эффекта от проводимого лечения при наличии ограничений способности к труду, передвижению 2 степени установлена при первичном освидетельствовании П

группа инвалидности с соответствующими рекомендациями в ИПРА. Через год при повторном освидетельствовании в бюро МСЭ состояние без заметной положительной динамики, повторно продлена II группа инвалидности.

Данный клинико-экспертный пример демонстрирует более выраженную и быстро прогрессирующую неврологическую симптоматику при РС у лица молодого возраста с недостаточным эффектом от приёма ПИТРС.

3.2. Клинические данные и состояние жизнедеятельности в группе больных с достоверным рассеянным склерозом, обследованных в стационарных условиях (n=126)

В данную группу вошли 126 пациентов с достоверно подтверждённым РС в трудоспособном возрасте от 20 до 46 лет, среди них преобладали женщины (95 человек-75,4%), что соответствует в целом общепринятым данным. Особенностью являлось то, что больные были в определённом возрастном диапазоне, что соответствовало поставленной цели и задачам исследования.

При установлении диагноза у больных стационарной группы ориентировались на диагностические критерии Макдональда от 2010 года (табл.1, глава 1). Границы шкалы EDSS в этой группе больных были на уровне $3,8 \pm 0,9$.

В данной группе пациентов формы РС распределились соответствующим образом по течению – РТРС- 94 (74,6%), ВПРС – 28 (22,2%) и 4 человека (3,2%) с ППРС..

Длительность РС варьировала от 3 до 19 лет, при этом у 73% она не превышала 10 лет, у остальных составила преимущественно от 11 до 13 лет. Данные показатели необходимо интерпретировать именно с учётом возраста больных РС до 46 лет. Длительность заболевания у больных с ВПРС была дольше, чем у пациентов с РТРС ($P < 0,01$).

Возраст дебюта РС составлял от 17 до 38 лет. Подавляющий процент больных имели типичный возраст начала болезни, что также можно объяснить

существующей выборкой больных. Длительность первой ремиссии РС варьировала от 6 до 35 месяцев. По динамике первой ремиссии пациенты с РРС и ВПРС также значительно не отличались.

Значительного отличия по клиническим проявлениям по сравнению с группой экспертных больных не прослеживалось (Таблица 13).

Таблица 13 – Синдромы, выявленные у 126 больных с РС, обследованных стационарно

Синдромы больных	Количество больных всего 126	% больных с данным синдромом
1	2	3
1. Пирамидный (парезы, спастичность, патологические рефлексy, гиперрефлексия, снижение брюшных рефлексов).	110	87,3
2. Мозжечковый (шаткость, интенция, нистагм, скандированная речь, мышечная гипотония, неустойчивость при пробе Ромберга.	96	76,2
3. Чувствительных нарушений (парестезии, боли, снижение глубокой, в том числе вибрационной чувствительности)	92	73,1
4. Тазовых расстройств (императивные позывы, задержки мочеиспускания и дефекации, импотенция)	74	58,7%

1	2	3
5. Поражения черепных нервов (снижение остроты зрения, скотомы, полная или частичная атрофия височных половин дисков зрительных нервов, снижение контрастной и цветовой чувствительности, вестибулярные и слуховые нарушения, диплопия)	49	38,9
6. Нарушений когнитивной и эмоциональной сферы (эмоциональная лабильность, эйфория, депрессия)	45	35,7

Для решения вопроса, связанного с оценкой жизнедеятельности больных с РС использовали данные расширенной шкалы Рэнкина (глава. 2, табл. 4). Для уточнения состояния активности были использованы ключевые вопросы, а именно:

1. Есть ли у Вас какие-либо остаточные симптомы на фоне активного лечения? В зависимости от ответа балл определялся как 0 или 1.

2. Можете ли Вы выполнять все обычные ранее выполняемые действия на фоне активного лечения? В зависимости от ответа балл определялся как 2 или 3.

3. Зависите ли Вы при лечении от других людей? Балл определялся как 2 или 3.

4. Можете ли Вы передвигаться без посторонней помощи, при необходимости используя приспособления для передвижения? Балл определялся как 3 или 4.

5. Можете ли Вы оставаться один в течение нескольких часов в день или Вам нужен постоянный уход? Балл определялся как 4 или 5.

В результате исследования и использования ключевых вопросов была создана таблица, характеризующая состояние пациента с РС (Таблица 14).

Таблица 14 - Оценка состояния жизнедеятельности пациента с РС с помощью модифицированной шкалы Рэнкина

Состояние пациента с РС на фоне терапии	Модифицированная шкала Рэнкина и баллы					
	0	1	2	3	4	5
Нет симптомов	да	есть	есть	есть	есть	есть
Выполняет повседневную активность	да	да	нет	нет	нет	нет
Независим от посторонней помощи	да	да	да	нет	нет	нет
Может передвигаться без посторонней помощи	да	да	да	да	нет	нет
Может оставаться один дома на 4-6 часов в день	да	да	да	да	да	нет

Данная таблица позволяла достаточно объективно оценивать жизненную активность пациентов с РС, находившихся под наблюдением в стационарных условиях.

Для того, чтобы уменьшить вариабельности оценки, обусловленной личностью исследователя, производящего данную работу, применяли следующие положение, которые сгруппировали в таблице 15.

Таблица 15 – Уменьшение вариабельности оценки по шкале Рэнкина

Если есть сомнения между тем, к какой из двух категорий отнести больного с РС в стационаре, всегда пользуйтесь ключевыми вопросами для проведения различий между двумя категориями.	
1	
Остаточные симптомы	≥ 1 , или 0
Не может выполнять прежнюю работу	≥ 2 , но не 1

1	
При этом зависит от других	≥ 3 , но не 2
Не в состоянии передвигаться без посторонней помощи	≥ 4 , но не 3
Прикован к постели и требуется постоянный уход	5, но не 4
Если остаются сомнения между двумя категориями, выбирается более тяжёлая	

Использование, при необходимости набора цифровых показателей позволяло проводить достаточно быстро необходимое подтверждение фактических данных, полученных при объективном обследовании больных с РС с учётом их деления на отдельные группы. Удобство модифицированной шкалы Рэнкина для оценки имеющихся функциональных нарушений у больных с РС объясняется также достаточно реальным описанием имеющихся нарушений жизненной активности, которые практически всегда укладываются в цифровой показатель без сотых долей.

Обследование больных, находящихся на стационарном лечении проводилось обязательно на этапе его окончания, как правило, при получении положительной реакции на терапию с целью прогнозирования возможной определяемой группой инвалидности в системе МСЭ. Эти сведения для пациентов не сообщали, тем более, что часть из них уже поступала в стационар для лечения и обследования, будучи инвалидами также III или II группы.

3.2.1. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга у больных, обследованных в стационарных условиях

При изучении очагового поражения головного мозга больных с РС, обследованных в стационарных условиях определяли количество T2-гиперинтенсивных и T1-гипоинтенсивных очагов, площадь очагов в T1 и T2 режимах, рассчитывали объём очагового поражения T1 и T2 ВИ, оценивали состояние ликвороносных пространств, при необходимости ширину III и боковых

желудочков. Данные показатели сравнивали между собой при делении больных на группы с учётом состояния жизнедеятельности.

Ниже приводим примеры результатов МРТ головного мозга больных с РТРС, с ВПРС и пациента из ГС.

Больная М., 34 лет. Заболела 4 года назад, появился ретробульбарный неврит слева при длительности первой ремиссии в 14 месяцев. Вне группы инвалидности, работает в офисе, с работой справляется, EDSS - 1,6 балла. Ремиттирующая форма рассеянного склероза (Рисунок 6)

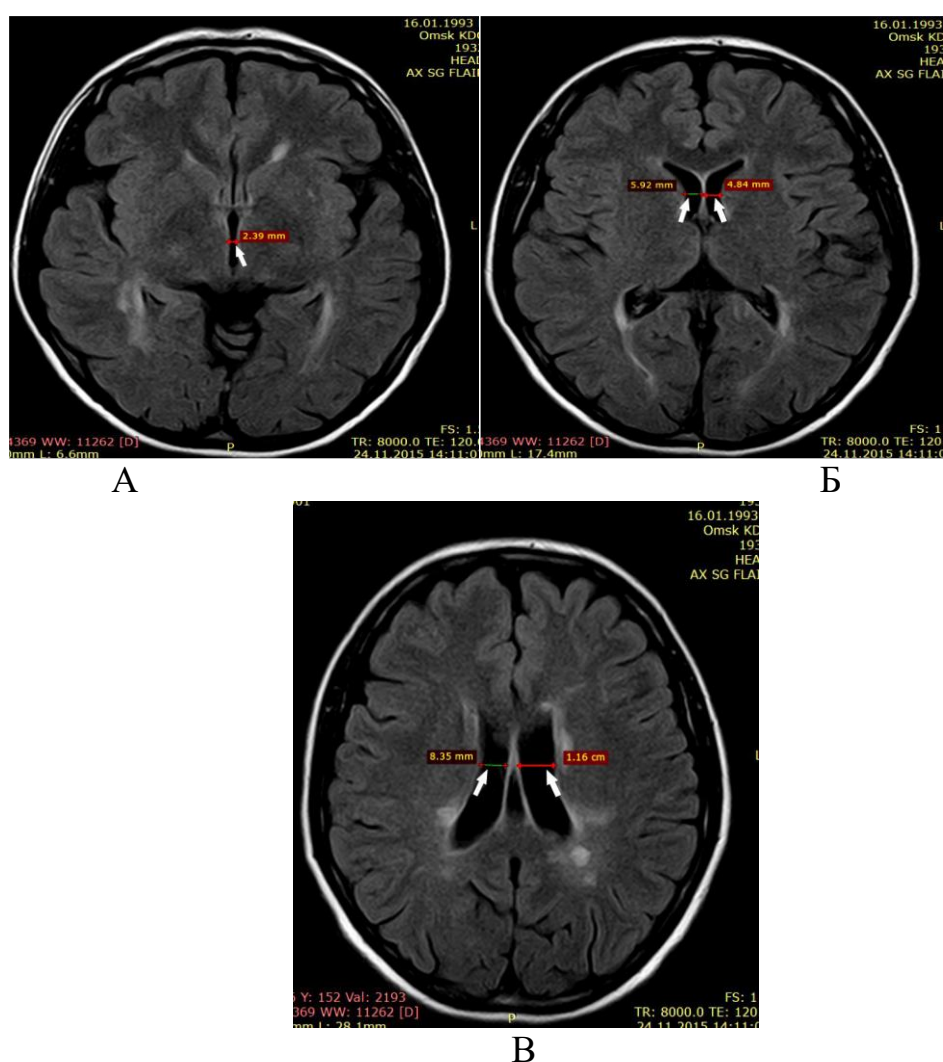


Рисунок 6 – Аксиальные МР- изображения головного мозга больной М. в режиме FLAIR:: А – ширина III желудочка; Б – ширина передних рогов боковых желудочков; В – ширина тел боковых желудочков

Больной Т., мужчина 30 лет. Дебют РС в 19 лет с шаткости при ходьбе, головокружений, слабости в правых конечностях. Длительность первой ремиссии 9 месяцев, длительность заболевания на момент обследования 11 лет. Инвалид II группы бессрочно. Вторично-прогрессирующий РС. Данные по шкале EDSS 5,5 баллов, по шкале Рэнкина – 3 балла (Рисунок 7).

