

На правах рукописи

ИВАНОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В ГОРОДЕ УФА**

14.01.11 - нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск– 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Бахтиярова Клара Закиевна, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Якушина Татьяна Игоревна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник неврологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Титова Марина Андреевна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Казанская государственная медицинская академия - филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «21» ноября 2018года в 14:00 часов на заседании объединенного диссертационного совета Д999.113.03 на базе ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России) по адресу: 634009, Томская область, г. Томск, ул. Розы Люксембург, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», и на сайте <http://niikf.tomsk.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Рассеянный склероз (РС) - хроническое мультифакториальное прогрессирующее демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с клиническим полиморфизмом и вариабельностью распространенности. Преимущественное поражение лиц молодого возраста и неуклонный рост заболеваемости оставляют РС в лидерах социально значимых заболеваний (Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2012).

Вследствие раннего начала, увеличивающейся продолжительности жизни больных, внедрения современных дорогостоящих методов диагностики и лечения, РС является одним из самых дорогих по стоимости лечения для государства в расчете на одного больного в течение всей жизни. Согласно исследованиям специалистов по медико-социальным проблемам, даже незначительное сокращение прямых (медицинских) расходов на лечение данной группы пациентов приводит к резкому росту косвенных затрат, что требует четкого представления о количестве больных РС и степени их инвалидизации, динамике заболеваемости и распространенности заболевания.

Уфа – столица Республики Башкортостан, характеризуется высокой концентрацией нефтехимического производства, в ней проживает ¼ часть населения региона. В связи с этим исследование распространенности, особенностей течения РС, инвалидизации пациентов является актуальным.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на известный факт, что пациенты с РС рано становятся инвалидами, полномасштабных исследований, посвященных проблемам нетрудоспособности при данном заболевании, не проводилось. Известны единичные работы по изучению инвалидности, в том числе вследствие всех

болезней нервной системы (Тимошников З.А., 1985, Потапов С.В., 2005; Мороз Н.Г., 2008; Михеева Л.А. и др., 2008; Чайчиц Ю.А., 2009; Карнаух В.Н., 2011; Гришина Л.Р., Алисханов М.А., 2012; Захарьин А.Г., 2015; Ларина Н.Н., Стародубова Е.Б., Левитан Б.Н., 2016), в некоторых из которых есть лишь упоминания о РС как об одной из причин стойкой нетрудоспособности.

Цель работы

Изучить эпидемиологическую и медико-социальную характеристику рассеянного склероза в г. Уфа для оптимизации лечебно-профилактической помощи больным рассеянными склерозом.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность, заболеваемость, смертность при рассеянном склерозе по половым, возрастным группам в г. Уфа, а также клиническую характеристику рассеянного склероза в г. Уфа, провести анализ течения заболевания в зависимости от места рождения и проживания до 15-летнего возраста.

2. Оценить основные медико-социальные характеристики больных рассеянными склерозом, структуру и динамику инвалидности вследствие рассеянного склероза в г. Уфа.

3. Провести анализ особенностей течения рассеянного склероза у больных, получающих различные группы препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, приверженности пациентов к длительной патогенетической терапии. Обосновать необходимость мультидисциплинарного подхода к курации пациентов с рассеянными склерозом, получающих ресурсоемкие препараты превентивного лечения.

4. Рассчитать прямые и непрямые издержки, связанные с рассеянными склерозом, с позиции общества (на примере популяции больных РС в г. Уфа), выявить факторы, влияющие на величину этих издержек.

Научная новизна

Впервые в городе Уфа продемонстрирована динамика основных

эпидемиологических показателей рассеянного склероза (распространенность, заболеваемость, смертность, инвалидность), характеризующих закономерности распространения заболевания. Установлено, что город, как и Республика Башкортостан в целом, относится к зоне среднего риска развития РС. Отмечен рост распространенности РС за 2010-2016 годы. Проанализированы семейные случаи заболевания, изучены клинические особенности их течения в г. Уфа. Впервые изучена информация по стойкой нетрудоспособности среди больных рассеянным склерозом, проживающих в г. Уфа. Впервые рассчитан экономический ущерб от РС в г. Уфа, выявлены основные факторы, влияющие на величину издержек.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в результате исследования данные способствуют уточнению и дополнению региональных особенностей течения и распространения рассеянного склероза. Проведенная экономическая оценка прямых и косвенных затрат подтверждает обоснованность открытия городского центра рассеянного склероза для улучшения своевременной диагностики, контроля за эффективностью дорогостоящей иммуномодулирующей терапии, поддержания реабилитационного потенциала больных рассеянным склерозом.

Методология и методы исследования

В основе проведенного диссертационного исследования – труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения эпидемиологии рассеянного склероза.

