



УДК 616.832-004.2-036.2-037-08 (477)

**П. В. Волошин, Н. П. Волошина, В. И. Тайцлин, А. Г. Леценко, Л. Ф. Шестопалова, Т. И. Негрич, Т. В. Негреба, И. Л. Левченко, В. В. Васильовский, Л. И. Дьяченко, Г. Д. Перцев, С. В. Федосеев, Т. И. Ткачева, М. Е. Черненко, Е. Е. Гант, В. А. Кожевникова**

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины (г. Харьков)

## РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ В УКРАИНЕ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ, ЛЕЧЕНИЕ, ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Таблица 1

**Показатель распространенности РС по регионам Украины (на 100 тыс. населения)**

Регион	Показатель распространенности РС на 100 тыс. населения			Темп увеличения распространенности РС с 1984 г. по 2003 г.
	1984 г. (Дзюба А. Н., 1992 г.) [1]	1999 г. (Винничук С. М., 2001 г.) [2]	2003 г. (официальная статист. отчетность)	
Западный	24,9	28,2	54,29	2,18
Центральный	12,8	37,6	48,17	3,76
в т. ч. г. Киев	—	50,6	46,99	—
Северный	21,6	28,9	39,67	1,84
Восточный	8,7	17,8	34,70	3,99
Южный	8,7	16,5	24,82	2,85
По Украине	14,9	25,1	38,11	2,56

В последние годы в Украине в связи с ухудшением социально-экономической и экологической ситуации в структуре нейроинфекционной неврологической заболеваемости лидирующие позиции занимают демиелинизирующие заболевания, в первую очередь рассеянный склероз (РС). Это заболевание продолжает оставаться одним из самых загадочных и проблемных в неврологии, несмотря на значительный прогресс фундаментальных исследований в области молекулярной биологии, иммунологии, генетики, позволивших за последние годы осуществить значительный прорыв в понимании патогенетических механизмов развития демиелинизирующего процесса [1—5].

РС поражает лиц преимущественно молодого возраста, в подавляющем большинстве случаев носит прогрессирующий характер и, в конечном итоге, приводит к стойкой инвалидизации лиц трудоспособного возраста. Так, по данным ВОЗ, число больных РС на земном шаре составляет около 3 млн человек, треть из которых имеют стойкую утрату трудоспособности.

Начиная с 1999 года в связи с существенным ростом этой патологии в Украине был введен официальный государственный учет больных в виде статистической отчетности по форме 12. На основе этой формы сотрудниками отдела нейроинфекций и рассеянного склероза Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины были проанализированы статистические показатели по РС за 1999—2003 гг., проведена сравнительная оценка полученных результатов с данными других исследователей и разработан алгоритм прогнозирования распространенности и заболеваемости РС на 2004—2005 гг.

Согласно данным официальной статистики, распространенность РС в Украине в 1999 году составила 33,77 случаев на 100 тыс. населения. В последующие годы она неуклонно возрастала как в целом в Украине, так и в каждом ее регионе, достигнув в конце 2003 года 38,11 случаев на 100 тыс. населения (зона среднего риска) (табл. 1, 2). Общее количество больных в Украине старше 18 лет на конец 2005 года составило 18 394 человек. Традиционно самая высокая распространенность РС приходится на западную часть страны. По сравнению с данными А. Н. Дзюба (1992 г.) за 20-летний период средний показатель распространенности РС в Украине вырос в 1,84—3,99 раза (в среднем в 2,56 раза): с 14,9 в 1984 г. до 38,11 в 2003 году [6]. Причем, только за последние годы этот показатель увеличился на 12,8 % (табл. 1). Вместе с тем, географический фактор определял тенденцию к снижению показателя распространенности с севера на юг и с запада на восток (табл. 2).

Наиболее интенсивно показатель распространенности РС за последние 20 лет увеличивался в восточном, южном, и, особенно, в центральном регионах (см. табл. 1). Как и в предыдущие годы, были выявлены значительные колебания распространенности РС по отдельным областям (от 15,57 случаев на 100 тыс. населения в Одесской области до 90,71 случаев на 100 тыс. населения в Тернопольской) (см. табл. 2). В центрально-западных областях (48,17—54,29 на 100 тыс. населения) зарегистрированы более высокие показатели, чем в юго-восточных (24,82—34,7 на 100 тыс. населения). Чрезвычайно высокий показатель распространенности РС выявлен в Тернопольской области, превышающий средний показатель по Украине в 2,4 раза.

Для прогнозирования тенденций в изменении распространенности РС в Украине в 2004—2005 гг. нами был рассчитан показатель среднегодового темпа увеличения интенсивности распространенности РС и проведено распределение областей Украины в зависимости от этого показателя по шкалам Лайкерта (табл. 2) [7].

Обнаружено, что зоны риска по темпам роста распространенности РС не совпадают с распределением областей по базовому показателю. Наиболее интенсивно показатель распространенности РС нарастает в западном регионе (Волинская, Закарпатская, Ивано-Франковская и Черновицкая области), в южном регионе (АР Крым, Николаевская и Одесская области) и на востоке в Харьковской области, тогда как в северо-западном регионе (Тернопольская, Хмельницкая и Черниговская области), несмотря на исходно высокий базовый показатель, наблюдались низкие темпы роста.

Таблиця 2

## Распространенность РС (на 100 тыс. населения) по регионам Украины в 1999 г. и 2003 г. и прогноз на 2004, 2005 гг.

Регион, область	1999 г.	2003 г.	Среднегодовой темп возрастания интенсивности показателя	2004 г. (прогноз)	2005 г. (прогноз)
I. Западный					
1. Волынская	29,76	51,47	1,147	59,03	67,61
2. Закарпатская	30,07	36,24	1,048	37,98	39,80
3. Ив.-Франковская	39,00	47,07	1,048	49,33	51,70
4. Львовская	43,69	48,88	1,028	50,25	51,65
5. Ровненская	50,59	59,69	1,042	62,20	64,81
6. Тернопольская	87,07	90,71	1,010	91,62	92,53
7. Черновицкая	33,9	45,95	1,079	49,58	53,50
По региону	44,85	54,29	1,049	56,94	59,73
II. Восточный					
1. Днепропетровская	32,13	37,10	1,009	37,43	37,77
2. Донецкая	16,57	17,00	1,006	17,10	17,20
3. Луганская	31,59	32,51	1,007	32,74	32,97
4. Полтавская	45,49	48,31	1,015	49,03	49,77
5. Харьковская	29,03	38,58	1,074	41,43	44,50
По региону	30,96	34,70	1,029	35,70	36,74
III. Северный					
1. Черниговская	39,39	40,79	1,009	41,16	41,53
2. Сумская	35,51	38,56	1,021	39,37	40,20
По региону	37,45	39,67	1,015	40,25	40,85
IV. Южный					
1. АР Крым	17,09	21,23	1,056	22,41	23,66
2. Запорожская	26,29	29,85	1,032	30,80	31,78
3. Кировоградская	27,14	26,44	1,006	26,60	26,76
4. Николаевская	20,68	26,58	1,065	28,31	30,15
5. Одесская	12,44	15,57	1,058	16,47	17,42
6. Херсонская	24,78	29,27	1,042	30,50	31,78
По региону	21,40	24,82	1,038	25,76	26,74
V. Центральный					
1. Винницкая	42,37	44,99	1,015	45,66	46,35
2. Житомирская	52,04	51,64	0,998	51,54	51,43
3. Хмельницкая	60,62	57,23	1,014	58,83	58,84
4. Черкасская	37,55	44,75	1,045	46,76	48,87
5. Киевская	38,05	43,42	1,033	44,85	46,33
6. г. Киев	42,56	46,99	1,025	48,16	49,37
По региону	45,59	48,17	1,014	48,84	49,52
Украина в целом	33,77	38,11	1,033	39,37	40,67

Различия в темпах нарастания распространенности РС в разных областях могут быть обусловлены региональными различиями в диагностических подходах, в том числе, в доступности МРТ-диагностики.

Ранговый корреляционный анализ между рейтингами областей Украины по показателю распространенности РС в 1999 г. и 2003 г. выявил сильную (жесткую) положительную корреляционную связь (коэффициент Спирмена  $\rho = 0,913$ ), что свидетельствует о структурной сохранности показателя распространенности РС в Украине. В то же время коэффициент ранговой корреляции между показателями распространенности РС

в 2003 г. и темпом ее нарастания имеет отрицательное значение ( $\rho = -0,07$ ), что говорит об отсутствии корреляционной связи и о независимости темпа прироста распространенности РС от базового показателя.

Как известно, РС обычно возникает в молодом возрасте. На конец 2003 года в лечебно-профилактических учреждениях было зарегистрировано 15 289 лиц трудоспособного возраста, что составило 83,9 % от общего числа зарегистрированных больных с РС. Обращает на себя внимание увеличение распространенности РС среди лиц молодого трудоспособного возраста (54,3 на 100 тыс. лиц трудоспособного возраста в 2003 г.

по сравнению с 49,7 на 100 тыс. лиц трудоспособного возраста в 1999 г.). Аналогичная тенденция была выявлена и среди лиц пожилого возраста (25,7 на 100 тыс. лиц в 2003 г. по сравнению с 23,12 на 100 тыс. лиц в 1999 г.). Этот показатель на западе страны оказался наиболее высоким (Закарпатская, Ивано-Франковская, Львовская, Хмельницкая и Черновицкая области — соответственно 41,6; 54,6; 46,2; 53,7, 43,1 на 100 тыс. лиц пожилого возраста), что, по-видимому, связано с демографическими особенностями областей Украины.

Таким образом, неуклонное нарастание распространенности РС в Украине связано с истинным ростом заболеваемости за счет числа новых случаев, с улучшением диагностики и увеличением продолжительности жизни больных РС. В то же время длительное течение РС значительно ухудшает качество жизни больных за счет стойкой потери трудоспособности лиц молодого и пожилого возраста.

Изучение взаимоотношений между показателями распространенности РС среди взрослого населения и качеством жизни в виде «индекса человеческого развития» было проведено с помощью корреляционного анализа [8]. Недостовверная корреляционная связь была получена только между двумя парами показателей: распространенностью и «состоянием здравоохранения» ( $r = 0,47$ ); распространенностью и «социальной средой» ( $r = 0,57$ ). Эти данные в определенной мере отражают качество медицинской помощи, в частности, диагностические возможности в областях с удовлетворительным развитием системы здравоохранения. Отсутствие корреляций было получено между распространенностью и такими показателями индекса человеческого развития, как «материальное благосостояние», «условия жизни», «экологическая ситуация», «выбросы вредных веществ», «уровень жизни» и «глубина бедности» [8].

Анализ показателей инвалидности был проведен у 540 больных РС в г. Харькове. Он показал, что первичный выход на инвалидность происходит у 75 % больных в первые 5 лет от начала заболевания [9]. При этом 40,2 % больных становятся инвалидами уже в первый год заболевания, еще 19,4 % — через один год. Эти данные с высокой вероятностью свидетельствуют о том, что дебют РС, как правило, пропускается как врачом, так и самим больным.

Официальная статистическая отчетность по РС в Украине не дает возможности оценить влияние неблагоприятных факторов внешней среды на возникновение болезни, хотя на сегодняшний день считается, что генетические факторы влияют на заболеваемость РС, в то время как факторы внешней среды обуславливают особенности его течения [10—12]. Эти вопросы были изучены нами с помощью оригинальной анкеты-опросника, разработанной в отделе нейроинфекций и рассеянного склероза ИНПН АМН Украины [13]. Моделью для изучения особенностей РС в Украине стали два региона с разным генетическим составом популяции и разными эколого-географическими особенностями — восточный и западный (соответственно Харьковская и Львовская области).

