

**ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА»**

**«ТАРКАУ СКЛЕРОЗНЫ Д•ВАЛАУДА Х•ЗЕРГЕ ЗАМАН ПРОБЛЕМАЛАРЫ:
ТЕОРИЯ ••М ПРАКТИКА» Ф•ННИ-ГАМ•ЛИ КОНФЕРЕНЦИЯСЕ ТЕЗИСЛАРЫ**

**THESIS OF SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE
«MODERN PROBLEMS OF MULTIPLE SCLEROSIS: THEORY AND PRACTICE»**

Эпидемиология рассеянного склероза

ОРГАНИЗАЦИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В КУРСКОЙ ОБЛАСТИ

*В.Б. Ласков, Е.А. Логачева,
Е.Е. Третьякова, Е.Н. Карнаухова*

*Курский государственный медицинский
университет, кафедра неврологии и нейрохирургии*

В структуре неврологической заболеваемости рассеянный склероз (РС) занимает одно из ведущих мест и представляет собой важную медико-социальную проблему в связи с большим распространением среди молодого трудоспособного населения, быстрым прогрессирующим и высокой инвалидизацией.

Исследования последних лет, проведенные в городах России, показали, что большинство территорий характеризуется средним уровнем распространенности заболевания, тогда как в некоторых регионах центральной России и на Дальнем Востоке — повышенным.

В Курской области в 2008 г. приказом Комитета здравоохранения Курской области по представлению кафедры неврологии и нейрохирургии КГМУ создан научно-методический центр по организации и лечению РС. Цель работы центра — улучшение организации, планирование и контроль за рациональным и своевременным назначением и использованием дорогостоящих иммуномодулирующих препаратов. В рамках центра на базе областной консультативной поликлиники создан кабинет РС, оборудованный персональным компьютером. На учете в кабинете РС состоят 538 больных, что не в полной мере охватывает всех болеющих, но позволяет получить общее представление о ситуации с заболеваемостью РС в регионе.

Наряду с внедрением современной организации учета и лечения больных РС, большой практический интерес представляет анализ распространенности заболевания в Курской области, отдельные районы

которой отличаются по своим экологическим характеристикам. Как известно, РС, как и большинство социально значимых болезней, относится к мультифакториальной патологии. На его возникновение и развитие влияет большое количество факторов внешней и внутренней среды организма, в том числе неблагоприятные факторы окружающей среды.

В последние десятилетия, особенно после аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), в здравоохранении все большее внимание уделяется экологическим проблемам. Загрязнение окружающей среды вносит значительный вклад в развитие заболеваемости. К имевшимся ранее экологическим воздействиям, связанными с особенностями образа жизни большей части населения (несбалансированное питание, снижение качества жизни в связи с экономическими условиями), добавилось радиоактивное загрязнение окружающей среды, что весьма актуально по отношению к Курской области. Железногорский и Фатежский районы Курской области — это загрязненные территории после аварии на ЧАЭС, что отрицательно влияет на состояние иммунной системы населения данных районов и уровень аутоиммунной патологии. Как известно, в результате ЧАЭС выявлены значительные отклонения в Т-клеточном иммунитете — CD3+, CD4+ и CD8+-лимфоциты.

Цель работы — анализ особенностей контингента больных РС и организации им квалифицированной помощи в Курской области на современном этапе по данным кабинета РС.

Среди больных выявлено существенное преобладание женщин — 71% против 29% мужчин. Распределение больных, состоящих на учете в центре больных РС, по возрасту было следующим: от 10 до 19 лет — 16 (3%), от 20 до 29 — 65 (12%), от 30 до 39 — 187 (35%), от 40 до 49 — 168 (31%), от 50 лет и старше — 102 (19%). Возраст 66% больных варьирует от 30 до 49 лет. Вместе с тем представлена подгруппа детей и подростков (3%), а также лиц в возрасте старше 50 лет (19%). Очевидно, что с улучшением организации лечения численность последней подгруппы будет

возрастать в связи с увеличением продолжительности жизни пациентов.

Практический интерес представляют данные о трудоспособности пациентов. Из 538 человек полностью трудоспособны 75 (14%) человек. III группа инвалидности, т.е. незначительная потеря трудоспособности, имеется у 157 (29%) — это пациенты с показателями шкалы EDSS до 4,0 баллов. У 137 (23%) и 109 (20%) больных установлены соответственно II и I группы инвалидности. До 20% больных, т.е. одна пятая часть, являются полностью нетрудоспособными с уровнем инвалидизации по шкале EDSS > 5,5 балла. Следовательно, значительная доля страдающих РС (46%) не участвует в активной общественной жизни. Тем не менее 43% больных РС сохраняют трудоспособность, что логично объясняется своевременным и адекватным их лечением.

По данным регистра, большее число больных РС (247), состоящих на учете в областном кабинете, проживают в г. Курске, Железнодорожном, Курчатовском и Фатежском районах. При этом в Фатеже и Железнодорожке существует неблагоприятная экологическая обстановка, обусловленная комплексом вредных факторов, в том числе магнитной аномалией, радиоактивным и пылевым загрязнением.

Таким образом, в ряде районов Курской области нельзя исключить неблагоприятное влияние экологических факторов на уровень заболеваемости РС. П.В. Калущким и др. (2000—2009) установлены сдвиги в иммунной системе лиц, проживающих в г. Железнодорожке.

В последние 5 лет в Курской области для модификации течения РС широко применяются иммуномодулирующие препараты, которые назначаются комиссионно сотрудниками центра соответственно показаниям. По данным кабинета РС, иммуномодулирующие препараты получают 40% больных: копаксон — 93 (44%), бетаферон — 62 (29%), авонекс — 40 (19%), ребиф (44 мкг) — 17 (8%), не получают — 326 (60%).

Итак, представлен весь спектр иммуномодулирующих препаратов. Пациенты с ремиттирующе-рецидивирующим РС находятся на лечении копаксоном, ребифом и авонексом, со вторично-прогрессирующим РС — бетафероном. Преобладание копаксона и бетаферона обусловлено особенностями течения заболевания у находящихся на учете больных, а также разной степенью доступности препаратов в аптечной сети области в разные годы.

По данным амбулаторных карт, иммуномодулирующие препараты в ранние сроки заболевания (до 5 лет) назначались большинству больных (93 чел.) с ремиттирующе-рецидивирующим РС. Копаксон получали в первые 5 лет заболевания 46 (50%) пациентов. Всех больных с первых лет заболевания лечили авонексом и ребифом.

Данные анализа показывают, что использование иммуномодулирующей терапии приводит к снижению частоты обострений, существенно не различавшейся при использовании разных препаратов. У всех больных, принимающих иммуномодулирующие препараты, отмечалось уменьшение нарастания неврологического дефицита.

Нарастание неврологической симптоматики имело место у 10 пациентов, принимающих копаксон, и у 15 пациентов — бетаферон. У подавляющего большинства пациентов, находившихся на иммуномодулирующей терапии, отмечено снижение тяжести и прогрессирования неврологической симптоматики.

При анализе амбулаторных карт серьезных нежелательных явлений не выявлено; только у 3 человек возникли побочные реакции, потребовавшие отмены препарата.

В результате проведенного эпидемиологического исследования установлено, что в Курской области терапия иммуномодуляторами назначается больным строго по показаниям и имеет достаточную эффективность. Большинство пациентов начинают иммуномодулирующее лечение на ранних стадиях болезни, что улучшает прогноз заболевания и качество жизни пациентов, а также их социальную реабилитацию. Своевременное и обоснованное применение иммуномодулирующей терапии положительно влияет на течение РС и улучшает реабилитацию больных. Создание научно-методического центра обеспечивает развитие высокотехнологичных медицинских услуг, использование научно обоснованных дорогостоящих технологий в диагностике и лечении больных данного контингента.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В РАБОТЕ ЦЕНТРА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

А.А. Порываева, В.Ф. Печеркин

Областная клиническая больница, г. Челябинск

В связи с актуальностью рассеянного склероза как одной из социально значимых болезней на территории Российской Федерации повсеместно создаются центры и кабинеты для больных, страдающих этим заболеванием. В связи с этим на базе Челябинской областной клинической больницы был открыт центр рассеянного склероза с целью улучшения лечебной и консультативной помощи больным данного контингента. Для городских больных в г. Челябинске организованы два кабинета РС, которые координированно с областным центром РС осуществляют работу и ведение регистров.

Задачами центра РС являются ведение единого регистра больных РС г. Челябинска и Челябинской области; осуществление экспертизы первичной

диагностики и коррекции лечения больных РС, острым рассеянным энцефаломиелитом, клинически изолированным синдромом; консультирование больных, у которых проводится дифференциальная диагностика с демиелинизирующими процессами ЦНС. Центр определяет показания к назначению препаратов превентивного ряда (ПИТРС-терапия), проводит разработку индивидуальных программ лечения, организационно-методическую деятельность. В структуру Центра РС входят кабинет консультативного приема на базе областной поликлиники, стационарный коечный фонд на базе неврологического отделения Челябинской областной клинической больницы №1, ставки врача-консультанта и врача-руководителя центра РС. В распоряжении диагностической базы центра имеются аппараты МРТ (1.5 Тесла), электронейромиографии. Ведется консультирование больных смежными специалистами (окулист, гинеколог, уролог, андролог). Консультирование тяжелых больных проводится совместно с доцентом и ассистентами кафедры нервных болезней Челябинской государственной медицинской академии и заведующим неврологическим отделением.

С апреля по декабрь 2008 г. кабинет РС посетили 381 человек, страдающих РС, а с января по декабрь 2009 г. — 954, из них 643 с диагнозом РС (первичное посещение — 354 человека, повторно — 289); по поводу острого рассеянного энцефаломиелита, клинически изолированного синдрома — 135 (первично — 79, повторно — 56), последствия воспалительных болезней ЦНС — 106 (первично — 68, повторно — 38), демиелинизирующей болезни ЦНС неуточненной — 70 (первично — 46, повторно — 24). За время работы кабинета РС в течение двух лет наблюдается увеличение в 2,5 раза числа больных, что имеет существенное социальное и медицинское значение в связи с возможностью получения ими высококвалифицированной узкоспециализированной медицинской помощи.

Всего в Челябинской области наблюдаются 925 больных РС, из них ПИТРС получают 200 человек: 46 (23%) — копаксон, 115 (58%) — бетаферон, 34 (17%) — ребиф (44 мкг/0,5 мл), 5 (2,5%) — авонекс. Обеспеченность ПИТРС в Челябинской области составляет 21,5%. Заболеваемость в 2009 г. составила 26,4 человека на 100 тысяч населения. Инвалидизация

больных, получающих ПИТРС, распределяется следующим образом: инвалидность I группы имеют 6 (3%), II — 49 (24,5%), III — 82 (41%), не имеют группы инвалидности 64 (32%). В Челябинской области инвалидов I группы — 164 (17,7%), II — 297 (32%), III — 226 (24,4%), не имеют группы инвалидности и/или работают 231 (24,9%) человек.

Распределение по типу течения РС среди больных, получающих ПИТРС следующее: ремиттирующий тип у 118 (59%), вторично-прогредиентный у 82 (41%). Из всех больных РС в Челябинской области ремиттирующее течение имеют 241 (26%) человек, вторично-прогредиентное — 663 (71,7%), первично-прогредиентное — 21 (2,3%).

Таким образом, кабинетом РС Челябинской областной клинической больницы проводятся контроль за своевременным назначением лечения больным РС, оценка эффективности ПИТРС-терапии и коррекция лечения в зависимости от эффективности препаратов; разрабатываются индивидуальные программы для больных, в том числе комбинированное лечение с использованием совместного применения цитостатиков и иммуномодуляторов (бетаферон, ребиф, копаксон). Активно ведутся выезды по городам области для наблюдения за больными РС, организационно-методическая работа с врачами области. Патронажными службами осуществляется интенсивная работа с больными, получающими ПИТРС. Планируется расширение регистра таких больных в течение 2010 г., увеличение числа больных на комбинированной терапии, разработка единых подходов к ведению беременности и послеродового периода пациенток, получающих ПИТРС и единых критериев отмены ПИТРС или перехода на другой препарат. Активная консультативная и лечебно-профилактическая деятельность центра РС позволяет проводить динамическое наблюдение, своевременную коррекцию лечения в зависимости от стадии активности, типа течения болезни, что является одним из важных показателей эффективности деятельности центра РС.



СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Амит Бар-Ор

Университет МакГрилла, г. Монреаль, Канада

В настоящее время РС рассматривается как аутоиммунное заболевание, которое, как предполагается, развивается после воздействия внешнего фактора (вероятнее всего, в периоде повышенного риска в детстве или в раннем подростковом возрасте) на генетически предрасположенных лиц и провоцирующего нарушения в иммунорегуляции. К настоящему времени генетические исследования выявили несколько генов предрасположенности, связанных с иммунным ответом, хотя самостоятельно каждый из них слабо влияет на риск. Классические патологические исследования исторически подчеркивали важность очаговых периваскулярных изменений в ткани мозга с инфильтрацией клетками иммунной системы в места повреждения миелина, олигодендроцитов и аксонов. Недавно методы томографии и тонкие патоморфологические исследования показали, что при РС повреждения ЦНС имеют диффузный характер. Они включают повреждения глии и аксонов вне периваскулярных очагов, более выраженное поражение нейронов, чем ранее предполагалось, в то числе подкорковые ядра, участки поражения коры головного мозга не только кортикальными периваскулярными очагами, но и с важной субпиальной патологией. Есть данные об эктопической «фолликулообразной» концентрации иммунных клеток в оболочках мозга. Все это привело к формированию более комплексного понимания патогенеза и патофизиологии РС, при этом и воспалительный, и нейродегенеративный процессы могут вносить существенный вклад в механизмы повреждения ЦНС, при которых патологические процессы различного генеза могут выявляться в разных анатомических отделах нервной системы.

ГУМОРАЛЬНЫЙ СЕРОТОНИН У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Т.В. Байдина, Т.Н. Трушникова

*Пермская государственная медицинская академия
имени академика Е.А.Вагнера, г. Пермь*

Серотонинергическая нейромедиаторная система является одной из активно функционирующих нейротрансмиттерных систем, обеспечивающих множественные физиологические эффекты. В частности, она играет определенную роль в регуляции настроения и

эмоционального поведения человека, в организации когнитивной и моторной деятельности, что дает основание предположить ее участие в симптомообразовании разнообразных патологических состояний, в том числе рассеянного склероза (РС). Имеющиеся данные о значении серотонинергической системы для нейроиммунного взаимодействия свидетельствуют о ее возможном участии в патогенезе РС. Однако состояние этой нейромедиаторной системы при РС изучено недостаточно.

Целью исследования являлось определение концентрации серотонина в сыворотке крови у больных РС для выявления взаимосвязи этого нейромедиатора с клиническими особенностями заболевания.

Обследованы 71 больной (46 женщин и 25 мужчин) с достоверным диагнозом РС по критериям W.I. McDonald, 18 — с клинически изолированным синдромом, 30 лиц контрольной группы и 11 с заболеваниями, имитирующими РС. Средний возраст больных основной группы составлял 35,2±9,9 года, остальные группы были сопоставимы с основной по возрасту и полу. Неврологический статус оценен по шкале EDSS, суммарный балл инвалидизации больных основной группы — 4,00±1,33. Отдельные пункты шкалы имели следующие средние значения: пирамидные функции — 2,71±1,04 балла, мозжечковые — 2,36±0,95, ствольные — 1,47±1,03, сенсорные функции — 0,62±0,95, функции мочевого пузыря и кишечника — 1,38±1,05, зрительная функция — 0,82±0,93, функция мышления — 1,17±0,89. Таким образом, у больных преобладали пирамидные и координаторные расстройства. Заболевание расценено как легкое (балл EDSS от 1 до 3,5) у 47% больных, средней тяжести (балл EDSS от 4 до 6,5) — у 51%, тяжелое (балл EDSS более 6,5) — у 2%. Ремиттирующий тип течения РС наблюдался у 53 больных, вторично-прогрессирующий — у 16, первично-прогрессирующий — у 2. Длительность болезни колебалась от 0,1 года до 30 лет (в среднем 7,33±6,37). Самую многочисленную группу составили пациенты с небольшой (до 5 лет) длительностью заболевания.

Содержание серотонина в сыворотке крови определялось иммуноферментным анализом (ELISA). Эмоциональное состояние больных оценивали по субъективным психометрическим шкалам: госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) и по шкале самооценки тревоги Спилберга. Производилась статистическая обработка полученных данных.

Концентрация сывороточного серотонина у больных РС была снижена (210,11±134,19 нг/мл) относительно значения контрольной группы (269,48 нг/мл; $p=0,021$) и не отличалась от его уровня у больных с клинически изолированным синдромом (178,31±127,2 нг/мл, $p=0,292$) и с заболеваниями, имитирующими РС

(156,64±152,88 нг/мл; $p=0,090$). У 53 (74,6%) больных РС уровень серотонина был ниже среднего значения в контрольной группе, а у 10 (14,1%) — ниже 50 нг/мл. Таких низких значений гуморального нейромедиатора в группах сравнения не было.

Анализ концентрации серотонина в крови больных РС не выявил различий между мужчинами и женщинами по этому признаку (соответственно 212,3±152,9 и 208,9±124,6 нг/мл; $p=0,92$).

Наименьшее количество нейромедиатора в сыворотке отмечено у больных 50 лет и старше (56,1±47,0 нг/мл; $p=0,003$ с возрастом 40—49 лет). Больные с низким уровнем гуморального серотонина (менее 50 нг/мл) были старше (45,00±8,57 года), чем с более высоким (35,46±9,88 года; $p=0,008$).

Проведен анализ влияния особенностей заболевания (длительности, тяжести заболевания, выраженности неврологического дефицита и значений отдельных подшкал EDSS) на содержание серотонина в сыворотке крови больных.

При анализе влияния продолжительности заболевания на концентрацию сывороточного серотонина достоверные различия отмечены между больными со стажем болезни до и более 10 лет (соответственно 226,3±132,6 и 144,0±123,6 нг/мл; $p=0,029$). Связь показателя со стажем болезни подтверждена корреляционным анализом ($R=0,24$; $p=0,040$).

Уровень сывороточного серотонина был особенно низким при тяжелом течении заболевания (57,51±40,7 нг/мл; $p=0,033$), но и при легком РС (209,3±132,6 нг/мл) он был существенно ниже контрольных значений ($p=0,044$).

При корреляционном анализе выявлена обратная связь сывороточного серотонина с балльной оценкой зрительных расстройств по EDSS ($r=-0,25$; $p=0,037$) и менее надежная — с балльной оценкой нарушений функций органов таза ($r=0,20$; $p=0,08$). Результаты корреляционного анализа соответствовали сопоставлению концентрации серотонина у больных с наличием и отсутствием признаков поражения различных функциональных систем: у пациентов со зрительными расстройствами (163,9±110,3 нг/мл) и нарушениями функций органов таза (183,2±131,0 нг/мл) содержание гуморального серотонина было ниже, чем при аналогичных нормальных показателях, — соответственно 258,5±139,2 нг/мл ($p=0,002$) и 242,2±128,5 нг/мл ($p=0,046$). У больных со спастичностью концентрация сывороточного серотонина была ниже, чем при отсутствии таковой (соответственно 147,6±142,1 и 222,8±150,4 нг/мл; $p=0,007$). Причиной выделения спастичности являлось то, что повышение мышечного тонуса по спастическому типу — самый частый и наиболее инвалидизирующий симптом РС, который может возникать как на поздней, так и на ранней стадии заболевания. Спастичность значительно нарастает во время ходьбы, нарушая двигательную активность больного, а экстензорные спазмы, часто возникающие ночью, нарушают сон и усиливают общую дезадаптацию.

У больных РС в целом по группе был повышен уровень депрессии (6,16±3,74 балла) и тревоги (7,78±3,68) в сравнении с таковыми у лиц контрольной группы (3,02±1,71 и 4,86±2,48; $p=0,000$) по данным HADS. При этом, согласно шкале самооценки тревоги Спилберга, была повышена как личностная тревожность (47,83±10,13 балла, в контроле — 41,30±6,74; $p=0,000$), так и реактивная (44,45±10,89 балла, в контроле — 37,22±8,33; $p=0,000$). Проведено сопоставление концентрации серотонина в сыворотке крови и выраженности эмоциональных нарушений. Установлено, что у пациентов с низким содержанием серотонина в крови (<50 нг/мл) тревожные расстройства выражены сильнее (тревога HADS — 11,75±4,62 балла, личностная тревога — 57,12±9,07, реактивная тревога — 55,75±10,47), чем у больных с концентрацией сывороточного серотонина >50 нг/мл (соответственно 7,44±3,33 балла; $p=0,003$; 48,91±8,27; $p=0,007$ и 44,95±8,41; $p=0,014$). Уровень депрессии по шкале HADS был также выше (7,87±3,52 балла) у больных с низким содержанием серотонина, чем с более высоким (5,60±3,42), но различия между группами по этому показателю не достигали статистической значимости ($p=0,086$).

Известно, что содержание серотонина в плазме периферической крови может рассматриваться в качестве показателя, отражающего в определенной степени концентрацию серотонина во внесклеточном пространстве головного мозга (Celada P. 1993, Конысова А.Ж., 1995). Таким образом, результаты исследования с определенной долей вероятности могут свидетельствовать о снижении активности церебральных серотонинергических структур при РС. Подобное состояние этой нейротрансмиттерной системы, возможно, не является явлением, строго специфичным для РС, поскольку у больных с заболеваниями, имитирующими РС, сывороточный серотонин был также снижен. Но в группе сравнения не было пациентов с крайне низкими значениями серотонина (менее 50 нг/мл), как среди больных РС. Выявленная связь концентрации гуморального серотонина с возрастом может быть следствием как истощения физиологической активности серотонинергической системы с физическим возрастом человека, так и нарастания изменений в веществе головного мозга в динамике заболевания. Последнее предположение подтверждается установленной связью дефицита гуморального серотонина с продолжительностью заболевания и с его тяжестью. Исследование показало, что дефицит серотонина играет роль в симптомообразовании РС, в частности, установлена его связь со зрительными расстройствами и нарушениями функции органов таза, а также участие в формировании спастичности и тревожных расстройств.

**СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭПЕНДИМЫ
И СУБЭПЕНДИМНОЙ ЗОНЫ
В ПЕРИВЕНТРИКУЛЯРНЫХ ОЧАГАХ
ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ
ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ**

*Г.Н. Бисага, О.Н. Гайкова,
Л.С. Онищенко, А.А. Чикуров*

*Военно-медицинская академия, кафедра нервных
болезней, г. Санкт-Петербург*

Существует мнение, что в процессе формирования очагов демиелинизации при рассеянном склерозе (РС) реактивные Т-лимфоциты пролиферируют и, пересекая гематоэнцефалический барьер, проникают в ЦНС под влиянием клеточных молекул адгезии и провоспалительных цитокинов. В дополнение к Т-лимфоцитам, другие мононуклеарные клетки (макрофаги и в меньшей степени В-лимфоциты) также присутствуют в свежих очагах. В хронических очагах, наоборот, гистологический признак активного воспаления менее заметен, и поражения характеризуются глиозом, а также различной степенью изменения аксонов.

Целью настоящего исследования являлось изучение структурных изменений перивентрикулярно расположенных очагов демиелинизации на секционном материале у 5 умерших, длительное время страдавших РС, путем сопоставления данных морфологического анализа и МРТ.

После извлечения головной мозг фиксировали в формалине в течение месяца, затем выполняли МРТ, макро- и микроскопическое, а также морфометрическое и электронно-микроскопическое исследования (ЭМИ) материала. После вырезки аутопсийный материал для светоптического исследования (СИ) заливали в парафин по стандартной методике и окрашивали обычными гистологическими окрасками, а также проводили непрямые иммунопероксидазные реакции, для выявления лейкоцитов — реакцию с общим лейкоцитарным антигеном (LCA), Т- и В-лимфоцитов (CD3 и CD20 соответственно). Для ЭМИ был взят также фиксированный в формалине материал, который в дальнейшем обрабатывали по усовершенствованной нами методике для секционного материала (Клочков Н.Д., Онищенко Л.С., Гайкова О.Н., 2003).

Типичной локализацией очагов демиелинизации (бляшек) при РС, по данным МРТ, является перивентрикулярная зона. Как показали результаты наших морфологических исследований, повреждение миелина отмечается в непосредственной близости с эпендимой, выстилающей стенки боковых желудочков. При СИ выявлено значительное изменение эпендимы, в которой на фоне гладкой стенки желудочка с обычной однослойной выстилкой встречались грибовидные выпячивания стенки, покрытые 3-8 слоями эпендимоцитов с фестончатыми контурами. В других

участках эти выпячивания были представлены проникающими в полость желудочков отростками астроцитов. В зоне бляшки часто наблюдалось разрушение эпендимы, возможно, вследствие агрессивного влияния астроцитов на эпендимоциты при их тесном контакте с гипертрофированными отростками фиброзных астроцитов.

При СИ в наиболее измененных бляшках перивентрикулярной локализации среди клеток определялись лишь крупные двух- и трехъядерные астроциты и группы из 2-3 мелких клеток с круглым гиперхромным ядром и незначительным объемом цитоплазмы, напоминающие по своей морфологии лимфоциты (лимфоцитоподобные клетки). Проведенное иммуногистохимическое исследование с маркерами Т- и В-лимфоцитов (CD3 и CD20), а также общим лимфоцитарным антигеном (LCA) показало, что эти клетки не являются ни Т-, ни В-лимфоцитами. При ЭМИ в этих клетках обнаружены высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение и скудный набор органоидов, что свидетельствует об их незрелости. По морфологии ядер — это, скорее всего, олигодендроциты. Ядра некоторых из них имели очень плотный хроматин, расположенный в виде спиц колеса, что характерно для клеток, находящихся в состоянии апоптоза. Расположение этих клеток вблизи друг друга указывает на их пролиферацию. Все это свидетельствует о том, что в большинстве вновь образованных олигодендроцитов уже на ранних этапах их созревания наступает апоптоз.