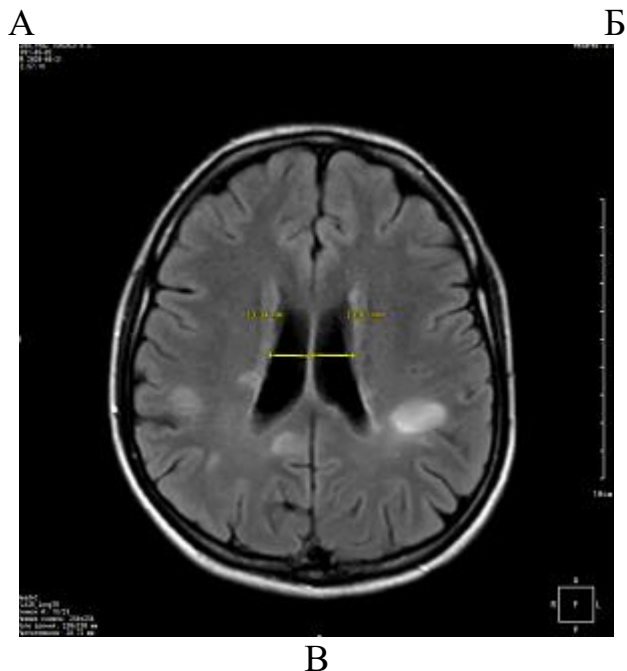
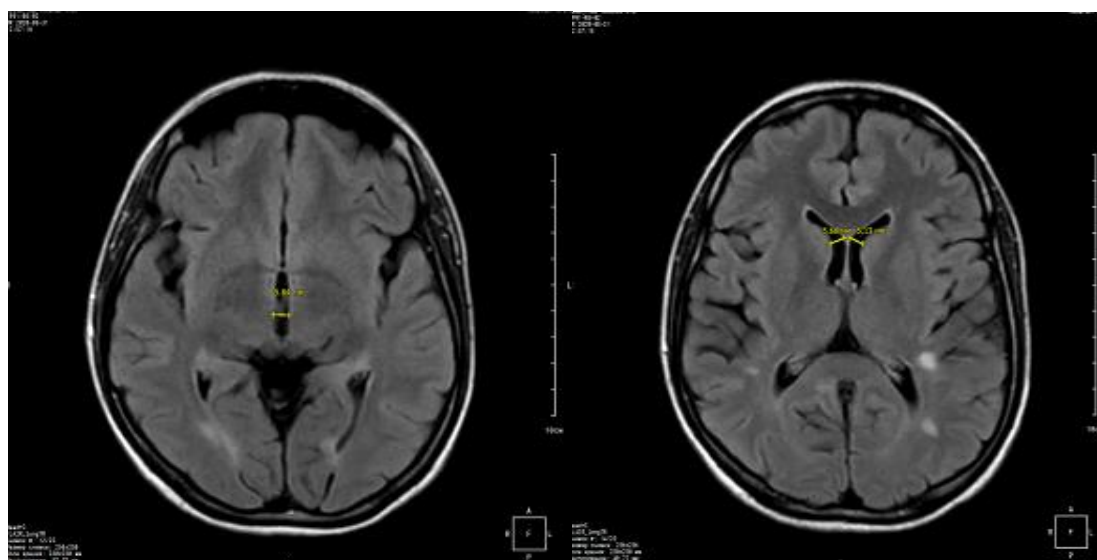


Рисунок 7 – Аксиальные МР-изображения головного мозга больного Т. в режиме FLAIR: А – ширина III желудочка; Б – ширина передних рогов боковых желудочков; В – ширина тел боковых желудочков

Пациент В., мужчина 30 лет из группы сравнения (контрольная). Без очаговой неврологической симптоматики (Рисунок 8).

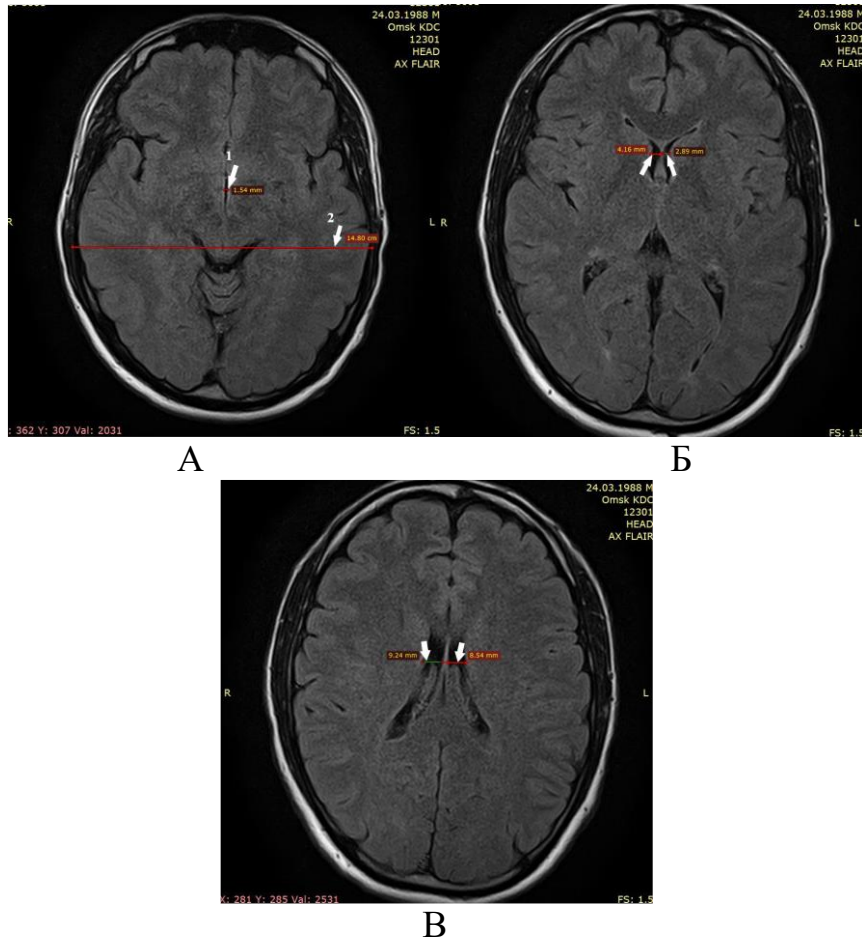


Рисунок 8 – аксиальные МР-изображения головного мозга пациента В. в режиме FLAIR: А – ширина III желудочка; Б- снимок на уровне передних рогов боковых желудочков; В – снимок на уровне тел боковых желудочков

Приведенные данные показывают состояние ликворных пространств у больных с РС и у пациента контрольной группы. Некоторые показатели приведены ниже (Таблица 16).

Таблица 16 – Характеристика очагового поражения головного мозга больных с РС с учётом состояния жизнедеятельности

Показатели очагового поражения головного мозга	Вся группа больных N=126	II группа инвалидности N=15	III группа инвалидности N=59	Вне группы инвалидности N=52	P
Среднее количество T1 очагов	16 (10-23)	21 \pm 2,5	14 \pm 2,3	11 \pm 1,8	<0,05
Среднее количество T2 очагов	25 (17-32)	29 \pm 4,1	23 \pm 3,3	16 \pm 2,2	<0,05
Средний объём T1 в см ³	23 (14-39)	34 \pm 4,9	22 \pm 3,2	15 \pm 2,3	<0,05
Средний объём T2 в см ³	33 (16-54)	49 \pm 4,3	34 \pm 1,2	18 \pm 2,5	<0,05

Примечание: P достоверно при сравнении представленных показателей больных-инвалидов II группы с III и с больными вне группы инвалидности, а также при сравнении среднего объёма T2 между больными-инвалидами III группы по сравнению с больными вне группы инвалидности

С учётом полученных данных можно говорить о том, что используемые показатели при проведении МРТ в определённой мере также объективизируют состояние жизнедеятельности больных с РС. Количество очагов и их объём закономерно увеличиваются при прогрессировании заболевания и достигают статистической значимости, если сравнивать больных с инвалидностью II группы с больными, у которых отсутствуют умеренно выраженные функциональные нарушения (вне группы инвалидности).

Нами было проведено сравнение показателей МРТ головного мозга в группах больных с РС с разными типами течения. С учётом незначительного количества больных с ВПРС (8 человек) понятно, что говорить о получении статистически значимых показателей в этом случае можно в определённой мере только условно (Таблица 17).

Таблица 17 - Характеристика очагового поражения головного мозга больных с РС с учётом типа течения заболевания

Показатели очагового поражения головного мозга	Вся группа больных 126	РРС 118 больных	ВПРС 8 больных	Р
Среднее количество Т1 очагов	16 (10-23)	13 (10-17)	19 (16-23)	
Среднее количество Т2 очагов	25 (17-32)	21 (17-25)	30 (26-32)	<0,01
Средний объём Т1 в см ³	23 (14-39)	21 (14-29)	25 (20-39)	
Средний объём Т2 в см ³	33 (16-54)	29 (16-39)	40 (21-54)	

Тем не менее, с учётом результатов, нами получен статистически значимый показатель по среднему количеству Т2 очагов в группе больных с ВПРС по сравнению с РРС. По остальным изученным показателям достоверной разницы не получено.

Также проведено сравнение некоторых показателей, характеризующих социальный статус стационарных больных с РС с количеством выявленных очагов при МРТ головного мозга в Т2 режиме (Таблица 18).

Таблица 18 – Сопоставление клинических проявлений у стационарных больных с РС с результатами анализа МРТ

Всего больных 126	Социальный статус	Показатели шкалы EDSS	Показатели шкалы Рэнкина	Среднее количество очагов выявленных при Т2 режиме
15	инвалид II группы	4,7±0,2	3±0,2	29
59	инвалид III группы	2,8±0,3	2,2±0,3	23
52	вне группы	2,6±0,2	1,6±0,3	16

Полученные результаты свидетельствуют о том, что имеющиеся социальные показатели у больных четко коррелируют с показателями шкалы Рэнкина и количеством выявленных очагов Т2 ВИ МРТ головного мозга. В меньшей мере эта взаимосвязь прослеживается с показателями шкалы EDSS. Ни в коей мере не снижая достоинств этой важной шкалы в научных целях, мы лишь хотим обратить внимание, что частое использование в её названии, как шкалы инвалидизации больных с РС не всегда соответствуют истинному социальному статусу наших пациентов. В Российской Федерации устанавливается группа инвалидности больным и инвалидам (в том числе и с РС) с учётом классификаций и критериев, принятым с января 2020 года (Приказ Минтруда России № 585н от 28 августа 2019 года).

По нашим данным степень инвалидизации по шкале EDSS не отражает некоторые особенности заболевания, включая тип течения и скорость прогрессирования инвалидизации. На это же указывает и Л.Н. Прахова и соавт. (2014).

В таблице 19 отражены некоторые данные по 2-м группам больных (клинико-экспертных и клинических). Данное деление в определённой мере часто является достаточно условным, так как в значительном проценте случаев при прогрессирующих заболеваниях большая часть больных освидетельствуется в бюро МСЭ с установлением той или иной группы инвалидности, что приводит к потерям в экономике для любой цивилизованной страны. Условно мы сравнивали клиническую группу больных, но в ней также более половины (74 человека) были ранее освидетельствованы в бюро МСЭ и им установлена группа инвалидности (преимущественно III – 59 человек).

Таблица 19 – Сравнительные показатели среди 2-х основных групп исследования

Группа больных	Годы обследования	Время в месяцах от первых симптомов до впервые проведенной МРТ	Применение в лечении ПИТРС	Время в месяцах ВПИ после первых симптомов
1. 150 экспертных	2010-2015	24 \pm 11	62	26 \pm 4
2. 126 клинических (74 из них инвалиды)	2016-2019	15 \pm 6	118	37 \pm 6
Р 1-2		<0,01	<0,01	<0,01

С учётом полученных данных отмечаем, что в группе больных с РС, обследованных в стационарных условиях в 2016-2019 годах значительно раньше была проведена МРТ с установлением достоверного РС и назначения у значительно большего количества больных соответствующих ПИТРС. На этом фоне отмечается статистически достоверное более позднее наступление установленной впервые группы инвалидности. Отметим, что представленные больные проживали преимущественно в г. Санкт-Петербурге или Ленинградской области, то есть доступ к МРТ практически не зависел от территориальной принадлежности. Хотя проведение МРТ в динамике, а также лечение препаратами группы ПИТРС стоят значительных денег, но удлинение сроков первого обращения в бюро МСЭ для установления инвалидности значительно нивелирует некоторые кажущиеся материальные потери.

Клинический пример 3. Пациентка С., 42 года (библиотекарь) больна с начала марта 2015 года, когда без предвестников появилось онемение в левой половине тела, онемение в правой руке, слабость в левой руке, нарушение координации движений, скованность в мышцах левой кисти, затруднение письма.

Амбулаторное лечение в течение месяца с приёмом метаболической терапии, симптоматических средств – без эффекта.

В апреле 2015 года стационарное обследование и лечение. В неврологическом статусе отмечались снижение глубокой чувствительности в левой кисти, центральный легкий верхний (преимущественно дистальный) монопарез слева, шаткость в позе Ромберга. При МРТ головного мозга выявлены признаки глиоза правой лобной доли (одиночный очаг) резидуального генеза, незначительной кортикальной атрофии. Пациентке был установлен диагноз: РС с пирамидно-мозжечковым синдромом, дебют. Выполнено исследование ЗВП – выявлено, что скорость проведения зрительной афферентации в кору головного мозга умеренно замедлена слева по демиелинизирующему типу.