Как известно, в современной литературе выделяют три основных типа течения РС — рецидивирующий (РТ), вторично-прогрессирующий (ВПТ) и первично-прогрессирующий (ППТ). В основе их формирования и клинической гетерогенности лежат различные патогенетические механизмы, отличающиеся между собой морфологическими, иммуногенетическими, электрофизиологическими, биохимическими особенностями [1—2].

Факторы риска РС в Украине исследовались отдельно для каждого типа течения болезни — рецидивирующего (РТ), вторично-прогрессирующего (ВПТ) и первично-прогрессирующего (ППТ) (табл. 3).

Таблица 3

Факторы риска у пациентов Харьковского и Львовского региона (в процентах)

Фактор	Харьковский регион				Львовский регион			
	ППТ (n = 68)	ВПТ (n = 94)	РТ (n = 87)	Всего (n = 249)	ППТ (n = 37)	ВПТ (n = 57)	РТ (n = 80)	Всего (n = 174)
Миграция	15,9	36,5	36,8	30,3	24,3	8,8	21,3	17,8
Вредности	52,4	4,8	29,7	41,2	40,5	31,6	47,5	40,8
Наследственность	13,2	14,1	14,5	13,7	16,2	7,0	12,5	11,5
Перинатальные осложнения	18,2	14,1	24,5	18,8	13,5	8,8	13,75	12,1
Последствия после прививок	2,7	6,3	14,5	7,6	2,7	3,5	3,75	3,5
Аллергические реакции	25,8	26,1	24,6	25,6	24,3	7,0	28,8	20,7
Недостаточное грудное вскармливание	10,3	6,2	36,9	17,1	13,5	24,6	11,3	16,1
Высокий инфекционный индекс	52,6	48,1	43,6	48,5	48,6	64,9	51,3	55,2
Корь	35,6	42,0	29,9	34,1	62,2	52,6	58,8	57,5
Краснуха	7,7	22,2	21,3	17,9	29,7	26,3	26,3	27,0
Паротит	23,6	32,3	19,8	25,3	40,5	36,8	38,8	38,5
Герпес (в т. ч. ветряная оспа)	34,8	30,6	36,9	33,6	8,1	47,4	36,3	33,9
Ангины	47,3	42,2	39,4	42,8	32,4	42,1	61,3	48,9
Отогенные процессы	31,6	20,1	17,2	22,4	2,7	8,8	12,5	9,2
Вирусный гепатит	2,6	8,2	9,7	6,9	8,1	12,3	7,5	9,2
Хронические соматические заболевания	55,3	32,1	46,3	43,4	35,1	22,8	47,5	36,8
Операции	26,3	42,4	26,8	32,6	24,3	36,8	30,0	31,0
ЧМТ, спинальные травмы	34,2	32,2	19,5	28,7	16,2	21,0	8,75	14,4
Стрессы	36,8	42,2	29,3	36,4	27,0	29,8	22,5	25,9
Осложненный гинекологический анамнез	20,2	15,3	43,3	25,3	14,3	6,5	11,3	10,5

С целью выявления значимости отдельных факторов риска возникновения РС в Харьковской и Львовской областях был использован комплексный прием анализа, включавший методы типологического структурирования, ранжирования вторичного ряда в порядке возрастания, определения квартильных значений упорядоченного ряда и графико-аналитической интерпретации результатов, а также кластерный анализ с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6. Первый квартиль составили признаки с наивысшими рангами — группа факторов с наиболее высокой частотой встречаемости, что указывает на наивысший риск возникновения РС (75 % и более). Ранговый корреляционный анализ неблагоприятных факторов в анамнезе у пациентов Харьковского и Львовского регионов выявил сильную положительную корреляционную связь ( $\rho = 0,76$ ), что указывает на отсутствие существенных отличий в их структуре при разной значимости отдельных факторов риска в Восточном и Западном регионах.

Таким образом, наиболее весомыми факторами риска РС в обоих регионах оказались высокий инфекционный индекс, корь, ангины, герпес, а также хронические соматические заболевания, вредности и стрессы. Для Харьковского региона при РТ наибольший удельный вес имела соматическая патология; для прогрессирующих типов течения — стрессы, а для ППТ РС в обоих регионах — вредности. Во Львовском регионе при всех типах течения наиболее весомым фактором риска являлся высокий инфекционный индекс, включая корь, а для РТ РС — ангины и хронические соматические заболевания (см. табл. 3).

По данным кластерного анализа в Харьковском регионе отдельными независимыми факторами риска возникновения РС выявились вредности, отягощенный гинекологический анамнез и недостаточное грудное вскармливание, в то время как во Львовском — корь, ангины и высокий инфекционный индекс.

При аналитическом обобщении данных, полученных в пилотных областях Украины — Харьковской и Львовской, были установлены факторы, обуславливающие неблагоприятное течение РС, такие как рождение пациента у родителей старше 30 лет, поздний возраст менархе, начало заболевания в подростковом возрасте или старше 30—39 лет, мужской пол, наличие осложненного раннего анамнеза, высокий инфекционный индекс, перенесенные частые ангины, корь и герпетические инфекции, затяжной тяжелый полисиндромный дебют с двигательными нарушениями и выходом в неполную ремиссию и потребностью в назначении глюкокортикоидов.

Сложность механизмов развития демиелинизации при РС с учетом стадии, формы, активности процесса, а также фактора его непрерывной активности в периоды ремиссий при рецидивирующем течении и этапов стабилизации при прогрессирующих типах течения (ППТ) предполагает последовательный и углубленный анализ особенностей течения заболевания в целом. Поэтому одним из наиболее достоверных критериев его диагностики, несмотря на нейровизуализационные, нейрофизиологические и иммунологические методы исследования, является клиническое изучение РС с учетом гетерогенности, значительного полиморфизма различных форм, типов и вариантов его течения [14, 15].

Одной из важнейших задач является достоверная диагностика этого заболевания на этапе дебюта, хотя до настоящего времени остается нерешенным вопрос, в какой мере клиническая и морфологическая гетерогенность РС, включая различные варианты и типы его течения, находят свое отражение в структуре дебюта? Возможно ли на основании изучения проявлений дебюта определить будущий тип течения и прогнозировать дальнейшее развитие болезни? Фундаментальные и клинические исследования о начальных проявлениях этого заболевания недостаточны и дискуссионны. Это обусловлено тем, что первые признаки болезни нередко появляются за несколько лет до первого обращения за медицинской помощью. В связи с этим точный диагноз РС в среднем ставится через 2—3 года после манифестации, а удельный вес ошибок составляет от 37 % до 67 %. Около половины больных к моменту установления диагноза страдают этим заболеванием по меньшей мере 5 лет. Подобная ситуация негативно сказывается на дальнейшем течении и ограничивает терапевтические возможности превентивной терапии, которая наиболее эффективна на ранних этапах развития демиелинизирующего процесса, создавая реальные предпосылки для более доброкачественного течения демиелинизирующего процесса у большинства больных. Недаром в последнее десятилетие, благодаря появлению препаратов стратегической направленности (бета-интерфероны, копаксон), РС стали относить к частично управляемому заболеванию [16—19].

Для решения этой задачи нами был проведен всесторонний углубленный анализ особенностей протекания дебютов при различных типах течения РС в Западном и Восточном регионах Украины на моделях Харьковской и Львовской областей. Данные анамнеза, полученные путем проспективного наблюдения за больными от 3 до 20 лет с достоверным диагнозом РС, по Позеру, позволили изучить особенности протекания дебютов у больных с известным типом течения [20].

Обследовано 320 больных (230 — в Харьковском регионе и 90 — во Львовском), в том числе: с РТ — 114 больных (70 — в Харьковском и 44 — во Львовском регионах); с ВПТ — 126 больных (90 — в Харьковском и 36 — во Львовском регионах); с ППТ — 80 больных (70 — в Харьковском и 10 — во Львовском регионах).

При характеристике дебюта учитывались следующие показатели: пол, возраст начала заболевания, факторы риска, предшествующие клинической манифестации дебюта, наличие предвестников дебюта (в виде различных субъективных и, по-видимому, объективных динамично переходящих симптомов, возникающих на разных временных этапах, предшествующих клинической манифестации дебюта), характер дебюта (моносиндромный, олигосиндромный, полисиндромный), клиническая структура ведущих синдромов, темпы формирования неврологической симптоматики (инсультообразные, быстрые, постепенные, замедленные), длительность дебюта (короткая — до 1 месяца, средняя — 1—2 месяца, длительная — более 2 месяцев), тяжесть дебюта (легкая, средняя, тяжелая), клинические ремиссии после дебюта (полные, неполные — для РТ и ВПТ), длительность ремиссии после дебюта при РТ и ВПТ (короткая — до 6 месяцев, средняя — от 6 месяцев до 3 лет, длительная — свыше 3 лет), наличие этапа стабилизации после дебюта или непосредственное прогрессирование при ППТ.

В результате проведенных исследований были выявлены характерные особенности протекания дебютов в Харьковском и Львовском регионах и их существенные отличия при разных типах течения РС.

Так, для дебютов при РТ на западе и востоке страны оказалось характерным преобладание женщин молодого возраста, быстрые темпы развития клинической симптоматики, моносиндромный характер дебюта, короткие и средней продолжительности ремиссии после дебюта. Вместе с тем, в Харьковской области преобладали короткие и легкие дебюты и полные клинические ремиссии после дебюта; во Львовской дебюты носили более продолжительный и тяжелый характер (преобладала средняя степень тяжести), с выходом в неполные клинические ремиссии. Таким образом, дебюты при РТ во Львовской области, с учетом таких показателей, как тяжесть, длительность и степень полноты ремиссий, в отличие от Харьковской области, имеют более неблагоприятное течение (табл. 4).

Таблиця 4

**Сравнительная характеристика дебютов при РТ РС в западном и восточном регионах Украины**

Харьковский регион	Львовский регион
Женщины молодого возраста	Женщины молодого возраста
Редкие предвестники дебюта	Частые предвестники дебюта
Отсутствие видимой причины, предшествующей манифестации дебюта	Частое начало заболевания после инфекций
Быстрые темпы развития	Быстрые темпы развития
Моносиндромная симптоматика	Моносиндромная симптоматика
Короткая длительность	Длительные дебюты
Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести
Короткие и средней длительности полные клинические ремиссии	Короткие и средней длительности неполные клинические ремиссии
Преобладание благоприятного прогноза	Преобладание неблагоприятного прогноза

Характерными особенностями дебютов при ВПТ РС в Харьковской области является значительное преобладание молодых женщин, редкость возникновения предвестников дебюта, быстрые, в т. ч. инсультообразные, темпы развития клинической симптоматики в виде моно- и олигосиндромных длительных легких дебютов с последующим выходом в полные клинические ремиссии различной длительности. Дебюты при ВПТ во Львовской области характеризуются молодым возрастом больных с отсутствием достоверных гендерных различий, частыми предвестниками дебюта, возникновением первых клинических симптомов дебюта под влиянием инфекций, различными по скорости темпами формирования преимущественно полисиндромных длительных дебютов средней тяжести с последующим выходом как в полные, так и неполные клинические ремиссии средней длительности и длительные (табл. 5).

Дебюты при ППТ РС в Харьковской области характеризуются ростом удельного веса мужчин по сравнению с РТ и ВПТ, молодым возрастом, частым появлением предвестников дебюта, замедленными темпами развития моно- и полисиндромных длительных дебютов различной степени тяжести. Характерными особенностями

ми дебютов при ППТ РС во Львовской области являются незначительные гендерные различия, средний возраст, частые предвестники дебюта, быстрые, в т. ч. инсультообразные темпы формирования преимущественно моносиндромных длительных дебютов средней тяжести при полном отсутствии тяжелых дебютов (табл. 6).