При ЭМИ в участках отсутствия эпендимоцитов выявлены цепочки грубых гранул из глиофибрилл и под ними конгломераты крупных размеров в виде завитков из множества плотно расположенных глиофибрилл. В местах наибольшего скопления глиофибрилярных пучков встречались олигодендроциты с выраженными структурными изменениями цитоплазмы в виде отсутствия органелл, разрушенной кариолеммы и плотно расположенных глыбок хроматина. В непосредственно примыкающих к глиофибриллам миелиновых волокнах наблюдались набухание миелиновой оболочки, расслоение ламелл миелина и разволокнение миелиновой оболочки.

Существует представление, что при прогрессировании РС происходит формирование астроцитарного рубца, который считается морфологическим субстратом бляшки. Это подтверждается обнаружением как при СИ, так и при ЭМИ двуядерных фиброзных астроцитов, содержащих в своей цитоплазме значительное количество глиофибрилл, что свидетельствует об их высокой функциональной активности. Гипертрофированные астроциты с активными ядрами и цитоплазмой, содержащей незрелые липиды в виде вакуолей, располагались в непосредственной близости с дистрофически измененными клетками эпендимы и разрушенными молодыми олигодендроцитами. Среди крупных зрелых фиброзных астроцитов встречались также клетки с

отростками, заполненными глиофибриллами, но с разрушенной цитоплазмой.

По-видимому, локализация основной массы бляшек при РС в перивентрикулярной зоне неслучайна и обусловлена иммунологическим или химическим воздействием компонентов, содержащихся в ликворе, на контактирующие с ним фиброзные астроциты. Разрушение олигодендроцитов, находящихся в контакте с астроцитами, позволяет думать об увеличении функциональной активности астроцитов, их агрессивном влиянии на миелинообразующие клетки и активном участии в процессах демиелинизации. Прорастание клеток эпендимы отростками астроцитов в полости латеральных желудочков мозга и их непосредственный контакт с ликворными путями указывают на выраженную активацию процессов роста фиброзных астроцитов и их возможное влияние при формировании иммунного ответа.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОЧАГОВ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

*Г.Н. Бисага, О.Н. Гайкова,
Л.С. Онищенко, А.А. Чикуров*

*Военно-медицинская академия, кафедра
нервных болезней, г. Санкт-Петербург*

В двух наблюдениях у больных рассеянным склерозом (РС) при МРТ нами были обнаружены очаги демиелинизации, называемые обычно бляшками, не только в белом веществе и стволе головного мозга, но и в его коре.

Цель исследования: детально изучить с помощью методов световой и электронной микроскопии морфологические особенности очагов демиелинизации в коре головного мозга, обнаруженных при МРТ исследовании и на серийных срезах при аутопсии.

Причиной смерти у одного из таких больных было кровоизлияние в правые подкорковые образования с прорывом крови и тампонадой желудочковой системы, у другого — хроническая сердечная недостаточность вследствие постинфарктного и мелкоочагового кардиосклероза. У обоих умерших после извлечения из полости черепа мозг фиксировали не менее одного месяца в формалине нарастающей концентрации с дополнительным введением его в сосуды виллизиевого круга. После фиксации производились МРТ, а затем макроскопическое изучение и фотосъемка.

На аутопсии очаги демиелинизации в коре головного мозга были, как правило, неправильной формы (т.е. повторяли рисунок истонченной в этом участке коры) и имели светло-серый или желтоватый цвет. Разрешающая способность МРТ не превышает 2 мм,

и это не позволяет визуализировать бляшки менее 1,5-2 мм. Кроме того, МРТ практически не дает возможность визуализировать очаги, расположенные в коре головного мозга из-за особенностей формирования сигнала от серого вещества мозга, вследствие этого такие бляшки определялись с трудом в виде чуть более плотного участка по сравнению с окружающей тканью мозга. Однако на МР-томограмме виден отек вокруг очага, обычно не определяющийся на макропрепарате.

После вырезки аутопсийный материал заливали в парафиновые блоки по стандартной методике и окрашивали гематоксилин-эозином, по методам Ван—Гизона, Шпильмеера, Ниссля, Маллори и ШИК, а также проводили не прямые иммунопероксидазные реакции, направленные на выявление лейкоцитов — реакцию с общим лейкоцитарным антигеном (LCA), Т- и В-лимфоцитов (CD3 и CD20 соответственно).

Для электронной микроскопии был взят также фиксированный в формалине материал, который в дальнейшем обрабатывали по усовершенствованной нами методике для секционного материала (Клочков Н.Д., Онищенко Л.С., Гайкова О.Н., 2003). При световой микроскопии очагов обращало на себя внимание значительное нейрональное опустошение. Нейропил коры был существенно разрежен, миелинизированные аксоны отсутствовали. Наблюдались картины нейронофагии. В центре корковых очагов демиелинизации количество клеток глии составляло 32 ± 7 в $0,5 \text{ мм}^2$. В корковых очагах значительную площадь занимали множественные полости, представленные кривблюдами и мелкими полостями, образовавшимися на месте гибели нейронов. При этом вдали от очага в макроскопически неизменном сером веществе головного мозга количество клеток глии заметно выше (54 ± 5 в $0,5 \text{ мм}^2$), а плотность нейропиля в целом значительно больше, однако вокруг многих нейронов отмечались участки разряжения вещества мозга.

При электронной микроскопии в миелиновых волокнах наблюдались картины разнообразной и выраженной миелино- и аксонопатии, а также нарушения миелиновых волокон в области перехвата Ранвье. Кроме того, в нейропиле коры помимо сильно измененных миелиновых волокон часто обнаруживались скопления как глиофибрилл, так и коллагеновых волокон с характерной для них поперечной исчерченностью, которые образовывали в части случаев пучки достаточно крупных размеров. Обращало на себя внимание отчетливое нарушение структуры олигодендроцитов в виде их липоидной дистрофии вследствие переполнения их цитоплазмы липидами и изменения структуры ядер (нередко по типу апоптоза). Изредка встречавшиеся в очаге нейроны были гиперхромными и, вероятно, находились в неактивном функциональном состоянии. Об этом свидетельствуют следующие факты: ядра нейронов

имели нетипично плотный рисунок хроматина, равномерно распределенного по кариоплазме и достаточно крупные, но плотные ядрышки; цитоплазма (при ее гиперхромности в целом) часто содержала вакуолизированные митохондрии, липиды и фаголизосомы с гетерогенной осмиофильной структурой.

Таким образом, в очагах демиелинизации в коре головного мозга имеют место уменьшение числа клеток глии, разрежение нейропиля с формированием множественных микрополостей. Выявлены изменения не только миелиновых волокон в виде выраженной миелино- и аксонопатии, но и олигодендроцитов с липоидным перерождением цитоплазмы, не встречавшиеся в очагах другой локализации. Обнаружены морфологические признаки значительного снижения функциональной активности нейронов (блеббинг цитоплазмы на фоне ее гиперхромности, уплотнение структуры ядрышка). Изменения серого вещества вдали от очагов демиелинизации в виде нейронофагии и разрыхления нейропиля, непосредственно прилегающего к нейронам, сходны с таковыми в очагах демиелинизации, что может указывать на начальные проявления процессов нейродегенерации. Встречавшиеся рубцовые изменения в пределах очага в виде пучков глиофибрилл и коллагеновых волокон можно отнести к последствиям воспалительных нарушений, имевших место в начале образования очага.

ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

*А.В. Коваленко, Н.П. Артемьева, Г.Н. Бисага,
О.Н. Гайкова, И.Ю. Коваленко*

*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
г. Санкт-Петербург*

Несмотря на длительную историю изучения рассеянного склероза (РС), этиология заболевания до сих пор остается неизвестной. В настоящее время наибольшее распространение получила теория мультифакторной этиологии РС (Lauer К. 1993; Бойко А.Н., 1995; Завалишин И.А.; Захарова М.Н., 2004), согласно которой в развитии патологического процесса у генетически предрасположенных лиц под воздействием внешнего фактора (инфекции, интоксикации, стрессовые ситуации) активируются аутоиммунные механизмы разрушения миелина. Возникающие при этом гемодинамические сдвиги трактуются как вторичные, с вовлечением сосудистого русла вследствие общих иммунных реакций (Карлов В.А. и др. 1985; Киричук В.Ф., Стрекнев А.Г., 2003; Гайкова О.Н., 2006).

Цель — исследование церебральной гемодинамики у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим течением РС для оценки степени вовлечения сосудов в патологический процесс и выявления патоморфологических механизмов повреждения сосудов головного мозга при РС.

Были обследованы 44 пациента с рецидивирующе-ремиттирующим течением РС (32 женщины и 12 мужчин). Средний возраст больных составлял $35,2 \pm 5,3$ года, средняя длительность заболевания — $4,6 \pm 2,3$ года (от 1 до 10 лет), EDSS — $2,5 \pm 1,5$ балла. Пациенты были подразделены на две подгруппы в зависимости от длительности заболевания — менее и более 5 лет (24 и 20 человек соответственно). Группу контроля составили 30 человек аналогичного возраста и пола. Исследование мозгового кровотока проводилось на ультразвуковом приборе «Сономед-325» фирмы «Спектрмед» (Россия) по общепринятой методике. Реактивность сосудов определяли с помощью вентиляционных проб (с задержкой дыхания в течение 30 с и с учащенным глубоким дыханием), пробу с компрессией синокаротидной зоны. Кровоток в сосудах оценивали по качественным (аудиовизуальным) и количественным характеристикам (Кузнецов А.Н., Вознюк И.А., 1999; Гайдар Б.В. и соавт., 2000; Valdeuz J.M. et al., 1996). Всем пациентам была выполнена офтальмоскопия сосудов глазного дна по стандартной методике. Для выявления патоморфологической основы сосудистых изменений при РС мы изучали микроскопию аутопсийных препаратов головного мозга умерших больных в возрасте 50—64 лет, страдавших РС более 15 лет (женщин — 4, мужчин — 2).

Установлено, что средняя линейная скорость кровотока (ЛСК) по средним мозговым артериям (СМА) у пациентов с РС составляла $72,4 \pm 7,8$ см/с, в контрольной группе — $62,1 \pm 6,5$ см/с. Асимметрия кровотока по СМА более 15% за счет недостаточного кровотока по одной из них отмечалась в 32% случаев, симметричное снижение ЛСК по передним мозговым артериям — в 54,5%, а у 20,4% — справа или слева. В 27,3% случаев наблюдалось диффузное снижение сосудистого тонуса во всех сосудах; у одного пациента он был повышен (2,3%).

У большинства обследованных с РС (63,6%) выявлено снижение интегрального индекса цереброваскулярной реактивности (ЦВР). В среднем его значение составляло $46,7 \pm 12,2\%$, при длительности заболевания более 5 лет — $41,2 \pm 8,2\%$ (в группе контроля — $66,1 \pm 11,6\%$). Ограничение диапазона ЦВР за счет вазодилатационного компонента имело место в 22,7% случаев, за счет вазоконстрикторного компонента — в 18,2%. У 14 (31,8%) пациентов наблюдалось сочетанное ограничение диапазона цереброваскулярной реактивности за счет обоих компонентов. Коэффициент реактивности на гипокapническую нагрузку у всей группы больных РС составлял $0,75 \pm 0,08$ (у лиц контрольной группы — $0,65 \pm 0,07$;

$p < 0,05$), коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку — $1,13 \pm 0,05$ (в контроле — $1,3 \pm 0,1$; $p > 0,05$). В целом, при длительности заболевания РС более 5 лет у 80% лиц с РС диагностировано нарушение цереброваскулярной реактивности.

Офтальмоскопия в данной подгруппе выявила ангиопатию сетчатки у 27,3% больных.

Данные микроскопического исследования аутопсийных препаратов головного мозга подтвердили вовлечение сосудов головного мозга в патологический процесс при РС. Были обнаружены изменения артерий головного мозга всех уровней. В стенках артерий артериального круга в большинстве случаев выявлялся некроз со склерозом мышечной оболочки и распрямлением внутренней эластичной мембраны, а порой и с ее фрагментацией. Кроме того, наблюдалось разрастание рыхлой соединительной ткани в адвентиции сосудистой стенки пиальных артерий: в 37% без изменения просвета и в 35% с его умеренным расширением. В 67% случаев выявлено истончение стенки сосуда со значительным расширением просвета. Кроме того, периваскулярно во всех отделах головного мозга у половины визуализировались лимфоцитарно-макрофагальные инфильтраты. Артерии мелкого калибра сохраняли правильное строение в единичных препаратах. В основном была изменена внутренняя эластичная мембрана: распрямлена, расслоена, истончена, а на некоторых участках даже отсутствовала, эластин в ней был утрачен частично или полностью. Мышечная оболочка при этом не определялась — стенка сосуда была представлена лишь рыхло расположенными коллагеновыми волокнами. Стенки крупных вен были утолщены и состояли из рыхло расположенного волокнистого или аморфного коллагена (чаще в перивентрикулярной области). Изменения сосудов всех типов по тяжести и распространенности не зависели от их расположения в очаге демиелинизации или вне его и встречались значительно шире, чем повреждения миелина и аксонов, являющихся маркерами РС.