На фоне проводимой пульс-терапии ГКС (суммарная доза 4,5 г) отмечено уменьшение выраженности неврологической симптоматики, но без полного регресса. Был назначен бета-1-b п/к через день. Побочных эффектов не отмечала, переносит удовлетворительно лечение, но неврологическая симптоматика в течение более 6 месяцев сохранялась. Была произведена при динамическом наблюдении в клинике замена бета-интерферона на глатирамера ацетат. На фоне проводимой терапии через 2 месяца улучшение общего состояния, регресс неврологической симптоматики. Больная продолжает работать (при обследовании и лечении использует временную нетрудоспособность, с работой справляется, вне группы инвалидности на период 2018 года).

На данном клиническом примере мы показываем ремиссию РС на фоне подобранной терапии с заменой одного из препаратов из группы ПИТРС на другой у женщины трудоспособного возраста, трудонаправленной, которая продолжает успешно работать.

Клинический пример 4. Женщина М., 34 лет (педагог) на фоне хорошего самочувствия стала отмечать снижение зрения, двоение в глазах, онемение в левых конечностях. После кратковременного амбулаторного лечения госпитализирована в стационар по месту жительства. Была проведена МРТ головного мозга, при которой не выявлено патологических изменений. Был установлен диагноз: рассеянный энцефаломиелит. На фоне проведенной базисной терапии отмечен полный регресс симптоматики. В течение следующего года на фоне

переутомлений отмечала эпизоды кратковременного онемения в левых конечностях, которые в течение 5-6 дней регрессировали. Через 1.5 года на фоне переутомления возникла общая слабость с легким снижением силы в правой руке, лечилась амбулаторно с диагнозом синдром вегетативной дисфункции с сосудистыми проявлениями. По результатам ЗВП обнаружено умеренно выраженное нарушение функции проводимости зрительных путей.

Через 2 года, после перенапряжения (выпускной класс и экзамены) и перенесенной острой респираторной инфекции вновь отметила выраженную общую слабость, нарушения поверхностной чувствительность и снижение мышечной силы в ногах. Больная госпитализирована в клинику Федерального медицинского учреждения, где при проведении МРТ головного мозга выявлены признаки единичных (3) очагов демиелинизации. Установлен диагноз РС. На фоне проведенной пульс-терапии отмечен полный регресс симптоматики с хорошим общим самочувствием. Через 1,5 года отмечено повторное обострение РС, проявляющееся ранее выявленной симптоматикой. При МРТ головного мозга выявлены признаки активного демиелинизирующего процесса с отрицательной динамикой, обусловленной «новыми» очагами демиелинизации и зон корковой атрофии. На фоне проведенной пульс-терапии наблюдался регресс неврологической симптоматики. Через год наблюдалось повторное обострение РС с неврологической симптоматикой в виде слабости в левых конечностях, шаткости походки. При очередной МРТ выявлено наличие смешанной динамики, обусловленной появлением единичных «новых» и регрессом отдельных ранее выявленных очагов. Через 3 месяца больная начала принимать авонекс по стандартной схеме. В течение последующих 2-лет наблюдались обострения кратковременного характера с недлительным амбулаторным лечением. Продолжает свою работу в течение многих лет без ограничений, хотя врачебная комиссия медицинского учреждения предлагала ей при необходимости несколько облегчить её работу. С работой справляется.

В данном случае у пациентки наблюдаются относительно благоприятные признаки РС при дебюте со зрительных нарушений, длительность первой

ремиссии в течение года, затем частые обострения, но купирующиеся на фоне пульс и симптоматической терапии, с последующей длительной относительной стабилизацией на фоне приёма ПИТРС. Пациентка с высоким интеллектом, трудонаправлена, длительное время сохраняет свою трудоспособность практически без ограничений.

3.3. Качество жизни инвалидов III группы в трудоспособном возрасте с рассеянным склерозом

Параметры жизнедеятельности являются важными критериями эффективности реабилитации больных с РС, а их улучшение – основной целью. С этой точки зрения, расширение информации о критериях оценки жизнедеятельности представляется очень важным для клиницистов и врачей системы МСЭ (Пономаренко Г.Н., 2018; Помников В.Г. и соавт., 2021).

В соответствии с целью и задачами исследования нами была предпринята попытка изучения качества жизни у инвалидов III группы с РС в трудоспособном возрасте с применением опросника SF-36 Health Status Survey. Для исследования были выделены 2 группы, каждая из 20 человек (средний возраст 39 лет). Первая группа состояла из больных с РС, находившихся на стационарном лечении у которых при обследовании с учётом показателей шкалы EDSS и Рэнкина условно можно было предполагать установление III группы инвалидности в случае их обращения в бюро МСЭ; вторая – из пациентов аналогичного возраста и гендерного состава, но получавших стационарное лечение по поводу межпозвонкового остеохондроза на шейном и пояснично-крестцовом уровне в виде цервикобрахиалгии и радикулопатии с прогностически благоприятным течением.

20 молодых больных с РС (8 мужчин и 12 женщин) были жителями Санкт-Петербурга, достоверный диагноз заболевания был у них установлен 3-4 года назад, они регулярно получали лечение с применением ПИТРС. В клинической

картине у всех присутствовали органические симптомы, характерные для РС в стадии обострения, но выраженность их была легкой или умеренной степени. С учётом показателя по модифицированной шкале Рэнкина они соответствовали 2 степени нарушений на фоне проводимой терапии с тенденцией к улучшению.

Вторая группа пациентов (сравнения) с межпозвоночным остеохондрозом при обследовании с помощью модифицированной шкалы Рэнкина соответствовала 1 степени нарушений на фоне лечения также с тенденцией к улучшению. Ни в первой, ни во второй группе никто из пациентов в момент обследования не претендовал на установление группы инвалидности в системе МСЭ. Отметим, что давность неврологических осложнений в группе сравнения колебалась от 5 лет (4 случая) до 4-3 лет (9 случаев) и 1-2 лет (7 случаев). Профессию и специальность с нервно-психическим напряжением в 2-х группах имели 19 больных и с умеренным или легким физическим напряжением – 21.

У всех пациентов в представленных группах исследованные показатели качества жизни были ниже возможных максимальных показателей, а также по сравнению со стандартизированными показателями, полученными в популяционных исследованиях. Данное исследование проводилось незадолго до выписки пациентов из обеих групп практически после окончания курса лечения в стационаре перед выпиской из отделения.

Полученные результаты представлены в таблице 20.

Таблица – 20 Оценка качества жизни у больных с рассеянным склерозом и межпозвоночным остеохондрозом по отдельным показателям опросника

Показатель	Больные с РС N= 20 M ±m	Контрольная группа N= 20 M±m	P
1	2	3	4
PF	62±1,6	89±1,2	<0,001

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4
RP	65 \pm 1,8	86 \pm 1,4	<0,001
BP	91 \pm 1,4	82 \pm 1,3	>0,05
GH	72 \pm 1,8	88 \pm 1,2	<0,05
VT	90 \pm 1,7	96 \pm 1,1	>0,05
SF	46 \pm 1,2	95 \pm 0,9	<0,001
RE	62 \pm 1,4	85 \pm 1,3	<0,001
MH	69 \pm 1,1	92 \pm 1,2	<0,001

Примечание: PF – физическое функционирование (самообслуживание, ходьба, подъём по лестнице, переноска тяжестей), RP – ролевое функционирование (влияние физического состояния на работу, выполнение будничной деятельности), BP – интенсивность боли и её влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, GH – общее состояние здоровья, VT – жизнеспособность, SF – социальное функционирование, RE – влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, MH – самооценка психического здоровья, характеризует настроение (психический компонент здоровья), M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего

С учётом результатов исследования отмечаем, что в группе больных с РС и межпозвонковым остеохондрозом с неврологическими проявлениями в стадии выздоровления (перед выпиской из стационара со значительным улучшением состояния) в разных соотношениях с высокой достоверностью находятся такие показатели, как физическое функционирование, ролевое функционирование (влияние физического состояния на работу, выполнение будничной деятельности), общее состояние здоровья, социальное функционирование, влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование и самооценка психического здоровья, состоящая из ряда названных показателей, которая характеризует настроение или психический компонент здоровья.

По таким показателям как интенсивность боли и её влияние на способность заниматься повседневной деятельностью и жизнеспособность больного не получено статистической достоверности у данных групп. Это понятно, так как интенсивность болевого синдрома у больных с РС обычно не представлена значительно, а при межпозвонковом остеохондрозе с неврологическими проявлениями исследование проводилось фактически после курса лечения с улучшением

общего состояния и уменьшением выраженности болевого синдрома.

Было выявлено также, что преморбидный круг интересов больных с РС не претерпел изменений у 12 и у всех 20 из группы сравнения, незначительно уменьшился у 8 больных с РС. 5 больных с РС отмечали, что у них наблюдалось значительное сужение круга интересов на фоне отсутствия рекомендованных препаратов из группы ПИТРС, но после проведенного очередного курса терапии и получения необходимых препаратов состояние (в том числе и психологическое) заметно улучшалось. Важно отметить, что 6 человек из группы больных с РС отмечали самостоятельно, что пока их регулярно снабжают рекомендованными препаратами через городскую систему здравоохранения, то у них нет особого желания обращаться в бюро МСЭ. После обострения РС и проведения курса лечения 14 больных отмечали возможность удовлетворения своих интересов, которые восстанавливались на до болезненный уровень, незначительно снижался этот показатель у 6 больных. Соответственно этот показатель в группе сравнения не страдал после курса лечения. Негативное влияние РС на возможности больных для удовлетворения своих интересов в целом, снижающих качество их жизни, отмечали все-таки в той или иной мере отмечали больные с РС, причем наибольшую роль в этом они отводили наличию лекарственных показанных средств и отношению некоторых из окружающих людей к их заболеванию. И хотя Ворлоу и соавт. (1998) относят своё высказывание к больным после церебральных инсультов «уменьшение активности на досуге усиливает социальную изоляцию, ухудшает настроение и отрицательно отражается на взаимоотношениях с окружающими», данный тезис подтверждает универсальность оценки качества жизни при многих болезнях и состояниях.

Проведенные исследования позволяют высказать ряд предположений. Выявлено, что из 20 больных трудоспособного возраста с легким течением РС, получающих стационарное лечение в Санкт-Петербурге 14 оценивают свое качество жизни по большинству из параметров как удовлетворительное, а 6 как среднее. Между подгруппами больных с РС с высшим и средним образованием (13 и 7 человек соответственно) обнаружены четкие различия по 3 параметрам

качества жизни, причем по каждому из них оценки ниже у пациентов со средним образованием. Выявлена положительная динамика основных показателей качества жизни в процессе восстановительной терапии на этапе специализированного стационарного лечения больных с РС.

Таким образом, изучение качества жизни у больных трудоспособного возраста с РС, получающих специализированное стационарное лечение, позволяет говорить о важности представленного раздела исследований. Данные о качестве жизни даже в небольшой группе обследованных помогают получить информацию о клиническом, психологическом и социальном статусе больных молодого возраста с РС, которая может быть использована для выбора и сравнения результатов индивидуальной лечебной тактики, разработки реабилитационных программ и оптимизации прогноза заболевания.

Полученные результаты исследования 2-х групп больных с достоверно установленным диагнозом РС, одна из которых в количестве 150 человек проходила освидетельствование в бюро МСЭ Санкт-Петербурга и Ленинградской области в 2011-2015 годах, а другая из 126 человек получала стационарное обследование и лечение в 2016-2019 годах, позволяет сделать определённое заключение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассеянный склероз представляет собой хроническое заболевание ЦНС, характеризующееся воспалительной демиелинизацией с гибелью аксонов и последующим нарушением функций. Начало заболевания зачастую приходится на молодой возраст, ему более подвержены женщины (Гусев Е.И. соавт., 2019; Boesen M.S. et al., 2019). По имеющимся литературным данным, тяжесть РС лишь умеренно коррелирует с данными МРТ. При этом на T2 ВИ в белом веществе обнаруживаются выраженные патологические очаги (Goodin D., 2006; Jacobsen C. et al., 2014). В последние годы стало очевидно, что за стойким нарушением функций нервной системы стоит гибель нейронов, а также атрофия головного и спинного мозга. В ходе многолетних клинических и лабораторных исследований до настоящего времени не удалось обнаружить клинически значимых прогностических маркеров течения заболевания у каждого конкретного больного, однако была установлена зависимость клинических параметров на групповом уровне (Tyintore M. et al., 2015; Bhan A. et al., 2019). Вот почему целесообразны исследования на разных группах больных, обследованных в различные временные промежутки.

