

## Современная клиническая картина рассеянного склероза в Свердловской области

Е.Л. Турова

СОКБ № 1, неврологическое отделение

"... не всё, что можно визуализировать, важно и далеко не всё, являющееся важным, можно визуализировать"  
Хачинский

### Введение

Медико-социальная значимость проблемы рассеянного склероза (РС) неустанно привлекает внимание исследователей на протяжении многих лет по ряду причин.

Во-первых, растет распространенность РС во многих странах мира, что связано не только с увеличением продолжительности жизни больных, но и истинным ростом заболеваемости. По некоторым данным за последние 70 лет заболеваемость РС возросла в 5 раз [Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2003]. Наиболее часто РС встречается в странах Северной и Центральной Европы, Канаде - более 100 больных на 100 000 населения [Ebers G.C., Sadovnick A.D., 1993; Compston D.A.S., 1997]. В России распространенность РС также увеличивается, составляя в настоящее время от 35 до 70 случаев на 100 000 населения в разных регионах [Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2002].

Во-вторых, болезнь поражает в основном лиц молодого и среднего возраста, приводя к утрате трудоспособности, а в последующем и способности к передвижению и самообслуживанию. По данным крупного исследования, проведенного в 1999 году в США, через 10 лет болезни до 50% больных имеют трудности в выполнении профессиональных обязанностей, через 15 лет - более 50% имеют трудности в самостоятельном передвижении, а при длительности РС более 20 лет - проблемы в самообслуживании.

В-третьих, экономические затраты на оказание медицинской и социальной помощи больным РС исключительно велики. Так затраты, связанные с РС, в Великобритании ежегодно составляют 1,2 млрд. фунтов стерлингов. В США средние затраты на одного больного в год составляют 34 тыс. долларов. Эти данные приводятся без учета дорогостоящих средств превентивной терапии [Henriksson F, Fredrikson S.,

Masterman T., 2001]. В России, согласно имеющихся немногочисленных фармакоэкономических исследований, затрачивается приблизительно пять тысяч долларов на одного пациента РС в год [Шварц Г.Я., 2001].

В-четвертых, несмотря на значительный вклад в изучении данного заболевания, его этиология по-прежнему остается неизвестной. До конца не изучены механизмы демиелинизации, причины возникновения спонтанных ремиссий и прогрессирования заболевания.

В последние годы научные работы по этой проблеме в основном касаются вопросов этиологии, иммунопатогенеза, генетики и лечения РС. Клиническим же аспектам РС в настоящее время уделяется недостаточное внимание. Тем не менее, в практической работе врача ведение пациента с РС пока остается преимущественно клинической задачей. Зачастую переоценивается значение дополнительных методов исследования, в частности, вызванных потенциалов (ВП) и магнитнорезонансной томографии (МРТ) в диагностике РС.

Диагноз РС был и остаётся клиническим, основанном на детальном анализе анамнеза болезни и неврологической симптоматики, подтверждающем "диссеминацию в месте и времени". Поэтому подробное изучение клинических симптомов РС, в том числе, чувствительных расстройств, не потеряло своей актуальности.

Согласно литературным данным, чувствительные нарушения являются одним из наиболее частых симптомов РС. От 77 до 90% больных имеют клинические симптомы изменения чувствительности [Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н., 1997, Шмидт Т.Е., 2003]. Большинство работ, посвященных изучению чувствительных расстройств при РС, были выполнены в 60-70 гг. прошлого века. Авторами подчеркивается нестойкость, мозаичность сенсорных нарушений.

Из объективных нарушений в чувствительной сфере указывается на раннее снижение вибрационной чувствительности, дистальный тип расстройств поверхностной чувствительности [Малкин М.Ф., 1940; Бабенкова С.В., 1960, Шульга А.И., 1963; Марков и Леонович, 1976; Ярош А.А., 1985; Бисага Г.Н., 1994]. Однако в литературе отсутствуют сведения о частоте нарушений разных видов чувствительности в зависимости от формы, типа течения, длительности и тяжести РС. До конца не определена роль сенсорных нарушений в диагностике и прогнозе РС. А также не объяснена причина избирательного поражения чувствительных проводников.

И хотя со времени описания Ж.М. Шарко клинической картины РС, она сохраняет своё основное содержание, тем не менее, клинические проявления и течение РС в различных географических регионах имеют свои особенности, которые необходимо изучать с целью уточнения этиологии заболевания, а также планирования медицинской помощи.

Наиболее явно различия в клинической картине выступают при сравнении РС в зонах высокого риска и РС в зонах низкого риска. Большинство исследователей считает, что в зонах низкого риска РС протекает более благоприятно, а в зонах высокого риска, совпадающих с более холодным климатом, более тяжело [Орлова Я.Б. и др., 1978; Висоцкас П.П., 1982].

По своему географическому положению Свердловская область относится к зоне среднего риска РС, хотя специальных эпидемиологических исследований не проводилось. Обобщающее научное исследование, посвященное РС в Свердловской области, относится к 40-м годам прошлого столетия. Поэтому представляется целесообразным изучение особенностей РС в Свердловской области в сравнении с 40-ми годами 20 века. Тем более что аналитические работы по клиническому патоморфозу РС на различных территориях России единичны.

## Цель работы

Выявить особенности современной клинической картины РС в Свердловской области и определить значение в ней чувствительных нарушений.

## Задачи

1. Изучить особенности клинической картины и течения современного РС в Свердловской области.

2. Провести детальное изучение чувствительных нарушений в зависимости от формы, типа течения, длительности и тяжести РС.

3. Определить диагностическое и прогностическое значение чувствительных нарушений при дебюте РС.

4. Провести сравнительный анализ клинико-эпидемиологических особенностей РС в Свердловской области 90-х и 40-х гг. прошлого столетия.

## Материал и методы исследования

Исследованы 122 больных с достоверным РС. Набор больных осуществлен методом случайной выборки в течение 3-х лет с 1999 по 2002 гг., лечившихся в неврологическом отделении Свердловской областной клинической больницы №1.

Диагноз РС устанавливался в соответствии с диагностическими критериями Ч. Позера, а с 2001г. в соответствии с критериями, разработанными W.I. Mc Donald с соавторами.

Женщин было 90 (73,8%), мужчин - 32(26,2%) пациента. Соотношение мужчин и женщин составило 1:2,8. Возраст пациентов варьировал от 9 до 56 лет, средний возраст -  $34,3 \pm 10,6$  года. Основная масса больных (79,5%) была в возрасте от 21 года до 50 лет, меньшее число - в возрасте до 20 лет - 13,1% и старше 50 лет - 7,4%. Сельских жителей было 17(13,9%), городских - 105(86,1%) пациентов. Преобладающее число больных было русской национальности - 103(84,4%) пациента. Продолжительность заболевания колебалась от 1 года до 40 лет, в среднем -  $6,1 \pm 7,96$  лет. Дебют РС был у 30(24,6%) пациентов. Длительность заболевания от 1 года до 5 лет имели 44(36,1%) пациента, от 6 до 10 лет - 25(20,5%), от 11 до 20 лет - 14(11,5%), от 21 года до 30 лет - 6(4,9%), более 30 лет - 3(2,5%) пациента. Таким образом, более половины больных имели продолжительность заболевания от 1 года до 10 лет - 69(56,6%) пациентов. Вместе с тем были пациенты с продолжительностью заболевания от 21 года до 30 лет - 6(4,9%) и более 30 лет - 3(2,4%) пациента.

Цереброспинальная форма заболевания диагностирована у 87(71,3%) пациентов, церебральная - у 26(21,3%), спинальная - у 9(7,4%) пациентов. Хотя в настоящее время такое деление РС по клиническим формам считается условным.