Полученные результаты свидетельствуют о распространенности повреждений сосудов различного уровня у больных РС, морфологической основой которых являются дистрофические изменения мышечной оболочки.

Сосудистые нарушения при РС носят распространенный и, возможно, системный характер. На ранних стадиях РС, по данным ультразвуковой доплерографии, снижается реактивность сосудов в виде недостаточности реакций вазодилатации и вазоконстрикции на гипер- и гипокapническую нагрузку при нормальных офтальмоскопических параметрах. При длительности РС более 5 лет гораздо чаще и в большей степени меняется ЛСК в магистральных артериях головного мозга, возникает его асимметрия. Особо информативно снижение сосудистого тонуса при РС в сравнении с таковым в контрольной группе

($p < 0,05$), что коррелировало с картиной микроскопических изменений при исследовании аутопсийных препаратов. На этом этапе сосудистые нарушения выявлялись также при офтальмоскопии. Морфологической основой данного процесса, по-видимому, является повреждение (а на поздних стадиях заболевания и полное отсутствие) мышечной оболочки артерий.

Таким образом, сосудистая патология головного мозга у больных РС встречается значительно чаще, чем это было принято считать ранее и, по-видимому, имеет патогенетическое значение. Морфологическим коррелятом этого процесса является разрушение мышечной оболочки артерий разного калибра, особенно выраженное на поздних стадиях заболевания. Нарастающие сосудистые, и в частности микроциркуляторные расстройства, вероятно, могут способствовать ускорению процесса нейродегенерации, наиболее ярко проявляющиеся при вторично-прогрессирующем течении РС. Изложенные выше факты могут объяснить положительный эффект сосудистой терапии в комплексном лечении РС.

СИНДРОМ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

В.И. Головкин, Л.С. Онищенко, И.С. Мартенс

Медицинская академия последипломного образования, кафедра невропатологии, Военно-медицинская академия, кафедра нервных болезней, г. Санкт-Петербург

Митохондрии играют центральную роль в жизни и смерти клетки, особенно в клетках сердца и мозга, функционирование которых требует наибольших энергетических затрат. Основные функции митохондрий — обеспечение клеточного дыхания и синтез АТФ — осуществляются на базальной мембране. Признаком повреждения клетки являются набухание, утрата матрикса и крист, грубые изменения липидов мембран митохондрий. Имеются факты, свидетельствующие о возможности деления митохондрий путем перетяжки и периодическом их обновлении. Морфогенез таких структур может развиваться на фоне деструктивных явлений при явном нарушении метаболизма нейрона или глиоцита и возможном дефиците энергии. Этот процесс спонтанной самосборки ультраструктур может даже усиливаться автономно от клеточного ядра, что термодинамически выгодно для клетки, поскольку протекает с уменьшением свободной энергии агрегирующих молекул.

Цель исследования — изучить ультраструктурную морфологию митохондрий при экспериментальном

(морские свинки) аллергическом энцефаломиелите до и после проведения современной нейропротекции с использованием антигипоксантов и антиоксидантов.

Препараты 3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат и супероксиддисмутаза вводили внутримышечно одновременно с инокуляцией основного белка миелина и далее в течение 10 дней. Наблюдались вакуолизация митохондрий и значительное увеличение их числа (плейокония). В осевых цилиндрах миелиновых волокон встречались крупные митохондрии, кристы которых были закручены в спиралевидную форму, что является признаком дистрофических изменений клеток. В цитоплазме отдельных нейронов, олигодендроцитов и леммоцитов митохондрии имели пластинчатое или паракристаллическое строение и нередко находились вблизи ядра этих клеток. Митохондрии с такой структурой встречались также в аксоплазме безмиелиновых волокон. Ранее аналогичные паракристаллические структуры, названные цитосомами, детально были описаны при липофусцинозе (старении) нейронов. В группе леченных животных миелиновые волокна мозжечка содержали митохондрии с нормальной структурой, находившиеся в тесном контакте с миелином. В участках цитоплазмы клеток Пуркинье обнаруживались скопления митохондрий с почти неизменной структурой.

Таким образом, при исследованиях выявлен синдром митохондриальной энцефалопатии. Использование супероксиддисмутаза и этилпиридинового сукцината показало возможность сохранения или восстановления митохондрий в миелиновых волокнах мозжечка и клетках Пуркинье.

СВЯЗЬ ВЫРАЖЕННОСТИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ СО СТЕПЕНЬЮ АТРОФИЧЕСКИХ И ОСОБЕННОСТЯМИ ОЧАГОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*К.К. Минеев¹, А.М. Петров¹, А.Г. Ильвес¹,
Г.В. Катаева¹, Т.Н. Резникова¹, А.В. Поздняков¹,
И.Д. Столяров¹*

*¹Институт мозга человека РАН, ²Российский
научный центр радиологии и хирургических
технологий, г. Санкт-Петербург*

В настоящее время пристальное внимание уделяется когнитивным нарушениям (КН) при рассеянном склерозе (РС). 50—80% пациентов имеют жалобы на нарушение памяти, внимания, снижение умственной работоспособности, утомляемость. Показано, что КН встречаются уже на ранних этапах заболевания и могут быть одними из первых, а в некоторых случаях и единственными симптомами начинающейся болезни.

Причины развития КН до конца не изучены, попытки связать выраженность КН с количеством очагов оказались малоубедительными. Складывается впечатление, что формирование КН осуществляется по иным закономерностям, чем других неврологических симптомов.

Несмотря на очевидную роль очагов демиелинизации в поражении ЦНС, корреляция тяжести неврологических проявлений с объемом и количеством очагов определяется непостоянно. Показано, что накопление контрастного вещества в очагах демиелинизации не всегда сопровождается нарастанием неврологической симптоматики. Наряду с очаговыми поражениями ЦНС РС сопровождается и диффузно-атрофическими изменениями головного мозга, с выраженностью которых коррелируют тяжесть и прогноз заболевания. Демиелинизация является одним из патологических механизмов утраты объема паренхимы мозга, однако корреляций между объемом очагов и выраженностью диффузной атрофии до настоящего времени не выявлено.

Основной целью данной работы было определение роли очаговых поражений в развитии неврологических, когнитивных нарушений и диффузно-атрофических изменений головного мозга в зависимости от объема и активности субтенториальных очагов демиелинизации в головном мозге у больных РС.

Обследовано 74 человека, больных ремиттирующим РС в стадии ремиссии. Программа обследования включала сбор анамнеза, неврологический осмотр, психологическое тестирование, МРТ обследование с применением контрастного препарата на основе гадолиния. Соотношение числа мужчин и женщин составляло 1:3,1, возраст больных — 38,4±8,9 года, длительность заболевания — 7,5±6,0 года.

Для анализа основных клинических симптомов РС, отражающих степень неврологического дефицита и инвалидизации, применяли шкалу функциональных систем (FS) и расширенную шкалу инвалидизации (EDSS Kurtzke J.F.). Когнитивные нарушения оценивали с помощью следующих тестов: *запоминание 10 слов* — оценка кратковременной памяти (КП). Оценка количественных изменений КП (объем непосредственной (НП), оперативной памяти (ОП), индекса кратковременной памяти (ИКП) проводилась с помощью «двойного» теста. Для оценки внимания использовалась корректурная проба (вариант с кольцами Ландольда). Счетные навыки, устойчивость внимания оценивались с помощью теста *вычитание из 100 по 7*. В тесте *счет по Крепелину* для оценки продуктивности умственной работоспособности и утомляемости рассчитывали коэффициент работоспособности (КРБ) и среднее количество решенных примеров в счетном ряду. Тест PASAT-3 — слуховой тест на сложение в заданном темпе — проводился для определения счетных навыков, скорости обработки информации и способности кратковременно её хранить, устойчивости внимания.

МРТ головного мозга выполняли на аппарате Magnetom Vision (Siemens) с напряжённостью магнитного поля 1,5 Тл. Срезы головного мозга производили в аксиальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях с получением T1 и T2-взвешенных изображений и изображений, взвешенных по протонной плотности. Результаты измерения объёма активных и неактивных очагов демиелинизации (здесь и далее под активным очагом понимается очаг демиелинизации, имеющий усиление изображения на МРТ в T1 режиме после введения контрастного препарата в любом из трех вариантов накопления — диффузном, кольцевидном, полулунном) в полушариях и субтенториальных структурах мозга, а также параметры, характеризующие атрофические изменения мозга (объем желудочков, субтенториальных пространств и паренхимы мозга), анализировали с помощью полуавтоматической компьютерной программы Java Image (“Xinapse Systems”, Англия). В связи с вариабельностью объема внутричерепного пространства больных для корреляционного анализа использовались индексы, равные отношению объема паренхимы мозга (ОПМ), расположенного супратенториально к объему супратенториального внутричерепного пространства (ОСТВП); индексы объема желудочков к ОСТВП и объема субарахноидального пространства к ОСТВП.

При корреляционном анализе выявлена достоверная взаимосвязь между объемом субтенториальных очагов и выраженностью неврологических нарушений ($p < 0,05$; $r = -0,36$); между объемом субтенториальных очагов и объемом паренхимы мозга ($p < 0,05$; $r = -0,39$); между объемом субтенториальных очагов и объемом субарахноидальных пространств ($p < 0,05$; $r = 0,39$); между объемом субтенториальных активных очагов и объемом желудочков мозга ($p < 0,05$; $r = 0,40$); между атрофией мозга и баллами по шкале EDSS ($p < 0,05$; $r = -0,36$). Обнаружена зависимость когнитивных нарушений от объема активных и неактивных очагов. При этом спектр КН, зависящих от объема очагов, был расширен в группе пациентов, имевших активные очаги. Взаимосвязи объема очагов демиелинизации в

полушариях мозга с объёмом паренхимы мозга установлено не было.

Таким образом, комплексный сравнительный анализ неврологических и когнитивных проявлений РС с атрофическими изменениями головного мозга и характером очагового поражения показал зависимость выраженности неврологических и когнитивных нарушений от объема и локализации очагов демиелинизации. Наличие очагов в белом веществе в активной стадии может не вызывая усугубления неврологического статуса проявляться в виде когнитивных нарушений. Неврологические проявления очаговых поражений зависят от локализации и активности очагов. Рост их количества и общего объема может не совпадать с нарастанием неврологической симптоматики, кроме возникновения их в мозговых зонах повышенной клинической значимости (субтенториальные очаги). Выраженность когнитивных дисфункций обусловлена степенью утраты вещества паренхимы мозга. Поражение субтенториальных структур очагами демиелинизации оказывает большее влияние на степень неврологических проявлений, чем поражение полушарий мозга. На выраженность неврологических и когнитивных нарушений оказывает влияние степень диффузной атрофии головного мозга, отражая непрерывность патологического процесса, приводящего к инвалидизации больных РС. Объем паренхимы мозга, в свою очередь, имеет обратную взаимосвязь с объемом субтенториальных очагов. Показано, что усиление когнитивных нарушений возможно без нарастания неврологического дефицита при появлении активного воспаления в ЦНС. Выраженность неврологических нарушений и инвалидизации зависит от степени тотальной атрофии. Нарастание объема очаговых поражений в головном мозге больных РС сопровождается усилением тотальных атрофических процессов.



ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА УСТАЛОСТИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Ю.В. Акинцева, Т.Н. Трушникова, Т.В. Байдина

*Пермская государственная медицинская академия
им. академика Е.А. Вагнера, г. Пермь*

Рассеянный склероз (РС) является одной из наиболее социально и экономически значимых проблем современной неврологии. Как и многие другие заболевания нервной системы, РС сопровождается нарушениями физического состояния больного и вызывает отклонения в психологической, эмоциональной, ментальной, духовной и социальной сферах жизни пациента. Отсюда возникает необходимость всесторонней оценки влияния болезни на важнейшие функции человека с возможностью количественного их измерения и наблюдения за ними в процессе лечения. В основу понимания болезни и определения эффективности методов лечения было положено понятие «качество жизни». По определению ВОЗ, качество жизни (КЖ) — это восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых они живут, в соответствии с их целями, ожиданиями, стандартами и заботами. В современной медицине широкое распространение получил термин «качество жизни, связанное со здоровьем». РС существенно изменяет качество жизни больного и важно знать, каким образом и насколько оно отличается от качества жизни здорового человека. Оценка показателей КЖ позволяет решить многие проблемы: определить влияние заболевания на различные сферы жизни пациента, оценить эффективность проводимого лечения и необходимость коррекции терапевтической программы, определить прогноз заболевания. Индивидуальный мониторинг КЖ позволяет улучшить качество жизни больного.