Для решения поставленных в работе задач отобрано 527 больных рассеянным склерозом, постоянно проживающих в городе Уфа. На всех больных после стандартного неврологического осмотра и изучения первичной медицинской документации заполнены анкеты. Обработку полученных данных проводили в соответствии с правилами вариационной статистики, позволяющей оценить достоверность полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Город Уфа относится к зоне среднего риска распространенности рассеянного склероза с неуклонным ростом данного показателя. Выявлено преобладание женщин, начало заболевания до 30 лет, моносимптомный дебют со зрительных, чувствительных или двигательных нарушений, ремиттирующий тип течения заболевания и медленное прогрессирование. Течение заболевания у женщин по сравнению с мужчинами более благоприятное, с меньшей скоростью прогрессирования. Семейные случаи заболевания составляют 3,4% от общего числа больных, зарегистрированных в г. Уфа в 2016 г. Основными причинами смертности являются осложнения, связанные с рассеянным склерозом.

2. Преобладающее число инвалидов от рассеянного склероза в г.Уфа - лица трудоспособного возраста. Отмечается снижение показателей общей и первичной инвалидности от рассеянного склероза, имеется тенденция к увеличению длительности заболевания до определения инвалидности.

3. Своевременное назначение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза и выявление основных причин прекращения дорогостоящей терапии, повышение приверженности к лечению путем организации комплексной системы курации пациентов способствуют более благоприятному течению заболевания и рациональному использованию средств, затрачиваемых государством на закупку препаратов из группы ПИТРС.

4. Основным «экономическим грузом» для общества от рассеянного склероза являются расходы на иммуномодулирующую терапию (ИМТ) и непрямо́й экономический ущерб, связанный с выплатой пособий по временной нетрудоспособности, инвалидности и упущенная выгода от недопроизведенного валового продукта.

Внедрение в практику

Результаты диссертации внедрены в лечебный процесс «Республиканского центра рассеянного склероза» ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, неврологического отделения ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, ГБУЗ РБ Поликлиника №46 г. Уфа. Материалы диссертации используются в учебном процессе в рамках преподавания разделов «Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы» на кафедре неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, использованием современных количественных методов исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Апробация работы

Основные материалы исследования представлены на 2-м Всероссийском конгрессе с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания» (Ярославль, 2015), VII Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания нервной системы – единство и многообразие» (Новосибирск, 2015), XXI, XXII Всероссийских конференциях «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» (Санкт-Петербург, 2016, 2017), на заседании регионального общества неврологов Республики Башкортостан.

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 14 печатных работ, в том числе 11 в журналах, рекомендованных Президиумом ВАК РФ для

опубликования основных результатов диссертаций.

Личный вклад автора

Автором лично сформулирована цель и поставлены задачи исследования, проведен сбор информации путем анкетирования пациентов, выкопировки данных из первичной медицинской документации, архивных материалов. Автор самостоятельно выполнила статистический анализ результатов исследования, расчеты и анализ экономических издержек, а также участвовала во внедрении их в клиническую практику и учебный процесс.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, включает 22 таблицы, 1 приложение и иллюстрирована 26 рисунками. Работа включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации и указатель литературы. Список литературы содержит 133 источника литературы, из которых 76 отечественных, 57 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор – член-корр. РАН, д.м.н., профессор Павлов В.Н.) на базе кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Магжанов Р.В.), и на базе Республиканского центра рассеянного склероза при Республиканской клинической больнице им. Г.Г. Куватова (руководитель центра - д.м.н. Бахтиярова К.З.).

Дизайн исследования

Исследование проводилось в 3 этапа. На первом этапе собрана информация о больных РС по данным годовых отчетов и архивов лечебно-профилактических учреждений города Уфы, документации Федерального

казенного учреждения Главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике. Вторым этапом стало обследование больных амбулаторно на базе центра РС в РКБ им. Г.Г. Куватова и на дому в случае маломобильности пациента. Учетным документом на этом этапе исследования явилась разработанная нами карта на основе обобщенной анкеты для клинко-эпидемиологического и социального исследования больных РС (Бойко А.Н., 2002), дополненная медико-социальными вопросами. Третьим этапом стала комплексная оценка результатов клинко-эпидемиологического и медико-социального исследований.

Эпидемиологическое исследование

В ходе исследования рассчитывали: 1) распространенность РС как количество больных с диагнозом РС, проживающих на данной территории на 100 тыс. населения в общей популяции, у мужчин и женщин, 2) заболеваемость РС как количество новых случаев с достоверным диагнозом РС, проживающих на данной территории на 100 тыс. населения, 3) инвалидность - контингент лиц, впервые признанных инвалидами в течение календарного года (первичная инвалидность), а так же общую накопленность инвалидов от РС на определенной административной территории на 10 тыс. населения, 3) смертность - число умерших в течение года от данного заболевания на единицу населения.

Для полноты характеристики популяции г. Уфа использованы данные Комитета Государственной статистики РБ, итоги Всероссийской переписи населения 2010 г. (www.bashstat.ru).

Для нивелирования влияния структуры популяции по возрасту и полу при сравнительных эпидемиологических исследованиях применяется метод стандартизации показателей. В работе была использована стандартная международная европейская популяция (В. А. Медик и соавт., 2012).