Таблиця 5

**Сравнительная характеристика дебютов при ВПТ РС в западном и восточном регионах Украины**

Харьковский регион	Львовский регион
Значительное преобладание женщин молодого возраста	Молодой возраст с отсутствием достоверных гендерных отличий
Редкие предвестники дебюта	Частые предвестники дебюта
Отсутствие видимой причины, предшествующей манифестации дебюта	Частое начало заболевания под воздействием инфекции
Быстрые, в т. ч. инсультообразные темпы развития	Различные темпы развития
Моно- и олигосиндромная симптоматика	Полисиндромная симптоматика
Длительные дебюты	Длительные дебюты
Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести
Полные ремиссии разной длительности	Сочетание полных и неполных ремиссий средней длительности и длительных
Преобладание неблагоприятного прогноза	Преобладание неблагоприятного прогноза

Таблиця 6

**Сравнительная характеристика дебютов при ППТ РС в западном и восточном регионах Украины**

Харьковский регион	Львовский регион
Рост удельного веса мужчин по сравнению с РТ и ВПТ	Отсутствие достоверных гендерных отличий
Частые предвестники дебюта	Частые предвестники дебюта
Отсутствие видимой причины, предшествующей манифестации дебюта	Частое начало заболевания под влиянием инфекции
Замедленные темпы развития	Быстрые, в т. ч. инсультообразные, темпы развития
Моно- и полисиндромная симптоматика	Моносиндромная симптоматика
Продолжительные дебюты	Продолжительные дебюты
Различная степень тяжести	Средняя степень тяжести
Отсутствие ремиссий после дебюта с переходом: — в стабилизацию; — в дальнейшее прогрессирование непосредственно после дебюта	Отсутствие ремиссий после дебюта с переходом: — в стабилизацию; — в дальнейшее прогрессирование непосредственно после дебюта
Неблагоприятный прогноз	Неблагоприятный прогноз

Сравнительная характеристика клинических синдромов дебюта носила неоднозначный характер и имела существенные региональные отличия при разных типах течения. На востоке страны при РТ и ВПТ структура клинической симптоматики в дебюте не имела принципиальных различий и характеризовалась частыми поражениями зрительных нервов в виде ретробульбарного неврита (РБН), чаще одно-

сторонней локализации; редкими сфинктерными нарушениями; легкими и умеренными, как правило, быстропреходящими, пирамидными синдромами; негрубыми мозжечковыми нарушениями; преобладанием чувствительных расстройств при РТ; относительно редкими поражениями черепно-мозговых нервов. В целом, клиническая симптоматика в дебютах при РТ и ВПТ отличалась неустойчивостью, динамизмом, частыми асимметриями и синдромами диссоциаций, возникающими в различных сочетаниях, быстрым и, как правило, полноценным регрессом неврологического

дефицита под воздействием иммунокорректирующей и, в ряде случаев, гормональной терапии. При ППТ, в отличие от РТ и ВПТ, отмечено значительное преобладание пирамидного, мозжечково-атактического синдромов и сфинктерных расстройств; относительная редкость чувствительных нарушений; отсутствие РБН. Во Львовской области, в отличие от Харьковской, при всех типах течения значительно преобладали пирамидные синдромы, реже наблюдались РБН (при РТ и ВПТ) и чувствительные нарушения (при ППТ), отсутствовали сфинктерные расстройства при ППТ (табл. 7).

Таблица 7

#### Сравнительная характеристика ведущих синдромов дебюта при разных типах течения РС (в процентах)

Синдром дебюта	РТ		ВПТ		ППТ	
	Харьковская обл. (n = 70)	Львовская обл. (n = 44)	Харьковская обл. (n = 90)	Львовская обл. (n = 36)	Харьковская обл. (n = 70)	Львовская обл. (n = 10)
РБН	31,4	11,4	37,0	11,1	—	—
Пирамидные	41,4	72,7	45,6	86,1	67,1	70,0
Чувствительные	45,7	38,6	27,8	47,2	25,7	40,0
Мозжечковые	37,1	29,5	33,3	47,2	65,7	20,0
Стволовые	28,6	25	27,8	22,2	30	—
Сфинктерные нарушения	11,4	15,9	7,8	8,3	21,4	—

Примечание: n — количество больных

Таким образом, отсутствие принципиальных различий в структуре дебютов при РТ и ВПТ на востоке Украины, может свидетельствовать о близости патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования этих типов течения. Структура дебюта при ППТ принципиально отличается от первых двух типов течения по таким важным показателям, как пол, возраст, темпы развития дебюта, его характер, тяжесть и длительность. Эти отличия могут служить основой для формирования дифференциально-диагностических критериев для будущего ППТ уже на этапе дебюта. Во Львовской области, в отличие от Харьковской, не найдены существенные отличия в протекании дебютов при разных типах течения РС, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику на этапе дебюта.

Таким образом, существенные различия в протекании дебютов в Харьковской и Львовской областях могут свидетельствовать о возможных экологических и генетических различиях популяций на западе и востоке страны, определяющих клиническую гетерогенность в структуре дебютов этих регионов.

Дифференцированный анализ разных типов течения РС свидетельствует о том, что наиболее благополучным в прогностическом отношении является РТ. Однако в рамках этого типа течения следует выделять многообразные варианты как по своему клиническому звучанию, так и по своей прогностической значимости. Наряду со значительным числом форм с субклиническим течением, обнаружена тенденция к возрастанию частоты, кратности, длительности и тяжести рецидивов, укорочение этапа рецидивирования и трансформация РТ в более неблагоприятное ВПТ.

Одним из дискуссионных и до конца не решенных вопросов, имеющих большой теоретический и практический интерес, является вопрос о генетической и патогенетической идентичности РТ и ВПТ РС. Всегда ли вторичное прогрессирование является закономерным

продолжением рецидивирующего этапа или эти два типа течения следует разграничивать в связи с разными механизмами их формирования? Судя по данным многочисленных исследований, до 10 % больных РС имеют доброкачественное РТ, исключая в дальнейшем прогрессивный этап развития [1, 2, 21—24]. В связи с этим большой интерес представляет сравнительный клинический анализ этапов рецидивирования при РТ и ВПТ, позволяющий оценить особенности их течения.

Характеристика РТ и этапа рецидивирования при ВПТ включала в себя длительность заболевания, частоту, тяжесть, длительность рецидивов, темпы формирования и регресса неврологической симптоматики в рецидивах, синдромологическую структуру рецидивов, стойкость, длительность и полноту ремиссий между рецидивами.

При РТ преобладали короткие и легкие рецидивы с постепенными темпами входа и выхода из них; сочетания дробного и одномоментного формирования и регресса неврологической симптоматики с выходом в полные и неполные ремиссии средней продолжительности, чередующиеся между собой при разных рецидивах. При ВПТ оказалось характерным преобладание тяжелых и более продолжительных рецидивов с быстрыми или замедленными темпами формирования, так и регресса неврологической симптоматики с тенденцией к утяжелению и удлинению рецидивов в процессе этапа рецидивирования.

Таким образом, сравнительная оценка разных показателей, характеризующих этапы рецидивирования при РТ и ВПТ, показала, что этим двум типам течения присуща разная тяжесть рецидивов и разная их длительность; разные темпы вхождения в рецидивы и выходы из них; разная динамика формирования неврологической симптоматики и ее регресса; разные по длительности, полноте и стабильности ремиссии между рецидивами. Общим для двух типов течения

явилось часте (більше ніж у половини хворих в кожній групі) поєднання і чередування різних показателів, характеризуючих рецидиви, як у одного і того ж хворого, так і у різних хворих. По-видимому, цей феномен має універсальне значення для всіх показателів, характеризуючих структуру рецидивів, носить адаптивний характер і підтримує неперервність рецидивуючого процесу. В цілому, взаємозв'язки між різними показателями, характеризуючими РТ і етапи рецидивування при ВПТ, носять складний, неоднозначний характер, мають як риси схожості, так і відмінності, і можуть свідчити про близькість, але не ідентичності патогенетичних механізмів, лежачих в основі формування цих типів течення. При цьому ВПТ, по суті, об'єднує в собі два етапи — рецидивування і прогресування, т. є. представляє собою не єдиний, а дискретний процес, в основі якого лежать різні механізми формування його етапів.

Дані клінічних і епідеміологічних досліджень в Україні свідчать про зростання удільного ваги важких і атипичних форм з прогресивним теченням, викликають ранню і стійку інвалідизацію осіб, переважно молодого трудоспособного віку. Клінічна симптоматика при цих формах претерпеває суттєві патоморфози і наряду з вираженими ядерними синдромами РС, такими як пірамідний і мозжечково-атактичний, нерідко характеризується формуванням небагатоприятних в прогностичному відношенні синдромів — психоорганічного, епілептиформного, підкоркового, псевдотуморозного і ряду інших [14]. Тому вивчення особливостей прогресивного течення необхідно для розробки адекватної патогенетичної терапії, своєчасного призначення якої буде сприяти покращенню якості життя і уповільненню глибокої інвалідизації в перспективі.

Сравнительна оцінка формування і розвитку етапів прогресування при ППТ і ВПТ показала, що при ППТ після дебюту розвитку прогресивності починається або одразу, або після етапу стабілізації різної тривалості (від декількох місяців до 3 років). У хворих з ВПТ було також виділено два варіанти формування вторинного прогресування. При першому варіанті прогресування процес починається одразу після першої ремісії. По своїм особливостям формування цей варіант розвитку ВПТ близько примикає до ППТ, однак зустрічається відносно рідко і характеризується, як правило, достатньо швидким розвитком вираженого і стійкого неврологічного дефіциту з ранньої інвалідизацією. Частіше характерні другий варіант, при якому після дебюту настає етап рецидивуючого течення різної тривалості з наступним переходом до ВПТ.

При сравнительній характеристиці етапів прогресування при ППТ і ВПТ були виділені їх різні варіанти: 1) неуклонно прогресуючий без клінічних очертаних періодів стабілізації; 2) рецидивуюче-прогресуючий з скачкообразним погіршенням, нагадуючим рецидив; 3) поступально-прогресуючий, з повільним наростанням неврологічної симптоматики, маючої локальний, частіше спинальний акцент ураження, і продовжуваними періодами стабілізації. Для перших двох

варіантів, протікаючих, як правило, неблагоприятно, характерно переважання стійкої і грубої церебральної або цереброспинальної симптоматики, її політипічності, полісиндромності, відсутності або відносно рідкості синдромів диссоціації, ранньої і глибокої інвалідизації, терапевтичної резистентності, включаючи глюкокортикоїди. Для останнього варіанта характерна продовжувальна остаточна трудоспособність, краща соціально-психологічна адаптація, ефективність імунотропної терапії. При ППТ переважає неуклонний і рецидивуюче-прогресуючий варіанти течення, при ВПТ частіше зустрічається поступально-прогресуючий. Нерідко в процесі прогресування один варіант течення сменяється іншим, що в значительній ступені відображається на характері, тривалості і прогнозі ППТ і ВПТ. Кожен з перелічених послідовних етапів формування двох типів прогресивного течення має свої відмінні клінічні характеристики, включаючи темпи і варіанти прогресування, інтегральна оцінка яких формує представлення про ймовірний прогноз [15].

При аналізі комплексної характеристики процесу прогресування особливо слід зупинитися на періодах стабілізації, при яких клінічна симптоматика коливається в своїй інтенсивності в циркадному, недільному, рідше — місячному біоритмі. Нерізкі і короткочасні різнонаправлені коливання стану і динаміки неврологічного статусу на етапах стабілізації, по принципу зворотних зв'язків, по-видимому, сприяють формуванню стабілізуючого ефекта, включенню адаптивних компенсаторних механізмів, підтримують стан нестійкого рівноважності, який перешкоджає прогресуванню.