Одним из наиболее значимых показателей является усталость. По данным разных авторов, она встречается у 76—93% пациентов, страдающих РС. От 55 до 75% больных рассматривают усталость как один из наиболее инвалидизирующих симптомов. Под усталостью понимают подавляющее чувство утомления, отсутствие энергии или ощущение истощения. Причинами ее могут быть реакция на болезнь, само заболевание и побочные эффекты проводимой терапии. Чаще всего усталость возникает в начале болезни (или как ее дебют) и/или вследствие лечения иммуномодулирующими препаратами. Выделяют острую и хроническую усталость. Острая усталость определяется как впервые возникшее ощущение утомляемости или его усиление на протя-

жении последних 6 недель, которое оказывает влияние на дееспособность и качество жизни. Хроническая усталость отмечается на протяжении не менее 50% дней в любое время в течение 6 недель и/или оказывает влияние на дееспособность и качество жизни.

Усталость не поддается точному описанию. Сами пациенты по-разному описывают это состояние. Общепринятых объективных критериев диагностики усталости, а также инструментальных методов ее оценки не существует. В основе клинических проявлений усталости лежит комплекс механизмов, в связи с чем она может быть разделена на три самостоятельные категории: астения (усталость в покое), патологическая утомляемость (истощение при физической нагрузке) и усталость на фоне усугубления других симптомов (длительность обострения РС до 24 ч). Самым распространенным проявлением усталости служит патологическая утомляемость — состояние, при котором степень усталости имеет прямую зависимость от степени нагрузки любой модальности — психической (стресс), физической, температурной, но, в отличие от утомляемости здоровых людей, неадекватна ей. Усталость может проявляться в двух формах — снижение умственной и мышечной активности. Характерным для усталости при РС является то, что в большей степени она уменьшается после отдыха, нежели после сна. Почти все больные РС с усталостью отмечают значительное ее усугубление в жару и после принятия горячей ванны или душа, тогда как холод приносит облегчение. Менее распространенным нарушением активности является усталость в покое — астения — состояние, при котором степень усталости не зависит от физической, психической или иной нагрузки, причем ощущение усталости не исчезает после длительного сна и имеет место уже с момента пробуждения.

Несмотря на значимость, синдром усталости остается одним из наименее изученных синдромов, разрабатываются вопросы клинической и балльной оценки этой патологии. Не до конца ясен и патогенез синдрома. Считается, что определенную роль в возникновении усталости при РС играют такие факторы, как дисфункция премоторных отделов, лимбических зон и базальных ганглиев или гипоталамических областей; нарушения в нейроэндокринной оси; изменения серотониновых путей или других нейротрансмиттеров, а также нарушение иммунного статуса.

Цель исследования: изучить клинические особенности синдрома усталости и его влияние на качество жизни больных РС.

Обследовано 39 больных РС: 16 (41%) мужчин и 23 (59%) женщины до назначения иммуномодулирующей терапии. Средний возраст больных составлял

35,95±11,96 года. Произведено клиническое обследование больных с оценкой неврологического статуса по шкале инвалидизации EDSS. Средний балл EDSS составил 2,91±1,49. Из 39 обследованных 10 человек имели вторую группу инвалидности, 7 — третью и у 22 не было группы инвалидности. Средний возраст больных на момент начала заболевания — 27,79±7,98 года. Симптомы дебюта распределились следующим образом: зрительные — у 15, мозжечковые — у 3, пирамидные — у 6, чувствительные — у 6, полисимптомный дебют — у 8. Средняя длительность заболевания составляла 8,59±9,81 года. По типу течения РС больные распределились следующим образом: у 29 — ремиттирующий, у 5 — вторично-прогрессирующий, у одного — первично-прогрессирующий. 4 пациента были обследованы в дебюте РС. Контролем служили 8 здоровых лиц, по возрастному и половому составу не отличавшихся от основной группы.

Для оценки синдрома усталости были использованы следующие шкалы: шкала оценки выраженности утомляемости (Fatigue Severity Scale — FSS), шкала оценки влияния утомляемости на разные сферы жизни пациента (Fatigue Impact Scale — FIS). Выраженность депрессии оценивалась по шкале Бека, реактивной и личностной тревоги — по тесту Спилберга, диссомнические расстройства — по эвортской шкале сонливости (Epworth Sleepiness Scale — ESS). Для оценки качества жизни в работе использован опросник EQ5D, который содержит 5 вопросов, охватывающих основные характеристики здоровья: физическое функционирование (подвижность), эмоциональное функционирование (тревога/депрессия), оценка боли, социальное благополучие (привычная повседневная деятельность), общее благополучие (уход за собой), а также баллированная шкала, похожая на термометр (наилучшее состояние здоровья обозначается по ней цифрой 100, а наихудшее — 0). Статистические данные обработаны с применением параметрических методов.

На усталость жаловались 9 больных, однако оценка ее по шкале FIS выявила признаки этой патологии у 33 (84,6%), по шкале FSS — у 31 (79,5%). Среднее значение усталости по FIS у больных составило 34,66±21,05 балла, что существенно ($p=0,012$) превысило контрольное значение (14,25±14,33), по FSS — 36,84±17,33 (контрольное — 20,62±9,28 балла; $p=0,014$). Усталость (балл FIS) прямо коррелировала с возрастом больных ($r=0,48$; $p=0,002$), с длительностью заболевания ($r=0,38$; $p=0,17$), с выраженностью мозжечковых нарушений ($r=0,31$; $p=0,048$), сенсорных расстройств ($r=0,33$; $p=0,040$), с нарушением функции тазовых органов ($r=0,40$; $p=0,010$) и с группой инвалидности ($r=0,57$; $p=0,000$). Выраженность усталости не различалась у больных с разными типами течения заболевания, не зависела от пола.

Уровень депрессии у больных РС был высоким (в среднем 12,51±10,89 балла), тогда как у здоровых лиц равнялся 2,12±3,48 ($p=0,011$). У больных РС

среднее значение реактивной тревоги составляло 42,53±12,06 балла, личностной — 44,35±10,73, что существенно отличалось от контроля (31,12±6,35; $p=0,011$ и 35,62±7,50; $p=0,012$ соответственно). Была выявлена прямая корреляция депрессии с уровнем реактивной и личностной тревоги. Кроме того, прямая корреляция наблюдалась между усталостью (балл FIS) и депрессивными расстройствами ($r=0,53$; $p=0,001$), реактивной ($r=0,49$; $p=0,02$) и личностной ($r=0,60$; $p=0,00$) тревогой. Взаимосвязи уровня депрессии с полом, возрастом больных, длительностью заболевания, степенью инвалидизации не установлено. Значимых различий с группой контроля по шкале сонливости у больных РС не было.

Среднее значение общего показателя КЖ у больных РС составляло 8±2,05 при контроле 5,12±0,35 ($p=0,00$). Дальнейший анализ результатов показал, что для больных РС характерно снижение профиля КЖ по всем характеристикам здоровья в сравнении с контролем. Так, средний балл уровня подвижности у больных РС был равен 1,66±0,47 при контроле 1,00±0,00 ($p=0,000$), привычной повседневной деятельности — 1,56±0,64 при контроле 1,00±0,64 ($p=0,017$), показатель *боль/дискомфорт* — 1,71±0,56, что существенно ($p=0,002$) превысило контрольное значение (1,00±0,00), *тревога/депрессия* — 1,79±0,57 при контроле 1,12±0,35 ($p=0,000$). Показатель ухода за собой у больных РС (1,25±0,44) не отличался от контроля (1,00±0,00, $p=0,111$).

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая связь КЖ с возрастом больных ($r=0,39$; $p=0,014$), с длительностью заболевания ($r=0,32$; $p=0,045$), с выраженностью мозжечковых нарушений ($r=0,37$; $p=0,019$), зрительными расстройствами ($r=0,36$; $p=0,026$), с нарушением функции органов таза ($r=0,42$; $p=0,008$), с депрессивными расстройствами ($r=0,66$; $p=0,000$), с реактивной ($r=0,66$; $p=0,000$) и личностной ($r=0,54$; $p=0,000$) тревогой, с группой инвалидности ($r=0,67$; $p=0,000$). Показатели КЖ не коррелировали с баллом EDSS ($r=0,27$; $p=0,090$). Выраженность усталости по шкалам FIS и FSS, согласно результатам корреляционного анализа, находилась в прямой связи с показателями подвижности по опроснику EQ5D ($r=0,50$; $p=0,001$ и $r=0,52$; $p=0,000$), уходу за собой ($r=0,57$; $p=0,000$ и $r=0,49$; $p=0,001$), привычной повседневной деятельности ($r=0,58$; $p=0,000$ и $r=0,53$; $p=0,000$), боли ($r=0,56$; $p=0,000$ и $r=0,43$; $p=0,005$), тревоги/депрессии ($r=0,50$; $p=0,001$ и $r=0,40$; $p=0,010$) и баллированной шкалой ($r=0,64$; $p=0,000$ и $r=0,42$; $p=0,07$).

Для диагностики РС информативны шкалы FSS и FIS, причем последняя более чувствительная. Усталость коррелирует с различными характеристиками заболевания и является симптомом, требующим коррекции, поскольку влияет на качество жизни больных РС.

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ: КЛИНИЧЕСКИЕ, ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

*М.В. Чурюканов¹, В.В. Алексеев¹, М.Л. Кукушкин²,
Н.А. Крупина², Н.Н. Яхно¹*

*¹Московская медицинская академия
им. И.М. Сеченова, клиника нервных болезней,
²ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии
РАМН, г. Москва*

Основными проявлениями рассеянного склероза (РС) служат расстройства движения, чувствительности, зрения, функций газовых органов, нейропсихологические нарушения. В последнее время появились данные о том, что социально дезадаптирующим проявлением РС является также хронический болевой синдром (ХБС), который, по разным сведениям, встречается в 50—85% случаев. Среди болевых синдромов выделяют центральные и периферические невропатические и ноцицептивные боли. Среди ХБС наиболее сложным для диагностики и лечения является центральный болевой синдром (ЦБС), который определяют как БС, возникающий при повреждении структур ЦНС. Механизмы центральных болей сложны и до конца не изучены. В настоящее время нет однозначного мнения относительно генеза ЦБС, в частности при РС. Отсюда представляет интерес комплексное изучение клинико-психологических и нейрофизиологических характеристик ХБС при РС. Полученные сведения могут способствовать раскрытию патофизиологических механизмов возникновения ХБС.

Цель исследования — изучение клинико-психологических и нейрофизиологических особенностей ХБС при РС.

В исследовании участвовали 50 пациентов с достоверным диагнозом РС в соответствии с критериями МакДональда. Больные были подразделены на две равные группы. 1-ю группу составили 25 пациентов, страдающих БС, 2-ю (25) — без болевого синдрома. Группы были сопоставимы по возрасту ($36 \pm 10,4$ и $37 \pm 10,3$ года), полу (соотношение числа мужчин и женщин — 1:2,6 и 1:2,7), продолжительности заболевания (8,5 и 7,5 года). У большинства пациентов (35 чел.) отмечался ремиттирующий тип течения заболевания, были больные с первично- ($n=7$) и вторично- ($n=8$) прогрессирующими формами РС. Длительность БС варьировала от одного месяца до 20 лет (в среднем 5 лет).

Клиническое неврологическое обследование включало оценку двигательных, чувствительных и вегетативных симптомов. При исследовании двигательной сферы оценивали силу проксимальных и дистальных мышц верхних и нижних конечностей. Исследовали поверхностную болевую, (тактильную и температурную) и глубокую (суставно-мышечную, вибрационную) чувствительность.

Проводилась развернутая оценка болевого синдрома, включавшая такие составляющие, как интенсивность по визуальной аналоговой шкале (ВАШ от 0 до 10), оценку влияния боли на повседневную активность по шкале от 0 до 5. Использовались клинические шкалы выявления и оценки различных компонентов ноцицептивной и невропатической боли — опросник DN 4 (Douleur Neuropathique 4), Мак-Гилловский болевой опросник, дающий качественную характеристику измерения боли. О патологической утомляемости судили по соответствующей шкале FSS.

При психологическом обследовании для оценки признаков депрессии использовали шкалу Бека; тревожность исследовали с применением шкалы Спилберга—Ханина. Для оценки психологических изменений также применяли регистрационный лист симптомов — 90 (SCL-90). Опросник разработан для оценки психологических паттернов у пациентов с психосоматическими расстройствами, в том числе у пациентов с хронической болью. Тест состоит из 9 шкал: соматизации, обсессивности-компульсивности, интерперсональной чувствительности, депрессии, тревожности, враждебности, фобии, паранойяльности, психотицизма и дополнительной шкалы. Каждое из представленных утверждений оценивается больным в соответствии с его состоянием на протяжении последней недели по пятибалльной системе. Шкала позволяет вычислить коэффициент психологического дистресса.