Расчеты для оценки экономического ущерба

Для расчета экономического ущерба собрана информация: предельные отпускные цены производителей на лекарственные препараты, включенные в

перечень жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов (<http://grls.rosminzdrav.ru> по состоянию на 09.01.2017 г.), стоимость амбулаторного посещения неврологического больного и лечения в дневном и круглосуточном стационарах (тарифное соглашение №51), валовой региональный продукт (<https://docvierwer.yandex.ru/view/>, обновлено 18.04.2017) число работающих (<https://bashstat.gks.ru>, обновлено 04.04.2017), среднее число дней временной нетрудоспособности, среднегодовой размер пособия по инвалидности (<http://www.pfrf.ru/>).

Расчет экономического ущерба проводился по формулам:

- от временной нетрудоспособности:

$$\text{ЭП}_{\text{врем нетр}} = \text{ВРП} / \text{ЧР} / 365 \times \text{Д}_{\text{врем нетр}} \times \text{П}_{\text{врем нетр}}$$

- от инвалидности: $\text{ЭП}_{\text{инвал}} = \text{П}_{\text{инвал}} \times \text{ГРП} + \text{П}_{\text{инвал}} \times \text{ВРП} / \text{ЧР}$

- от смертности: $\text{ЭП}_{\text{смертность}} = \text{П}_{\text{смерти}} \times (\text{ВРП} / \text{ЧР})$

Где $\text{ЭП}_{\text{врем нетр}}$ – экономические потери от временной нетрудоспособности (руб.); $\text{П}_{\text{врем нетр}}$ – потери трудового потенциала от временной нетрудоспособности; $\text{Д}_{\text{врем нетр}}$ – среднее число дней временной нетрудоспособности больных РС; ВРП - валовой региональный продукт; ЧР - число работающих; $\text{ЭП}_{\text{инвал}}$ – экономические потери от инвалидности (руб.); $\text{П}_{\text{инвал}}$ – потери трудового потенциала от инвалидности; ГРП - средний размер годовой пенсии; $\text{ЭП}_{\text{смертность}}$ - экономические потери от смертности (руб.); $\text{П}_{\text{смертн.}}$ - потери трудового потенциала от смертности;

Статистическая обработка

Статистический анализ полученных результатов проведен на персональном компьютере с использованием лицензионного пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., USA). Для проверки нормальности распределения полученных данных использованы методы Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса. В случае нормального распределения количественные признаки описывались средними (M) и среднеквадратичными отклонениями (s) в формате $M \pm s$, для сравнения средних значений в группах использовался t-критерий Стьюдента. Для

сопоставления групп по качественным и количественным признакам использовались непараметрические U-критерий Манна-Уитни (U-test Mann-Whitney) и критерий Краскела-Уоллиса (Kruskel-Wallis ANOVA). Анализ частот встречаемости признаков проводился с использованием критерия χ^2 с коррекцией по Yates, при показателях от 5 и менее - с двусторонней поправкой Фишера. Различие считалось статистически значимым при $p < 0,05$. Для решения проблемы множественных сравнений использована поправка Бонферрони.

Материал (объект) исследования

С 1-го января 2010 г. по 1 января 2017 г. для анализа основных эпидемиологических показателей отобрано 527 больных, постоянно проживающих в городе Уфа. Среди обследованных было 150 мужчин и 377 женщин. Начало заболевания определялось анамнестически по времени появления первых симптомов, дата диагностики - по году установления диагноза РС.

Результаты исследования и их обсуждение

Эпидемиологические показатели рассеянного склероза в г. Уфа

Распространенность РС на 01.01.2017 г. составила 47,4 на 100 тыс. населения, стандартизованный показатель - 44,95 на 100 тыс. населения, что позволяет отнести город Уфа к зоне среднего риска развития РС.

Распространенность РС среди мужчин (30,02 на 100 тыс. населения) ниже в два раза по сравнению с аналогичным показателем среди женщин (61,6 на 100 тыс. населения). Самые высокие показатели отмечены у женщин в возрастной группе от 30 до 59 лет (в среднем 106,7 на 100 тыс. населения), у мужчин самая высокая распространенность зарегистрирована в возрасте 40-49 лет (77,01 на 100 тыс. населения).

Среди больных отмечается значительное преобладание женщин - 71,5% (377 чел) против 28,4% (150 чел) - мужчин. Соотношение женщины:мужчины - 2,5:1.

За период наблюдения в регистр больных РС по г. Уфа включено 327

новых пациентов с РС (в среднем по 46 новых случаев в год), в том числе с дебютом с 2010 г. по 2016 г. – 153 больных(29%). Отмечен рост распространенности РС за 7 лет на 29%. Средняя заболеваемость за данный период составила 2,0 на 100 тыс. населения.

При анализе анкет и первичной медицинской документации установлено, что чаще всего РС в г. Уфа дебютировал моносимптомно со зрительных, двигательных или чувствительных нарушений, редко наблюдалось начало с тазовых и психических нарушений.

Ремитирующее течение РС отмечено у 289 из 527 больных (54,8%), вторично-прогрессирующее - у 216 (41%), первично-прогрессирующее - у 12 (2,2%) больных. Средний возраст больных- 41,3±12,2лет, возраст дебюта - 28,3±9,6 лет. Средняя длительность заболевания - 12,9±9,4 лет, средний балл по шкале EDSS - 3,5±2. Скорость прогрессирования - 0,44±0,48 баллов в год.