Согласно общепринятым критериям (Lublin F.D., Reingold S.C., 1996) у 31 пациента был ремиттирующий тип течения заболевания, у 31 - вторично-прогрессирующий и у 30 - первично прогрессирующий, дебют - у 30 пациентов.

Оценка выраженности неврологического дефицита производилась по Расширенной шкале инвалидизации Куртцке (Expanded disability status scale - EDSS) и шкале повреждения функциональных систем (Functional system scale - FS). Значения EDSS составили от 1 до 8 баллов (в среднем  $3,4 \pm 1,2$  балла), FS - от 1 до 15 баллов (в среднем  $-7,9 \pm 3,2$  балла).

По степени тяжести состояния больные были разделены на 3 группы: легкую степень инвалидизации (1-3,5 балла EDSS) имели 74(60,7%), умеренную (4-6,5 балла) - 46(37,7%), тяжёлую степень (7-9,5 баллов) - 2(1,6%) пациента. Таким образом, основная масса больных исследуемой группы имела легкую степень инвалидизации, в 1,6 раза было меньше больных с умеренной степенью инвалидизации.

Также была определена скорость прогрессирования инвалидизации - соотношение значений EDSS в баллах на момент осмотра к длительности заболевания. По величине этого показателя больные разделены на 2 группы:

- 1) с медленным прогрессированием инвалидизации (утяжеление состояния не более чем на 0,5 балла EDSS в год) - 41(44,6%) пациент;
- 2) быстрым темпом прогрессирования инвалидизации (более чем на 0,5 балла EDSS в год) - 51(55,4%).

По скорости прогрессирования инвалидизации незначительно преобладала вторая группа больных с быстрым темпом прогрессирования.

Для проведения сравнительного анализа клинической картины РС в Свердловской области была взята группа из 183 пациентов, детально изученных М.Ф. Малкиным в кандидатской диссертации "Рассеянный склероз на Среднем Урале", 1940 г. Набор этой группы больных также был осуществлен среди стационарных пациентов в течение 3-х лет. Женщин было 82(44,7%), мужчин - 101(55,2%) пациент. Соотношение мужчин и женщин составляло 1:0,8

Клинический метод обследования больных включал изучение жалоб, анамнеза болезни и жизни, неврологический осмотр с углубленным изучением чувствительной сферы традиционными методами. Изучались болевая, тактильная, вибрационная, температурная, суставно-мышечная, дискриминационная чувствительность, чувство локализации и двумерно-пространственное чувство. Исследование вибрационной чувствительности проводилось камертоном частотой 128 Гц посредством установки ножки вибрирующего камертона на костные выступы голеностопного и лучезапястного суставов. Нами была принята норма 8 сек. Согласно рекомендациям по работе со шкалой EDSS Куртцке, нарушения вибрационной чувствительности подразделяются на 3 степени:

- 1) легкая - по градуированному камертону 5-8 сек;
- 2) умеренная - 1-4 сек;
- 3) утрата вибрационной чувствительности.

Все больные консультированы окулистом, исследовались острота зрения и глазное дно.

МРТ исследование осуществлялось на то-

мографе PHILIPS GIROSCAN T5-NT с напряженностью магнитного поля 0,5 Тесла. МРТ - исследование головного или спинного мозга проведено 118 пациентам. МРТ головного мозга выполнено 112 пациентам, МРТ спинного мозга - 14 пациентам, из них одновременное исследование головного и спинного мозга - 8 пациентам.

Исследование ВП проводилось (врач- М.Л. Демьянов) на программно-аппаратном двухканальном комплексе ЭМГ/ВП VIKING QUEST фирмы "Nicolet" (США). При исследовании соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) использовалась стимуляция большеберцовых нервов со стандартной частотой стимуляции 3 Гц. За норму принималось время центрального проведения (N22 - P38) 21 мс.

Исследование зрительных ВП (ЗВП) проводилось на этом же аппарате с помощью зрительного стимулятора с обрабатываемым шахматным паттерном. В случае увеличения латентности P100 более 106 мс, результат интерпретировался как замедление проведения импульсов по зрительным путям ЦНС.

Исследование ЗВП проведено 85, исследование ССВП - 72 пациентам.

Электронейромиографическое (ЭНМГ) - исследование чувствительных волокон периферических нервов верхних и нижних конечностей проведено 55 пациентам. Регистрация потенциала действия (ПД), а также исследование скорости проведения импульса (СПИ) проводилось на верхних конечностях антидромным методом с помощью кольцевых электродов, а для исследования n. suralis с помощью чашечковых электродов.

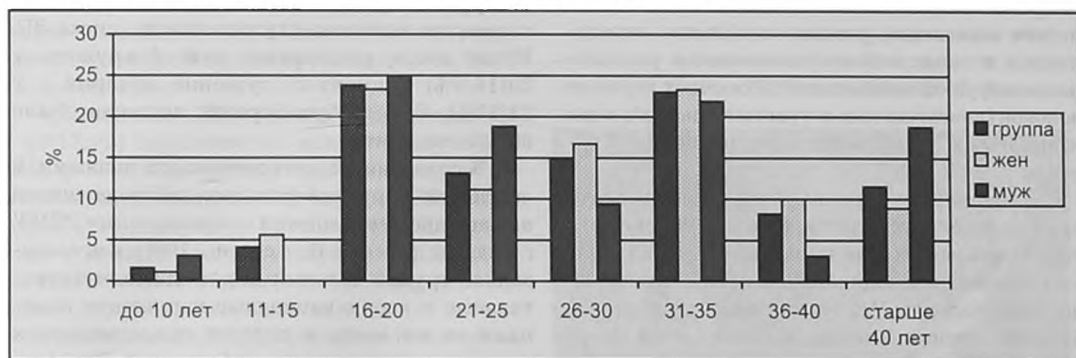
Оценка полученных данных. Обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы Biostat, где вычислялись средняя величина (X), стандартное отклонение (d), критерий  $\chi^2$ , коэффициент ранговой корреляции Спирмена (КРКС).

Результаты исследований представлены в табличной форме, рекомендованной редакторами журналов Evidence - Based Medicine и ACP Journal Club, как наиболее удобной и доступной [Sackett D.L., Haynes R.B., 1997].

## Результаты исследования и их обсуждение

Распределение больных по возрасту дебюта РС было следующим (рисунок 1): заболевших до 10-летнего возраста - 2(1,6%) пациента, в возрасте от 11 до 15 лет - 5(4,1%), в возрасте от 16 до 20 лет - 29(23,8%), от 21 до 25 лет - 16(13,1%), от 26 до 30 лет - 18(14,8%), от 31 до 35 - 28(23%), от 36 до 40 лет - 10(8,2%), старше 40 лет - 14(11,5%) пациентов. Средний возраст дебюта составил 27,9±9 лет.

Рисунок 1. Распределение больных по возрасту дебюта и полу



Наиболее часто дебют заболевания приходился на две возрастные категории: 16-20 лет - 23,8% и 31-35 лет - 23% пациентов. Статистически достоверной связи между возрастом дебюта РС и полом в исследуемой группе больных не получено, но в некоторой степени мужчины чаще заболевали в возрасте до 10 и старше 40 лет (рисунок 1).

Возраст дебюта РС имеет определенное значение для развития, в частности, первично прогрессирующего типа течения заболевания. Так средний возраст начала РС в группе больных с ремиттирующим течением заболевания составил  $25,9 \pm 8,5$  лет, с вторично-прогрессирующим течением -  $24,8 \pm 8$  года, с первично прогрессирующим -  $34,1 \pm 8,7$  года. 33,3% больных с первично прогрессирующим течением РС заболели в возрасте старше 40 лет, что совпадает с литературными данными о том, что ППРС начинается как правило в возрасте после 40 лет.