Оценивали катастрофизацию и стратегии преодоления боли, используемые пациентом. Среди стратегий преодоления выделяют неадаптивные «ориентированные на болезнь» стратегии (защита, отдых, обращение за помощью); адаптивные «ориентированные на выздоровление» (самоубеждение, сохранение активности, выполнение упражнений) и «нейтральные» преодоления (обращение за поддержкой). Для оценки алекситимии использовали торонтскую алекситимию шкалу (ТАШ).

Применяли дополнительные методы обследования — нейрофизиологическое, включавшее количественное сенсорное тестирование (КСТ), оценку феномена «взвинчивания» (wind-up), ЭЭГ, нейровизуализацию (МРТ).

КСТ проводилось на аппарате TSA II фирмы «MEDOC» (Израиль). Метод основан на определении пороговых величин тепловой (С-волокна) и холодовой (Аδ-волокна) чувствительности, а также тепловой и холодовой боли (С-волокна). Анализировали следующие параметры: тепловую (ощущение тепла при повышении температуры выше адаптивной на 1-2°C) и холодовую (ощущение холода при повышении температуры выше адаптивной на 1-2°C) чувствительность, тепловую и холодовую боль (появление ощущения боли при повышении или понижении температуры).

Регистрацию и последующий анализ ЭЭГ осуществляли с помощью аппаратно-программного диагностического комплекса «Нейро-КМ» для топогра-

фического картирования электрической активности мозга на базе персонального компьютера по алгоритмам программы «BrainSys» (Россия). В каждом диапазоне частот определяли следующие показатели: абсолютную плотность мощности ЭА ($M_{абс}$, мкВ^2), относительную плотность мощности ЭА ($M_{отн}$, %) и частоту пика-максимума спектральной мощности ($\text{Ч}_{пика}$, Гц — фактически частоту максимальной амплитуды спектра мощности) в рассматриваемом диапазоне частот.

Возраст пациента, длительность и характер течения заболевания не оказывают влияния на развитие БС. На основании клинического обследования установлено, что БС при РС встречается чаще при наличии у пациента расстройств чувствительности (поверхностной, глубокой); наличие двигательного дефекта не определяет развитие БС. Интенсивность БС составляла $5,2 \pm 1,8$ по ВАШ, влияние боли на повседневную активность — $2,7 \pm 1,7$ по шкале 0—5. У большинства пациентов имелась связь выраженности БС и обострений заболевания. БС мог усиливаться либо уменьшаться на фоне иммуносупрессивной терапии, а также при движениях рукой или ногой, в которых отмечалась боль. Показано, что для БС при РС характерна полидескрипторность, наиболее частыми характеристиками были жгучая (60%), ноющая (56%), ломящая (36%), скручивающая (28%), «стреляющая» (20%) боли, чаще пациенты использовали 2-3 дескриптора. Преимущественной локализацией БС являются ноги, реже руки и туловище. В структуре БС при РС преобладают невропатические боли.

Между группами больных не получено различия по уровню депрессии, ситуационной и личностной тревожности, выраженности утомляемости. По данным опросника SCL-90R, из психологических характеристик развитию БС сопутствовали соматизация и психотизм. У пациентов с РС, страдающих БС, отмечается высокий уровень катастрофизации; из стратегий преодоления боли преобладают защита, отдых и обращение за помощью.

При проведении количественного сенсорного тестирования в основной и контрольной группах отмечались признаки нарушения болевой и температурной чувствительности, однако значимых различий между группами не выявлено. Исследование феномена “взвинчивания” выявило большую частоту положительных результатов у пациентов, страдающих болевым синдромом. Исследование МРТ не показало характерных особенностей, сопутствующих болевому синдрому при РС.

При исследовании спектральной мощности ЭА мозга выявлены достоверные различия между группами больных РС с БС и без него. В фоновых ЭЭГ у пациентов с БС выраженность абсолютной мощности в бета- и тета-диапазонах частот превышала таковую у больных РС без БС.

В настоящее время накоплены доказательства, что боль не является редким симптомом в клинической картине РС. Она отмечается у каждого пятого пациента

при обострении и почти у половины на протяжении заболевания. Важно, что боль у пациентов с РС ассоциируется со снижением качества жизни, включая такие параметры, как физическая и эмоциональная функциональность. Многие исследования фокусируют внимание лишь на одном возможном аспекте формирования БС — исследовании соматосенсорной системы с использованием клинических или нейрофизиологических методов, оценке вклада психологических особенностей пациентов в развитие БС, значении структурных изменений по данным нейровизуализации.

В настоящем исследовании впервые проведена комплексная (клиническая, электрофизиологическая и психологическая) оценка особенностей БС при РС. Именно такой подход позволил показать, что вовлечение в патологический процесс соматосенсорной системы является обязательным, но недостаточным условием развития БС. Особое значение в формировании БС занимают психологические особенности пациентов и предрасполагающие к формированию БС особенности ноцицептивной перцепции. Важным практическим выводом является показанная приоритетная роль клинического неврологического обследования в диагностике БС. Выявленные особенности развития БС на модели центральной демиелинизации позволяют экстраполировать полученные данные на большую группу центральных болевых синдромов, объединенных общими патофизиологическими механизмами, а также дают возможность сформулировать подходы к коррекции БС при РС. С учетом доминирующего значения невропатической боли в структуре БС при РС лечение следует проводить в соответствии с рекомендациями Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) для лечения невропатической боли и дополнять методами психологической коррекции. Таким образом, данные проведенного исследования открывают новые аспекты формирования БС при РС и расширяют возможности его коррекции.

ПОЗДНИЙ ДЕБЮТ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

А.Н. Белова, Е.А. Одинцов, Е.В. Гаязова

*ГУЗ Нижегородской области «Городская
клиническая больница №3» (Нижегородский
герiatricкий центр), г. Нижний Новгород*

Дебют рассеянного склероза (РС) у лиц старше 50 лет наблюдается редко и все случаи поздних проявлений этого заболевания, как правило, вызывают затруднения при установлении диагноза.

Цель работы — описание клинического наблюдения позднего дебюта РС у больного К. 59 лет. До 56-летнего возраста пациент ничем не болел, работал инженером.

Осенью 2006 г. в 56-летнем возрасте его стали беспокоить сильные боли в спине и левой ноге. Очаговой неврологической симптоматики в неврологическом статусе не выявлялось. Проходил повторные курсы консервативной терапии с диагнозом «левосторонняя вертеброгенная люмбоишиалгия». Для уточнения диагноза в связи с неэффективностью лечения в ноябре 2006 г. ему была выполнена МРТ позвоночника. На пояснично-крестцовом уровне была выявлена левосторонняя парамедианная протрузия диска LV–S1 с компрессией корешков спинного мозга. На шейном и грудном уровнях, помимо диффузных протрузий и грыж межпозвонковых дисков, были обнаружены участки патологического, гиперинтенсивного в T2 режиме сигнала на уровнях C6–C7 и Th6–Th7 сегментов спинного мозга. Для исключения демиелинизирующего процесса было рекомендовано исследование с контрастированием, которое, однако, пациент не выполнил. В декабре 2006 г. пациент был прооперирован нейрохирургами по поводу грыжи межпозвонкового диска на уровне LV–S1; после операции боли в спине и ноге полностью регрессировали.

Через год, в декабре 2007 г., в возрасте 58 лет пациента стали беспокоить головокружения, головная боль, нарушения координации; появилась слабость в ногах. Лечился амбулаторно с диагнозом «атеросклеротическая дисциркуляторная энцефалопатия», лечение было неэффективным. В связи с нарастанием симптоматики в марте 2008 г. больной был госпитализирован в одно из неврологических отделений города с диагнозом «мозговой инсульт в вертебробазиллярной системе».

При МРТ обследовании головного мозга в режиме T2 обнаружены мелкие очаги (более 9) демиелинизации в белом веществе лобных и теменных долей, характер которых расценен как дистрофический. Существенного улучшения в периоде стационарного лечения не достигнуто. После выписки из стационара пациент был направлен на санаторное долечивание. Во время пребывания в санатории у больного появились «стягивающие» боли в грудном отделе, усилилась слабость в ногах, возникли затруднения при мочеиспускании. С диагнозом «миелит» в апреле 2008 г. был госпитализирован в неврологическое отделение городской клинической больницы №3. В неврологическом статусе отмечались умеренная динамическая атаксия в верхних конечностях, выраженный нижний спастический парез, нарушения поверхностной чувствительности по проводниковому типу с верхнегрудного уровня, снижение вибрационной чувствительности в ногах, нарушение функции мочевого пузыря по типу гиперактивности с явлениями сфинктер-детрузорной диссинергии, легкие когнитивные нарушения (снижение критики к собственному состоянию). Общеклинические и биохимические анализы крови и мочи патологии не выявили, серологические реакции на сифилис и ВИЧ-инфекцию

были отрицательными. В цереброспинальной жидкости обнаружен незначительный лимфоцитарный плеоцитоз. ПЦР-анализ ликвора на возбудители инфекций отрицательный. На выполненной МР-томограмме спинного мозга, имели место очаги демиелинизации на уровнях сегментов спинного мозга C4–C5, Th3–Th4, Th6–Th7, Th8–Th9, накапливавшие контраст.

Проведена дифференциальная диагностика с цереброваскулярной патологией, васкулитами, наследственными и метаболическими заболеваниями, компрессионной миелопатией. На основании клиники, анамнеза, данных нейровизуализационных и лабораторных методов исследования в соответствии с критериями Макдональда-2005 установлен диагноз: рассеянный склероз, первично-прогрессирующее течение. Пациенту проведен курс пульс-терапии метилпреднизолоном, который не дал существенного эффекта. На протяжении последующих 1,5 лет наблюдается постепенное прогрессирование неврологической симптоматики; пациент получает симптоматическую терапию. Решается вопрос о целесообразности назначения пациенту цитостатиков.

В первую очередь неврологам нужно было выяснить следующее: 1) являлся ли эпизод болей в спине и ноге в 2006 г. первым проявлением РС либо он был обусловлен вертеброгенной патологией, а очаги на шейном и грудном уровнях оказались случайной находкой; 2) как расценивать течение болезни — как первично-прогрессирующее либо как вторично-прогрессирующее с обострениями; 3) показано ли пациенту назначение препаратов, изменяющих течение РС.

Мы полагаем, что боли в пояснице и ноге все же были обусловлены вертеброгенной патологией, а не РС. Об этом свидетельствовали несоответствие локализации очагов поражения спинного мозга (шейный и грудной отделы) и топика болевого синдрома (нижняя конечность, поясница), а также положительный эффект от оперативного вмешательства. Вероятно, очаги демиелинизации в спинном мозге явились на тот период времени случайной находкой. Дебют болезни относится к декабрю 2007 г., и с тех пор заболевание неуклонно прогрессировало. Поэтому течение РС в этом случае расценили как первично-прогрессирующее. Данные литературы также показывают, что при позднем дебюте РС типичны первично-прогрессирующий тип течения болезни и преобладание в клинической картине нижнего спастического пареза. Поскольку очаги демиелинизации в спинном мозге накапливали контраст (что свидетельствовало об активности процесса), была проведена пульс-терапия гормонами. Отсутствие эффекта от гормонотерапии также характерно для случаев с первичным прогрессированием болезни. Исходя из типа заболевания препараты, изменяющие течение РС, назначены не были.

Диагностика РС в случаях позднего дебюта заболевания и при отсутствии отчетливых обострений представляет особую сложность. Для подтверждения

диагноза, помимо тщательно собранного анамнеза и анализа течения заболевания, необходимо выполнение МРТ и исключение других возможных причин развития патологических проявлений. Особенностью представленного наблюдения явилось случайное выявление очагов демиелинизации в спинном мозге за год до дебюта заболевания.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА С ПОЗДНИМ ДЕБЮТОМ

Т.В. Матвеева¹, А.Р. Хакимова²

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет, ¹кафедра неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС, ²кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики

Больная Х. 1958 г.р. заболела остро в 2005 г. в возрасте 47 лет: развились слабость и онемение в правых конечностях. С диагнозом ишемического инсульта была госпитализирована в стационар. На фоне лечения симптоматика регрессировала. В декабре 2006 г. после переохлаждения и стресса появились боли в стопах, голенях, затем слабость в ногах и онемение. Больная стала передвигаться только с посторонней помощью, присоединились нарушения функции органов таза (задержка или недержание мочи). Неврологический статус в апреле 2007 г.: ограничение зрения влево на 2 мм, сглаженность носогубной складки справа, гипестезия с уровня Th6 по проводниковому типу, снижение мышечной силы в баллах руках до 4, в сгибателях бедра справа до 2, слева до 3, в разгибателях бедра до 3 с двух сторон, в мышцах стоп до 3, оживление проприоцептивных рефлексов и аналог Россоломо справа. Пальценосовую пробу выполняет с атаксией и дисметрией справа, пяточно-коленную пробу оценить сложно из-за пареза. Императивные позывы на мочеиспускание с задержкой мочи. В июне 2007 г. состояние вновь ухудшилось: резко увеличилась слабость в ногах. Больная не может передвигаться без двусторонней поддержки. Заболевание стало постепенно прогрессировать, появились невыносимые боли в ногах, не купирующиеся приемом анальгетиков, не изменяющиеся на фоне приема антидепрессантов и антиконвульсантов. Больная перестала самостоятельно передвигаться, была вынуждена находиться в инвалидном кресле, однако может самостоятельно сесть в коляску и подняться из нее.