В когорте больных РС, проживающих в г. Уфа, выявлено 18 больных (3,4%), имеющих как минимум, одного родственника с РС, среди них 13 женщин и 5 мужчин (соотношение женщин к мужчинам 2,6:1). Семейный риск повторений составил 3,4%, общий риск повторений-1,3%. Средний возраст больных с семейной формой заболевания был 42,7±9,01лет, появление первых симптомов наблюдалось в 30,6±10,1лет. Заболевание в данной группе в среднем прогрессировало со скоростью 0,38±0,26 баллов в год, в то время как среди спорадических случаев скорость прогрессирования составила 0,44±0,48 баллов в год ($p=0,58$). Ремиттирующий тип течения заболевания отмечен у 66,6 % больных с семейным РС, вторично-прогрессирующий - у 33,3% человек.

Стойкую нетрудоспособность имеют 256 (48,5%) человек, трое из которых являются инвалидами вследствие другой патологии (онкология и сахарный диабет), 253 – вследствие РС, из них 183 человека (72,3%) - в трудоспособном возрасте. Уровень инвалидности от РС на 01.01.2017 г. - 2,3 на 10 тыс. населения. Средний возраст инвалидов от РС в г. Уфа - 47,3±11,6 лет, возраст появления первых симптомов заболевания у них отмечен в

среднем в $30 \pm 10,4$ лет, средний бал EDSS - $5,3 \pm 0,9$, продолжительность заболевания до достижения инвалидности - $9,8 \pm 8,2$ лет. В структуре общей инвалидности 61,5% имеют стойкие нарушения жизнедеятельности выраженной степени, а 26% инвалидов нуждаются в постоянном постороннем уходе. Преобладающее число инвалидов (89,2%, $p < 0,05$) имеют вторично-прогрессирующий тип течения заболевания.

Число впервые признанных инвалидами вследствие РС в возрасте 18 лет и старше за период с 2010 по 2016 г составляет 141 чел. - 1,3 на 10 тыс. населения. За 7 лет наблюдения показатель первичной инвалидности от РС в г. Уфа снизился в 1,7 раз ($p = 0,006$). Средний возраст впервые признанных инвалидами - $44,02 \pm 12,07$ (мужчины $42,29 \pm 11,17$, женщины $44,8 \pm 12,4$, $p = 0,25$).

Основная доля лиц (85%), впервые признанных инвалидами, имеет прогрессирующий тип течения заболевания, в том числе: вторично-прогрессирующее течение РС - 115 человек (81,5%), первично-прогрессирующее - 5 человек (3,5%). С ремиттирующим течением, с частыми и тяжелыми обострениями, впервые признано инвалидами 21 человек (15%). Средний балл EDSS впервые признанных инвалидами - $5,2 \pm 0,5$. Инвалидность была определена в более ранние сроки пациентам, занятых физическим трудом, а также имеющим первично прогрессирующее течение РС. Среди инвалидов всех групп отмечено более раннее появление признаков стойкой нетрудоспособности у мужчин по сравнению с женщинами, достигая статистически значимой разницы у инвалидов 3 группы ($p < 0,05$).

Изменена группа инвалидности с 2010г. по 2016 г. у 50 человек (19,5%), из них с третьей на вторую группу переведены 35 пациентов (70%), со второй на первую - 12 человек (24%), с третьей на первую - 3 (6%). Усиление группы в 95,2% случаев связано с прогрессированием заболевания, у 2 человек (4,8%) - с присоединением интеркуррентных заболеваний (в первом случае - онкология, во втором - травма).

За период исследования среди инвалидов увеличилось число получающих ИМТ в 1,2 раза ($p < 0,001$). В группе инвалидов, получающих ПИТРС, достоверно меньше оказалась скорость прогрессирования заболевания ($p = 0,02$), а преобладание более тяжелой инвалидности наблюдается у больных, не принимающих ПИТРС ($p < 0,001$). Число продолжающих работать инвалидов за период исследования увеличилось с 10,6% в 2010 г. до 19% в 2016 г. ($p = 0,01$).

За период наблюдения умерло 32 человека (5,7%), 22 женщины и 10 мужчин (соотношение женщины:мужчины=2,2:1). Показатель смертности - 2,9 на 100 000 населения. Смертность от РС среди женщин на протяжении периода исследования оставалась на одном уровне, а среди мужчин отмечалось колебание показателей с пиком в 2014 г. Средний возраст умерших был $49,7 \pm 9,98$ лет, возраст дебюта РС - $32,2 \pm 10,01$ лет. Длительность заболевания на момент смерти составила $16,45 \pm 10,85$ лет, скорость прогрессирования - $0,54 \pm 0,33$ балла в год. Данные показатели были достоверно больше по сравнению с основной группой больных ($p < 0,05$). Причиной смерти у 23 человек (74,2%, $p < 0,05$) явились осложнения, связанные с РС, у 9 (25,8%) - другие заболевания и состояния. На момент смерти только 3 человека (13,6%) продолжали принимать патогенетическую терапию, у 6 больных (22%) препараты были отменены по медицинским показаниям в связи с достижением высокого балла по EDSS, во всех случаях это были высокодозные интерфероны. ПИТРС 11-ти умершим больным не назначалась в связи с диагностикой заболевания на стадии вторичного прогрессирования при EDSS $\geq 6,5$ баллов, 3 - в связи с первично-прогрессирующим РС. Возможно, в связи с этим, не получена достоверная разница в скорости прогрессирования заболевания между не получающими и получающими ПИТРС ($0,56 \pm 0,30$ и $45 \pm 0,2$ баллов в год соответственно, $p = 0,59$).