С учётом поставленной цели и задач диссертационной работы обследованы две группы больных с достоверным РС в подавляющем большинстве случаев с РТРС. В первую группу вошли 126 больных, обследованных и пролеченных в условиях стационаров в 2016-2019 годах. Во вторую группу были включены 150 человек с РС, проходивших освидетельствование в бюро МСЭ в 2011-2015 годах и признанных инвалидами II и III группы. В группу сравнения включены 30 больных с межпозвоночным остеохондрозом и неврологическими проявлениями периферической нервной системы.

Исходили из того, что одной из глобальных задач медицинской науки и здравоохранения в Российской Федерации является создание таких условий для любого больного человека, чтобы после острого периода заболевания и активных

методов лечения, он смог вернуться к трудовой деятельности или, по крайней мере, сохранить свою определённую независимость от окружающих.

В соответствии с расширенной шкалой инвалидизации при РС (EDSS) пациенты из экспертной группы (150 человек) были разделены на легкой ($2,7 \pm 0,2$ балла) и умеренной ($4,4 \pm 0,7$ балла) тяжести подгруппы.

Степень выраженности неврологических нарушений в данной группе оценивали по функциональной шкале (FS), а также модифицированной шкале Рэнкина. С учётом результатов в данной группе время от начала заболевания до впервые проведенной МРТ головного мозга составило 30 ± 15 месяцев, а время от достоверно установленного диагноза РС до впервые установленной инвалидности III или II группы - 33 ± 16 месяцев. Проведение первого МРТ исследования, в большинстве случаев у лиц молодого возраста фактически совпадало с направлением после получения её результатов в службу МСЭ для освидетельствования и признания молодого человека инвалидом. В определённой мере это свидетельствовало о проблемах раннего назначения МРТ в системе здравоохранения в период 2010-2011 годов.

В указанной группе 150 больных с РС выявлена четкая коррелятивная связь между тяжестью впервые установленной группы инвалидности показателями шкалы Рэнкина и наличием множественных (более 5) или одиночных очагов МРТ. Показатели шкалы EDSS в меньшей мере коррелировали с тяжестью инвалидности, установленной в бюро МСЭ.

Количество очагов (на период обследования только по данным описания в форме 088У), выявленные с помощью МРТ, коррелировало с установленной тяжестью инвалидности лиц трудоспособного возраста. На тот период времени с учётом представленных данных в форме 088У направления в бюро МСЭ из медицинского учреждения нам не удалось выявить возможность наличия атрофии головного мозга по данным МРТ или же более точно выделить количество выявляемых очагов.

В группе у всех больных диагноз РС был установлен на основании признаков многоочагового поражения ЦНС, преимущественно белого вещества

головного (у 26 пациентов и спинного) мозга, ремитирующего (не менее 2 обострений заболевания) или прогрессирующего характера (не менее 1 года) заболевания и данных дополнительных методов исследования.

Обязательно включали критерии диссеминации в пространстве и времени, то есть учитывали наличие не менее 2 очагов (по данным клинического развития или МРТ мозга), появление которых разделено во времени интервалом не менее чем в 1 месяц для диагностики РС. При изучении данной группы нами использованы критерии Макдональда в редакции 2005 года.

Данные исследования ликвора были представлены в большинстве случаев, но развернутые анализы имелись, как правило, у больных с РС, обследованные в ведущих региональных или федеральных неврологических клиниках.

Клиническая картина РС в данной группе отличалась выраженным разнообразием. В развернутой стадии заболевания неврологическое обследование при освидетельствовании больных в бюро МСЭ выявляло симптоматику, соответствующую классическим представлениям о течении РС.

Лечение больных из этой группы проводилось с учётом существовавших рекомендаций на тот период времени. Важно отметить, что после того, как некоторые территории Российской Федерации, стали снабжать пациентов с достоверно установленным РС препаратами ПИТРС из территориальных бюджетов, количество необоснованных направлений на МСЭ таких больных значительно уменьшилось.

Нами проведен анализ характеристик времени, когда данные больные с достоверным РС были впервые признаны инвалидами, а также утяжеления их состояния жизнедеятельности (впервые установление после III группы инвалидности II). В целом из 150 пациентов-инвалидов экспертной группы в среднем все они через 3,5 года при направлении в бюро МСЭ из медицинских учреждений были освидетельствованы и 102 из них были ВПИ III, а 48 – II группы. Относительно незначительный процент впервые признанных инвалидами II группы связан с выборкой больных для исследования. Из группы больных впервые признанных инвалидами III группы 42 человека в сроки 24 ± 11 месяцев

при очередном освидетельствовании были признаны инвалидами II группы, то есть состояние их жизнедеятельности значительно ухудшилось.

В группу больных, обследованных в условиях стационара в 2016-2019 годах, с учётом включения/выключения вошли 126 пациентов с достоверно подтверждённым РС в трудоспособном возрасте от 20 до 46 лет, среди них преобладали женщины (95 человек-75,4%). Особенностью являлось то, что больные были в определённом возрастном диапазоне, что это соответствовало поставленной цели и задачам исследования.

Границы шкалы EDDS в стационарной группе больных были на уровне $3,8 \pm 0,9$. В данной группе пациентов формы РС распределились соответствующим образом по течению – РТРС- 94 (74,6%), и ВПРС – 288 (22,2%) и ППРС – 4 человека (3,2%). Длительность РС варьировала от 3 до 19 лет, при этом у 73% она не превышала 10 лет, у остальных составила преимущественно от 11 до 13 лет. Данные показатели необходимо интерпретировать именно с учётом возраста больных РС до 46 лет. Длительность заболевания у больных с ВПРС была дольше, чем у пациентов с РТРС ($P < 0,01$).

Возраст дебюта РС был от 17 до 38 лет. Подавляющий процент больных имели типичный возраст начала болезни, что также частично можно объяснить существующей выборкой больных.

Длительность первой ремиссии РС варьировала от 6 до 35 месяцев. По динамике первой ремиссии пациенты с РТРС и ВПРС также значительно не отличались.

Клиническая симптоматика при РС полиморфна, очень трудно найти 2-х больных с РС с одинаковой симптоматикой. Принципиальных отличий по симптоматике в группах стационарных и клиничко-экспертных больных нами не выявлено.

Использование, при необходимости набора цифровых показателей позволяло проводить достаточно быстро необходимое подтверждение фактических данных, полученных при объективном обследовании больных с РС с учётом их деления на отдельные группы. Удобство модифицированной шкалы

Рэнкина для оценки имеющихся функциональных нарушений у больных с РС объясняется также достаточно реальным описанием имеющихся нарушений жизненной активности, которые практически всегда укладываются в цифровой показатель без сотых частей.

При изучении очагового поражения головного мозга больных с РС, обследованных в стационарных условиях были определены количество T2-гиперинтенсивных и T1-гипоинтенсивных очагов, площадь очагов в T1 и T2 режимах, рассчитывался объём очагового поражения в T1 и T2 режимах, оценивали состояние ликвороносных пространств, при необходимости ширину III и боковых желудочков. Данные показатели сравнивались между собой при делении больных на группы.

С учётом полученных результатов в группе стационарных больных 2016-2019 годов можно говорить о том, что используемые показатели при проведении МРТ в определённой мере также объективизируют состояние жизнедеятельности больных с РС. Количество очагов и их объём закономерно увеличиваются по мере прогрессирования заболевания и достигают статистической значимости, если сравнивать больных с инвалидностью II группы с больными, у которых нет умеренно выраженных функциональных нарушений (вне группы инвалидности).

Были также сравнены показатели МРТ головного мозга в группах больных с РС с разными типами течения. С учётом незначительного количества больных с ВПРС понятно, что говорить о получении статистически значимых показателей в этом случае можно только условно.

Тем не менее, с учётом результатов, нами получен статистически значимый показатель по среднему количеству очагов, выявляемых на T2 ВИ в группе больных с ВПРС по сравнению с РТРС. По остальным изученным показателям достоверной разницы не получено.

В группе больных с РС, обследованных в стационарных условиях в 2016-2019 годах значительно раньше было проведено МРТ исследование с установлением достоверного РС и назначения у большего количества больных соответствующих ПИТРС. На этом фоне отмечается статистически достоверное

более позднее наступление установленной впервые группы инвалидности. Хотя использование МРТ исследования в динамике, а также лечение препаратами группы ПИТРС стоят значительных денег, но удлинение сроков первого обращения в бюро МСЭ для установления инвалидности значительно нивелирует некоторые кажущиеся материальные потери.

Следовательно, в настоящее время, по сравнению с 2010-2015 годами больным трудоспособного возраста с РС значительно раньше проводится первая МРТ (15 и 24 месяца соответственно), значительно чаще в лечении используются ПИТРС и это приводит к более позднему установлению (в случае необходимости) группы инвалидности (37 и 26 месяцев соответственно). Это свидетельствует о важной роли применения новых технологий и перспективных методов лечения для улучшения состояния жизнедеятельности больных трудоспособного возраста с РС и улучшения экономической составляющей в целом не только для больного, но и общества.

Параметры жизнедеятельности являются важными критериями эффективности реабилитации больных с РС, а их улучшение – основной целью. С этой точки зрения, расширение информации о критериях оценки жизнедеятельности представляется очень важным для клиницистов и врачей системы МСЭ (Пасов В.В., 2001; Помников В.Г., Коробов М.В., 2017; Помников В.Г. и соавт., 2021).

Под жизнедеятельностью понимают способность осуществлять обычную для человека деятельность. Ограничение этой способности создает барьеры в среде обитания больного, препятствует его доступу в различные инфраструктуры общества и ухудшает качество жизни, т. е. приводит к последствиям на социальном уровне. Социальная недостаточность, вытекающая из нарушения функции и ограничения жизнедеятельности, подразумевает неспособность больного человека выполнять обычную для него роль в повседневной жизни. Она оценивается по обстоятельствам, которые ставят больного в невыгодное положение по сравнению со здоровыми людьми. Измерителями социальной недостаточности являются так называемые критерии выживаемости, разработанные экспертами ВОЗ: ориентация в окружающей среде, физическая

независимость, мобильность, общение (социальная интеграция), занятия и экономическая независимость. Несоответствие любому из этих критериев вызывает социальную зависимость. Но ограничения жизнедеятельности нельзя рассматривать как однородный социологический феномен. Большинство ее критериев проявляется на бытовом уровне и отражает социально-бытовую активность. Следует отметить, что данные тезисы получили своё дальнейшее расширение и использование в Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, принципы которой предлагается использовать ВОЗ, в том числе и при изучении широко круга социальных заболеваний (МКФ, 2003).

В соответствии с целью и задачами исследования нами изучено состояние жизнедеятельности, а также качество жизни у инвалидов III группы с РС в трудоспособном возрасте с применением опросника EuroQol (EQ-5D). Важно, что 14 человек из 20 отметили, что на фоне очередного обострения РС и проведения соответствующего курса лечения с применением ПИТРС появилась возможность удовлетворения своих интересов, которые восстанавливались на до болезненный уровень, незначительно снижался этот показатель у 6 больных.

Негативное влияние РС на возможности больных для удовлетворения своих интересов в целом, снижающих качество их жизни, отмечали в той или иной мере больные с РС, причем наибольшую роль в этом они отводили наличию лекарственных показанных средств и отношению некоторых из окружающих людей к их заболеванию.

Выявлено, что преморбидный круг интересов больных с РС не претерпел изменений у 12 и у всех 20 из группы сравнения, незначительно уменьшился у 8 больных с РС. Пять больных с РС отмечали, что у них наблюдалось значительное сужение круга интересов на фоне отсутствия рекомендованных препаратов из группы ПИТРС, но после проведенного очередного курса терапии и получения необходимых препаратов состояние (в том числе и психологическое) заметно улучшалось.

Проведенные исследования позволяют высказать ряд предположений.

Выявлено, что из 20 больных трудоспособного возраста с РС вне группы инвалидности, получающих стационарное лечение в г. Санкт-Петербурге 14 оценивают свое качество жизни по большинству из параметров как удовлетворительное, а 6 как среднее. Между подгруппами больных с РС с высшим и средним образованием (13 и 7 человек соответственно) обнаружены четкие различия по 3 параметрам качества жизни, причем по каждому из них оценки ниже у пациентов со средним образованием. Выявлена положительная динамика основных показателей качества жизни в процессе восстановительной терапии на этапе специализированного стационарного лечения больных с РС.