Неврологический статус от декабря 2009 г.: нарушение ассоциированных движений глазных яблок, вертикальный нистагм при взгляде вверх, гиперестезия в руках и ногах преимущественно в дистальных

отделах, путает направление движений пальцев ног, не может надеть тапочки из-за потери чувствительности. Сила в сгибателях правого предплечья составляла 4 балла, правой кисти — 4, сгибателях бедра — 2, разгибателях бедра справа — 2, слева — 2, сгибателях и разгибателях голени справа — 3, слева — 2, в мышцах стоп с двух сторон — 3. Проприоцептивные рефлексы высокие, с поликинетическим оттенком, с расширенных зон, с рук S<D, аналог Россоломо с 2 сторон; коленные рефлексы высокие, спастичные; ахиллов рефлекс слева с клонусом; брюшные отсутствуют; рефлекс Бабинского вызывается с обеих сторон. Пальценосовую пробу больная выполняет с атаксией справа, пяточно-коленную осуществить не в состоянии из-за пареза. Императивные позывы на мочеиспускание с неудержанием мочи, больная пользуется подгузниками, передвигается в кресле-каталке, нуждается в постоянной посторонней помощи и уходе.

МРТ головного мозга: в паравентрикулярном белом веществе больших полушарий, мозжечка, мозолистом теле и стволе мозга выявляются множественные отчетливыми и нечеткими контурами очаги. Хиазмально-селлярная и пинеальная области без особенностей. Визуализирующие черепные нервы (2, 5, 8 пары) без патологии. Желудочки мозга и наружные субарахноидальные пространства умеренно расширены, симметричные. Заключение: многоочаговый демиелинизирующий процесс в головном мозге.

Зрительные вызванные потенциалы: при стимуляции с обеих сторон вызванные потенциалы стабильные; увеличены латентность основных пиков, разность латентностей пиков P-100 по сторонам; снижена амплитуда пика до 100 при стимуляции слева и увеличено соотношение амплитуд.

Заключение: данные исследования свидетельствуют о нарушении функции зрительного анализатора слева по смешанному (демиелинизирующему, аксональному) типу, справа по демиелинизирующему.

Акустический стволовой вызванный потенциал: акустические пороги S = 30 dB, D = 25 dB (N до 30 dB); вызванные потенциалы стабильные, увеличена латентность V пика при стимуляции справа, межпиковые интервалы I-III, I-V при стимуляции слева и I-III, III-V, I-V при стимуляции справа. Амплитуды пиков и их соотношение находятся в пределах нормы при стимуляции с обеих сторон. Поздние компоненты ответа идентифицируются.

Заключение: данные исследования свидетельствуют о нарушении функции распространения возбуждения слева на медуллопонтинном уровне, справа на медуллопонтномезенцефальном.

МРТ шейного, грудного, пояснично-крестцового отдела позвоночника: спинной мозг обычной толщины, имеет четкие и ровные контуры, очаговых изменений нет.

Таким образом, ремиттирующее течение заболевания, многоочаговый характер поражения нервной системы, МРТ-картина и результаты исследования вызванных потенциалов явились основанием для постановки диагноза рассеянного склероза с поздним началом заболевания.

Первыми симптомами заболевания были правосторонний гемипарез и гипестезия, которые регрессировали на фоне лечения, однако после короткого интервала развивались симптомы поражения спинного мозга: нарушение чувствительности и функции тазовых органов, а также постепенно нараставшие двигательные расстройства. Выраженность болевого синдрома могла быть связана с поражением чувствительных путей (у больной имело место грубое снижение мышечно-суставного чувства и поверхностных видов чувствительности). У пациентки наблюдался короткий период между первым и вторым обострением. В дальнейшем заболевание приобрело вторично-прогредиентный характер течения, что характерно для рассеянного склероза и нехарактерно для сосудистой патологии. Отмечалось быстрое нарастание неврологического дефицита, на момент последнего осмотра EDSS был равен 7 баллам.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

В.В. Пономарев

*Городская клиническая больница № 5,
г. Минск, Беларусь*

Демиелинизирующие заболевания ЦНС — это гетерогенная группа болезней, характеризующаяся поражением преимущественно белого вещества головного и (или) спинного мозга. Среди них выделяют две подгруппы: миелинокластии, связанные с распадом нормально синтезированного миелина, и миелинопатии, обусловленные биохимическим дефектом его строения. Миелинокластии, в свою очередь, подразделяются на следующие заболевания: 1) с воспалительной демиелинизацией (в том числе рассеянный склероз — РС); 2) с демиелинизацией, связанной с прямой вирусной инфекцией (подострый прогрессирующий панэнцефалит, мультифокальная лейкоэнцефалопатия); 3) с метаболической демиелинизацией (центральный понтинный миелолиз, болезнь Маркиафавы—Биньями); 4) с ишемической и постаноксической демиелинизацией (болезнь Бинсвангера и др.).

В современной неврологии проблема заболеваний, проявляющихся воспалительной демиелинизацией, чрезвычайно актуальна в связи с их большой распространенностью, поражением преимущественно лиц молодого возраста, хроническим часто

рецидивирующим течением и инвалидизирующими последствиями. Среди болезней этой группы наиболее изучена классическая (типичная) форма РС, у которой подробно исследованы клинические проявления (С. Poser, W. McDonald, С. Polman), разработаны критерии диагностики при магниторезонансной томографии (F. Fazecas, F. Barkhof), внедрены методы лечения обострений и современные технологии терапии изменяющие ее течение. Однако, кроме классической формы РС, описаны её варианты, которые встречаются значительно реже и малоизвестны практическим неврологам.

Цель исследования — сравнительное изучение клинических, иммунологических и нейровизуализационных особенностей различных вариантов РС.

С января 2005 по декабрь 2009 г. во 2-м неврологическом отделении 5-й клинической больницы г. Минска был обследован 281 больной (111 мужчин и 170 женщин, средний возраст — 32,3±4,5 года) с диагнозом РС, установленным в соответствии с международными критериями (W. McDonald, 2005). У 278 пациентов был типичный РС (G35 по МКБ-10) и у 3 — варианты РС: по одному больному с концентрическим склерозом Бало (G37.5), болезнью Марбурга (G37.0) и болезнью Девика (G36.0). Все пациенты прошли традиционное общесоматическое и неврологическое обследование: общие рутинные, биохимические, иммунологические (I уровня) анализы крови и спинномозговой жидкости (СМЖ). Иммуноферментным методом определяли уровень антинуклеарных антител (ANA), антител к двухцепочечной неденатурированной ДНК (анти-ДНК — ds DNA) и антител к ANCA — пероксидазе-3 с помощью наборов Biosystem (Испания) и Euroimmun (Германия). Результаты считали позитивными при >1,10 ANA index и ds DNA index, негативными — при <0,90 ANA index и ds DNA index. С целью объективизации оптических нарушений проводили методику зрительных вызванных потенциалов на диагностическом комплексе «НейроСофт» (Россия). Выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга на аппарате Vista Polaris (USA) с напряжением магнитного поля 1 Тесла. Катамнестическое наблюдение за обследованной группой составляло от 6 месяцев до 4 лет.

Группа больных с типичным течением РС отличалась преобладанием женщин (соотношение числа женщин и мужчин — 1,5:1) и прогредиентно-ремиттирующим типом течения (85%). Клиническая картина характеризовалась сочетанием пирамидных, мозжечковых, стволовых, сенсорных и зрительных симптомов, выраженных в разной степени и в различных сочетаниях. Результаты иммунологических исследований крови указывали на разнонаправленные нарушения с преобладанием активности гуморального (46%) и клеточного иммунитета (38%). При анализе СМЖ в 52% случаев выявлено повышение уровня

поликлональных иммуноглобулинов G. Позитивные результаты иммуноферментных анализов крови обнаружены только в 12% случаев. Субклинические изменения зрительных вызванных потенциалов отмечены у 65% больных. При проведении МРТ головного мозга в T2 режиме у всех больных (100%) имели место очаги повышенного сигнала различного диаметра (от 2-3 мм до 20 мм), которые обычно локализовались в перивентрикулярных и субкортикальных зонах мозга. В 42% случаев через 3-5 лет после дебюта болезнь приняла вторично-прогрессирующий характер.

У больного с концентрическим склерозом Бало заболевание началось в 46 лет с подостро развившегося гемипареза. В последующем его состояние быстро ухудшалось, присоединились спастический тетрапарез и бульбарный синдром. В СМЖ отмечался незначительный (50 клеток в 1 мм³) лимфоцитарный плеоцитоз при нормальном уровне белка и сахара. Иммуноферментные исследования крови были отрицательными. При МРТ головного мозга в T2 режиме в сером и белом веществе головного мозга выявлены множественные очаги от 3 до 37 мм в диаметре, часть из которых была окружена гипоинтенсивными концентрическими кольцами. Несмотря на проводимое лечение (кортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины) больной умер через 3 месяца от начала заболевания. Диагноз был подтвержден на секции.

У пациентки с болезнью Марбурга (злокачественный РС) заболевание дебютировало в 24 года с остро развившихся двигательных и сенсорных нарушений в конечностях. В последующем их выраженность прогрессивно нарастала, присоединились психотические нарушения и снижение зрения. Анализ СМЖ и иммуноферментные исследования крови были в норме. При МРТ головного мозга в T2 режиме выявлены массивные зоны демиелинизации, расположенные над мозолистым телом. На фоне проводимой терапии (кортикостероиды, плазмаферез) состояние пациентки стабилизировалось. В последующем в течение года наблюдалось постепенное восстановление двигательных до степени пирамидной недостаточности и зрения. Сохраняются легкие когнитивные нарушения.

У больного с болезнью Девика (оптический нейромиеелит) заболевание началось в 22 года с перенесенного двустороннего ретробульбарного неврита со значительным снижением остроты зрения и почти полным восстановлением после лечения в глазном отделении. Спустя 6 месяцев подостро появилась слабость в верхних и нижних конечностях, присоединились нарушения функции органов таза центрального типа. В неврологическом статусе определялся умеренный спастический тетрапарез, двусторонние патологические стопные знаки. В СМЖ выявлены лимфоцитарный плеоцитоз (60 клеток/мм³), уровни белка и глюкозы были в норме. Отмечены выраженные изменения при исследовании зрительных вызванных потенциалов в виде удлинения латентности

пиков и снижения их амплитуды. При МРТ головного мозга патологии не обнаружено, а спинного мозга на уровне С3-С5 в T2 режиме выявлен гиперинтенсивный очаг, захватывающий три позвоночных сегмента. После назначения пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сут внутривенно, затем медроло (48 мг/сут) в последующем с медленным снижением дозы в течение 4 месяцев наблюдался частичный регресс двигательных нарушений.

Клинические варианты РС (концентрический склероз Бало, болезнь Марбурга, болезнь Девика) встречаются редко (в 1% всех случаев), отличаются прогрессирующим течением и худшим прогнозом. Паттерн формирования очагов демиелинизации при каждой форме различен, причем существенно отличается от подобных изменений при типичном РС. Их причины, вероятно, связаны с отличными иммунологическими механизмами от классического РС. Требуются дальнейшие исследования в этом направлении и анализ полученных результатов.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

З.А. Гончарова, Н.А. Фомина-Чертоусова

*ГОУ ВПО «Ростовский государственный
медицинский университет» Федерального агентства
по здравоохранению и социальному развитию,
г. Ростов-на-Дону*

Рассеянный склероз (РС) характеризуется значительной вариабельностью как клинической картины, так и распространенности в различных регионах. Этиология РС остается неизвестной. В настоящее время общепринята точка зрения, согласно которой заболевание развивается в результате влияния внешних повреждающих факторов (в том числе экологических, климато-географических, стрессовых) у лиц с наследственной предрасположенностью (Гусев Е.И. и др., 1997, 2007; Позер Ч.М., 1993; Ebers G.C. et al., 1995). Распространенность РС в южных районах страны значительно меньше, чем на севере страны, на Урале и в Сибири. Неясно, связано это с климато-географическими характеристиками региона или с особенностями генотипа. Ростовская область относится к зоне среднего риска заболевания (на 01.07.2008 г. его распространенность составляла 27,2:100000, стандартизованный показатель — 24,5:100 000).