Иммуномодулирующая терапия

В период наблюдения смена терапии в рамках препаратов первой

линии проведена 24 (6,3%) пациентам. С глатирамера ацетата на препараты интерферона в высоких дозах переведено 13 человек (3,4%), с низкодозных интерферонов на высокодозные - 6 (1,5%). Причиной замены явилось сохранение обострений и активности патологического процесса по данным МРТ. В пяти случаях (1,3%) проведена смена терапии интерферонами на глатирамера ацетат (в двух случаях в связи с возникновением депрессивных состояний, в трех - из-за развития выраженных общих и местных побочных реакций после введения интерферонов).

В связи с клинической активностью ремиттирующего РС и/или высокой активностью по данным МРТ (более девяти очагов, накапливающих контрастное вещество), а также неэффективностью ПИТРС первой линии (два и более обострения за предыдущий год) были переведены на препараты второй линии 11 человек (6- на натализумаб и 5- на финголимод).

В период с 2010 по 2016 г.г. отменена ИМТ у 25 человек (6,4%), основной причиной в 48% случаев (12 человек) явилось планирование или наступление беременности, отмененным препаратом в этих случаях был глатирамера ацетат. В связи с прогрессированием заболевания и достижением высокого балла по EDSS отменена терапия у 6 (24%) больных, во всех случаях это были различные высокодозные интерфероны.

За период наблюдения отказались от терапии 7 человек (28%).

Таблица 1 - Сравнительная характеристика больных рассеянным склерозом, получающих ПИТРС и отказавшихся от терапии

	ПИТРС, n=361 чел	Отказ, n=7 чел	Критерий	p
длительность заболевания	12,6±9,1	20±13,2	t-2,0	0,03
EDSS	3,4±1,7	5,9±1,9	t= -3,79	<0,001
Скорость прогрессирования	0,45±0,4	0,39±0,2	t= 0,32	0,74
Течение РРС ВПРС	235(65%) 126 (35%)	1(14,3%) 6 (85,7%)	χ^2 квадрат с поправкой Йетса 5,66	0,01

*t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения выборок

Наиболее частыми причинами отказа от стали плохая переносимость

препаратов, нежелание делать инъекции на протяжении длительного времени, субъективное мнение пациента, что «еще рано или уже поздно лечиться». В группе отказавшихся от терапии статистически значимым оказалась большая длительность заболевания и балл по EDSS ($p < 0,05$).

Экономический ущерб

Оценка прямых медицинских и немедицинских издержек

Согласно данным официального сайта Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов (по состоянию на 09.01.2017 г.) (<http://grls.rosminzdrav.ru>), рассчитана средняя стоимость лечения больных РС в г. Уфа в год различными видами ПИТРС: на 361 больного расходуется 202 787 862,81 рублей.

Лечение в условиях дневного стационара, согласно статистической форме №14 «Сведения о деятельности стационаров», утвержденной приказом Росстата от 29.07.2009 № 154, в 2016 году получили 108 больных, в условиях стационара круглосуточного пребывания-128. Средняя стоимость лечения одного больного в круглосуточном стационаре составила 35908, 17 руб., в дневном - 8482,91 руб. Общая стоимость лечения больных РС за год в условиях круглосуточного стационара - 4 596 245,76 руб., в условиях дневного стационара - 916 154,28 руб. (тарифное соглашение №51).

По результатам анкетирования 90 человек указали на необходимость в помощи социального работника. Согласно постановлению Правительства РБ от 20.02.2015 г. № 43 (в редакции от 09.08.2016 г. №317), норматив подушевого финансирования для социальной помощи составляет 1164 рублей ежемесячно. Таким образом, на социальное обслуживание больных РС в г. Уфа республиканский бюджет тратит 104 760 руб. в год.

Косвенный экономический ущерб

Среди больных РС, проживающим в г. Уфа, 244 чел. (46,2%) продолжают трудовую деятельность, у 87 (35,6%) из них ежегодно в среднем

насчитывалось 18,4 дней нетрудоспособности, связанной с основным заболеванием.

Согласно данным официального сайта Федеральной службы государственной статистики, валовой региональный продукт по субъектам Российской Федерации (валовая добавленная стоимость в основных ценах) 2015г. составил 1 317 431,4 (в текущих ценах; миллионов рублей) (<https://docviewer.yandex.ru/view>), а число работающих в республике Башкортостан – 1893,3 тыс. чел. 2015 г. (<http://bashstat.gks.ru>).