Частота ведучих клінічних синдромів при різних типах течення виявила певні відмінності між рецидивуючим і прогресивними типами течення. Так, при РТ в рецидивах, за винятком пірамідного синдрому, рідше зустрічались мозжечкові, ствольні і сфинктерні порушення, але переобладали чутливі порушення. При ППТ на етапах прогресування слід виділити незначительне переобладання сфинктерних порушень при ППТ. В інших функціональних системах (пірамідній, ствольній, мозжечковій, чутливій) суттєвих відмінностей виявлено не було. Звертає на себе увагу ураження пірамідної і мозжечкової систем у всіх хворих і відносна рідкість чутливих порушень (менше ніж у половини хворих) (табл. 8).

Таблиця 8

**Сравнительна характеристика ведучих синдромів при різних типах течення РС (в рецидивах і на етапах прогресування), в процентах**

Синдром	РТ	ВПТ	ППТ
Пораження пірамідного тракту	96	100	100
Пораження шляхів мозжечка	88	100	100
Пораження провідників чутливості	73	40	47
Пораження черепно-мозгових нервів	57	82	77
Пораження функції тазових органів	54	77	87
Пораження зорового нерва	61	80	55

В целом, ведущие клинические синдромы при ППТ РС, в отличие от РТ, отличались стойкостью, выраженностью, высоким удельным весом поражения пирамидных, стволовых, мозжечковых систем, дисфункцией тазовых органов, отсутствием или крайней редкостью синдрома диссоциаций, резистентностью к проводимой терапии у большинства больных.

Выделенные варианты течения этапов прогрессивности (неуклонный, рецидивирующе-прогрессирующий, поступательно-прогрессирующий) и их сочетания определяют различный прогноз на этапах прогрессирования — более неблагоприятный при ППТ с преобладанием неуклонного и рецидивирующе-прогрессирующего вариантов течения и более благоприятный — при ВПТ, характеризующийся преимущественно поступательно-прогрессирующим вариантом. Отсюда вытекает важное и принципиальное положение о том, что прогрессивность — это не всегда злокачественность течения. Взаимоотношения между различными показателями, характеризующими этапы прогрессирования при ППТ и ВПТ, носят сложный, дифференцированный характер и имеют диагностическое значение, которое во многом определяет прогноз при прогрессивных типах течения РС.

Интегральная оценка особенностей протекания дебютов, этапов рецидивирования и прогрессирования позволила разработать основные критерии различных вариантов прогноза для разных типов течения РС.

Так, для РТ благоприятный прогноз характеризуется быстрым развитием короткого моно- или олигосиндромного дебюта, продолжительной и устойчивой ремиссией после дебюта, чередованием коротких легких рецидивов с рецидивами средней тяжести и умеренной продолжительности, длительными ремиссиями между рецидивами, многолетней сохранностью полной или частичной трудоспособности, отсутствием необходимости в применении глюкокортикоидов в течение 7—10 лет от начала заболевания.

Неблагоприятный прогноз при РТ характеризуется медленным формированием олиго- или полисиндромной симптоматики в дебюте, короткой неполной и неустойчивой ремиссией после дебюта, замедленным входением в рецидивы и таким же выходом из них, частыми продолжительными тяжелыми полисиндромными рецидивами, быстрым формированием (2—3 года) умеренного или выраженного устойчивого неврологического дефицита, короткими и неустойчивыми ремиссиями, необходимостью применения глюкокортикоидов уже на начальных этапах заболевания.

Для благоприятного прогноза при прогрессивных типах течения РС характерно начало заболевания в возрасте от 20 до 39 лет, отсутствие необходимости в применении гормональной терапии в дебюте и в течение 5—7 лет на этапе рецидивирования при будущем ВПТ, сочетание ремиссии после дебюта средней продолжительности и длительного этапа рецидивирования при будущем ВПТ, наличие длительной стабилизации после дебюта при ППТ, поступательно-прогрессивный вариант с медленными или умеренными темпами прогрессирования и продолжительными периодами стабилизации при ВПТ и ППТ, медленное формирование умеренного неврологического дефицита, эффективность терапии, включая глюкокортикоиды на всех этапах заболевания.

Для неблагоприятного прогноза при прогрессивных типах течения РС характерно начало заболевания

в возрасте до 15 и после 40 лет, особенно у лиц мужского пола, замедленные темпы формирования полисиндромной неврологической симптоматики в дебюте, начало прогрессирования сразу после дебюта при ППТ и вслед за ремиссией после дебюта при ВПТ, сочетание короткой ремиссии после дебюта с коротким этапом рецидивирования при будущем ВПТ, быстрое формирование и выраженность подкоркового, эпилептического, психоорганического синдромов, неуклонный или рецидивирующе-прогрессирующий вариант течения с быстрыми темпами прогрессирования и формированием выраженного и стойкого неврологического дефицита, резистентность к традиционной патогенетической терапии, включая глюкокортикоиды на всех этапах заболевания.

Таким образом, предложенный методологический подход к клиническому анализу течения различных форм РС имеет не просто академический интерес и не носит абстрактный характер, а служит для формирования функционального диагноза и прогнозирования эффективности лечения при условии, что рецидивирующие, первично- и вторично-прогрессивные формы следует рассматривать как принципиально различные многоуровневые процессы, с различными механизмами формирования клинической симптоматики и течения.

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что у большинства больных РС на разных стадиях заболевания отмечаются когнитивные нарушения [25—27]. Ведущими в структуре когнитивного дефицита являются нарушения мышления, памяти, внимания. Эти расстройства когнитивных функций развиваются независимо от степени и характера неврологического дефицита и приводят к интеллектуально-мнестическим, психоэмоциональным нарушениям, а в самых тяжелых случаях — к развитию деменции [27]. Такие нарушения психической сферы во многом определяют степень инвалидизации больных, ограничивают их работоспособность и возможность самообслуживания, что необходимо учитывать при предоставлении этим больным медицинской и социальной помощи. Для изучения характера особенностей формирования нарушений когнитивных функций у больных с разными типами течения применяли психодиагностический метод, который был реализован посредством методик: теста первичного скрининга деменций (MMSE), теста 10 слов, таблиц Шульце, теста Бентона, стандартизованного набора нейropsychологических методик. Сравнительный анализ когнитивных нарушений при разных типах течения с различной активностью процесса показал преобладание когнитивного дефекта на этапе прогрессирования при ППТ по сравнению с больными в фазе тяжелых рецидивов при РТ и на этапе прогрессирования при ВПТ. В ремиссиях при РТ и при стабилизации процесса при ВПТ была отмечена тенденция к нормализации когнитивного дефицита. В структуре двигательных нарушений при ППТ значительно преобладали расстройства пространственного и динамического праксиса, тогда как праксис позы по зрительному образцу чаще нарушался у больных с РТ. Перцептивные нарушения чаще всего проявлялись расстройствами акустического гнозиса при всех типах течения, но особенно преобладали при ППТ. Нарушения в сфере тактильного, пространственного, зрительного гнозиса встречались значительно реже и их нарушения были статистически недостоверны при всех типах течения.



Таким образом, в результате психодиагностических исследований были выявлены различные по структуре и степени выраженности когнитивные нарушения — от нормативных значений интеллекта до когнитивного снижения разной степени тяжести, включая деменцию. Их тяжесть зависела от типа течения и клинической активности процесса, что позволяет использовать эти показатели в качестве диагностических критериев для определения прогноза течения заболевания.

Нарушение функции вегетативной нервной системы (ВНС) — одно из частых, но мало изученных клинических проявлений РС. Измененный вегетативный фон ведет к дестабилизации реактивности организма и может усугублять течение заболевания. Поэтому изучение клинических проявлений и патогенетических механизмов формирования вегетативных нарушений играет важную роль при этом заболевании [28].

Разносторонний и углубленный анализ вегетативных нарушений при РС был проведен в нашем институте профессором В. И. Тайцлиным. [29]. Им был выявлен значительный спектр вегетативных расстройств, включая полисистемные и полисиндромные вегетососудистые кризы симпатоадреналового, ваго-инсулярного и смешанного характера, перманентные нарушения сердечного ритма и АД, нарушения цикла сон-бодрствование, нарушения терморегуляции, цефалгии, субфебрилитет, метеозависимость, синдром Рейно, синдром хронической утомляемости и ряд других. Вегетативный тонус, как правило, характеризовался частой тахикардией и асимметрией частоты сердечных сокращений; вегетативная реактивность, определяемая с помощью синдрома Ашнера, нередко носила извращенный или отрицательный характер, а вегетативное обеспечение деятельности, по данным ортоклиностатической пробы, было недостаточным. Вегетативные нарушения преобладали у женщин после 40 лет и не зависели от типа течения заболевания. Вопрос о происхождении вегетативных нарушений при РС остается недостаточно изученным и во многом носит дискуссионный характер. Рядом исследователей доказано, что демиелинизирующий процесс может захватывать любой уровень ВНС — как надсегментарный, так и сегментарный [30]. При этом, вегетативные нарушения могут проявляться на ранних этапах демиелинизирующего процесса, нередко до клинической манифестации ведущих классических синдромов РС. Установлена взаимосвязь между тяжестью вегетативных нарушений и распространенностью очагов демиелинизации в головном мозге. Выяснена роль дисфункции контрлатеральных сенсомоторных участков коры лобных долей, ствола мозга с поражением ядер и волокон ретикулярной формации, т. е. неспецифических систем, поддерживающих энергетическое обеспечение и тонус высших отделов ВНС [30]. Таким образом, происхождение и частота вегетативных нарушений может быть обусловлена как собственно демиелинизирующим процессом, поражающим вегетативные центры, так и регуляторными сдвигами механизмов гомеостаза в неспецифических структурах мозга.

Наряду с психопатологическими и вегетативными нарушениями, важную роль играет вертеброгенная патология, определяющая клинический контекст и качество жизни больных РС. Вместе с тем, проведенные исследования показали, что более чем в 80 % случаев при РС формируются вертебральные нарушения, которые соучаствуют в формировании клинической симптоматики. Эти нарушения представлены дисфунк-

цией двигательной системы, нарушениями мышечного тонуса и двигательного стереотипа в виде изменения конфигурации позвоночника (поясничный гиперлордоз, сглаженность лордоза, сколиоз), патологическими вариантами расположения таза, асимметрией длины нижних конечностей и рядом других. Указанные нарушения преобладают над структурно-органическими изменениями опорно-двигательного аппарата и нуждаются в мануальной терапии, постизометрической релаксации мышц, тракционных техниках, аутостабилизационных упражнениях, методах рефлексотерапии. Клинические проявления остеопороза, нередко формирующиеся при РС, имеют важное прогностическое значение, но они, как правило, малоспецифичны по данным клинико-рентгенологических исследований, нередко маскируются выраженными неврологическими нарушениями и обусловлены длительным анамнезом, гиподинамией, изменением двигательного стереотипа, функционально-органической перестройкой опорно-двигательного аппарата, повторными курсами глюкокортикоидной терапии. Более специфичными и диагностически значимыми считаются биохимические маркеры остеопороза (кальций, фосфор, костный изофермент щелочной фосфатазы), диагностическая значимость которых возрастает по мере прогрессирования заболевания [31].

В последние десятилетия убедительно доказана ведущая роль иммунологических реакций в патогенезе РС. Иммунный дисбаланс при этом заболевании проявляется отклонениями клеточного и гуморального иммунитета, характеризуется аутоиммунным компонентом, т. е. образованием аутоантител, формированием иммунных комплексов, функциональной недостаточностью Т-лимфоцитов, нарушением равновесия между активностью комплемента и образованием антител [4, 5, 32—36]

Проведенные нами иммунологические исследования при разных типах течения и на разных стадиях активности РС показали значительную варибельность и выраженные индивидуальные особенности иммунных показателей на фоне сохранения функционального напряжения клеточного иммунитета, что подтверждает точку зрения о непрерывности иммуннопатологического процесса при РС [37].