Провоцирующие факторы заболевания выявлены у 44(36%) пациентов. Наиболее часто в качестве провоцирующего фактора пациенты называли инфекционными (ОРВИ, ангина, гайморит, герпес) - 17(13,9%) пациентов и психический стресс - 11(9%) пациентов. Это согласуется с современными представлениями о патогенезе РС и ведущем участии инфекционного фактора в качестве триггера патологического процесса [Anderson M. и соавт., 1993; Завалишин И. А., 2003]. В результате клинических наблюдений так же было установлено, что эмоциональный стресс провоцирует атаки болезни. Сложная связь между нервной и иммунной системами опосредуется через действие нейрорганов (мелатонина и гормонов гипоталамуса) и через симпатическую нервную систему [Chelmicka-Schorr и соавт., 1994, Acckerman и соавт, 1996].

Преобладает моносимптомный дебют РС, полисимптомное начало заболевания отмечено лишь у четверти больных. Наиболее часты-

ми инициальными симптомами РС были симптомы поражения пирамидного тракта (31,1%) в виде слабости в конечностях, преимущественно в ногах (81,6%), реже в руках (7,9%) и одновременно в руках и ногах (10,5%), затем ретробульбарный неврит (29,5%), вестибуло-мозжечковые расстройства (25,4%) и субъективные расстройства чувствительности (23,8%). Редкими симптомами дебюта заболевания были тазовые расстройства - 4(3,3%), невралгия лицевого нерва - 3(2,5%), а также весьма редкими были лицевая миокимия и снижение памяти - по 1(0,8%) пациенту из двух.

Проведенный анализ влияния пола на отдельные инициальные симптомы РС не выявил статистически достоверных различий. Хотя в определенной степени мужской пол был связан с более высокой частотой двигательных нарушений (40,6% против 27,8% у женщин) и болевого синдрома (18,8% против 4,4% у женщин), а женский пол с вестибулярно-мозжечковыми нарушениями (27,8% против 18,8% у мужчин). Начало заболевания с симптомов поражения пирамидных путей достоверно чаще приводило к ППРС ( $\chi^2 = 20,2$ ,  $p < 0,0001$ ), а начало заболевания с ретробульбарного неврита ( $\chi^2 = 8,9$ ,  $p = 0,012$ ) - к РС или ВПРС. При оценке влияния других симптомов дебюта РС на его течение в исследуемой группе больных статистически достоверной связи не получено. Ядро клинической картины РС составили в порядке убывания симптомы поражения пирамидных путей - 116(95,1%), симптомы поражения чувствительных проводников - 108(88,5%), нарушение координации - 97(79,5%), симптомы поражения черепных нервов (ЧН) - 91(74,6%), поражение зрительных нервов (ЗН) - 62(50,8%), нарушение функции тазовых органов - 59(48,4%).

Наиболее частое поражение пирамидных и чувствительных проводников в литературе объясняется наличием физиологического феномена "воронки Шеррингтона", когда при

равномерном накоплении очагов и диффузных повреждений во всех отделах ЦНС патологические изменения раньше и сильнее определяются в зонах с более компактным расположением функционально экспрессивных нервных волокон (двигательных и чувствительных), в так называемых "узких местах функциональной воронки".

Клиническая картина в определенной степени определяется типом течения РС. Частота симптомов поражения пирамидных путей, чувствительных проводников (за исключением отдельных видов) и ЧН существенно не зависела от типа течения болезни. В тоже время получена статистически достоверная зависимость частоты координационных нарушений ( $p < 0,0001$ ), симптомов поражения ЗН ( $p = 0,02$ ), тазовых расстройств ( $p < 0,0001$ ) от типа течения РС. Так поражение ЗН чаще встречается при РРС и ВПРС, координационные нарушения чаще при ВПРС и ППРС. В дебюте РС реже отмечены тазовые расстройства.

Пирамидная недостаточность была представлена в виде отсутствия и асимметрии брюшных рефлексов (77,9%), повышения сухожильных и периостальных рефлексов (76,2%), парезов нижних конечностей (42,6%) и парезов верхних конечностей (17,2%), патологических стопных рефлексов (43,3%), патологических кистевых рефлексов (7,4%), спинальных автоматизмов (4,1%). Стато-координационные расстройства проявлялись атаксией в пробе Ромберга (73,8%), атаксией при КПП (39,3%), атаксией при ПНП (26,2%), мозжечковой дизартрией (4,9%). Поражение ЧН представлено анизокорией (18%), поражением лицевого нерва (10,7%), слабостью конвергенции (8,2%), поражением отводящего нерва (6,6%), ретроульбарным невритом (4,9%). Клинически незначимыми для больного, но часто выявляемыми во время осмотра оказались отсутствующие или сниженные корнеальные (46,7%) и глоточные рефлексы (69,7%), что необходимо использовать в диагностике РС. Редкими симптомами были спинальные автоматизмы - 5(4,1%), снижение периостальных и сухожильных рефлексов - 4(3,3%). Наиболее редко (0,8%) встречалось поражение подъязычного нерва, лицевой гемипазм, периорбитальная миокимия, интенционный тремор. Нарушение речи было только по типу мозжечковой дизартрии - 6(4,9%). Интеллектуально-эмоциональные нарушения отмечены у 11(9%) пациентов: эйфория - 9(7,4%), существенное снижение памяти и интеллекта - 3(2,5%).

Частичная атрофия зрительных нервов выявлена у 21(17,2%) пациента. Изменения на глазном дне в виде деколорации диска или его ви-

сочной половины без снижения остроты зрения обнаружены у 33(27%) пациентов. У 2-х (1,6%) пациентов выявлена ступеньчатость диска ЗН. Кроме этого, расширение вен обнаружено у 20(16,4%) пациентов, сужение артерий - у 33(27%). С ретроульбарным невритом было 6(4,2%) пациентов.

В сравнении с литературными данными, в частности с группой больных, наблюдавшихся на кафедре неврологии и нейрохирургии РГМУ г. Москвы (Гусев Е.И. с соавт., 1998), в исследованной группе больных пирамидные, чувствительные и координационные нарушения занимали те же места в перечне представленных симптомов, но процент их был иной. Как следует из литературных источников, клинический полиморфизм РС объясняется внешними (средовыми), генетическими факторами и разными механизмами развития демиелинизирующего процесса у конкретного больного.

При МРТ исследовании головного мозга (рисунок 2) множественные очаги демиелинизации обнаружены у 101(90,2%) пациента из 112 обследованных, единичные очаги демиелинизации - у 6 пациентов. У 5 пациентов при исследовании головного мозга патологии не выявлено; у 2-х из них при одновременном исследовании головного и спинного мозга выявлены очаги демиелинизации в спинном мозге при отсутствии изменений в головном мозге. Расширение конвекситальных ликворных щелей отмечено у 15(13,4%) пациентов, расширение желудочковой системы мозга - у 23(20,5%) пациентов. Атрофия червя мозжечка наблюдалась у одного пациента. Локализация очагов демиелинизации на МРТ-граммах головного мозга была следующей: лобная доля - 26(24,3%) случаев, теменная доля - 24(22,4%), затылочная доля - 5(4,7%), височная доля - 13(12,1%), мозолистое тело - 21(19,6%), мозжечок и ножки мозжечка - 35(32,7%), подкорковые ядра - 5(4,7%), внутренняя капсула - 13(12,1%), мост - 28(26,2%), ножки мозга - 13(12,1%), средний мозг - 4(3,7%), семиовальный центр - 3(2,8%), продолговатый мозг - 2(1,9%) случая; перивентрикулярное расположение очагов демиелинизации выявлено в 90(84,1%) случаях. Таким образом, наиболее частой локализацией очагов в исследуемой группе больных было перивентрикулярное белое вещество, мозжечок и ножки мозжечка, мост, лобная и теменная доля, мозолистое тело.