Потери за год от временной нетрудоспособности больных рассеянным склерозом составили:

$$\text{ЭП}_{\text{врем нетр}} = \frac{1\,317\,431,4 \text{ млн.руб}}{1893,3 \text{ т.чел.}} / 365 \times 18,4 \times 87 = 3\,051\,765,12 \text{ руб.}$$

Средний размер пенсии по инвалидности, согласно проекта бюджета Пенсионного фонда РФ, в 2016 году составил 6 651 руб., следовательно, за год – 6 651 x 12 = 79812 руб. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении (ГППЖ) в Республике Башкортостан в 2016 г. составила 69,76 лет (у мужчин 63,79, у женщин 75,99). Потери за год от инвалидности составили: $\text{ЭП}_{\text{инвал}} = 251 \times 79812 + 251 \times 1\,317\,431,4 \text{ млн. руб} / 1893,3 \text{ т. чел.} = 194688324,3 \text{ руб.}$

Суммарное число лет предполагаемой продолжительности жизни (до 65 лет) всех инвалидов от РС в г. Уфа - 4445 лет, следовательно, упущенная выгода за ГППЖ: $\text{УВ}_{\text{инвал}} = 4445 \times 79812 + 4445 \times 1\,317\,431,4 \text{ млн. руб} / 1893,3 \text{ т. чел.} = 3\,128\,479\,430,3 \text{ руб.}$

Суммарное число лет предполагаемой продолжительности жизни (до 69,76 лет) всех инвалидов от РС в г. Уфа – 5644 лет, получаем, что упущенная выгода за ГППЖ вследствие инвалидности по г. Уфа составляет: $\text{УВ}_{\text{инвал}} = 5644 \times 79812 + 4445 \times 1\,317\,431,4 \text{ млн. руб} / 1893,3 \text{ т. чел.} = 3\,543\,493\,849,1 \text{ руб.}$

За период исследования умерло 32 человека, страдающих рассеянным склерозом, среди них один человек был старше 65 лет, следовательно, потери трудового потенциала по г. Уфа составили 31 человек.

Таким образом, экономический ущерб от преждевременной смертности больных РС в г. Уфа за год составил:

$$\text{ЭП}_{\text{см}} = 31 \times 1\,317\,431,4 \text{ млн. руб.} / 1893,3 \text{ т. чел.} = 21\,570\,999,52 \text{ руб.}$$

Суммарное количество лет потерянной потенциальной жизни жителей г. Уфы в результате преждевременной смерти от РС в 2016 г.: 472,5 лет. Следовательно, упущенная выгода в производстве ВВП (объем недопроизведенного ВВП) в результате преждевременной смертности населения города Уфы:

$$\text{УВ}_{\text{см}} = 472,5 \times 1\,317\,431,4 \text{ млн. руб.} / 1893,3 \text{ т. чел.} = 327\,783\,783,7 \text{ руб.}$$

Общий экономический ущерб от рассеянного склероза в г. Уфа

Таблица 2 - Оценка экономического ущерба от рассеянного склероза в г. Уфа за год

№	Факторы	Экономические потери, руб
1	Лечение ПИТРС	202 787 862,81
2	Амбулаторная помощь	505 914,56
3	Лечение в круглосуточном стационаре	4 596 245,76
4	Лечение в дневном стационаре	916 154,28
5	Социальное обслуживание	104 760
6	Смертность	21 570 999,52
7	Инвалидизация больных РС	194 688 324,3
8	Временная нетрудоспособность больных РС	3 051 765,12
Всего		428 222 026,35

Прямые медицинские издержки составляют 48%, при этом основную долю составляют затраты на иммуномодулирующую терапию.

Таким образом, вследствие РС в городе Уфа, экономика России только за год теряет 428 222 026,35 руб.

Заключение

Помимо гуманитарной проблемы, потеря здоровья населения, и, как следствие инвалидность и преждевременная смертность, имеют и экономический аспект, в первую очередь это связано со снижением количества произведенной продукции, расходами на медицинское

обслуживание и социальными выплатами. В случае преждевременной смерти человека затраты общества на его содержание и обучение не компенсируются.

Упущенная выгода в производстве ВВП (объем недопроизведенного ВВП) в результате преждевременной смертности и инвалидизации населения города Уфы от рассеянного склероза составила 3 872 277 632 рублей.

Полученная информация об экономическом ущербе в связи с рассеянным склерозом может быть использована для расчетов объемов инвестиций в здравоохранение и для планирования мероприятий, направленных на улучшение диагностики этого заболевания и реабилитации данной категории больных.

Концепция работы

На сегодняшний день данные литературы свидетельствуют о росте распространенности РС и прогнозируется увеличение числа больных (Гусев Е. И., Бойко А. Н., 2012). Вместе с тем, вопросы, касающиеся влияния патогенетической терапии на течение заболевания, развитие временной и стойкой нетрудоспособности больных рассеянным склерозом, требует тщательного изучения.