Сравнительная оценка иммунных показателей в рецидивах, в отличие от ремиссий, показала преобладание лейко- и лимфоцитоза, повышение иммунорегуляторного индекса и лимфоцитотоксических аутоантител. Уровень комплемента был нестабилен как в ремиссиях, так и в рецидивах, но при ремиссиях он чаще снижался, что свидетельствовало о более благоприятном состоянии иммунной системы.

Сравнение иммунных показателей при прогрессивных типах течения также свидетельствовало о значительном дисбалансе клеточного и гуморального звеньев иммунитета с нарастанием лейко- и лимфоцитоза, способствующего развитию аутоиммунного процесса, повышению титров лимфоцитотоксических аутоантител, дифференцированному углублению клеточного иммунодефицита на этапах прогрессирования по сравнению с этапами стабилизации. Следует отметить, что выраженность иммунных нарушений преобладала на этапе прогрессирования при ППТ.

Таким образом, сравнительный анализ различных показателей иммунитета при разных типах течения РС свидетельствует о сложных, разнонаправленных

и дифференцированных изменениях иммунного ответа, носящих качественный и количественный характер. Смена стадий иммунологического процесса происходит согласно определенным закономерностям с выраженными индивидуальными особенностями, которые следует увязывать со стадиями клинической активности процесса. В целом, полученные данные соответствуют многочисленным исследованиям последнего десятилетия и свидетельствуют о частых и значительных клиничко-иммунологических диссоциациях. Их проявлением является несоответствие между выраженностью, динамикой и временными параметрами клинических и иммунологических симптомов. Указанные несоответствия, с нашей точки зрения, являются закономерными и отражают полифакториальный характер заболевания, сложность взаимоотношений между нервной и иммунной системами, включая сложность собственно иммунной саморегуляции, связанной с высокой степенью структурно-функциональной дифференциации собственно иммунокомпетентных клеток.

Большую роль в диагностике РС играют нейровизуализационные методы исследования. МРТ позволяет не только подтвердить достоверность диагноза, но и выявить характерные очаги демиелинизации при типичном течении этого заболевания. Высокая чувствительность МРТ-диагностики в выявлении очагов при РС позволяет в большинстве случаев регистрировать многоочаговое поражение (т. е. диссеминацию в пространстве), а исследования с интервалом в несколько месяцев (диссеминацию во времени) [38—40].

Анализ МРТ-картины при разных типах течения РС свидетельствует о значительном морфологическом и топическом полиморфизме в виде крупных очагов при псевдоинсультном или псевдотуморозном течении, зон гиперинтенсивности, располагающихся как изолированно перивентрикулярно в области передних и (или) задних рогов, так и в сочетании с множественными очагами различной локализации.

На начальных этапах заболевания преобладали перивентрикулярные очаги. В дальнейшем очаги гиперинтенсивного сигнала обнаруживались в больших полушариях, мозолистом теле, реже — в стволе мозга и мозжечке, с частыми явлениями внутренней и наружной гидроцефалии, свидетельствующими об атрофическом процессе, особенно при длительном и тяжелом течении заболевания. Степень выраженности атрофического процесса коррелировала с длительностью заболевания и неблагоприятным характером прогноза.

Одним из облигатных признаков поздней МРТ-картины при РС являлось поражение мозолистого тела, как в виде его истончения (атрофии), так и в виде сливных очагов, чаще по нижнему контуру. Вовлечение в процесс мозолистого тела указывало на избирательное и доминирующее поражение белого вещества с вовлечением в патологический процесс основных проводниковых структур мозга. Одним из специфических атрофических проявлений РС являются «черные дыры» — глиозные изменения белого вещества, проявляющиеся в режиме T1. Этот феномен является неоспоримым доказательством длительного и неблагоприятного течения процесса, коррелирующим со степенью инвалидизации больного. Сравнительный анализ позволил получить дифференцированные характеристики МРТ-изменений при разных типах течения РС.

При РТ наблюдалось большее количество «активных очагов» в веществе головного мозга по сравнению

с ВПТ и ППТ, тогда как явления внутренней и наружной гидроцефалии, как признаки кортикальной и субкортикальной гипотрофии, либо отсутствовали, либо их выраженность была незначительной. Как правило, «черные дыры» и атрофические изменения в мозолистом теле и мозжечке встречались крайне редко.

При ВПТ происходит нарастание субкортикальной и, особенно, кортикальной атрофии в лобно-височных отделах мозга на фоне снижения общего количества «активных» очагов в веществе мозга, по сравнению с РТ. Характерны зоны свечения в перивентрикулярных областях и семиовальных центрах на фоне множественных мелких очагов демиелинизации.

При ППТ, так же как и при ВПТ, общее количество «активных» очагов в веществе мозга меньше, чем при РТ, тогда как количество «черных дыр» и атрофические изменения в кортикальных, субкортикальных отделах мозга, мозолистом теле и мозжечке значительно нарастают.

Исследование зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) широко используется для диагностики демиелинизирующих заболеваний мозга. В частности, при РС ЗВП используется как один из критериев постановки достоверного диагноза. ЗВП представляют собой суммарный ответ афферентной зрительной системы на подаваемый стимул, а изменения латентности и амплитуды, основных их пиков обладают высокой специфичностью для выявления степени и характера демиелинизации и нейродегенерации при РС. Более того, изменения ЗВП могут опережать клиническую манифестацию или обострение демиелинизирующего процесса, а под влиянием специфической патогенетической терапии РС они могут улучшаться раньше клинических признаков ремиссии или стабилизации процесса. Поэтому ЗВП могут быть не только надежным диагностическим, но и прогностическим критерием при РС [41, 42].

Исследование ЗВП было проведено нами у больных, перенесших РБН в дебютах или на этапах рецидивирования (1-я группа), и у больных с поражением других функциональных систем без признаков острого поражения зрительного нерва (2-я группа). У всех больных наблюдались специфические для демиелинизирующего процесса изменения ЗВП — удлинение латентности основного пика P100, изменение основного негативно-позитивного ответа и увеличение межпиковой латентности, особенно в сегменте P1—N2.

У больных 1-й группы ЗВП характеризовались значительно удлиненной латентностью основного пика P100 с деформацией основного негативно-позитивного комплекса, удлинением межпиковой латентности на участке P1—N2. Заслуживает внимания то, что эти изменения были, в основном, симметричными относительно латентности, но ответ носил деформированный характер и со стороны «здорового глаза». Эти характеристики ЗВП отражают стойкие и, к сожалению, часто необратимые изменения нейродегенеративного характера при повторных атаках в той же самой функциональной системе.

У большинства больных 2-й группы отмечена сохранная форма ответа, в то время как слабая выделяемость или деформированность ЗВП встречалась только у четверти больных (несмотря на вовлечение многих функциональных систем в дебюте без РБН). У трети больных с тяжелым полисиндромным дебютом или рецидивом наблюдалось удлинение межпиковой латентности, свидетельствующее о тяжести активного демиелинизирующего процесса. Интересно отметить,

что у больных со зрительными расстройствами наблюдались более значительные изменения ЗВП — уменьшение амплитуды P100 по сравнению с другими пиками ЗВП, удлинение межпиковой латентности или деформация основного негативно-позитивного комплекса, что отражало и нейродегенеративные процессы в системе зрительного анализатора, которые при данном варианте могли протекать субклинически.

Таким образом, у больных 1-й группы, перенесших РБН на разных этапах заболевания, наблюдались более грубые и стойкие изменения ЗВП, в том числе и в ремиссиях. Это свидетельствует об агрессивном поражении зрительной системы, несмотря на локальный характер процесса. У больных 2-й группы эти изменения носили более вариабельный и дифференцированный характер, поддавались успешной коррекции под влиянием лечения и уменьшались при выходе в ремиссию.

Особо следует подчеркнуть нередкие изменения ЗВП уже на этапе дебюта, которые возникают независимо от его характера (т. е. у больных в обеих группах). Это свидетельствует о том, что субклиническое течение демиелинизирующего процесса встречается значительно чаще, чем принято считать.

На основе системного анализа клинических неврологических, психологических, нейровизуализационных, нейрофизиологических, иммунологических исследований сотрудниками отдела нейроинфекций и рассеянного склероза ИНПН АМН Украины были разработаны основные направления патогенетической терапии при разных типах течения РС.

Наряду с препаратами превентивного модифицирующего действия (бета-интерфероны, колаксон), воздействующими на характер развития заболевания, в перспективе способными предупреждать возникновение обострений и отдалять сроки тяжелой инвалидизации, были предложены новые оригинальные и эффективные лечебные технологии (аутоотрансплантация стромальных клеток костного мозга, эндолюмбальное введение глюкокортикоидов, митоксантрон), а также усовершенствованы ранее применявшиеся современные методы лечения (глюкокортикоидами, плазмаферез, иммуноглобулинами, препаратами метаболического и антиоксидантного действия) [43—59].

Глюкокортикоиды по-прежнему служат препаратами первой линии для купирования рецидивов при РТ и замедления быстрых темпов прогрессирования при ПТТ, влияя на иммунные реакции путем лимфоцитолитического, ускорения катаболизма иммуноглобулинов, уменьшения продукции провоспалительных цитокинов. Наряду с иммунотропными эффектами, они улучшают аксональное проведение, укрепляют гематоэнцефалический барьер, сужают сосуды и понижают их проницаемость за счет торможения синтеза простагландинов [46, 60—63]. Их дифференцированное применение с учетом типа течения, стадии активности процесса, характера прогноза позволило снизить частоту и тяжесть рецидивов, увеличить продолжительность ремиссий при РТ, отдалить трансформацию рецидивирующего в более неблагоприятное ВПТ, замедлить темпы прогрессирования и способствовать формированию более продолжительных этапов стабилизации при ПТТ, отсрочить сроки тяжелой инвалидизации, улучшить качество жизни больных. Применение глюкокортикоидов в виде пульс-терапии солу-медролом или метипредом, а также их эндолюмбального введения по специально разработанной схеме, оказалось наиболее эффективно при

тяжелых и средней тяжести рецидивах, при быстром неуклонном и рецидивирующе-прогрессирующем характере первичного и, особенно, вторично-прогрессирующего типов течения РС.

Новая оригинальная технология лечения с помощью аутоотрансплантации клеток стромы костного мозга (КСКМ), индуцированных в нервные, доказала свою эффективность при быстрых темпах прогрессирования у больных с ПТТ, резистентных к традиционной терапии, способствовала регрессу тяжелой неврологической симптоматики и значительно улучшала когнитивные функции этих больных. Донорство собственными КСКМ является неоспоримым преимуществом для решения проблемы иммунной совместимости, а также вопросов этико-деонтологического характера [64—66].

Лечебный эффект плазмафереза связан с выведением антител, продуктов распада миелина, провоспалительных цитокинов и других иммунологически активных веществ, включая циркулирующие иммунные комплексы. По имеющимся литературным данным, этот метод может вызывать «драматическое» улучшение состояния при острых и тяжелых рецидивах. Недостаточный эффект от плазмафереза нередко обусловлен тем, что часть не до конца изученных компонентов удаляемой плазмы способна подавлять воспалительные и аутоиммунные реакции [60, 67]. Наш опыт применения плазмафереза при РТ свидетельствует о его эффективности при рецидивах средней тяжести, тогда как при тяжелых рецидивах его целесообразно сочетать с глюкокортикоидами. Взаимопотенцирующий эффект этих лечебных воздействий способствовал быстрому купированию рецидивов и, как правило, вызывал продолжительные полноценные ремиссии при РТ [9]. При ПТТ плазмаферез показан при умеренных и медленных темпах вторичного прогрессирования. При быстрых темпах прогрессирования, особенно при ПТТ, плазмаферез, как правило, сочетался с другими, альтернативными методами лечения.