И 14 пациентов, которым было проведено МРТ - исследование спинного мозга, у 2-х пациентов не было выявлено патологии. Так же не наблюдалось ни одного случая атрофии спинного мозга.

При одновременном исследовании головного и спинного мозга (8 пациентов) изменения в

них выявлены у шести пациентов. У двух пациентов при наличии типичной клиники РС и очагов демиелинизации в спинном мозге (рисунок 2) не было обнаружено патологии на МРТ головного мозга.

Исследование ЗВП проведено 85 пациентам. У 15(17,6%) пациентов не выявлено патологии ЗВП, у 70(82,4%) имелось замедление проведения импульсов по зрительным путям ЦНС (с двух сторон у 56, с одной - у 14 пациентов). Значение P100 в среднем составило справа -  $121,7 \pm 18,7$  мс, слева -  $123 \pm 19,4$  мс, что достоверно отличалось от нормальных величин.

Исследование ССВП проведено 72 больным. Замедление проведения импульсов по лемниковой системе спинокортикальной оси зафиксировано у 42 (58,3%) пациентов (с двух сторон - у 32, с одной стороны - у 10). Значение N22-R38 в среднем составило справа  $23,4 \pm 7,4$  мс, слева -  $23,8 \pm 7,3$  мс.

### Чувствительные нарушения при РС

Чувствительные нарушения обнаружены (хотя бы один вид) у 108(88,5%) пациентов и по своей частоте занимают второе место после симптомов поражения пирамидного тракта. Субъективные расстройства чувствительности - боли и парестезии - наблюдались нами часто - у 76(61,7%) пациентов: парестезии - у 45(36,9%), боли - у 29(23,8%), симптом Лермита - у 2(1,6%). Собственно невропатические боли были выявлены только у 9(7,4%) пациентов.

Частота поражения отдельных видов чувствительности была следующей: вибрационная чувствительность - у 87(71,3%), болевая - у 59(48,4%), двумерно-пространственная - у 37(30,3%), тактильная - у 26(21,3%), дискриминационная - у 29(23,8%), суставно-мышечная - у 26(21,3%), чувство локализации - у 14(11,5%), температурная - у 8(6,6%). Итак, самым частым было нарушение вибрационного чувства (71,3%). Столь высокая частота изолированного нарушения вибрационного чувствительности при РС остается неясной. Например, А.И. Шульга (1973) столь раннее и частое нарушение вибрационной чувствительности, притом на нижних конечностях, объяснял поражением более молодого в эволюционном отношении, а значит и более раннего вследствие поздней миелинизации пучка Голля. В литературе имеется и другое объяснение этому факту. При воздействии стимулов высокой частоты (камертона) увеличивается время рефрактерного периода для восстановления потенциала действия нервного волокна в случае его демиелинизации.

В нашем исследовании снижение вибрационной чувствительности достоверно чаще ( $p = 0,005$ ) встречалось в группах больных с ВПРС и

Рисунок 2. МРТ шейного отдела спинного мозга пациентки Г., 43 лет. На уровне С6 позвонка определяется очаг повышенной интенсивности в режиме T2W размером 20x9 мм



ППРС (90,3% и 80% соответственно), в дебюте РС оно отмечено у 63,3%, еще реже при РС (51,6%). В основном вибрационная чувствительность снижалась на нижних конечностях (50,6%) или одновременно на верхних и нижних конечностях (47,1%), изолированное снижение вибрационной чувствительности только на руках было редким (2,3%). Но на ногах чаще наблюдалась утрата вибрационной чувствительности,

Нарушение вибрационной чувствительности на нижних конечностях было чаще при ВПРС (32,9%) и ППРС (28,9%) и реже при РС (17,6%) и в дебюте заболевания (21,2%). По степени снижения вибрационной чувствительности на ногах больные распределены следующим образом: легкая степень снижения - 23(27,1%), умеренная степень снижения - 25(29,4%), утрата вибрационной чувствительности - 37(43,5%). Снижение или утрата вибрационной чувствительности на обеих нижних конечностях выявлены у 77 пациентов, только на одной - у 8 пациентов. Нарушение вибрационной чувствительности на руках одинаково часто было при ВПРС - 11 (25,6%), ППРС - 13(30,2%) и в дебюте заболевания - 12(27,5%) и в 1,8 раза реже при РС - 7(16,7%). По степени снижения вибрационной чувствительности на руках распределение больных было таким: легкая степень снижения - 31(72,1%), умеренная степень - 9(20,9%) и утрата вибрационной чувствительности - 3(7%). Снижение или утрата вибрационной чувствительности на обеих руках отмечена у 26 пациентов, только на одной руке у 17 пациентов.

Степень снижения вибрационной чувствительности на ногах в дебюте РС была легкой или умеренной (7 - 38,9% и 8 - 44,4% пациентов соответственно) и редко наблюдалась ее утрата (3 - 16,7%). При РРС степень снижения вибрационной чувствительности была различной. При ВПРС часто наблюдалась утрата вибрационной чувствительности (15 - 53,7%), либо легкая степень снижения вибрационной чувствительности (9 - 32,1%). При ППРС утрата вибрационной чувствительности зафиксирована у 14(58,3%), умеренная степень снижения - у 6(25%), легкая степень снижения - у 4(16,7%). Степень снижения вибрационной чувствительности на руках в дебюте заболевания была только легкой - 12(100%) и не наблюдалось ее утраты. При РРС и ППРС степень снижения вибрационной чувствительности на руках была легкой или умеренной и не наблюдалось ее утраты. При ВПРС степень снижения вибрационной чувствительности была различной от легкой до утраченной. Степень снижения вибрационной чувствительности на ногах коррелировала с тяжестью поражения пирамидной системы: умеренная связь прослеживалась в дебюте РС, при РРС и при ППРС, слабая связь прослеживалась при ВПРС.

В целом для всей группы больных была установлена умеренная обратная связь между значением вибрационной чувствительности и тяжестью РС по шкале EDSS (КРКС = - 0,356,  $p < 0,0001$  для нижних конечностей и КРКС = -0,174,  $p = 0,055$  для верхних конечностей), степень повреждения функциональных систем по шкале FS (КРКС = - 0,474,  $p < 0,0001$  для нижних конечностей и КРКС = - 0,274,  $p = 0,002$  для верхних конечностей) и длительностью заболевания (КРКС = - 0,311,  $p < 0,0001$  для нижних конечностей и КРКС = - 0,033,  $p = 0,7$  для верхних конечностей). Таким образом, выявлена связь степени снижения вибрационной чувствительности с тяжестью и длительностью РС: чем тяжелее и продолжительнее процесс, тем больше была снижена вибрационная чувствительность.

Нарушение вибрационной чувствительности не зависело от клинической формы заболевания. Так из 26 больных с клинически церебральной формой заболевания снижение вибрационной чувствительности выявлено у 12(46,2%), из 87 больных с цереброспинальной формой - у 69(79,3%), из 9 больных спинальной формой - у 6(66,7%).

Значение величины вибрационной чувствительности изменчиво на протяжении болезни, так же как и другие симптомы РС.

Во всех 26 случаях нарушение суставно-мышечного чувства сопровождалось снижением вибрационной чувствительности, тогда как, в ос-

тальных случаях вибрационная чувствительность нарушалась изолированно. Одновременное нарушение тактильной и вибрационной чувствительности обнаружено у 28(87,5%) из 32 пациентов с нарушенной тактильной чувствительностью.