Полученные результаты показали, что изучение качества жизни у больных трудоспособного возраста с РС, получающих специализированное стационарное лечение, позволяет высказать предположение о важности данного раздела исследований. Качество жизни (в совокупности с другими показателями) помогают получить информацию о клиническом, психологическом и социальном статусе больных молодого возраста с РС.

Мы считаем, что выполнение алгоритма, в частности для медико-социальной помощи больным с РС будет полезен для практического применения. Данный алгоритм разрабатывался в работах А.Ю. Макарова и соавт. (2012), мы внесли некоторые изменения с учётом появившихся новых возможностей диагностики, лечения, реабилитации.

Предложенный нами и основанный на результатах работы алгоритм этапов медицинской и социальной помощи больным РС поможет комплексному, скоординированному подходу к ее организации, осуществляемой учреждениями здравоохранения и медико-социальной экспертизы.

С учётом значительного прогресса в изучении РС, достигнутого в нашей стране в последние годы (Гусев И.И. и соавт., 2019; Столяров И.Д., 2019) , несмотря на тяжесть данного заболевания в настоящее время возможна полная реабилитация инвалидов III группы в трудоспособном возрасте, что позволит значительно улучшить состояние их жизнедеятельности.

Проведенное нами сравнительное исследование 2-х групп больных с достоверно установленным диагнозом РС, одна из которых в количестве 150 человек проходила освидетельствование в бюро МСЭ Санкт-Петербурга и Ленинградской области в 2010-2015 годах, а другая из 126 получала стационарное лечение и обследование в 2016-2019 годах, позволяет сделать определённые выводы.

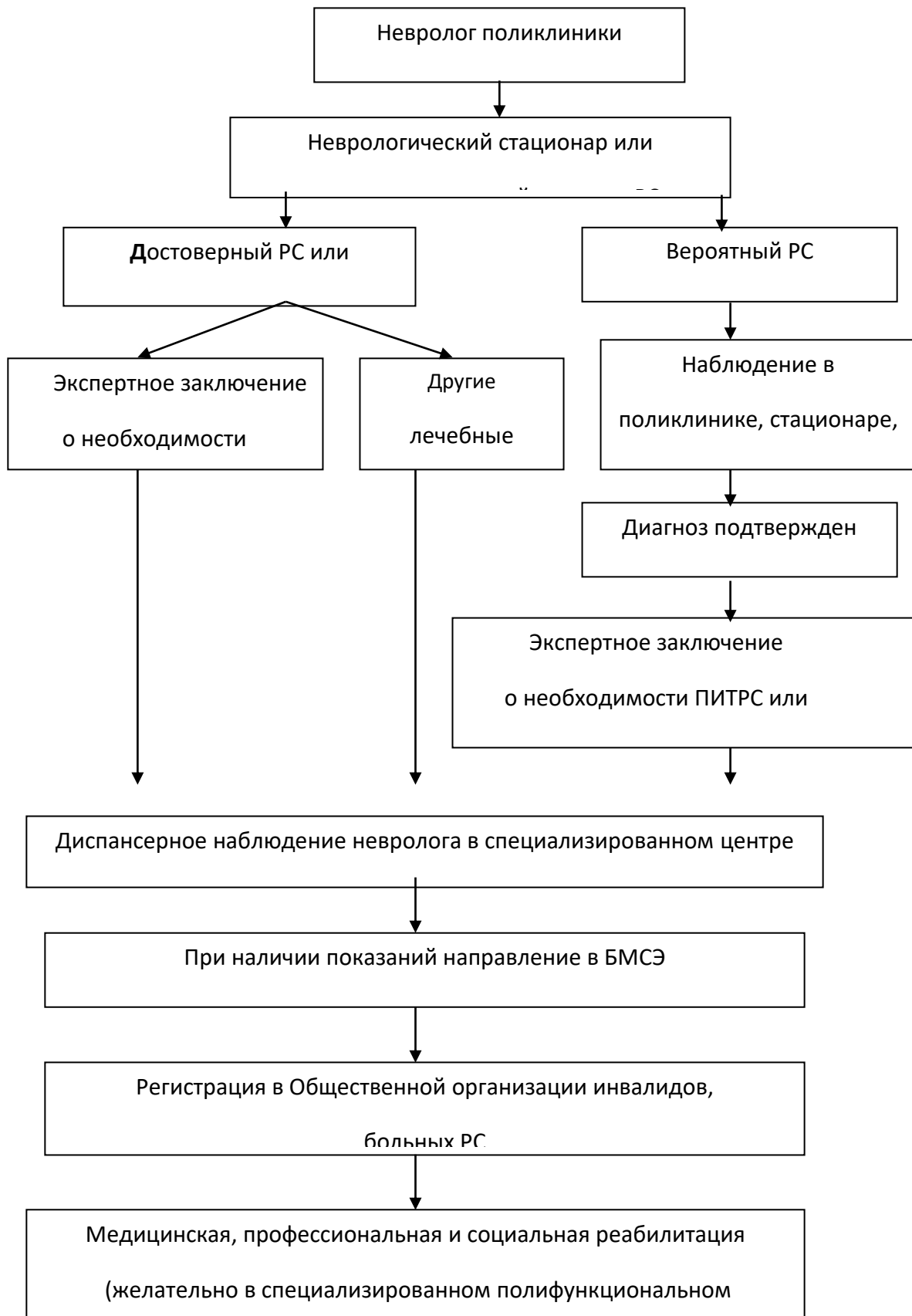


Рисунок 9 – Алгоритм медико-социальной помощи больным РС

ВЫВОДЫ

1. Клинико-функциональные проявления рассеянного склероза на группах больных аналогичного возраста и течения, обследованные в периоды 2010-2015 и 2016-2019 годов, значительно не отличались по клиническим показателям.

2. Состояние жизнедеятельности больных трудоспособного возраста, обследованных в 2016-2019 годах, отличалось по ряду параметров с высокой достоверностью полученных результатов (времени назначения магнитно-резонансного обследования головного мозга, назначению показанных ПИТРС, признанию впервые их инвалидами при $P < 0,01$), приведших к улучшению по сравнению с аналогичной группой больных, обследованных в 2010-2015 годах.

3. Раннее применение магнитно-резонансной томографии головного мозга и назначение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, благоприятным образом влияет на состояние трудоспособности, качество жизни и отдалает время первого освидетельствования в бюро медико-социальной экспертизы для установления группы инвалидности с высокой достоверностью полученных результатов ($P < 0,01$).

4. Проведение магнитно-резонансного исследования с соответствующими импульсными последовательностями и достаточной индукцией магнитного поля (1,5Т) у больных трудоспособного возраста с рассеянным склерозом является одним из важнейших показателей для прогнозирования состояния жизнедеятельности, в том числе и трудоспособности.

5. Медико-социальная помощь лицам трудоспособного возраста с рассеянным склерозом для улучшения показателей реабилитации должна оказываться на межведомственном уровне с проведением медицинского, профессионального и социального этапов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При первых клинических признаках, указывающих на наличие демиелинизирующего заболевания у пациента в трудоспособном возрасте необходимо проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с индукцией магнитного поля не менее 1,5 Тесла с использованием импульсных последовательностей T1-, T2 –ВИ и FLAIR.

2. Назначение для лечения больных трудоспособного возраста препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, способствует удлинению сроков благоприятного состояния жизнедеятельности и улучшает экономические показатели для больного и общества.

3. При направлении больных в трудоспособном возрасте с рассеянным склерозом в бюро медико-социальной экспертизы целесообразно использование для оценки выраженности нарушенных функций, шкалы Куртцке и Рэнкина, которые в большей мере соответствуют критериям и классификациям, применяемым при освидетельствовании граждан в бюро медико-социальной экспертизы в нашей стране.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ

На фоне благоприятных эволюционных изменений, касающихся изучения вопросов диагностики, патогенеза и лечения тяжелейшего демиелинизирующего заболевания людей молодого и трудоспособного возраста, неуклонно прогрессирующего, возникает потребность в изучении многих аспектов, связанных с течением рассеянного склероза. Кажущиеся значительные материальные затраты, связанные с диагностикой, лечением и изучением данного заболевания, на которые указывают некоторые, на самом деле весьма относительны. Чем скорее устанавливается диагноз достоверного рассеянного склероза и назначается показанное лечение, тем больше вероятность, в частности, отдаления сроков направления на медико-социальную экспертизу пациента молодого возраста. Изучение многих из факторов, которые сопровождают течение рассеянного склероза (наряду с выше названными), будет способствовать качественной реабилитации большого количества больных молодого возраста с данной патологией. Перспективными методиками для изучения ранних изменений головного мозга при рассеянном склерозе могут быть диффузно-тензорная и функциональная МРТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алифирова, В.М. Клинические рекомендации по применению препарата диметилфумарат при ремиттирующе-рецидивирующем рассеянном склерозе / В.М. Алифирова, Ф.Н. Бойко, Я.В. Власов и соавт. // Журнал неврологии и психиатр.им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 1. – С. 97-102.
2. Алифирова, В.М. Эпидемиологические показатели рассеянного склероза в Томской области и их динамика за последние 30 лет / В.М. Алифирова, М.А. Титова // Бюллетень Сибирской медицины. – 2012. - № 3. – С. 132-134.
3. Бархатова, В.П. Нейротрансмиттеры в механизмах связи между нервной и иммунными системами при рассеянном склерозе / В.П. Бархатова, И.А. Завалишин, Б.Т. Хайдаров // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1998. - № 11. – С. 51-54.
4. Бархатова, В.П. Биохимические механизмы нарушения нейроиммунного взаимодействия при рассеянном склерозе / В.П. Бархатова, И.А. Завалишин, Б.Т. Хайдаров // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова – 2000. - № 11. – С. 42-46.
5. Бархатова, В.П. Патофизиология демиелинизирующего процесса /В.П. Бархатова, И.А. Завалишин, Е.В. Байдина //Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова – 2002. - № 7. – С. 53-57.
6. Бахтиярова, К.З. Анализ стойкой нетрудоспособности у больных рассеянным склерозом / К.З. Бахтиярова, З.Б. Гумерова, Р.В. Магжанов ,, Нейроиммунологя. – 2005. – Т. 2, № 2. – С. 77-78.
7. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии / М, 2004. – С. 281-314.
8. Беркович, Р.Р. Лечение обострений рассеянного склероза (обзор)/ Р.Р. Беркович, Н.А. Тотолян, А.Ю. Соколов, Ю.Д. Игнатов, А.А. Скоромец // Журн неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 2013. Т. 113. №2 (2). С.69-77.
9. Бисага, Г.Н., Рассеянный склероз: от морфологии к патогенезу /Г.Н. Бисага, О.Н. Гайкова, Л.С. Онищенко и соавт// СПб, 2015. – 104с.

10. Бойко, А.Н. Выбор оптимального препарата для лечения рассеянного склероза / А.Н. Бойко // Мед. Совет. – 2015. - № 5. - С 78-86.

11. Бойко, А.Н. Эффективность, безопасность и переносимость глатирамера ацетата 40 мг/мл у пациентов с рецидивирующе –ремиттирующим рассеянным склерозом / А.Н. Бойко, В.М. Алифирова // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова . – 2017. – Т. 117, № 11. – С. 135-139.

12. Бойко, А.Н. Выбор оптимального препарата для патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы (обзор литературы) / А.Н. Бойко, О.В. Бойко, Е.И. Гусев// Журн. неврол. и психиатр.им. С.С. Корсакова – 2014. – Т. 114, № 10. – С. 77-91.

13. Бойко А.Н. Выбор оптимального препарата патогенетического лечения рассеянного склероза. Современное состояние проблемы / А.Н. Бойко, О.В. Бойко, Е.И. Гусев //Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. - 2014. Т114. № 10 (2).- С. 77-91.

14. Бойко, А.Н. Эффективность и переносимость глатирамера ацетата (копаксона) при длительном использовании: 10-летний опыт Московского городского центра рассеянного склероза / А.Н. Бойко, М.Ф. Давыдовская, Т.Л. Демина, Н.Ю. Лац и соавт.// Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова – 2012. – Т. 112 (2), № 2. – С. 86-92.

15. Бойко, А.Н. Рассеянный склероз /А.Н. Бойко, И.А. Завалишин, Гусев Е.И.//Неврология. Национальное руководство. Краткое издание. – М: ГЭОТАР-Медиа. – 2018. - С. 575-588.