В последние годы пристальное внимание уделяется внутривенному введению иммуноглобулина, содержащего в своем составе от 90 % до 95 % иммуноглобулинов G. По современным представлениям механизм действия иммуноглобулина заключается в ограничении воспалительного процесса благодаря взаимодействию с фагоцитарными клетками, снижению активности T- и B-лимфоцитов за счет антител, направленных против бактериальных и вирусных суперангенов, уменьшении продукции и нейтрализации провоспалительных цитокинов [46, 55, 68—70].

Применение иммуноглобулина в качестве средства превентивной терапии при РТ способствовало продлеванию полноценных ремиссий и эффективно купировало легкие рецидивы. При тяжелых и средней тяжести рецидивах иммуноглобулин необходимо было сочетать с глюкокортикоидами и (или) плазмаферезом. При ПТТ под его влиянием возникал продолжительный стабилизирующий эффект, особенно при медленных и умеренных темпах прогрессирования; при быстрых темпах прогрессирования иммуноглобулин в качестве монотерапии оказался недостаточно эффективным.

В формирующемся при РС патохимическом комплексе центральное место отводится дезинтеграции метаболизма, активации процессов перекисного окисления липидов и угнетению антиоксидантных систем, приводящих к разрушению клеточных мембран и ДНК олигодендроцитов и нейронов с развитием демиели-

низации и уменьшению числа аксонов. В этой связи, в качестве патогенетической терапии оправдано применение антиоксидантов, в частности, альфа-липоевой кислоты (эспа-липон, берлитион). Механизм действия этого препарата основан на торможении экспрессии молекул адгезии и синтеза провоспалительных цитокинов, увеличении внутриклеточного содержания глутатиона, удалении активных радикалов, в том числе оксида азота [71—75].

Применение препаратов этой группы в сочетании с метаболической терапией ускоряло выход из легких рецидивов, способствовало продлению ремиссий при РТ и этапов стабилизации при ПТТ, оказывало общетонизирующий эффект, способствовало улучшению качества жизни больных с РС.

Митоксантрон при ПТТ способствовал формированию этапа стабилизации разной продолжительности с последующим замедлением темпов прогрессирования у большинства больных; у части больных с умеренным неврологическим дефицитом вызывал частичный регресс неврологической симптоматики [76].

Противовирусная терапия, проведенная в связи с положительной полимеразной цепной реакцией на группу вирусов герпеса в ликворе, оказывала существенное позитивное влияние на течение РС, замедляя темпы прогрессирования и уменьшая частоту рецидивов.

Таким образом, дифференцированный подход к назначению различных методов патогенетической терапии в контексте текущей клинической симптоматики и особенностей течения процесса в целом существенно расширяет возможности эффективного лечения рассеянного склероза, способствует своевременному купированию рецидивов, увеличивает

продолжительность ремиссий, препятствует трансформации рецидивирующего в более неблагоприятное вторично-прогредиентное течение.

Рост числа инвалидов молодого возраста, нуждающихся в длительном, иногда пожизненном, приеме дорогостоящих препаратов, значительное снижение их качества жизни, потребность в получении пожизненных социальных выплат, а также необходимость в постоянном постороннем уходе, выбывание из процесса материального производства как самих больных, так и лиц, ухаживающих за ними — все это делает РС одним из дорогостоящих неврологических заболеваний и обуславливает актуальность проведения фармакоэкономических исследований. Например, в Великобритании ежегодные затраты на РС составляют 1,2 млрд фунтов стерлингов, из которых 150 млн приходится на непосредственную медицинскую помощь, а 300 млн — на социальную поддержку; еще 400 млн требуется на лечение бетафероном [77, 78]. В США средние затраты на одного больного РС в год составляют 34 тыс. долларов в год [78]. В Европе в 2004 году затраты на одного пациента с РС в год в среднем составляли 23 695 евро [79], причем стоимость медикаментов составила только 5 % от общих затрат, тогда как затраты на социальный сервис — 16 %, стоимость неформальной опеки (уход за больным со стороны родственников и друзей) — 21 %.

Наиболее адекватным методом фармакоэкономического анализа затрат на РС является метод «стоимости болезни», позволяющий максимально учесть сумму прямых и непрямых затрат за фиксированный период времени (год). Затраты на пациента с РС состоят из прямых медицинских, прямых немедицинских, непрямых и нематериальных («неощутимых») затрат (табл. 9).

Таблица 9

Виды затрат на больных с рассеянным склерозом

Вид затрат	Что представляют собой затраты	Что входит в эти затраты
Прямые затраты:	Непосредственные затраты, связанные с предоставлением помощи	
Прямые медицинские затраты <i>direct medical costs</i>	Затраты на диагностику заболевания, стоимость курса лечения (включая стоимость лекарств и медицинского обслуживания), стоимость тестов, анализ эффективности и безопасности препаратов, затраты на ликвидацию нежелательного действия лекарств (затраты системы здравоохранения).	Затраты на нахождение больного в лечебном учреждении: оплата лекарств и немедикаментозных методов лечения; стоимость госпитализации. Посещение больными поликлиник и посещения больных врачами и медсестрами на дому (включая зарплату мед. персоналу в стационарах и поликлиниках). Затраты на установление диагноза (МРТ, лабораторные тесты, ЗВП и др.). Стоимость транспортировки больных санитарным транспортом.
Прямые немедицинские затраты <i>direct non-medical costs</i>	Связаны с лечением больного, и возмещаются непосредственно больным не из фондов Министерства здравоохранения: стоимость безрецептурных лекарств, затраты на доставку лекарственных средств, питание больного, а также в связи с нетрудоспособностью	Затраты на транспорт (личный и общественный, но не санитарный). Стоимость безрецептурных лекарств. Социальные трансферты (пенсии по инвалидности, оплата листов нетрудоспособности, адресная социальная помощь, выделение путевок в санатории). Средства на приобретение приспособлений для адаптации (ходунки, трости, коляски, катетеры, памперсы и др.). Социальное обслуживание (выделение медсестры или социального работника для ухода за больным). Стоимость пребывания больных в домах инвалидов и хосписах. Неформальная опека (помощь родственников и друзей).
Непрямые затраты (дополнительные, атрибутивные средства) <i>indirect costs</i>	Затраты, связанные с невозможностью пациента (и ухаживающих за ним лиц) быть полезным обществу во время болезни, принимать участие в производственном процессе. Отсутствие пациента на рабочем месте в результате болезни или выхода на инвалидность	Выбывание больного из процесса производства валового внутреннего продукта (ВВП) в результате временной нетрудоспособности или преждевременной инвалидности. Потеря доходов семьи в результате нетрудоспособности больного и необходимости неформального ухода за ним. Стоимость времени отсутствия на работе членов семьи или друзей, которые ухаживают за больным
«Неощутимые» затраты (нематериальные) <i>intangible costs</i>	Страдания пациента вследствие болезни (боль, усталость, другое — снижение качества жизни) или курса проводимого лечения	Снижение качества жизни пациента Потеря активных (трудоспособных) лет жизни (DALYs) Потеря качественных лет жизни (QALYs)

**Стоимость одного случая РС (за один год и за 5 лет)  
при естественном течении заболевания по сравнению  
со стоимостью модифицирующей терапии (в гривнях)**

Вид затрат на одного больного РС	На один год	На 5 лет
Прямые медицинские затраты, в том числе:	10 997,34	54 986,70
лечение	8 684,00	43 420,00
госпитализация	1 733,34	8 666,70
диагностика	500,00	2 500,00
санитарный транспорт	80,00	400,00
Прямые немедицинские затраты, в том числе:	22 768,00	113 839,95
социальные трансферты (пенсии)	3 392,75	16 963,70
оплата листов нетрудоспособности	1 127,61	5 638,05
неформальная опека	9 017,64	45 088,20
транспорт	200,00	1 000,00
платные сиделки	7 680,00	38 400,00
реабилитация	850,00	4 250,00
адаптация	500,00	2 500,00
Общие прямые затраты	33 765,34	168 826,65
Непрямые затраты, в том числе:	31 960,12	165 353,30
упущенная выгода в производстве ВВП	20 544,00	108 272,96
потерянный доход семьи	6 464,96	32 324,82
упущенная выгода в производстве ВВП в результате неформальной опеки	4 951,16	24 755,52
Прямые и непрямые затраты	65 725,46	334 179,95
«Неощутимые» затраты (потеря QALYs)	30 816,00	162 409,44
Общая стоимость РС при естественном его течении	96 541,46	496 589,39
Стоимость модифицирующей терапии	75 000,00	375 000,00

Нами был проведен расчет стоимости таких методов лечения РС как превентивная терапия, гормоно-терапия в виде пульс-терапии солу-медролом и эндолюмбального введения гормонов, внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) (пульс-терапия и поддерживающая терапия ВВИГ), метаболической терапии, цитостатиков и медикаментов, нивелирующих побочные эффекты основного лечения (сопровождающая терапия), а также сопутствующих расходов (капельницы, растворы, шприцы и т. д.) (табл. 10).

Наиболее дорогостоящими методами патогенетического лечения больных РС оказались терапия цитостатиками, внутривенными иммуноглобулинами и проведение сеансов плазмафереза (см. табл. 10).

Исходя из дифференцированного применения этих методов лечения у пациентов с разными типами течения РС, а также с учетом затрат на госпитализацию этих больных, годовая стоимость лечения одного пациента с РТ РС составила — 10 417,43 грн, с ВПТ РС — 11 681,34 грн и ППТ РС — 13 164,74 грн. Таким образом, лечение прогрессирующих типов течения РС оказалось более дорогостоящим, чем терапия РТ РС за счет цитостатиков, используемых для сдерживания прогрессирования заболевания и дальнейшей инвалидизации больных.

Таблиця 10

**Стоимость отдельных видов патогенетической терапии  
на одного больного в год (в гривнях)**

Вид патогенетической терапии	Годовая стоимость курса лечения, грн
Превентивная терапия — Бетаферон — Копаксон	75 600,0 74 400,0
Пульс-терапия солу-медролом № 5 (2 курса) — солу-медрол № 5 — сопровождающая терапия — сопутствующие расходы	1 786,5 1 696,1 48,7 41,7
Пульс-терапия внутривенным иммуноглобулином (1 курс)	1 500,0
Плазмаферез (2 курса)	3 600,0
Поддерживающая терапия ВВИГ (1 раз в месяц — № 12)	3 600,0
Метаболическая терапия (2 курса) — препараты метаболического действия — сопровождающая терапия	1 437,5 1 251,0 186,5
Эндолюмбальные введения гормонов (1 курс — № 6)	117,3
Цитостатики (1 раз в месяц — № 12) — митоксантрон — сопровождающая терапия — сопутствующие расходы	8 934,2 8 500,0 382,2 52,0

Путем моделирования всех видов затрат на пациента с РС (прямых, непрямых, нематериальных) (табл. 11) было показано, что несмотря на высокую стоимость лечения препаратами модифицирующего действия, определенный экономический эффект от их применения больным с РТ РС можно получить за счет улучшения качества их жизни, замедления темпов развития инвалидизации и предотвращения перехода рецидивирующего типа течения РС в неблагоприятный, инвалидизирующий и дорогостоящий вторично-прогрессирующий.