Нарушение болевой чувствительности обнаружено у 59(48,4%) пациентов; из них в группе больных ВПРС у 21(67,7%) пациента, с РРС - у 16(51,6%) пациентов, с ППРС - у 13(43,3%) и в дебюте заболевания у 9(30%) пациентов. При этом была выявлена диссоциация между субъективными и объективными расстройствами болевой чувствительности, что отражает синдром клинической диссоциации при РС. Так совпадение жалоб на расстройство болевой чувствительности и объективных нарушений обнаружено у 37(62,7%) пациентов. При отсутствии жалоб объективные расстройства болевой чувствительности выявлены у 22(37,3%) больных. У 6 пациентов при наличии жалоб на различные парестезии объективных расстройств болевой чувствительности не было выявлено. Полиневритический тип расстройств болевой чувствительности имел место у 39(66,1%) больных, из них на верхних конечностях у 8(20,5%), на нижних конечностях - у 20(51,3%), одновременно - у 11(28,2%) пациентов. В группе больных с ВПРС полиневритический тип расстройств чувствительности встречался у 17(54,8%) пациентов, в группе больных с ППРС - у 13(43,3%), при РРС - у 7(22,6%) и в группе дебюта у 2-х (6,7%) пациентов. Проводниковый спинальный тип расстройств болевой чувствительности выявлен у 11(18,6%) пациентов, проводниковый церебральный - у 2-х (3,4%), корешковый тип расстройств чувствительности - у 1(1,7%) пациентки, мозаичный - у 5(8,5%) пациентов. Частые полиневритические расстройства чувствительности могут указывать на поражение периферической нервной системы (ПНС) при РС. Природа поражения ПНС у больных РС имеет разное объяснение. В частности, возможно одновременное развитие аутоиммунной атаки при наличии перекрестного реагирования и/или переключения аутоиммунной реакции с миелина ЦНС на миелин ПНС. Но с другой стороны, выявленные симптомы могут только имитировать поражение ПНС, в действительности же они связаны с поражением ЦНС. В этом случае нет ни первичного, ни вторичного поражения ПНС, а имеет место сочетание клинических симптомов, которые принимаются неврологами за поражение ПНС [Arias *c соавт.*, 1998].

Нами было проведено ЭНМГ - исследование сенсорных волокон периферических нервов верхних и нижних конечностей у 55 пациентов. У 22(40%) пациентов не выявлено клинических и ЭНМГ признаков патологии. У 14(25,5%)



больных имелись полиневритические расстройства болевой чувствительности с одновременных изменением показателей ЭНМГ в виде снижения СПИ афф. Ещё у 8(14,5%) пациентов были ЭНМГ - изменения также в виде снижения СПИ афф. без объективных расстройств чувствительности. У 11(20%) больных при наличии полиневритических расстройств чувствительности отсутствовали изменения на ЭНМГ. На основании полученных данных мы считаем правомерным существование обеих точек зрения. С одной стороны, у ряда пациентов действительно может иметь место поражение ПНС, в том числе субклиническое, а с другой, очаги демиелинизации, имеющие стратегическое положение в ЦНС, могут имитировать поражение ПНС.

У 32(54%) пациентов нарушение болевой чувствительности сопровождалось наличием пазезов, причем наиболее часто в группе больных с ВПРС - 15(78,9%), значительно реже и практически одинаково в группах с дебютом болезни - 4(44,4%), РРС - 7(43,8%), ППРС - 6(42,9%).

Нарушение болевой чувствительности в группе больных с длительностью РС от 1 года до 5 лет выявлено у 27(61,4%) пациентов, в группах больных с длительностью болезни от 6 до 10 лет - у 10(40%), от 11 до 20 лет - у 7(50%) и свыше 21 года - у 6(66,7%) пациентов.

Нарушение тактильной чувствительности выявлено у 32(26,2%) пациентов. Тактильная чувствительность практически одинаково часто страдала у больных с вторично-прогрессирующим - 8(25,8%) пациентов и первично прогрессирующим течением - 7(23,3%), чаще при ремиттирующем - 12(38,7%) и реже в дебюте заболевания - 5(16,7%), хотя статистически достоверной зависимости нарушения тактильной чувствительности от типа течения РС не получено. Снижение тактильной чувствительности существенно не зависело от тяжести РС, но в некоторой степени зависело от длительности РС. В группе больных с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет нарушение тактильной чувствительности выявлено у 12(27,4%) пациентов, от 6 лет до 10 лет - у 6(24%), от 11 до 20 лет - у 5(35,7%), свыше 20 лет у 4(44,4%) пациентов. В группе больных, имевших тяжесть болезни по шкале EDSS 1-3,5 балла снижение тактильной чувствительности наблюдалось у 21(28,4%) пациентов, а в группе с EDSS свыше 4 баллов - у 11(22,9%).

Нарушение двумерно-пространственной чувствительности выявлено у 37(30,3%) больных, одинаково часто при ремиттирующем - 11(35,5%), первично прогрессирующем - 10(33,3%) и вторично-прогрессирующем - 10(32,3%) течении заболевания, реже в дебюте - 6(20%) пациентов. В группах больных с длительностью РС от 1 года до 5 лет нарушение двумерно-простран-

ственного чувства обнаружено у 17(38,6%), от 6 до 10 лет - у 8(32%), от 11 до 20 лет - у 4(28,6%), свыше 20 лет - у 2(22,2%) пациентов. В группе больных с баллом EDSS 1-3,5 нарушение двумерно-пространственной чувствительности наблюдалось у 22(29,7%) пациентов, а группе больных с баллом свыше 4 - у 15(31,3%) пациентов. Итак, нарушение двумерно-пространственной чувствительности существенно не зависело от тяжести и длительности РС.

Суставно-мышечное чувство было нарушено у 26(21,3%) пациентов, из них в группе с дебютом заболевания у 3(10%), в группах с РРС - у 7(22,6%), с ВПРС - у 12(38,7%), с ППРС - у 4(13,3%) пациентов. Таким образом, нарушение суставно-мышечного чувства наиболее часто встречалось в группе больных с ВПРС. Нарушение суставно-мышечной чувствительности зависело от длительности РС: так в группе больных с продолжительностью болезни от 1 года до 5 лет нарушение суставно-мышечного чувства обнаружено у 8(18,2%) пациентов, от 6 до 10 лет у 6(24%), свыше 11 лет - у 9(39,1%) пациентов. Достоверной связи между нарушением суставно-мышечной чувствительности и тяжестью РС не установлено, хотя имелась тенденция более частого выявления нарушенного суставно-мышечного чувства у больных с более тяжелой РС (в группе больных с баллом EDSS 1 - 3,5 нарушение суставно-мышечного чувства наблюдалось у 14(18,9%) пациентов, а в группе с баллом выше 4 - у 12(25%). Одновременное нарушение суставно-мышечной и тактильной чувствительности наблюдалось у 15 (57,7%) из 26 пациентов с нарушенным суставно-мышечным чувством. Чаще суставно-мышечное чувство страдало на ногах - 20(76,9%), значительно реже на руках и одновременно на руках и ногах - 3(11,5%) пациента в обоих случаях. Следует отметить, что мышечно-суставное чувство могло нарушаться не во всех пальцах, а только в одном или двух.

Нарушение чувства дискриминации выявлено у 29(23,8%) пациентов, в группе больных с дебютом заболевания у 6(20%), в группе больных с РРС у 11(35,5%), одинаково часто в группах больных с ВПРС и ППРС - 10(32,3% и 33,3% соответственно).

Нарушение чувства локализации встречалось редко и выявлено всего у 14(11,5%) пациентов: в группе больных с РРС у 6(19,4%), с ВПРС - у 4(13%), с ППРС - у 3(10%), в дебюте РС у 1(3,3%) пациента.

В литературе имеются противоречивые сведения о частоте нарушений температурной чувствительности при РС. Одни авторы [Бабенкова С.В., 1960; Шульца А.И., 1963] отмечают частые её нарушения (45,9% - 52,1%), другие указывают на редкость нарушений температурной чувствительности [Гусев Е.И. с соавт., 1997]. Наши



данные совпадают с последними авторами (только 6,6% пациентов имели нарушения температурной чувствительности).