Результаты диссертационной работы расширили представление об эпидемиологии рассеянного склероза, влиянии длительной иммуномодулирующей терапии на течение рассеянного склероза, инвалидизацию и смертность больных.

Учитывая полученные данные, разработаны рекомендации по совершенствованию организации медицинской помощи и реабилитации больных рассеянным склерозом в городе Уфа.

Выводы

1. Город Уфа относится к зоне среднего риска развития рассеянного склероза, распространенность РС в городе Уфа в 2016 году составила 47,4 на 100 000 населения (стандартизованный на европейское население показатель

44,95 на 100 000). За период исследования наблюдается увеличение показателя в 1,3 раза (в 2010 г. распространенность 34,5 на 100 000 населения) со средним показателем заболеваемости 2,0 на 100 000 населения в год, коэффициентом смертности - 0,029 на 1000 населения в год. Для популяции больных РС в г. Уфа характерны преобладание женщин (2,5:1), моносимптомное начало заболевания до 30 лет (средний возраст $28 \pm 9,3$ лет) с чувствительных (23,5%), зрительных (22,3%) или двигательных (19,2%) нарушений, ремиттирующий тип течения заболевания (53,8%) со скоростью прогрессирования $0,44 \pm 0,48$ балла по EDSS год. Достоверных различий в течении РС у родившихся в г. Уфа и переселенцев не выявлено. Показатель смертности за период наблюдения с незначительными колебаниями оставался стабильным, составляет в среднем 0,3 на 100 000 населения в год. Причиной смерти в 72% случаев явились осложнения, связанные с рассеянным склерозом ($p=0,0006$).

2. Стойкую нетрудоспособность имеют 256 (48,5%) человек, в том числе в трудоспособном возрасте – 183 пациента (72,3%). Средний возраст инвалидов вследствие рассеянного склероза в г. Уфа приходится на пик трудоспособного возраста и составляет $47,3 \pm 11,6$ лет. Уровень общей инвалидности от рассеянного склероза в г. Уфа - 2,3 на 10000 населения, первичной инвалидности- 1,3 на 10000 населения, за 7 лет наблюдения показатель первичной инвалидности от РС снизился в 1,7 раз ($p=0,006$), отмечена тенденция с увеличению длительности заболевания до появления признаков стойкой нетрудоспособности (в 2010 г. $-8,3 \pm 7,8$ лет, в 2016 г. - $10,4 \pm 7$ лет, $p=0,49$). Усиление группы инвалидности за период наблюдения отмечено у 50 человек, в 95% случаев связано с прогрессированием заболевания.

3. Увеличение числа больных, принимающих ПИТРС в 1,2 раза за период наблюдения привело к достоверному замедлению скорости прогрессирования заболевания среди больных, имеющих стойкую нетрудоспособность ($p=0,02$) и снижению доли тяжелой инвалидности с 83%

до 52% ($p=0,001$), в группе, продолжающих патогенетическое лечение, балл инвалидизации оказался статистически значимо меньшим ($p<0,001$). При сравнении течения заболевания в зависимости от групп иммуномодулирующих препаратов, отмечено преобладание более благоприятного ремиттирующего типа течения заболевания (90%) со средним баллом EDSS $2,6\pm 1,3$ у получающих низкодозные интерфероны и глатирамера ацетат, и вторично-прогрессирующий тип течения РС (68%), с $4,49\pm 1,67$ баллами по EDSS, а так же большую долю лиц с признаками стойкой нетрудоспособности у получающих высокодозные интерфероны ($p<0,001$ при $t = -9,09$). Основной причиной отмены терапии по медицинским показаниям явилось планирование или наступление беременности (48%). Наиболее частыми причинами отказа от ПИТРС в отсутствие медицинских показаний является низкая приверженность к терапии, что отражает общемировые тенденции. Постоянное тесное взаимодействие специалистов различных направлений способствует наиболее точной диагностике и принятию наиболее эффективных решений в лечебной тактике для каждого пациента РС, что способствует повышению приверженности к длительной иммуномодулирующей терапии, и, как следствие, более благоприятному течению заболевания и рациональному использованию средств, затрачиваемых государством на закупку препаратов из группы ПИТРС.

4. Экономический ущерб от рассеянного склероза в г. Уфа составляет 428 222 026,35 рублей в год. Прямые медицинские издержки составляют 48,8%, из них 97% - расходы на лечение ПИТРС (202 787 862,81 рублей). Снижение продолжительности временной нетрудоспособности, уровня инвалидизации и смертности в результате реализации программы ранней диагностики и лечения больных рассеянным склерозом, могло бы позволить сэкономить до 219 311 088,94 руб. в год. Происходящее снижение производственных потерь и получаемые в результате этого общественные выгоды перекрывают те расходы, которые вынуждена нести отрасль здравоохранения на лечение данной категории больных.