Таким образом, проведенное научное исследование на основе системного подхода позволило изучить распространенности и факторы риска возникновения РС в Украине. Проведенный клинический анализ, в сочетании с нейровизуализационными, психологическими, нейрофизиологическими, иммунологическими методами исследования, способствовал расширению представлений о клинико-патогенетических закономерностях, лежащих в основе различных типов и вариантов течения РС. Разработанные комплексы дифференцированной патогенетической терапии позволили снизить частоту и тяжесть рецидивов, увеличить продолжительность ремиссий при рецидивирующем течении, отдалить трансформацию рецидивирующего в более неблагоприятное вторично-прогрессирующее течение, замедлить темпы прогрессирования и способствовать формированию более продолжительных этапов стабилизации при прогрессирующих типах течения, отсрочить наступление тяжелой инвалидизации и улучшить качество жизни больных РС. Проведенное фармакоэкономическое исследование позволило обосновать необходимость назначения превентивной терапии на начальных этапах рецидивирующего течения и доказать ее экономическое преимущество по сравнению с дорогостоящим лечением прогрессирующих форм.

## Список літератури

1. Гусев Е. И., Демина Т. Л., Бойко А. И. Рассеянный склероз. М.: Изд-во «Нефть-газ», 1997. — 464 с.
2. Завалишин И. А. Рассеянный склероз: избранные вопросы теории и практики. — М., 2000. — 640 с.
3. Бархатова В. П., Завалишин И. А., Байдина Е. В. Патолофизиология демиелинизирующего процесса // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2002. — № 7. — С. 53—58.
4. Лисяный Н. И. Иммунология и иммунотерапия рассеянного склероза. — К., 2003. — 251 с.
5. Чекнев С. Б. Патогенез РС: иммуностимуляция или иммунодефицит // Иммунология. — 1994. — № 2. — С. 9—17.
6. Ярош О., Ярош О. Поширеність РС в Україні // Лікарська справа. — № 9. — 1995. — С. 84—86.
7. Майер Дэвид. Социальная психология. 6-е изд., перераб. и доп. / Пер. с англ. — СПб.: Питер, 2002. — 752 с.
8. Пономаренко В. С., Кизим М. О., Узунов Ф. В. Рівень і якість життя населення України (монографія). — Харків: Вид. дім «Інжек», 2003. — 226 с.
9. Волошина Н. П., Левченко І. Л., Панченко І. О. Розсіяний склероз у промислово розвиненому м. Харкові // Український медичний альманах. — Т. 8, № 4 (додаток). — 2005. — С. 27—29. (Матер. наук.-практ. конф. «Сучасні технології профілактики та лікування психічних, поведінкових та нервових розладів», 20—22 вересня 2005 р., Луганськ).
10. Mc. Donald W. NMR in diagnosis, monitoring treatment and epidemiology of multiple sclerosis // Acta Neurol. Scand. — 1995. — P. 52—53.
11. Kurtzke J. F. MS epidemiology world wide. One view of current status // Ibid. — 1995. — 91(161). — P. 23—33.
12. Павлюк Н. Э. Особенности рассеянного склероза в дальневосточном регионе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 1995.
13. Негреба Т. В. Клінічна діагностика різних типів перебігу розсіяного склерозу (збірка анкет). Авторське свідоцтво про реєстрацію права на твір № 8675 від 31.10.2003
14. Завалишин И. А., Захарова М. Н., Пересадова А. В. и др. Прогредийентное течение рассеянного склероза // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2002. — № 2, спец. вып. — С. 26—31.
15. Негреба Т. В. Течение и прогноз современных форм рассеянного склероза // Украинский вестник психоневрологии. — Т. 14, вып. 1 (46). — 2006. — С. 44—46.
16. Макдональд В. Я., Фазенас Ф., Томсон А. Д. Диагностика рассеянного склероза // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2003. — № 2, спец. вып. — С. 4—9.
17. Блажей В. Ю., Дзюба А. Н. Клиника дебюта рассеянного склероза в Луганской области // Украинский медицинский альманах. — 2002. — Т. 5. — № 6. — С. 15—16.
18. Негреба Т. В. Клиническая характеристика дебюта при разных типах течения рассеянного склероза // Украинский вестник психоневрологии. — Т. 11, вып. 2 (35). — 2003. — С. 34—36.
19. Брикман А. М. О клинической характеристике и диагностических критериях дебюта рассеянного склероза // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1984. — № 2. — С. 189—193.
20. Poser S. M., Paty D. W., Scheinberg I. New diagnostic criteria for multiple sclerosis // Ann Neurol. 1983; 13: 227—231.
21. Бисага Г. Н. Рассеянный склероз. Современные представления, диагностика и лечение. — СПб., Аспет плюс. — 2001. — 41 с.
22. Негреба Т. В. Клиническая характеристика прогредийентных типов течения рассеянного склероза // Украинский вестник психоневрологии. — 2003. — Т. 11, вып. 1 (34). — С. 16—18.
23. Алан Дж. Томпсон, Крис Полман, Райнхард Холфельд. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы / Пер. с англ. Н. А. Тотолян; Под ред. А. А. Скоромца. — СПб.: Политехника, 2001. — 422 с.
24. Poser C. M. Exacerbations, activity and progression in multiple sclerosis // Arch. neurol. — 1999. — Vol. 37. — P. 471—474.
25. Алексеева Т. Г., Бойко А. Н., Гусев Е. И. Спектр нейропсихологических нарушений при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2002. — № 11. — С. 15—20.
26. Ениколопова Е. В., Садальская Е. В., Нанян С. Б. и др. Нейропсихологический анализ когнитивных функций у больных рассеянным склерозом // Тез. докл. 2 Междунар. конф. «А. Р. Лурия и психология 21 века». — М., 2002. — С. 50—51.
27. Шестопалова Л. Ф. Когнитивные нарушения у больных рассеянным склерозом. // Журнал психиатрии и медицинской психологии. — 2002. — № 1(9). — С. 50—53.
28. Лобзин С. В., Иволгин А. Ф., Воробьев С. В. и др. Комплексная диагностика вегетативных расстройств при рассеянном склерозе // Нейроиммунология: Матер. Всерос. науч.-практ. конф. неврологов. — СПб., 2005. — С. 85.
29. Тайцлин В. И., Перцев Г. Д. Вегетативные нарушения у больных с рассеянным склерозом // Украинский медицинский часопис. — 2004. — № 5. — С. 43—46.
30. Евдокимова О. В., Стариков А. С., Лапкин М. М. и др. Состояние вегетативной нервной системы и неспецифических адаптационных механизмов у больных рассеянным склерозом // Неврологический вестник. — 2003. — Т. XXXV, вып. 1—2. — С. 22—25.
31. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Н. А. Корж и др. — Харьков: Золотые страницы, 2002. — 648 с.
32. Малашиха Ю. А., Надареишвили З. Г., Малашиха Н. Ю. и др. Мозг как орган иммунитета // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1999. — № 9. — С. 62—64.
33. Бархатова В. П., Завалишин И. А., Хайдаров Б. Т. и др. Биохимические механизмы нарушения нейроиммунного взаимодействия при рассеянном склерозе // Там же. — 2000. — № 11. — С. 42—47.
34. Дзюба А. Н., Фролов В. М., Гайдаш И. С. Показатели клеточного иммунитета у больных рассеянным склерозом // Там же. — Т. 92. — Вып. 2. — 1992. — С. 12—14.
35. Гусев Е. И., Беляева И. А., Чехонин В. П. и др. Сравнительный клинико-иммунохимический анализ ремиттирующего и вторично-прогрессирующего течения рассеянного склероза // Там же. — 2000. — № 6: — С. 51—57.
36. Бисага Г. Н., Калинина Н. М., Акимова С. Б. и др. Ремиттирующий и прогредийентный рассеянный склероз: иммунопатогенетические различия: Медико-социальные аспекты РС. — СПб.: Лики России, 2001. — С. 17—21.
37. Коляда Т. И., Волошина Н. П., Негреба Т. В. Порівняльна характеристика імунного статусу при різних типах перебігу розсіяного склерозу // Український вісник психоневрології. — Харків. — 2004. — Т. 12, вип. 2 (39). — С. 88—94.
38. Гусев Е. И., Демина Т. Л., Татарина М. Ю. и соавт. Использование ЯМР-томографии для динамического наблюдения за больными рассеянным склерозом // Журнал неврол. и психиатрии. — 1993, вып. 4. — С. 3—7.
39. Вавилов С. Б., Кнорин Э. А., Пушкина Е. А. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний головного мозга // Медицинская радиология. — 1992. — № 2. — С. 28—33.
40. Верещагин Н. В., Хондариан О. А., Адарчева Л. С. и др. О критериях активности патологического процесса при рассеянном склерозе (клинико-компьютерно-томографические сопоставления) // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1985. — № 8. — С. 1121—1126.
41. Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. — Таганрог: Изд-во Таганрог. ун-та, 1997. — 252 с.
42. Соколова Л. И. Зрительные вызванные потенциалы у больных с рассеянным склерозом // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1982. — № 2. — С. 183—189.
43. Ebers G. C. Treatment of multiple sclerosis // Lancet. — 1994. — P. 275—279.
44. K. Lowitzsch. Новые подходы к лечению рассеянного склероза // Неврологический вестник. — 1999. — № 4. — С. 90—91.
45. Гусев Е. И., Бойко А. Н. Некоторые клинические и медико-социальные аспекты новых методов патогенетического лечения рассеянного склероза // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2001. — № 4. — С. 61—65.
46. Левин О. С. Иммуноterapia рассеянного склероза // Российский медицинский журнал. — М., 2001. — № 22. — С. 3—7.
47. Соколова Л. И. Дифференцированное лечение больных РС // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1997. — № 3. — С. 93—95.
48. Гусев Е. И., Бойко А. Н., Позер Ч. Проблемы перспективы использования В-интерферонов и копаксона в лечении РС // Там же. — 1999. — № 4. — С. 33—37.
49. Гусев Е. И., Бойко А. Н. Ребиф в длительной иммунокоррекции при рассеянном склерозе // Журнал «Лечение нервных болезней». — Москва, 2001. — № 2. — С. 16—19.