16. Бойко, А.Н. Клиническая эпидемиология рассеянного склероза в Москве. Современные клиничко-демографические особенности на примере популяции одного из округов города / А.Н. Бойко, Т.М. Кукель, Е.И. Гусев и соавт.// Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 2-2. – С. 10-15.

17. Бойко, А.Н., Фаворова О.О., Кулакова О.Г., Гусев Е.И. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза / А.Н. Бойко, О.О. Фаворова, О.Г. Кулакова, Е.И.

Гусев // Рассеянный склероз (под ред. Е.И. Гусев, И.А.Завалишин, А.Н. Бойко). - М.: Реал Тайм. - 2011. - С. 7-43.

18. Бойко, А.Н. Новые направления иммунокоррекции при рассеянном склерозе /А.Н. Бойко, Н.В. Хочанова, С.Л. Скворцова и соавт.// Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2020. - Т. 120, №2. – С.103-109.

19. Брюхов, В.В. МРТ в диагностике рассеянного склероза /В.В. Брюхов, С.Н. Куликова, И.А. Кротенкова и соавт. // Медицинская визуализация. – 2014. - № 2. – С. 10-21.

20. Брюхов, В.В. Стандартизация МРТ-исследований при рассеянном склерозе / В.В. Брюхов, И.А. Кротенкова, С.Н. Морозова и соавт.// Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 10(2). – С. 27-34.

21. Варлоу, Ч.П. Практическое руководство для ведения больных (перев. С англ. А.В. Борисова и др.; под ред. А.А. Скоромца, В.А. Сорокоумова / Ч.П. Варлоу, М.С. Деннис, Ж. ванн Гейн и соавт. - СПб: Политехника, 1998. – 630с.

22. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предюктивной медицины. - Под ред. В.С. Баранова. – СПб: Н-Л. – 2004. – 528с.

23. Гончарова, З.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза (проспективное 20-летнее исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Гончарова Зоя Александровна. – Иваново, 2012. – 32 с.

24. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз: справочник терминов. Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, И.Д. Столяров. – 2-е изд. М.: Здоровье человека. – 2015. – 49 с.

25. Гусев, Е.И. Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. Рассеянный склероз / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко, М.Н. Захаров//Неврология. Национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. – М: ГЭОТАР-Медиа. – 2019. - Т.1. – С. 448-478.

26. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания /Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко // М, 2004- 254с.

27. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз, клиническое руководство / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. – М., 2001. – 782с.

28. Гусев, Е.И. Неврология. Национальное руководство (2-е издание) /Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – Т. 1. – 880с.
29. Давыдовская, М.В. Повреждение комплекса ганглиозных клеток и слоя нервных волокон сетчатки при рассеянном склерозе /М.В. Давыдовская, М.А. Цысарь, А.Н. Бойко и соавт. // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, №2(2). – С. 86-93.
30. Давыдовская, М.В. Нейродегенеративный процесс при рассеянном склерозе и возможный нейропротективный эффект терапии бета-интерферном 1a (авонекс) / М.В. Давыдовская, А.Е. Подопригора, И.Н. Пронин и соавт.// Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, №7. – С. 36-41.
31. Делов, Р.А. Клинико-электрофизиологическая и молекулярно-генетическая характеристика течения ремитирующего рассеянного склероза /Р.А. Делов, А.С. Рождественский, Е.А. Маркс и соавт. // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, 10. – С. 55-59.
32. Добривная, Е.А. Феномен клинико-томографической диссоциации при рассеянном склерозе (обзор) / К.А. Добривная, М.В. Мельников // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 2(2). – С. 59-62.
33. Жученко, Т.Д. Копаксон – новое средство для рассеянного склероза / Т.Д. Жученко, Т.Е. Шмидт // Вестник практической неврологии – 1998. - № 4. – С. 194-196.
34. Захарьин, А.Г. Динамика первичной инвалидности в Новосибирской области / А. Г. Захарьин // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии . – 2015. - № 1. – С. 80-85.
35. Иванова, Е.В. Сравнительная клинико-эпидемиологическая характеристика больных рассеянным склерозом в городе Уфе / Е.В. Иванова, К.З. Бахтиярова // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2017. – № 9. – С. 29-33.
36. Иванова, Е.В. Анализ первичной инвалидности вследствие рассеянного склероза по городу Уфа за 2010-2016гг. /Е.В. Иванова, К.З. Бахтиярова, Е.В.

Софронова // Медико-социальная экспертиза и реабилитации. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 44-47.

37. Иванова, И..М. Аминокислоты в сыворотке крови у больных рассеянным склерозом /И.М. Иванова, Барабанова М.А., Музлаев Г.Г., Петропавловская Т.А., Стоянова О.В. // Журн. неврологии и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 6. – С. 50-55.

38. Иваноков, А.Н. Спектр свободных аминокислот плазмы крови у больных рассеянным склерозом / А.Н. Иваноков, М.К. Дубровская, А.Н. Карнеев и соавт. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова- 1984 - № 2. – С. 185-189.

39. Ильвес, А.Г. Эффективность и безопасность применения митоксантрона при рассеянном склерозе. Краткий обзор литературы и описание клинического случая вторичной лейкемии /Ф.Г. Ильвес, Л.Н. Прахова, И.Г. Заволоков // Неврологический журнал. – 2013. –Т. 18, №2. – С. 37-41.

40. Ильвес, А.Г. Атрофия перешейка и корпуса мозолистого тела – независимый маркер тяжести и прогрессирования рассеянного склероза / Ф.Г. Ильвес, Л.Н. Прахова, Е.П. Магонов и соавт. // Лучевая диагностика и терапия. – 2016. – Т. 7, №1. – С. 49-53.

41. Карнаух, В.Н. Анализ инвалидизации при рассеянном склерозе / В.Н. Карнаух // Сибирский медицинский журнал. – 2011. - № 1. – С. 115-117.

42. Коваленко, А.В. Патоморфологические изменения зрительного нерва и хиазмы при рассеянном склерозе/ А.В. Коваленко, Г.Н. Бисага, О.Н. Гайкова и соавт.// Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2011. - № 3. – С. 126-132.

43. Кротенкова, И.А. Атрофия головного мозга и перфузионные изменения у пациентов с ремитирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом / И.А. Кротенкова, В.В. Брюхов, М.В. Кротенкова и соавт. // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 8(2). – С. 47-54.

44. Кузьмина, У.Ш. Роль глутамата в патогенезе рассеянного склероза/ / У.Ш. Кузьмина, Л.Ф. Зайнуллина, В.А. Вахитов и соавт.// Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова . – 2019. – Т. 119, №8. – С. 160-167.

45. Кулакова, О.Г. Полногеномный анализ метилирования ДНК мононуклеарных клеток крови больных различными формами рас сеянного склероза / О.Г. Кулакова, А.Н. Бойко // Acta nature. - 2016. – Т. 8, № 3 (30). – С. 113-121.

46. Ласков, В.Б. Клинико-эпидемиологические особенности больных рассеянным склерозом в Курской области / В.Б. Ласков, Е.А. Логачёва, Е.Е. Третьякова, М.А. Гриднев // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 55-80.

47. Лобзин С.В. Ассоциированный рассеянный склероз / С.В. Лобзин, В.И. Головкин, Л.А. Семёнова и соавт. // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 120-123.

48. Лобзин, С.В. Вариант герпес-ассоциированной демиелинизации с синдромом рассеянного склероза / С.В. Лобзин, В.И. Головкин, М.В. Фоминцева и соавт. // Вестник СПГМУ им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 101-104.

49. Лукьянёнков, П.И. Исторические аспекты магнитно-резонансной томографии в России / П.И. Лукьянёнков // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. - № 2. – С. 59-67.

50. Любимова, А.В. Особенности формирования первичной инвалидности у лиц молодого возраста в Сахалинской области в 2007-2011 гг. / А.В. Любимова, И.Б. Карасенко // Медико-социальные проблемы инвалидности. – 2012. - № 3. – С. 78-81.

51. Макаров, А.Ю. Рассеянный склероз // Клиническая неврология с основами медико-социальной экспертизы: Руководство для врачей / Под ред. А.Ю. Макарова – СПб: Медлайн-Медиа, 2006. – С. 186-202.

52. Макаров, А.Ю. Первично-прогредиентная форма рассеянного склероза / А.Ю. Макаров, Н.А. Тотолян, А.О. Мусихина, А.Н. Евтюхина // Невролог. журн. – 2003. –Т.8, №5. – С. 36-41.

53. Макаров, А.Ю. Рассеянный склероз (клиника, диагностика, организация медико-социальной помощи) / А.Ю. Макаров, В.Г. Помников, А.А. Прохоров // Учебно-методическое пособие. – СПб: СПБИУВЭЖ, 2012. – 38 с.

54. Малкова, Н.А. Рассеянный склероз / Н.А. Малкова, А.П. Иерусалимский – Новосибирск, 2006. – 198с.
55. Малкова, Н.А. Рассеянный склероз в Западной Сибири – двадцатилетнее проспективное исследование в Новосибирске / Н.А. Малкова, Л.П. Шперлинг, О.В. Рябухина и соавт. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. Рассеянный склероз. – 2006. - №33. – С. 11-16.
56. Мельников, М.В. Петилированная форма интерферона бета в терапии рассеянного склероза / М.В. Мельников, Д.С. Касаткин, А.И. Волков, А.Н. Бойко // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 8. – С. 136-141.
57. Михеева, Л.А. Анализ инвалидности вследствие рассеянного склероза в Саратове за 2005-2006 гг. /Л.А. Михеева, Щ.Н. Романова, Е.М. Кунявский// Медико-социальная экспертиза и реабилитации. – 2008. - № 2. – С. 39-40.
58. Неврология. Национальное руководство / Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 878с.
59. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине /А.А. Новик, Т.И. Ионова. – М, 2007. – 320с.
60. Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы: приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 27.08.2019 № 5854н
61. Одинак, М.М. Частная неврология / М.М. Одинак. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 576 с.
62. Одинак, М.М. Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток при рассеянном склерозе /М.М. Одинак, Г.Н. Бисага, А.В. Новицкий и соавт // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 2. – С. 72-76.
63. Одинак, М.М. Позитронная эмиссионная томография /М.М. Одинак, А.Ю. Амелин, А.Г. Труфанов// Неврология. Национальное руководство (2-е издание). – М: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – Т. 1. – С. 55-57.

64. Пирадов, М.А. Аутоиммунные заболевания нервной системы: состояние проблемы и перспективы / М.А. Пирадов, Н.А. Супонева / Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70. – С. 183-187.

65. Помников, В.Г. Рассеянный склероз /В.Г. Помников, Г.О. Пенина, А.А. Прохоров //Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации (под ред. В.Г. Помникова, М.В. Коробова). - СПб.: Гиппократ, 2017. – С. 585-590.

66. Помников, В.Г. Рассеянный склероз /В.Г. Помников, Г.О. Пенина, А.А. Прохоров// Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации. – СПб: Гиппократ, 2021. – Т.1. – С. 612-617.

67. Попова, Е.В. Диметилфумарат в терапии ремитирующего рассеянного склероза / Е.В. Попова, А.Н. Бойко, Е.В. Орлова // Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова – 2016. – Е. 116, № 10(2). – С. 66-70.

68. Попова Е.В. Диметилфумарат: новый таблетированный препарат для лечения рассеянного склероза /Е.В. Попова, Н.В. Хачанова, Н.Ю. Лац и соавт. // Медицинский совет – 2015. - № 18. – С. 74-79.

69. Прахова, Л.Н. Атрофия коры головного мозга при рассеянном склерозе / Л.Н. Прахова, А.Г. Ильвес, Е.П. Магонов и соавт. // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2014.- Т. 114, № 10 (2). – С. 43-49.

70. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики / И.А. Завалицин, В.И. Головкин. - М., 2000. – 638с.

71. Рассеянный склероз. Моноклональная терапия / И.Д. Столяров. – М: Медицина-информ, 2019. – 238с.

72. Реабилитация инвалидов. Национальное руководство / Г.Н. Пономаренко. – М: ГЭЛТАР-Медиа. – 2018. – 736с.

73. Рекомендации Всероссийского общества неврологов для проведения курса лечения препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС) // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова - 2009. -Т. 109, № 7 (2). - С. 129-134.

74. Синицин, В.Е. Магнитно-резонансная томография в новом столетии / В.Е. Синицын, С.Л. Терновой// Радиология-практика. – 2005. - № 4. – С. 23-29.