Практические рекомендации

1. Данные, полученные в результате исследования, расширяют и дополняют сведения об эпидемиологии рассеянного склероза в Республике Башкортостан, что способствует грамотному планированию медицинской помощи данной категории больных.
2. С учетом имеющейся неблагоприятной экологической обстановки в г. Уфа, неврологам первичного звена рекомендуется с особым вниманием относиться к появлению рассеянной неврологической симптоматики у лиц молодого и среднего возраста и проводить более углубленную дифференциальную диагностику для установления диагноза РС в дебюте заболевания.
3. Для поддержания приверженности пациентов к длительной иммуномодулирующей терапии необходима организация постоянного контакта между врачом, пациентом и членами его семьи, своевременное проведение профилактических мер по предотвращению побочных действий ПИТРС, а также регулярный контроль выписки и получения препаратов базисной иммуномодулирующей терапии.
4. С учетом большой ресурсной и финансовой нагрузки по динамическому наблюдению больных рассеянным склерозом для первичного амбулаторного звена, колоссальных экономических потерь от инвалидности и смертности, экономически целесообразно открытие городского центра для больных рассеянным склерозом с клинико-диагностическим отделением, включая отделение лучевой диагностики, дневной стационар и реабилитационно-адаптационное отделение.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Распространенность и факторы риска рассеянного склероза в Уфе./ Иванова Е.В., Шарафутдинова Л.Р., Лютов О.В., Бахтиярова К.З.// Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. –2015. – Т. 13, № 1. – С. 25-29.
2. Сахарный диабет у больных рассеянным склерозом в Республике Башкортостан./Рахматуллин А.Р., Магжанов Р.В., Бахтиярова К.З., Иванова Е.В.//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. –2015. –Т. 115, № 8-2. – С. 75-76.

3. Редкий случай семейного рассеянного склероза в Республике Башкортостан./ Заплахова О.В., Магжанов Р.В., Рахматуллин А.Р., Иванова Е.В., Бахтиярова К.З.//Вестник Новосибирского государственного университета. Серия:Биология, клиническая медицина. – 2015. – Т.13,№1. – С.52-55
4. Опыт применения финголимода для лечения больных рассеянным склерозом в Республике Башкортостан./ Рахматуллин А.Р., Магжанов Р.В., Заплахова О.В., Иванова Е.В., Бахтиярова К.З. //Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2015. – Т. 13,№ 1. – С. 59-62.
5. Сочетание рассеянного склероза и аутоиммунной тромбоцитопении: клиническое наблюдение. /Рахматуллин А.Р., Карипова Ю.З., Туник В.Ф., Заплахова О.В., Иванова Е.В., Бахтиярова К.З. //Практическая медицина. – 2015. – № 5 (90). – С. 128-130.
6. Клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза в городе Уфа./ Иванова Е.Б., Бахтиярова К.З., Заплахова О.В., Шарафутдинова Я.Р.//Практическая медицина. – 2017. – № 1 (102). – С. 88-91.
7. Медико-социальная характеристика больных рассеянным склерозом в городе Уфа/ Иванова Е.В., Лютов О.В., Бахтиярова К.З.// Нейроиммунология. – 2016. – Т. 13, №1-2. – С.35-36.
8. Анализ стойкой нетрудоспособности больных рассеянным склерозом в городе Уфа/ Иванова Е.В., Бахтиярова К.З. //Бюллетень медицинской науки. – 2017. – №2 (6). – С.30-33.
9. Сравнительная клинико-эпидемиологическая характеристика больных рассеянным склерозом в городе Уфе. /Иванова Е.В., Бахтиярова К.З. //Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2017. – №9 (92). – С. 29-33.
10. Анализ первичной инвалидности вследствие рассеянного склероза по городу Уфа за 2010-2016 г.г./ Иванова Е.В., Бахтиярова К.З., Сафронова Е.В. //Медико-социальная экспертиза и реабилитация.–2017.–Т20, №3.–С.144-147.
11. Опыт применения натализумаба (Тизабри) в республике Башкортостан./ Иванова Е.В., Бахтиярова К.З., Лютов Е.В., Заплахова О.В. //Нейроиммунология. – 2017. – Т. XIV, № 1-2. – С.35.
12. Анализ приверженности к длительной иммуномодулирующей терапии больных рассеянным склерозом в г. Уфа. /Иванова Е.В., Бахтиярова К.З.// Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.–2017.–№11(94).–С.19-22.
13. Оценка экономического ущерба от рассеянного склероза в г. Уфа. /Иванова Е.В., Бахтиярова К.З.//Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. –2017. – №3(10). – С.22-27.
14. Медико-социальная характеристика больных рассеянным склерозом в городе Уфа./Иванова Е.В., Бахтиярова К.З., Сафронова Е.В.//Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2017. – Т.21, №4. – С. 181-184.

Список сокращений

ВВП – валовой региональный продукт

ВПРС - вторично-прогрессирующий рассеянный склероз
ГППЖ – годы предполагаемой продолжительности жизни
ИМТ – иммуномодулирующая терапия
ПИТРС - препараты изменяющие течение рассеянного склероза
ППРС - первично-прогрессирующий рассеянный склероз
РКБ – республиканская клиническая больница
РРС - ремитирующий рассеянный склероз
РС - рассеянный склероз
EDSS (Expanded Disability Status Scale) - расширенная шкала инвалидизации