50. Демина Т. Л., Хачанова Н. В., Лаш Н. Ю. и др. Бетаферон в лечении больных рассеянным склерозом // Там же. — С. 13—16.
51. Завалишин И. А., Переседова А. В. Современные возможности патогенетического лечения рассеянного склероза // Там же. — С. 3—7.
52. Завалишин И. А., Шмидт Т. Е., Яхно Н. и др. Копаксон в лечении больных с рассеянным склерозом // Там же. — С. 19—22.
53. Волошина Н. П., Шестопалова Л. Ф., Негреба Т. В. и др. Копаксон в лікуванні хворих на розсіяний склероз // Український вісник психоневрології. — 2002. — Т. 10, вип. 2 (31). — С. 199—202.
54. Ричард А. Радик, Дональд Е. Гудкин. Терапия рассеянного склероза — М.: Дуниц. — Лондон, 2000. — 573 с.
55. Шмидт Т. Е. Лечение рассеянного склероза // Русский медицинский журнал. — 2001. — Т. 9, № 7—8. — С. 322—328.
56. Лисич-Вильямсон К. А., Плокер Г. Л. Терапия ремиттирующего рассеянного склероза. Определение роли интерферона бета-1 для подкожного введения // Український медичний часопис. — К., 2002. — № 3. — С. 56—76.
57. Sanchez-Ramos J., Song S., Cardozo-Pelaez F. et al. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro // Experimental Neurology. — 2000, V. 164. — № 2. — P. 247—256.
58. Prockop D. J., Azizi S. A., Phinney D. G., Kopen G. C., Schwarz E. J. Potential use of marrow stromal cells as therapeutic vectors for diseases of the central nervous system // Prog. Brain Research. — 2000. — V. 128. — P. 293—297.
59. Woodbury D., Schwarz E. J., Prockop D. J., Black I. B. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons // Journal Neuroscience Research. — 2000. — V. 61. — № 4. — P. 364—370.
60. Неретин В. Я., Ганнушкина И. В., Жирнова И. Г. и др. Динамика иммунологических показателей при лечении больных рассеянным склерозом преднизолоном в сочетании с плазмаферезом // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1988. — № 2. — С. 17—21.
61. Негреба Т. В. Клиническая эффективность гормональной терапии при рецидивирующем течении рассеянного склероза // Український вісник психоневрології. — Т. 11, вип. 4 (37). — 2003. — С. 26—28.
62. Коломенская Е. А., Андреева И. И., Ибрагимов Г. В. и др. Эффективность и побочные явления применения кортикостероидных препаратов в больших дозах через день // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1983. — № 4. — С. 531—536.
63. Неретин В. Я., Кирьяков В. А., Сапфирова В. А. Применение кортикостероидов в комплексной терапии неврологических заболеваний // Там же. — 1991. — № 2. — С. 103—107.
64. Волошина Н. П., Васильовський В. В., Микулинський Ю. Е., Щегельская Е. А. Аутоотерапия стромальными клетками костного мозга (КСКМ), индуцированными в нервные клетки, у больных с прогрессивными формами рассеянного склероза // 3-й Российский Конгресс по патофизиологии с международным участием «Дисрегуляторная патология органов и систем (экспериментальная и клиническая патофизиология)»: Тез. докл. — М., 2004. — С. 222—223.
65. «Спосіб лікування хворих на розсіяний склероз» від 02.10.2003, Київ, Укрпатент, шифр НДР: АМН РС 03, назва НДР «Розробити нові технології лікування розсіяного склерозу в експерименті та в клініці». Автори патенту: керівник відділу нейроінфекцій та патології ВНС, д-р мед. наук, проф. Волошина Н. П., ст. наук. співробіт., канд. мед. наук Васильовський В. В. Україна (19) UA, (11) 68711 А «Спосіб лікування хворих на розсіяний склероз»
66. «Спосіб лікування хворих на розсіяний склероз з прогресивним перебігом» МПК7 А61В5/00 Україна (19) UA, (11) 68758 А від 02.11.2003, Київ, Укрпатент, шифр НДР: АМН РС 03, назва НДР «Розробити нові технології лікування розсіяного склерозу в експерименті та в клініці». Автори патенту: керівник відділу нейроінфекцій та патології ВНС, д-р мед. наук, проф. Волошина Н. П., ст. наук. співробіт., канд. мед. наук Васильовський В. В.
67. Жирнова И. Г., Ганнушкина И. В., Лабунская Д. А. и др. Иммунологические показатели и эффективность плазмафереза // Нейроиммунология, нейроинфекция, нейроимидж: Матер. конф. — СПб., 1995. — С. 43—45.
68. Анастасиев В. В. Иммуноглобулин для внутривенного введения. — Нижний Новгород, 2000. — 166 с.
69. Sorensen P. S., Wanscher B. et al. Intravenous immunoglobulin reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis // Neurology. — 1998. — Vol. 50. — P. 1273—1284.
70. H. Link Immunoglobulin G and low molecular weight proteins in human cerebrospinal fluid chemical and immunological characterization with special reference to multiple sclerosis // Acta Neurol. Scand. — 1967. — Vol. 43, Suppl 28. — P. 1—136
71. Одинак М. М., Бисага Г. Н., Зарубина И. В. Новые подходы к антиоксидантной терапии при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2002. — № 2. — С. 72—75.
72. Колєндо О. О. Застосування берлітіону та неомідантану в комплексному лікуванні хворих на РС з проявами втоми // Український вісник психоневрології. — 2004. — Т. 12, вип. 2 (39). — С. 38—41.
73. Віничук С. М., Донченко Г. В., Копчак О. О. та співавт. Ефективність Берлітіону у лікуванні хворих на розсіяний склероз із втомою та його вплив на стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги // Український медичний часопис. — 2004. — 5/43 IX—X. — С. 36—42.
74. Колєндо О. О. Застосування Берлітіону та Неомідантану в комплексному лікуванні хворих на розсіяний склероз з проявами втоми // Представництво фірми Berlin-Chemie в Україні. — 2003. — 4 с.
75. Одинак М. М., Бисага Г. Н., Зарубина И. В. Новые подходы к антиоксидантной терапии при рассеянном склерозе // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, прил. к журналу: Рассеянный склероз. — 2002. — № 1. — С. 72—75.
76. Волошина Н. П., Васильовський В. В., Черненко М. Е. Застосування препарату мітоксантрон у терапії хворих із прогресивним типом перебігу розсіяного склерозу // Український вісник психоневрології. — 2005. — Т. 13, вип. 3 (44). — С. 53—55.
77. Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н. Рассеянный склероз. — М.: Медицина, 2003. — 160 с.
78. Шварц Г. Я. Фармакоэкономическое обоснование применения лекарственных препаратов превентивного ряда в лечении больных рассеянным склерозом // Неврологический журнал. — 2001. — Т. 6, № 1. — С. 43—47.
79. Andlin-Sobocki P., Jonsson B., Wittchen H.-U., Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe // European Journal of Neurology. — 2005, 12 (Suppl.). — P. 1—27.

Надійшла до редакції 05.02.2007 р.

**П. В. Волошин, Н. П. Волошина, В. Й. Тайцлін, А. Г. Лещенко, Л. Ф. Шестопалова, Т. І. Негрич, Т. В. Негреба, І. Л. Левченко, В. В. Васильовський, Л. І. Дяченко, Г. Д. Перцев, С. В. Фєдосєєв, Т. М. Ткачова, М. Є. Черненко, Є. Є. Гант, В. А. Кожевнікова**

### **Розсіяний склероз в Україні: розповсюдженість, перебіг, прогноз, лікування, фармакоєкономіка**

*Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України (м. Харків)*

У роботі був проведений комплексний аналіз поширеності розсіяного склерозу (РС) у різних регіонах України. Виявлені чинники ризику, які передують клінічній маніфестації дебюту. Подані різні варіанти дебютів при різних типах перебігу розсіяного склерозу в західному та східному регіонах України, що простежили на моделях Харківської і Львівської області. Дана характеристика рецидивів різного ступеня важкості при рецидивуючому перебігу РС. Виявлені різні варіанти перебігу етапів прогресування (поступально-прогресуючий, рецидивуюче-прогресуючий, неухильний) при первинно- та вторинно-прогресивному перебігу РС, що відрізняються своїми механізмами формування. Виділені критерії сприятливого, несприятливого та невизначеного прогнозу для різних типів перебігу РС. Дана клініко-патогенетична характеристика різних типів перебігу РС з урахуванням психологічних, нейровізуалізаційних, нейрофізіологічних та імунологічних методів дослідження. Обґрунтовано застосування нових оригінальних технологій лікування РС (аутоотрансплантація стромальних клітин кісткового мозку та ендоліомбальне введення глюкокортикоїдів) і розроблені підходи до диференційованого застосування сучасних методів патогенетичної терапії з урахуванням стадії активності і типу перебігу демієлінізуючого процесу. Проведено фармакоєкономічне обґрунтування лікування хворих на РС, включаючи препарати превентивної дії.

P. V. Voloshyn, N. P. Voloshyna, V. J. Tayclin, A. G. Leshchenko, L. F. Shestopalova, T. I. Negrich, T. V. Negreba, I. L. Levchenko, V. V. Vasylovsky, L. I. Diachenko, G. D. Pertsev, S. V. Fedoseev, T. N. Tkacheva, M. E. Chernenko, E. E. Gant, V. A. Kozhevnikova

### Multiple sclerosis in Ukraine: the prevalence, course, prognosis, treatment, farmakoeconomy

The Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the AMS of Ukraine (Kharkiv)

In the work it was carried out the complex analysis of prevalence of multiple sclerosis in different regions of Ukraine. There were revealed the factors of risk which were preceding the clinical manifestation of debut. There were presented various types of debuts with different courses of multiple sclerosis in western and eastern regions of Ukraine on the models of Kharkiv and Lviv regions. It was given characteristics of relapses of different degrees with relapsing course of multiple sclerosis. There were revealed different types of progressing stages (progressive, relapsing, steady) with the primary- and secondary-progressive courses which were differed from each other by their mechanisms of formation. The criterions of favorable, unfavorable and indefinite prognosis for different courses of multiple sclerosis were picked out. It was given clinical and pathogenetic description of different courses of multiple sclerosis according to the psychological, neurovisual, neurophysiologic and immunological methods of research. It was grounded the application of the new original technologies of the medical treatment of multiple sclerosis (autotransplantation of stromal cells and endolumbal introduction of glucocorticoids), there were developed approaches for the differentiated application of modern methods of pathogenetic therapy taking into account the stage of activity and type of course of the demyelinating process. The farmakoeconomical ground of medical treatment of the patients with multiple sclerosis was conducted, including the preparations of the preventive action.



УДК 616.89-02-07-082

**Н. А. Марута**, д-р мед. наук, проф., зав. отд. неврозов и пограничных состояний

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины (г. Харьков)

### ПЕРВЫЙ ЭПИЗОД ПСИХОЗА (ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ)

Оптимизация исходов психических расстройств направлена на преодоление явлений стигматизации общества, углубленный анализ механизмов их формирования с интеграцией биологических, психоаналитических и социальных теорий, раннее лечение пациента на начальных этапах заболевания, использование современных психофармакологических средств с активной реинтеграцией пациента в общество. Важное значение в терапии всех психозов, включая шизофрению, имеет оказание помощи при первом психотическом эпизоде, что обусловлено двумя следующими факторами.

Во-первых, терапевтический ответ на терапию при первом эпизоде психоза (ПЭП) характеризуется высоким удельным весом пациентов, положительно реагирующих на терапию, возможностью применения более низких доз медикаментов, меньшей вероятностью развития экстрапирамидных симптомов, возможностью проведения длительного курса терапии [6, 20].

Во-вторых, установлено, что ранняя стадия, следующая после ПЭП, является решающим периодом, влияющим на долговременное течение заболевания. В этот период у заболевших и членов их семей возникают неблагоприятные психотические реакции на психоз и условия его лечения [12].

Поэтому своевременное и эффективное вмешательство в психоз на этапе его первого эпизода может существенно изменить течение заболевания и его исходы.

Стратегия такого вмешательства основывается на следующих принципах:

- 1) ранняя диагностика начальных проявлений патологического процесса;
- 2) раннее начало терапии, которое предотвращает вредные биологические воздействия на мозг и предупреждает социальные последствия психоза;

3) создание у больных психологической установки на лечение и реабилитацию;

4) разработка индивидуальной тактики лечения (медикаментозного и немедикаментозного);

5) ранняя реабилитация, направленная на реинтеграцию больного в общественную жизнь.

Концепция раннего вмешательства в ПЭП включает не только использование современных принципов диагностики, терапии, профилактики этого состояния, но и предусматривает выявление и анализ продромальных симптомов ПЭП. Важная роль в изучении продрома психозов в целом, и шизофрении в частности, принадлежит отечественным психиатрам, которые определяют продром шизофрении как первые, начальные, нерезко выраженные, стертые, атипичные, эпизодически появляющиеся, не связанные с соматическими, травматическими, психогенными и другими факторами симптомы, которые по клинике соответствуют проявлениям шизофрении, в дальнейшем «звучат» в манифесте и не приводят пациента в поле зрения психиатра [5].

Клиника продромального периода, шизофрения проявляется сочетанием отдельных психопатологических проявлений и измененных характерологических особенностей. К таким психопатологическим проявлениям относятся:

- 1) нарушения мышления (динамические, структурные, семантические);
- 2) эффекторно-волевые нарушения (немотивированные поступки, двигательное возбуждение);
- 3) эмоциональные расстройства (немотивированные страхи, недоброжелательное отношение к близким);
- 4) расстройства восприятия (иллюзии, метаморфозии, зрительные галлюцинации).