Таким образом, на основании выше изложенного следует ещё раз указать на различную уязвимость чувствительных проводников при РС. Приведенная нами частота отдельных видов чувствительности в основном согласуется с литературными данными.

Впервые в работе проведен анализ зависимости частоты поражения разных видов чувствительности от типа течения, длительности и тяжести РС. Показано, что частота нарушения вибрационной, болевой и суставно-мышечной чувствительности статистически достоверно зависела от варианта течения РС: вибрационное чувство чаще страдало при ВПРС и ППРС ( $p = 0,005$ ), нарушение болевой и суставно-мышечной чувствительности при ПРС и ВПРС ( $p = 0,04$ ). Частота других сенсорных нарушений не зависела от типа РС. Наличие чувствительных расстройств в дебюте РС наряду с другими симптомами имеет существенное значение для диагностики, поскольку указывает на многоочаговое поражение нервной системы. Но как оказалось, частота чувствительных расстройств в дебюте РС меньше, чем в развернутой стадии болезни. Однако следует учитывать некоторые особенности симптомов поражения чувствительной сферы, присущие этому заболеванию. Нами наблюдались разные виды чувствительных расстройств на начальных этапах РС, но наиболее часто нарушение вибрационного чувства (63,3%), в основном легкой или умеренной степени и болевой чувствительности (30%), нередко субъективные расстройства чувствительности в виде различных парестезий (33,3%) и болей (20%), на что следует обратить внимание при постановке диагноза.

Частота снижения вибрационной чувствительности на нижних конечностях и одновременно на верхних и нижних конечностях была практически одинаковой (50,6% и 47,1% соответственно), но на ногах чаще наблюдалась утрата вибрационной чувствительности, точно также суставно-мышечная чувствительность чаще страдала на ногах. Степень снижения вибрационной чувствительности умеренно коррелировала с тяжестью РС и степенью повреждения функциональных систем по шкале FS; для суставно-мышечной чувствительности достоверной корреляции с тяжестью РС не было установлено, но имела тенденция более частого нарушения суставно-мышечной чувствительности при более "тяжелом" РС. Частота нарушения вибрационной, тактильной и суставно-мышечной чувствительности зависела от длительности РС; частота нарушений болевой и двумерно-пространственной чувствительности не зависела от дли-

тельности РС. Достоверных различий в частоте нарушений вибрационной чувствительности при церебральной и спинальной форме не получено (42,3% и 55,6% соответственно,  $p = 0,765$ ). Полного параллелизма между снижением вибрационной чувствительности и мышечно-суставного чувства нет. Не отмечено изолированного поражения мышечно-суставного чувства без снижения вибрационной чувствительности, в тоже время расстройство последней встречалось изолированно. Ещё А.Л. Леонович особое внимание обращала на синдром клинической диссоциации в чувствительной сфере. По её данным расщепление чувствительных расстройств выявлено у 62% пациентов. Впервые высказано предположение о том, что степень и частота снижения вибрационной чувствительности отражают процесс аксональной дегенерации в спинном мозге, основанное на более частом и глубоком её страдании при ВПРС и ППРС.

#### Патоморфоз рассеянного склероза в Свердловской области по данным сравнительного анализа за шестидесятилетний период

В нашей серии наблюдений среди больных РС по полу значительно преобладают женщины в соотношении 2,8:1, в отличие от 1940 г., когда было почти равное соотношение мужчин и женщин с очень небольшим преобладанием мужчин (55,2%). Эти данные подтверждаются данными литературы о том, что в начале века РС несколько чаще встречался среди женщин, затем соотношение выровнялось, но в последнее время снова отчетливо наблюдается преобладание женщин среди больных РС, особенно в странах с ростом заболеваемости и распространенности (*Duquette P. и соавт., 1992*).

При анализе возраста дебюта заболевания (таблица 1) выявлено, что в 1940 г. преобладали лица с началом РС на третьем и четвертом десятилетиях жизни - 80,9%, среди наших пациентов эта возрастная группа дебюта заболевания составила лишь 59%.

Однако, дебют РС на первом и втором десятилетиях жизни в настоящее время участился в 2,8 раза по сравнению с 1940 г. и составил 29,5% (в 1940 г. - 10,4%), что свидетельствует об "омоложении" начала РС. Заметно чаще в последние годы РС регистрируется у детей. В нашей группе было 7 пациентов, заболевших в возрасте до 15 лет, из них двое - до 10 лет.

Мы также располагаем редким случаем раннего дебюта семейного РС у матери и дочери с началом болезни у последней в шестилетнем возрасте. В серии наблюдений 1940 г. приведен клинический случай начала заболевания у девочки в 11 лет, но нет указаний на семейные случаи РС. В нашей серии наблюдений наследственный фактор выявлен у 4-х (3,3%) пациентов.

Таблица 1. Распределение больных по возрасту дебюта заболевания

Возраст дебюта	Данные 40-х гг. n = 183		Собственные данные. n = 122		$\chi^2$	P
	Абс	%	Абс	%		
До 20 лет	19	10,4	36	29,5	16,8	0,0001
21 – 25 лет	60	32,8	16	13,1	14,1	0,0001
26 – 30 лет	42	23	18	14,8	2,6	0,106
31 – 35 лет	22	12	28	23	5,6	0,018
36 – 40 лет	24	13,1	10	8,2	1,3	0,25
Старше 40 лет	16	8,7	14	11,5	0,3	0,556

Имеет место изменение соотношения пола у лиц с дебютом РС на первом и втором десятилетиях жизни: в 1940 г. в 2 раза преобладали женщины (14,6% и 7% соответственно), по нашим данным соотношение женщин и мужчин в этой возрастной группе дебюта практически одинаково (30% и 28,1% соответственно). В возрасте старше 40 лет в обеих анализируемых группах мужчины заболевали РС чаще, чем женщины.

При анализе провоцирующих факторов на их наличие в настоящее время указывает большее число пациентов в сравнении с 1940 г. (36% и 21,2% соответственно). Особенно возросла роль психоэмоционального стресса в качестве провоцирующего фактора (9% против 1,6 % в 1940 г,  $\chi^2 = 7,5$ ,  $p = 0,006$ ).

При сравнительном анализе начальных симптомов РС установлено изменение частоты отдельных инициальных симптомов РС. В настоящее время чаще наблюдается моносимптомный дебют РС с преимущественно зрительными и пирамидными симптомами, тогда как для 1940 г. было характерно полисимптомное начало.

В 1940 г. наиболее частыми начальными симптомами РС были повышенная утомляемость в конечностях (71%), вестибуло-мозжечковые расстройства (34%) и субъективные расстройства чувствительности (33%). Третьим по частоте начальным симптомом было расстройство зрения - 27% случаев. К этому симптому было отнесены жалобы на снижение зрения (ретробульбарный неврит) и жалобы на двоение в глазах. Следует отметить высокую частоту болевого синдрома в дебюте болезни (21% пациентов).

В нашей группе больных на первом месте по частоте инициальным симптомом РС было расстройство зрения - 43,4% пациентов, наиболее часто ретробульбарный неврит - 29,5%. Второй по частоте была жалоба на повышенную утомляемость в конечностях - 31,3% пациентов. На третьем месте - вестибуло-мозжечковые симптомы (25,4 %) и субъективные расстройства чувствительности - 23,8%. Такие симптомы, как тазовые расстройства, эпилептические приступы, невропатия лицевого нерва, рвота, миокимии в качестве начальных симптомов РС в обеих анализируемых группах встречались либо в единичных случаях, либо совсем не наблюдались.