75. Скоромец, А.А. Справочник врача-невролога, 2-е изд., М.: МЕДпресс-информ, 2017. – С. 449-457.

76. Скрипченко, Е.Ю. Генетические аспекты рассеянного склероза / Е.Ю. Скрипченко, А.В. Суровцева, Н.В. Скрипченко и соавт. // Нейрохирургия и невролог. детского возраста. – 2017. - № 1 (51). – С. 12-17.

77. Соколова, Е.А. Генетика рассеянного склероза сегодня / Е.А. Соколова, У.А. Боярских, Ю.С. Аульчегко и соавт. // Успехи современной биологии. – 2015. – Т. 135, № 4. – С. 355-369.

78. Спири́н, Н.Н. Когнитивные нарушения у больных рассеянным склерозом (РС) /Н.Н. Спири́н, Н.В. Зарубина, С.С. Молчанова, К.С. Мозокин // Вестник Военно-Медицинской Академии. – 2020. – № 3 (71). – С. 81-85.

79. Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации / В.Г. Помников. – СПб: Гиппократ, 2021. - Т. 1. - 436с.

80. Столяров, И.Д. Роль солнечной и геомагнитной активности в этиологии рассеянного склероза: обзор данных литературы и перспективы исследования / И.Д. Столяров, З.А. Гончарова, Г.Г. Шпильнюк и соавт. // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 2 (2). – С. 5-13.

81. Столяров, И.Д. Атрофия головного мозга и эффективность препаратов патогенетической терапии при рассеянном склерозе / И.Д. Столяров, А.М. Петров, М.В. Вотинцева // Нервные болезни. – 2017. - № 4. – С. 10-15.

82. Столяров, И.Д. Эффективность и безопасность препарата Кинезиа (фамаридин) в комплексной терапии рассеянного склероза / И.Д. Столяров, А.М. Петров, А.Н. Бойко // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 11. – С. 45-52.

83. Тотолян, Н.А. Возможности методов магнитно-резонансной визуализации в диагностике рассеянного склероза / Н.А. Тотолян, Т.Н. Трофимова, А.А. Скоромец и соавт. // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2002. – Т. 102, № 2. – С. 32-41.

84. Трофимова, Т.Н. Лучевая диагностика рассеянного склероза / Т.Н. Трофимова, А.Н. Тотолян, А.В. Пахомов. – СПб.: Элби-СПб., 2010. – 126с.

85. Труфанов, Г.Е. Возможности количественной диффузной тензорной магнитно-резонансной трактографии в диагностике неопухолевых заболеваний головного мозга / Г.Е. Труфанов, В.А. Фомин, А.Ю. Ефимцев и соавт. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2007. - № 3(27). – С. 145-151.

86. Труфанов, Г.Е. Магнитно-резонансная томография (руководство для врачей) / Г.Е. Труфанов, В.А. Фокин. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2007. – 688с.

87. Фаворова, О.О. Рассеянный склероз как полиогенное заболевание: современное состояние проблемы / О.О. Фаворова, О.Г. Кулакова, А.Н. Бойко // Генетика. – 2010. – Т. 46, №3. – С. 302-313.

88. Фаворова, О.О. Полногеномный поиск ассоциаций как метод анализа генетической архитектуры полиогенных заболеваний (на примере рассеянного склероза) / О.О. Фаворова, В.В. Башинская, О.Г. Кулакова и соавт. // Молекулярная биология. – 2014. - Т. 48, №4. – С. 573-586.

89. Федулов, А.С. Сравнительная оценка эффективности однократного и курсового применения аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в терапии рассеянного склероза / А.С. Федулов, Ф.Б. Борисов, М.М. Зафранская и соавт. // РМЖ. Медицинское обострение. – 2019. - № 4(1). – С. 54-59.

90. Холин, А.В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы, изд. 2-е, переработанное / А.В. Холин. – СПб, Гиппократ, 2007. – 256с.

91. Завалишин, И.А. Хронические нейроинфекции / И.А. Завалишин, Н.Н. Смирнов, А.Н. Бойко, С.С. Никитина. – М. «ГЭОТАР-Медиа». 2-е изд, 2018. – С. 473-503.

92. Шмидт, Т.Е. На пути к индивидуализированному подходу к лечению пациентов с рассеянным склерозом / Т.Е. Шмидт // Неврологический журнал. – 2011. – Т. 16, № 2. – С. 4-10.

93. Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз: руководство для врачей / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 270 с.

94. Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз /Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – М., 2016.- 258с.
95. Arnold, D.L. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the Phase 3 DEFINITE study / D.L. Arnold, R.Gold, L. Kappos et al. // Journal of Neurology. – 2014. – Vol. 261. – P. 1794-1802.
96. Artemiadis, A. Structural MRI correlates of cognitive Function in multiple sclerosis: Электронный ресурс / A. Artemiadis, M.C. Anagnostouli, I.J. Zalonis et al. // Mult. Sclera. Relat disord. – 2018. – Vol. 2. – P. 1-8. – Режим доступа <https://doi.org/101016/j.msard.2018.02.03>.
97. Aylward, E.H. Bicaudate ratio as a measure of caudate volume on MR images / E.H. Aylward, J. Schwartz, S. Machlin et al. // Am. J. neuroradiol. – 1991. – Vol.12, №6. – P. 1217–1222.
98. Baranzini, S.E. The genetics of multiple sclerosis from 0 to 200 in 50 years: Электронный ресурс / S.E. baranzini, J.R. Oksenberg // Trends Genet. – 2017. – Vol. 33, N. 12. – P. 960-970. Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.09.004>.
99. Bermel, R.A. Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis / R.A. Bermel, R. Bakshi, C. Tjoa et al. // Arch. neurol. –2002. – Vol. 59, №2. – P. 275–280.
100. Bielekova, B. MRI as a marker for disease heterogeneity in multiple sclerosis / B. Bielekova, N. Ladam, E. Fisher et al. // Neurology. – 2005. – Vol. 63. – P. 1071-1076.
101. Bhan, A. Нейрофиламенты во время наблюдения в течение 10 лет при рассеянном склерозе /A. Bhan, C. Jacobsen, K.M. Myhr, I. Dalen et al. // Multiple Sclerosis Journal. – 2019. – Т. 5, № 2. – С. 36-41.
102. Boesen, M.S. Рассеянный склероз, начавшийся в детском возрасте, и другие приобретённые демиелинизирующие синдромы центральной нервной системы в 1977-2015 гг. в Дании: общенациональное популяционное исследование / M.S. Boesen, M. Magiary, N. Koch-Henriksen, L.C. Thygesen et al. // Multiple Sclerosis Journal. - 2019. – Т.5, №2. – С. 53-60.

103. Boster, A.L. Glatiramer acetate: long-term safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis *Expert Rev* / A.L. Boster, C.C. Ford, O. Neudorfer, Y. Gilgun-Sherky // *Neurother.* – 2015. – Vol. 15, N 6. – P. 575-586.
104. Boyko, A. Epidemiology of MS in Russia, a historical review: Электронный ресурс / A. Boyko, N. Smirnova, S. Petrov et al. // *Mult. Scler. Demyelinating Dis.* – 2016. – Vol. 1. – P. 13. Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s40893-016-0016-9>.
105. Boyko, A. 20-недельные результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы оригинального пегилированного интерферона бета – 1a у пациентов с ремитирующим рассеянным склерозом / A. Boyko, A. Zinkina-Orikhan, Y. Linkova // *Multiple Sclerosis Journal. Нестрjт bplfybt.* – 2019. - Т. 5, №2. – С. 102-103.
106. Voz, S. Безопасность внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном у кормящих женщин с рассеянным склерозом / S. Voz, M. Terzi, S.Z. Karahan et al. // *Multiple Sclerosis Journal. Русское издание.* – 2019. – Т. 5, №2. – С. 92-97.
107. Burks, J. Interferon beta-1b in MS / J. Burks // *Expert Review of Neurotherapeutics.* – 2005. - Vol. 5, N. 2. – P. 153-164.
108. Bur-Or, A. Clinical of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study / A. Bur-Or, R. Gold, L. Kappos et al. // *Journal of Neurology.* – 2013. – Vol. 260. – P. 2297-2305.
109. Carter, N.J. Glatiramer acetate: a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis and in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis / N.J. Carter, G.M. Keating // *Drugs.* – 2010. – Vol. 70. – P. 1545-1577.
110. Comi, G. Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis / G. Comi, J.A. Cohen, D.L. Arnold et al. // *Ann. Neurol.* – 2011. – Vol. 69, N 1. – P. 75-82.
111. Correale, J. Personalized Treatment in Multiple Sclerosis / J. Correale // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2011 Dec; Vol. 11, N. 6. – P. 523-525.

112. Couto, E. Medicines used for Multiple Sclerosis – A Health Technology / E. Couto, V. Hamidi, T. Ringerike et al. – Norwegian Institute of Public Health, Oslo. – 2016. – 248p.
113. Coyle, P. Switching algorithms: from one immunomodulatory agent to another. / P. Coyle // Journal of Neurology. – 2008. – Vol. 255 (suppl. 1). – P. 44-50.
114. Davidoff, R.A. The Origin and Treatment of Spasticity / R.A. Davidoff// USA. – 1990. – P. 63-91.
115. De Silvestri, A. The Involvement of HLA Class II Alleles in Multiple Sclerosis: A Systematic Review with Meta-analysis: Электронный ресурс / A. De Silvestri, C. Capitini, G. Mallucci et al. // Disease Markers. – 2019. - P. 1-7. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1155/2019/1409069>.
116. Devonshire, V. GAP Study Group. The Global Adherence Project (GAP) : a multicenter observational study of adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing – remitting multiple sclerosis / V. Devonshire, Y. Lapierre, R. Macdonell et al. // European Journal of Neurology. – 2011. – Vol. 18, N. 1. – P. 69-77.
117. Dhib-Jalbut, S. Mechanism of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis / S. Dhib-Jalbut // Neurology. – 2002. – Vol. 58, N 4. - P. 3-9.
118. Farina, C. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: update on potential mechanisms of action / C. Farina, M.S. Weber, E. Meinl et al. // Lancet Neurol. – 2005. – Vol. 4, N. 9. – P. 567-575.
119. Feigin, V.I. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 : Электронный ресурс/ V.L. Feigin, A.A. Abajobir, K.H. Abate et al. // Lancet neurol. – 2017. – Vol. 16, N 11. – 877-897. - Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30299-5).
120. Fogerty, E. Comparative efficacy of disease- modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis.: Systematic review and network meta-analysis / E. Fogerty, S. Schmitz, N. Tabridy et al.// Mult. Scler. Relat. Disord. – 2016. – Vol. 9. – P. 23-30.

121. Ford, C. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing-multiple sclerosis : results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate / C. Ford, A.D. Goodman, K. Johnson, N. Kachuck et al. // *Mult. Scler.* – 2010. – Vol. 16, N. 3. – P. 342-350.

122. Fox, R.J. CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis / R.J. Fox, D.H. Miller, J.T. Phillips et al. // *New England Journal of Medicine.* – 2012. – Vol. 367, N. 12. – P. 1087-1097.

123. Freedman, M.S. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis / M.S. Freedman, C.A. Rush // *Continuum (Minneapolis, Minn)* – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 761–784.

124. Gafson, A. The diagnostic criteria for multiple sclerosis^ From Charcot to McDonald: Электронный ресурс / A. Gafson, G. Giovannoni, C.H. Hawkes // *Mult. Scler. Relat. Disord.* – 2012. – Vol. 1, N1. – P.9-14. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2011.08.002>.

125. Gold, R. Long-term effect of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study / R. Gold, D.L. Arnold, A. Bar-Or et al. // *Multiple sclerosis journal.* – 2017. – Vol. 23, N. 2. – P. 253-265.

126. Gold, R. DIFINE Study Investigators. Placebo-controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis / R. Gold, L. Kappos, D.L. Arnold et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367, N. 12. – P. 1098-1107.

127. Goodin, D. The use of MRI in the diagnosis of multiple sclerosis / D. Goodin // *Lancet Neurol.* – 2006. – Vol. 5. – P. 808-809.

128. Gildan-Sherky, Y. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy / Y. Gildan-Sherky, E. Melamed, D. Offen // *Journal of Neurology.* – 2004. – Vol. 251. – P. 261-268.

129. Hartung, H.P. Neutralising antibodies to interferon beta in multiple sclerosis. Expert panel report / H.P. Hartung, C. Polman, A. Bertolotto et al. // *J. Neurol.* – 2007. – Vol. 254, N. 7. – P. 827-837.

130. Hodel, J. Изменения на магнитно-резонансных изображениях после отмены натализумаба у пациентов с рассеянным склерозом и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией / J. Hodel, B. Varst, O. Outteryck, S. Vercluyte et al.// *Multiple Sclerosis Journal*. – 2019. – Т. 5, №2. – С. 86-91.

131. Hogel, H. Применение позитронно-эмиссионной томографии для оценки *in vivo* патологических изменений при рассеянном склерозе / H. Hogel, E. Rissanen, A. Vuorimaa, L. Airas// *Multiple Sclerosis Journal. Русское издание*. – 2019. – Т. 5, №2. – С. 9-20.

132. Hollenbach, J.A. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis: Электронный ресурс // J.A. Hollenbach, R. Bove, G. Kirkish et al. // *Am. Neurol.* – 2019. – Vol. 85, N.5. – P. 653-666. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/ana.25463>.

133. Hunter, S.F. Overview and diagnosis of multiple sclerosis/ S.F. hunter// *Am. j manag. care.* – 2016. – Vol. 22, suppl. 6. – P. 141-150.

134. Jacobsen . C. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: A 10-year follow up study / C. Jacobsen, J. Hagimeier, R.L. Myhr et al., // *J Neurol. Neurosurg. Psyhiatry.* – 2014. – Vol. 85. – P. 1109-1115.

135. Johnson, K.P. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiply sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial ./ K.P. Johnson, B.R. Brooks, J.A. Cohen, C.C. Ford et al. // *Neurology.* – 1995. – Vol. 45, N. 7. – P. 1268-1276.

136. Kappos, L. FREE-DOMS Study Groups. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis / L. Kappos, E.W. Radue, P. O'Connor et al. // *New England Journal of Medicine.* – 2010. – Vol. 362, N. 5. – P. 387-401.

137. Khan, O. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing and remitting multiple sclerosis / O. Khan, P. Reackmann, A. Boyko et al.// *Ann. Neurol.* – 2013. – Vol. 73. – P. 705-713.

138. Kurtzke, J.H. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS) / J.H. Kurtzke // *Neurology.* – 1983. – Vol. 33. – P. 1444-1452.

139. Kurtzke, J.H. Multiple sclerosis: changing times / J.H. Kurtzke // *Neuroepidemiology*. - 1991. – Vol. 10. – P. 1-8.
140. Kurtzke, J.H. MS epidemiology world wide. One view of current status/ J.H. Kurtzke // *Acta Neurol. Scan.* – 1995. – Vol. 91. – Suppl. 161. – P. 23-33.
141. Lassman, H. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy / H. Lassmann, B. Wolfgang, C. Lucchinetti // *Trends in Molecular Medicine*. – 2001. – Vol. 7, Issue 3. – P. 115-121.
142. Lassmann, H. What drives disease in multiple sclerosis: Inflammation or neurodegeneration? / H. Lassmann // *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. – 2010. – Vol. 1. – P. 2-11.
143. Llufriu, S. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis / S. Llufriu, M. Sepulveda, Y. Blanco et al. // *Plos One*, - 2014- Vol. 9 (12) – e113936. PMID: 25436789 DOI: 10.1371/journal.pone.0113936
144. Lublin, F. New multiple sclerosis phenotypic classification / F. Lublin // *Eur. Neurol.* – 2014. – Vol. 72, № S1. – P. 1–5.
145. Lucchinetti, C. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination / C. Lucchinetti, B. Bruck, J. Parisi et al. // *Annals of Neurology*. – 2000. – Vol. 47, Issue 6. – P. 707-717. /
146. Lucchinetti, C. Inflammatory Cortical Demyelination in Early Multiple Sclerosis / C. Lucchinetti, B.F.J. Popescu, R.F. Bunyan et al. // *N. Engl. J Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 2188-2197.
147. Lutz, n. Central Atrophy Early in Multiple Sclerosis: Third ventricle Volumetry versus Planimetry; Электронный ресурс / T. Lutz, B. Bellinberg, R. Schneider et al. // *J. Neuroimag.* – 2017/ - Vol.27, N 3. – P. 348-354. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1111/jon.12410>.
148. Matute, C. Glutamate receptor-mediated toxicity in optic nerve oligodendrocytes / C. Matute, M.V. Sanchez-Gomes, L. Martinez-Millan // *Proc. natl. acad. sci.* – USA. 1997. – Vol. 94. – P. 8830-8835.

149. McDonald, W.I. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis/ W.I. McDonald, A. Compston, G. Edan et al. // *Am. Neurol.* – 2001. – Vol. 50, N1. – P. 121-127.

150. McKeage, K. Glatiramer acetate 40 mg/ml in relapsing-remitting multiple sclerosis: a review / K. McKeage // *CNS Drugs.* – 2015. – Vol. 29 (1), N. 5. – P. 425-432.

151. Meil, I. Обострение рассеянного склероза во время беременности после отмены финголимода / I. Meinel, J. Havla, R. Hohlfeld, T. Kumpfel // *Multiple Sclerosis Journal. Русское издание.* – 2019. – Т. 5, № 2. – С. 112-115.

152. Miller, D.H. Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis/ D.H. Miller, P. Rudge, G. Johnson et al. // *Brain.* – 1988. – 111, pt. 4. – P. 927-939.

153. Miller, D.H. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis/ D.H. Miller, R.I. Grossman, S.C. Reingold et al. // *Brain.* – 1998. – N 121. – P. 3-24.

154. Min, M. Бессимптомные очаги на МРТ и изменение целей терапии рассеянного склероза / M. Min, T. Spelman, A. Lugaressi et al. // *Multiple Sclerosis Journal. Русское издание.* – 2019. – Т. 5, №2. – С. 68-76.

155. Moeller, T.B. Normal findings in CT and MRI / T.B. Moeller, E. Reif. – Stuttgart, New York: Thieme, 2000. – 538 p.

156. Mowry, E.M. Demyelinating events in early multiple sclerosis have inherent severity and recovery / E.M. Mowry, M. Pesic, B. Grimes et al. // *Neurology.* – 2009. – Vol. 72. – P. 602–608.

157. Muraro, P.A. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis / P.A. Muraro, R. Martin, G.L. Mancardi et al. // *Nature Reviews Neurology.* – 2017. – Vol. 13. – P. 391-405.

158. Naylor, M. Отсутствие признаков активности заболевания в течение 4 лет терапии пегинтерфероном бета-1а у пациентов с ремитирующим рассеянным

склерозом / M. Naylor, O. Mokliatchouk, D.L. Arnold // Multiple Sclerosis Journal. Русское издание. – 2019. – Т. 5, №2. – С. 98.

159. Nicholas, J.M. Complex drugs and biologics: scientific and regulatory challenges for follow on products / J.M. Nicholas // Drug Inf. J. – 2012. – Vol. 46, N.2. – P. 197-206.

160. Nicholas, J.M. Comparative Effectiveness of Delayed-Release Dimethyl Fumarate versus Fingolimod and Teriflunomide for risk of Relapse. P6.375 / J.M. Nicholas, A. Boster, N. Wu // Presented of American Academy of Neurology. – 2017. – 69th Annual Meeting I. – April 22-28. – 2017 I. – Boston. – MA.

161. Min, M. Бессимптомные очаги на МРТ и изменение целей терапии рассеянного склероза / M. Min, T. Spelman. A. Lugaresi, C. Boz et al. // Multiple Sclerosis Journal. Русское издание – 2019. – Т. 5, №2. – С. 68-75..

162. Patsopoulos, N.A. Genetic and gene expression signatures in multiple sclerosis: Электронный ресурс / N.A. Patsopoulos, P.L. De Jager// Multiple Sclerosis Journal. – 2020. – P. 1-6. Режим доступа : <https://doi.org/10.1177/1352458519898332>.

163. Polman, C.H. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / C.Y. Polman, S.C. Reingold, B. Banwell et al.// Annals of neurology – 2011 – Vol. 69 (2). – P. 292-302.

164. Polman, C.H. AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis / C.H. Polman, P.W. O'Connor, E. Havrdova et al. // New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 354, N. 9. – P. 899-910.

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. – Vol. 13, N 3. – P. 227-231.r

166. Reich, D.S. Multiple Sclerosis / D.S. reich, C.F. Lucchinetti, P.A. Calabresi // New Engl. J med. – 2018. – Vol. 378, N 2. – P. 169-180.

167. Rieckman, P. Inflammation and neurodegeneration: the role of these dual players in MS / P. Rieckman // Therapeutic strategies in MS: from neuroprotection to long term efficacy. – 2004. – P. 5-10.

168. Riemenschneider, M. Упускается ли благоприятная возможность для лечебной физкультуры при рассеянном склерозе? Перспективы ранней реабилитации при рассеянном склерозе / M. Riemenschneider, Lars G. Hvid, E. Stenager, U. Dalgas// *Multiple Sclerosis Journal*. Русское издание. -2019. – Т.5, №2. – С. 21-28.

169. Sabanagić–Hajric, S. Depression during multiple sclerosis relapse: relation to disability and relapse severity / S. Sabanagić–Hajric, E. Suljić, G. Sulejmanpašić–Arslanagić // *Med glas (Zenica)*. – 2016. –Vol. 13, № 1. – P. 44–49.

170. Salter, A. Современный профиль первично-прогрессирующего рассеянного склероза по данным регистра NARCOMS /A.Salter, N.P.Thomas, T,Туру, G.R.Cutter//*Multiple Sclerosis Journal*. Русское издание. – 2019. – Т. 5,№2. – С. 42-52.

171. Schirmer, L. Neuronal vulnerability and multilineage diversity in multiple sclerosis / L. Schirmer, D. Velmeshev, S. Holmquist et al. // *Nature*. – 2019. – Vol. 573, N 7772. – P. 75-82.

172. Schumacher, G.A. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis : report by panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis / G.A. Schumacher, G. Beebe, R.F. Kibler et al. // *Ann. N.Y. Acad. Sciences*. – 1965. – N 122. – 552-568.

173. Takahashi, J.L. Interleukin-1beta promotes oligodendrocyt death through glutamate excitotoxicity /J.L. Takahashi, F. Giuliani, C. Power et al.// *Ann. neurol.*-2003- Vol. 53. – P. 588-595.

174. Tintore , M. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis /M. Tintore, A. Rovira, J. Rio et al. // *Brain*. – 2015. – Vol. 138. – P. 1863-1874.

175. Tortorellia, C. Концентрация легких цепей нейрофиламентов в цереброспинальной жидкости и объём серого вещества при клинически изолированном синдроме и подозрении на рассеянный склероз / C. Tortorellia, V. Direnzo, M. Ruggieri, S. Zocollela et al. // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2019. – Т. 5, №2. – С. 29-35.

176. Viglietta, V. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials / V. Vigetta, D. Miller, A. Bar-Or et al. // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* – 2015. – Vol. 2, N. 2. – P. 103-118.

177. Ware, J.H. The Health Institute, New England Medical Center / J.H. Ware// Boston, Masschusetts, 1992. – 28 p.

178. Werner, P. Multiple sclerosis: altered glutamate homeostasis in lesions correlates with oligodendrocyte and axonal damage / P. Werner, D. Pitt, C.S. Raine// *Ann. neurol.* – 2001. – Vol. 50- P. 169-180.

179. Wilhelm, H/ The diagnosis and treatment of optic neuritis / H.Wilhelm, M. Schabet // *Deutsches Arzteblatt International.* – 2015. – Vol. 112 (37). - P. 616-625

180. Wolinsky, J.S. / GLACIER. An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three –times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis / J.S. Wolinsky, T.E. Borresen, D.W. Dietrich, D. Wynn et al. – *Mult. Scler. Relat. Disord.* – 2015. – Vol. 4. – P. 370-376.

181. Yong, I.R. Nuclear magnetic resonance imaging in multiple sclerosis / L.R. Yong, A.S. Hall, C.A. Pallis et al. // *Lancet.* – 1981. – Vol.2, N 8253. – P. 1053-1066.

182. Zivadinov, R. Effect of glatiramer acetate three-times weekly on the evolution of new, active multiple sclerosis lesions into T1-hypointense “black holes”: a post hoc magnetic resonance imaging analysis / R. Zivadinov. M. Dwyer, H. Barkay et al. // *J Neurol.* – 2015. – Vol. 262. – Vol. 3. – P. 648-653.