Анализ симптоматики РС позволяет констатировать, что в Свердловской области за период 6 десятилетий изменения ядра клинической картины РС не произошло, ведущими остаются симптомы поражения пирамидного пути, нарушения чувствительности, мозжечковые расстройства. Однако достоверно изменилась (уменьшилась) частота встречаемости отдельных клинических симптомов: парезы и параличи отмечены у 58(47,5%) пациентов против 151(82,5%) в 40-е годы, наличие патологических рефлексов у 62(50,8%) пациентов против 163(89%), жалобы на парестезии - у 45(36,9%) против 151(82,5%), изменение речи отмечено лишь у 6(4,9%) пациентов против 51(27,8%), поражение лицевого нерва - у 13(10,7%) и 54(29,5%) в 1940 г., нистагм - у 50(41%) против 161(88%). Это может быть связано как с возросшими возможностями своевременной диагностики и лечения, так и с более доброкачественным течением заболевания.

Сравнивать течение РС в 40-х и 90-х гг. затруднительно по ряду причин. Во-первых, сразу же следует оговориться, что в 40-х гг. выделяли только ремиттирующий и прогрессирующий РС. Так по данным М.Ф. Малкина, больные с ремиттирующим РС составили 48,7%, а с прогрессирующим - 51,3%. Во-вторых, изучаемая группа больных разделена нами согласно принятым сегодня типов течения РС на равные по численности подгруппы. Однако если привлечь данные областного центра по лечению больных РС, то можно сказать, что в настоящее время ремиттирующий РС составляет 71%, а прогрессирующий - 23,2%.

Перечисленные особенности РС в Свердловской области составляют картину его клинического патоморфоза.

В целом современная клиническая картина РС несколько отличается от первоначально описанной в 19-начале 20 веков [Головкин Е.И, 2003]. Отмечено удлинение ремиссий, смягчение симптоматики, продление жизни больных, появление проблемы "детского" РС. Перечисленные особенности РС в Свердловской области совпадают с общими тенденциями развития РС в мире. Полученные результаты исследования следует использовать при планировании оказания медицинской помощи пациентам с РС.

## Выводы

1. Современная клиническая картина РС в Свердловской области характеризуется следующими особенностями:

- болеют преимущественно женщины, жители городов и русское население,
- дебют заболевания у основного числа больных приходится на 16-35 лет,
- среди провоцирующих факторов, наиболее часты инфекции и психоэмоциональный стресс,
- преобладание моносимптомного дебюта с поражением пирамидного тракта, зрительных нервов, наличием вестибуло-мозжечковых нарушений и субъективных расстройств чувствительности,

· в основе клинической картины в порядке убывания симптомы поражения пирамидных путей, чувствительных проводников, нарушения координации и функции ЧН, расстройство функции тазовых органов.

2. Установлена статистически достоверная зависимость частоты координационных нарушений, симптомов поражения ЗН и тазовых расстройств от типа течения РС: поражение ЗН чаще встречалось при РРС и ВПРС, нарушение координации при ВПРС и ППРС, тазовые расстройства редко отмечены в дебюте.

3. Чувствительные расстройства при РС встречаются часто и занимают второе место после симптомов поражения пирамидных путей. Выявлена различная уязвимость чувствительных путей при демиелинизирующем процессе - преобладают нарушения вибрационной, болевой чувствительности, двумерно-пространственной, тактильной, дискриминационной,

суставно-мышечной чувствительности; редко встречаются нарушения чувства локализации и температурной чувствительности.

4. Частота нарушений вибрационной, болевой и суставно-мышечной чувствительности статистически достоверно зависит от типа течения РС: вибрационная чувствительность чаще страдает при ВПРС и ППРС, а болевая и суставно-мышечная при РРС и ВПРС. Частота нарушений вибрационной, тактильной и суставно-мышечной чувствительности зависит от длительности заболевания. Степень снижения вибрационной чувствительности зависит от тяжести РС и степени повреждения функциональных систем.

5. Наличие субъективных и объективных сенсорных нарушений в дебюте РС наряду с другими симптомами значительно облегчают диагностику РС, подтверждая многоочаговое поражение нервной системы. Более часто отмечены субъективные расстройства чувствительности, нарушения вибрационной (легкой и умеренной степени снижения) и болевой чувствительности.

6. Сравнительный анализ клинической картины РС за шесть десятилетий на территории Свердловской области выявил патоморфоз РС, характеризующийся значительным преобладанием женщин среди больных РС, учащением дебюта на первом и втором десятилетиях жизни, в возрастном роли психоэмоционального стресса в качестве провоцирующего фактора, учащением случаев "детского" и семейного РС, изменением частоты отдельных начальных симптомов РС, преобладанием моносимптомного дебюта и уменьшение тяжести клинических проявлений РС.

## Литература

1. Бабенкова, С.В. К вопросу о нарушениях чувствительности при рассеянном склерозе [Текст] / С.В. Бабенкова // Журн. невропатологии и психиатрии. - 1960. - Т.60, Вып.11. - С.1444-1450
2. Бархатова, В.П. Нейротрансмиттеры в механизмах связи между нервной и иммунной системами при рассеянном склерозе (обзор литературы) [Текст] / В.П. Бархатова, И.А. Завалишин, В.П. Хайдаров // Журн. неврол. и психиатр. - 1998. - № 11. - С. 51-54.
3. Болдина, Н.А. Состояние вибрационной чувствительности у больных рассеянным склерозом [Текст]/ Н.А.Болдина //Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания: сб. науч. тр. - М., 1966.-С.25.
4. Бринар В.В. Лабораторные методы в диагностике рассеянного склероза [Текст] / В.В. Бринар, Ч.М. Позер //Журн.неврологии и психиатрии.-2002.-спец.выпуск.-С.7-14.
5. Гузева, В.И. Клинико-патогенетические особенности рассеянного склероза у детей [Текст]/ В.И. Гузева, М.Л. Чухловина // Вопросы диагностики и лечения демиелинизирующих заболеваний нервной системы: материалы к республиканскому рабочему совещанию. - г.Ступино, 1999г. - С.10-13.
6. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз [Текст]/ Е.И. Гусев, Т.Л. Демьян, А.Н. Бойко.- М: Нефть-газ. 1997.- 464 с.
7. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения [Текст]/Е.И. Гусев, А.Н. Бойко.- ООО "Губернская медицина". 2001.- 128с.
8. Завалишина, И.А. Рассеянный склероз: современные аспекты этиологии и патогенеза [Текст] / И.А.Завалишина, М.Н. Захарова// Журн. неврологии и психиатрии.- 2003. - Спецвыпуск.- С.10-17.
9. Зенков, Л.Р. Клинико-нейрофизиологические исследования демиелинизирующих заболеваний [Текст]/ Л.Р.Зенков// Вопросы диагностики и лечения демиелинизирующих заболеваний нервной системы: материалы республиканского рабочего совещания.- г.Ступино, 1999.- С.38-52.
10. Изменения чувствительности при рассеянном склерозе [Текст]/Г.Н.Бисага, В.И. Головкин, Л.В.Кузнецова, Т.Г.Веселова //Международ.мед.обзоры. - 1994.- Т.2, №1. - С.54-57.
11. Иммуноопосредованный ремитирующий рассеянный склероз [Текст]/Г.Н.Бисага, В.И. Головкин, Н.И. Давыдова, Н.Н. Зыбина, А.А. Калашникова, Н.М. Калинина, В.А. Поздняков, М.Ю. Фролова, А.Г. Шлейкин: под общ. ред. В.И. Головкина. - СПб.: Роза мира. 2003. - 200с.: ил.
12. Макдональд, В.Я. Диагностика рассеянного склероза [Текст]/В.Я. Макдональд, Ф. Фазекас, А.Д.

- Томпсон // Журн. неврологии и психиатрии. - 2003. - спецвыпуск. - С.4-9.
13. Малюк, М.Ф. Рассеянный склероз на Среднем Урале [Текст]: дис. ... канд.мед.наук: 14.00.13: защищена 01.03.1940/ Малюк Мирон Фадеевич - Свердловск, 1940.
  14. Марков, Д.А. Рассеянный склероз [Текст] / Д.А. Марков, А.Л.Леонович. - М., Медицина. 1976. - 296с.
  15. Орлова, Я.Б. Особенности распространения и течения рассеянного склероза в условиях Европейского Севера [Текст] / Я.Б.Орлова, Ю.А. Вешагин // Тезисы докладов 4 Международного симпозиума по приполярной медицине. - Новосибирск. - 1978 - т.1. - С.284 - 285.
  16. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики [Текст] / Под ред. И.А. Завалишина, В.И. Головкина. - М., 2000. - 639с.
  17. Рассеянный склероз. Клинические аспекты и спорные вопросы. [Текст] / (Пер. с англ. Н.А. Тоголян под редакцией А.А. Скоромца); Под ред. Алана Дж. Томпсона, Криса Полямана, Райнхарда Холфелбда. - СПб: Политехника. - 2001 - 422 с.: ил.
  18. Раннее начало рассеянного склероза - особенности патогенеза, клиники и возможности патогенетической терапии [Текст]/О.И. Маслова, О.В. Быкова, М.Р. Гусева, Е.И. Сидоренко, С.Ю. Бойко, М.Ю. Судомоина, М.В. Студеникин, В.И. Щелковский, О.О. Фаварова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2002. - Спецвыпуск - С.46-51.
  19. Роль пораженной периферической нервной системы в клинике рассеянного склероза [Текст]/ Е.И. Гусев, Н.Ю. Лаш, А.Н. Бойко, Т.Л. Демьян // Журн. неврологии и психиатрии - 2003- Спецвыпуск - С.47-51.
  20. Черниговская, Н.В. О патогенезе рассеянного склероза [Текст]/ Наталья Черниговская. - М.: Медицина. 1975. - 240 с.
  21. Шварц, Г.Я. Фармакоэкономическое обоснование применения лекарственных препаратов превентивного ряда в лечении больных рассеянным склерозом [Текст] / Г.Я. Шварц // Невролжурн. - 2001. - Т6, №1. - С.43 - 47.
  22. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз [Текст]/ Татьяна Шмидт, Николай Яхно. - М.: Медицина. 2003. - 160с.
  23. Шульга, А.И. Неврологическая, висцеральная симптоматика и лечение рассеянного склероза [Текст]: Автореф. дис. .... докт.мед.наук: 14.00.13./ Шульга Анатолий Иванович. - Киев. 1973.
  24. Ярош, А.А. Алгические и парестетические явления при начинающемся рассеянном склерозе [Текст]/ А.А. Ярош, Л.Г. Яременко, М.М. Проконив // Врачебное дело. - №12. - С.80-81.
  25. Arias, M. Clinical pseudo-peripheral presentation of cerebral lesion [Text]/ M. Arias, I. Requena, C. Lama// Neurologia. - 1998. - Vol. 13. - P.151-153.
  26. Barkhof, F. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis [Text]/ F. Barkhof, M.Filippi, D.H. Miller// Brain. - 1997. - Vol. 120. - P 2059-2069.
  27. Chelmicka-Schorr, E. Nervous system - immune system interactions and their role in multiple sclerosis [Text]/E. Chelmicka-Schorr, B.G. Arnason // Ann. Neurol. Suppl. - 1994. - Vol. 36. - P.29-32.
  28. Chelmicka-Schorr, E. Sympathetic nervous system modulates macrophage function [Text]/ E. Chelmicka-Schorr, M.N. Kwasniewski, A. Czlonkowska // Int. J. Immunopharmacol. - 1992. - Vol. 14. - P. 841 - 846.
  29. Cost, quality of life and disease severity in MS [Text]/ F. Henricsson, S. Frederikson, T. Masterman, B. Jonsson// Europ J Neurol. - 2001. - Vol.8, n. 1. - P.27-36
  30. Daltom, C. M. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis [Text]/ C. M. Daltom, P.A. Brex, K.A. Miszkiel// Ann. Neurol / - 2002. - Vol. 52 - P.47-53
  31. Duquette, P. The increased susceptibility of women to multiple sclerosis [Text] / P. Duquette, J. Pleines M., M. Girard // Can. J. Neurol. - 1992 - Vol.19. - P.466 - 471.
  32. Evidence for multiple sclerosis as an infectious disease [Text]/ S.D. Cook, C. Rohowsky- Kochan, S. Bansil, P.S. Dowling// Acta Neurol. Scand. - 1995. - № 91(Supl. 161). - P.34 - 42.
  33. Fazekas F. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis[Text]/ F. Fazekas, H. Offebacher, S. Fuchs //Neurology. - 1988. - Vol.38. - P. 1822-1825.
  34. Fukazawa, T. Acute transverse myelopathy in multiple sclerosis [Text]/ T. Fukazawa, T. Hamada, K. Tashiro/ /J Neurol Sci. - 1990. - Vol.100. - P. 217 - 222.
  35. Hanefeld, F. Multiple Sclerosis in childhood [ Text]/ F. Hanefeld// Curr Opin Neurol Neurosurg. - 1992. - Vol. 5. - P. 359 - 363.
  36. Hasson, J. Peripheral neuropathy in multiple sclerosis [Text]/ J. Hasson, R. Terry, H. Zimmerman// J. Neurology. - 1958. - Vol. 8. - P.503-510.
  37. Kurtzke J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) [Text]/ J. F. Kurtzke //Neurology. - 1983. - Vol. 33(12). - P. 1444 - 1452.
  38. Kurtzke, J.F. Studies on the natural history of multiple sclerosis. Early prognostic features of the later course of illness [Text] / J.F Kurtzke, G.Beebe, B. Nagler / J. Chron. Dis. - 1977. - Vol.30. - P. 819- 830.
  39. Mc Donald, W. Ian. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis[Text]/W. Ian Mc Donald, A. Comston, G. Edan // Ann. Neurol. - 2000. - Vol. 50. - P. 121 - 127.
  40. Perry, V.H. The role of axonal pathology in MS disability [Text] / V. H Perry, S. T Wolley, D. C Anthony // The international MS journal. - 1999. - Vol.6, n1 - P.7-13.
  41. Poser, C.M. The peripheral nervous system in multiple sclerosis. A review and pathogenetic hypothesis [Text]/ C.M. Poser // J Neurol Sci. - 1987. - Vol. 79. - P.83 - 90.
  42. Poser, C. M. New diagnostic criteria for MS. Guidelines for research protocols [Text] / C. M. Poser, D. W. Paty, L. Scheinberg l // Ann. Neurol. - 1983. - Vol. 13. - P. 227- 231.
  43. Poser, S. Age of onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis [Text]/ S. Poser, N.E. Raun, W Poser// Acta Neurol Scand. - 1982. - Vol.66. - P. 355 - 362.
  44. Sadovnick, A. D. Familial recurrence risk inheritance of multiple sclerosis [Text]/ A. D. Sadovnick // Curr. Opin. Neurol. Neurosurg. - 1993. - Vol. 6. - P.189 - 194.
  45. Sadovnick, A. D. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview [Text]/ A.D. Sadovnick, G.C. Ebers // Can. J. Neurol. Sci. - 1993. - Vol.20. - P. 17 - 29.
  46. Waxman, S. G. Pathophysiology of demyelinated and remyelinated axons [Text]/ S.G. Waxman // Handbook of Multiple Sclerosis. Ed. S.D. Cook. - New York - Basel-Hong Kong, 1996. - P.257 - 293.