Цель исследования: улучшение диагностики РС путем изучения особенностей течения, клинического полиморфизма заболевания в популяции Ростовской области.

Изучались клинические проявления и варианты течения РС у 568 человек (71% составили женщины) с достоверным диагнозом по критериям С.М. Poser et al. (1983), McDonald et al. (2001), наблюдающихся в

клинике РостГМУ с 1992 г. Нами была разработана карта больного РС на основе обобщенной анкеты для клинико-эпидемиологического исследования больных РС (Гусев Е.И. и др., 2003). В карту вносили данные из источников медицинской информации, затем информацию обрабатывали и на ее основе создали компьютерную базу данных в системе Excel. При статистическом анализе данных использовали лицензионный пакет программ Statistika 6.0 (StatSoft Inc., USA). Средний возраст дебюта РС составлял $27,3 \pm 0,4$ года, у 91,5% пациентов первые симптомы РС появились в возрасте до 40 лет, дебют с ремиттирующим течением РС отмечался у 92,5% больных, длительность первой ремиссии равнялась в среднем $4,6 \pm 0,4$ года. Типичный РС был зарегистрирован у 391 (69%) пациента. У трети пациентов выявлено атипичное течение заболевания (детский дебют — у 7%, поздний — у 3%, доброкачественный РС — у 16%, злокачественный — у 4%). У 36% пациентов наблюдалась медленная скорость прогрессирования РС ($\leq 0,25$ балла/год), у 16 — высокая ($\geq 0,75$ б/г).

В анализируемой нами популяции был выявлен 31 семейный случай (всего 3% от числа всех заболевших), что свидетельствует о некотором их увеличении по сравнению с результатами предыдущих наших исследований (Гончарова З.А., Фомина-Чертоусова Н.А., 2004). Общий риск повторяемости составил 6,6%. Мы наблюдаем 4 пары сестер-близнецов, в 3 из них больны РС обе сестры и мать одной пары. Нами установлены следующие закономерности: в семейных случаях РС чаще болеют женщины, чем мужчины. В большинстве семейных случаев (78%) сначала заболела женщина. Наибольший риск заболеваемости имеют дети больных, нежели сибсы. Семейный РС чаще встречается среди родственников первой степени родства, риск заболевания наиболее высок для дочерей женщин, страдающих РС. Низкий процент семейных случаев подтверждает полигенный характер наследования предрасположенности к РС.

Отличительными особенностями РС в популяции Ростовской области можно считать достаточно медленное прогрессирование заболевания, значительный клинический полиморфизм, что, возможно, связано с влиянием экзогенных факторов, в том числе климато-географических.

СИНДРОМ УТОМЛЯЕМОСТИ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ И ЕГО ДИНАМИКА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРАМИ И АМАНТАДИНОМ (МИДАНТАНОМ)

И.А. Елагина, Т.Е. Шмидт

*Московская медицинская академия
им. И.М. Сеченова, кафедра нервных болезней*

Утомляемость представляет собой часто встречающееся проявление рассеянного склероза (РС). Несмотря на значимость утомляемости при РС, она

остаётся одним из наименее изученных его синдромов, патогенез которого до конца неясен. Усталость представляет собой субъективное ощущение пациента, а ее объективная оценка затруднена. Не разработаны стандартные критерии диагностики и методы воздействия на утомляемость при РС. Актуальна проблема отсутствия общепринятой международной терминологии по данному аспекту. В нашем исследовании термины «усталость» и «утомляемость» применяются как синонимы.

Цель — изучить синдром утомляемости при РС в зависимости от клинических проявлений заболевания, оценить взаимосвязь с эмоциональными нарушениями, определить влияние утомляемости на качество жизни больных, оценить динамику усталости при РС на фоне лечения иммуномодуляторами и мидантаном.

Обследовано 177 пациентов (мужчины — 63, женщины — 114). Распределение по форме заболевания: ремиттирующее течение (РРС) было у 123 (69,5%) больных: обострение — у 43 (35%), ремиссия — у 80 (65%), первично-прогрессирующая форма (ППРС) — у 20 (11,3%), вторично-прогрессирующая форма (ВПРС) — у 19 (10,7%). У 15 (8,5%) пациентов имел место клинически изолированный синдром (КИС). Средний возраст составлял $38,30 \pm 11,56$ года. Средний балл инвалидизации — $2,46 \pm 1,02$. Средняя продолжительность РС — $8,35 \pm 3,85$ года. Жалобы на усталость были у 115 (65%) пациентов. В ходе прицельного расспроса утомляемость чаще выявлялась у 144 (81%) больных. К одной из 3 основных проблем, связанных с РС, 95 (54%) человек отнесли усталость, а на первое место по значимости ее поставили 38 (21,7%) пациентов. Продолжительность усталости в анамнезе — $3,55 \pm 1,44$ года. В дебюте РС утомляемость уже была у 117 (66,5%) пациентов.

Неврологический статус оценивали с помощью расширенной шкалы инвалидизации (EDSS). Для оценки утомляемости применялись шкала оценки выраженности утомляемости (FSS — основной валидизированный опросник), описательная шкала оценки утомляемости (FDS) и шкала оценки влияния утомляемости на разные сферы жизни пациента — когнитивную, социальную и физическую (FIS). Степень дневной сонливости определяли с помощью эпвортской шкалы сонливости (ESS). Депрессию оценивали с помощью шкалы депрессии Бека (BDI), а уровень тревоги — теста Спилберга (ST). Краткая оценка когнитивной сферы, а также когнитивной утомляемости проводилась с помощью теста на последовательное сложение цифр, воспринимаемых на слух (PASAT). Об общем качестве жизни судили по опроснику функциональной оценки (FAMS). С целью выяснения некоторых аспектов механизма развития утомляемости в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли содержание следующих иммунологических маркеров: ИЛ 1-альфа, ИЛ 6, фактор некроза опухолей (ФНО)-альфа,

интерферон (ИФН)-гамма. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии оценивали уровень метаболитов катехоламинов в суточной моче — ванилилминдальной кислоты (ВМК) и гомованилиновой кислоты (ГВК).

Анализ в зависимости от выраженности усталости. 2 группы: балл FSS от 4 и выше — выраженная утомляемость, менее 4 — незначительная усталость. Средний показатель выраженности усталости составил $4,79 \pm 1,60$. Значительная утомляемость была у 123 (70%), незначительная — у 54 (30%). Группа с выраженной утомляемостью отличалась достоверным преобладанием по длительности РС, продолжительности усталости в анамнезе и по частоте жалоб на утомляемость, а также по влиянию усталости на когнитивную, социальную и физическую сферы и общему ее воздействию на качество жизни. Балл инвалидизации оказался достоверно выше в группе с выраженной усталостью (2,67 в сравнении с 1,96). Кроме того, в ней отмечалось статистически значимое преобладание выраженности дневной сонливости (6,22 и 4,31), депрессии (15,97 и 8,59), а также уровня реактивной (46,26 и 40,3) и личностной (52,29 и 43,76) тревоги. Качество жизни оказалось достоверно более низким у пациентов с более выраженной усталостью (103,74 и 136,93). У больных с незначительной утомляемостью уровень ВМК и ГВК был достоверно выше. Значимых различий по уровню иммунных маркеров не выявлено. Однако прослеживалась тенденция к большему содержанию ИЛ6 и ФНО-альфа у пациентов с выраженной усталостью. Достоверных различий по когнитивной утомляемости и когнитивной функции не отмечалось. Вместе с тем на фоне менее выраженной усталости наблюдалась тенденция к лучшему выполнению теста PASAT.

Анализ в зависимости от формы и стадии заболевания. При всех формах РС отмечалась высокая частота спонтанных жалоб на усталость (до 90% при ВПРС), а в ходе прицельного расспроса частота утомляемости оказалась еще выше и достигала 90—100% при прогрессивных формах. Утомляемость оказалась достоверно более выраженной при ВПРС и ППРС в сравнении с РС. В пределах всех групп преобладали пациенты со значительной утомляемостью. Усталость оказывала достоверно более значимое влияние на когнитивную, социальную и физическую сферы при прогрессивных формах РС. Значимых отличий по когнитивной утомляемости не выявлено. У больных РС в обострении отмечался достоверно более высокий показатель выраженности усталости, а также преобладала доля пациентов со значительной утомляемостью. Во время обострения усталость оказывала более существенное воздействие на социальную и физическую сферы, а также общее влияние на качество жизни. Достоверных отличий по когнитивной утомляемости не выявлено.

Корреляционный анализ. Отмечена прямая корреляция усталости (балл FSS) со следующими

характеристиками заболевания: длительность РС, общее количество обострений при РС, степень инвалидизации, продолжительность утомляемости в анамнезе, дневная сонливость, уровень депрессии, реактивная и личностная тревога. Обратная взаимосвязь выявлена с качеством жизни. Результаты оценки утомляемости, полученные с помощью разных шкал и опросников, коррелировали с показателями валидизированной шкалы FSS.

Динамика усталости на фоне лечения иммуномодуляторами — копаксоном (27), бетафероном (19). В группу контроля входили 17 человек. Обследование больных осуществлялось на исходном уровне и через 12 месяцев. На фоне лечения копаксоном отмечалась статистически значимая положительная динамика балла FSS в виде его снижения с 4,50 до 3,61 ($p < 0,01$), что свидетельствовало о достоверном уменьшении выраженности утомляемости. В группе, получавшей бетаферон, значимой динамики не обнаружено, однако выявлена положительная тенденция (4,83 по сравнению с 4,86). В группе сравнения утомляемость была склонна к нарастанию (4,82 по сравнению с 4,48). Аналогичная картина наблюдалась при проведении оценки по описательной шкале утомляемости. Отмечено достоверное снижение воздействия утомляемости на когнитивную, социальную и физическую сферы и на общее качество жизни на фоне копаксона. Схожая тенденция наблюдалась на фоне лечения бетафероном. В группе сравнения обнаружено достоверное нарастание влияния усталости на когнитивную, социальную и физическую сферы и качество жизни. Копаксон приводил к достоверному снижению когнитивной утомляемости; на фоне лечения бетафероном отмечалась лишь тенденция к уменьшению когнитивной усталости, а в группе сравнения имела место тенденция к ее нарастанию. Статистически значимой динамики уровня иммунологических маркеров на фоне применения обоих иммуномодуляторов не выявлено. Однако при лечении копаксоном отмечалась тенденция к уменьшению содержания ИЛ6. Кроме того, на фоне копаксона обнаружена тенденция к нарастанию уровня ВМК и ГВК.

Оценка динамики усталости на фоне лечения мидантаном. Обследовано 15 пациентов на исходном уровне и через 2 месяца терапии мидантаном по 100 мг 2 раза в день (50 дней). Отмечено достоверное снижение выраженности утомляемости и ее влияние на разные сферы и общее качество жизни. При этом наблюдалось значимое уменьшение содержания провоспалительного цитокина ИФН-гамма. Также заметна тенденция к нарастанию ВМК и ГВК на фоне достоверного снижения выраженности усталости.

При РС отмечается преобладание пациентов с утомляемостью. При этом частота выявления усталости нарастает, если больным задавать прицельный вопрос о ее наличии. У пациентов с выраженной

утомляемостью наблюдаются достоверно более существенное ее влияние на различные сферы жизни, более высокая степень депрессии, тревоги и дневной сонливости, а также низкое качество жизни. Кроме того, для больных со значительной утомляемостью характерна тенденция к повышению содержания некоторых провоспалительных цитокинов, при этом выявлен достоверно более низкий уровень метаболитов катехоламинов в суточной моче.

При прогрессивных формах РС характерно преобладание утомляемости по частоте (она достигает 90—100%), выраженности и ее влиянию на качество жизни. У больных с РРС обострение сопряжено с более выраженной усталостью и более значительным ее влиянием на различные сферы жизни. Из иммуномодуляторов копаксон оказывает достоверно положительное влияние на усталость, в том числе когнитивную утомляемость, и на другие параметры заболевания, что сопровождается тенденцией к нарастанию содержания метаболитов катехоламинов и к снижению некоторых провоспалительных цитокинов. Бетаферон, хотя и не способствует значимому снижению утомляемости, но предотвращает её усугубление, наблюдаемое при отсутствии иммуномодулирующей терапии. Пациентам с выраженной утомляемостью из иммуномодуляторов следует рекомендовать копаксон. Мидантан оказывает достоверно положительное воздействие на усталость, что сопряжено с тенденцией к нарастанию уровня метаболитов катехоламинов в суточной моче. Кроме того, на фоне лечения мидантаном выявлено достоверное снижение уровня провоспалительного цитокина ИФН-гамма. Наибольший отклик на лечение наблюдалось у больных с непродолжительной утомляемостью в анамнезе.

Таким образом, в генезе утомляемости предположительно играют роль воспалительный и нейродегенеративный механизмы. В пользу значимости воспаления свидетельствуют преобладание утомляемости и ее воздействие при обострениях РРС, а также тенденция к повышению уровня некоторых провоспалительных цитокинов на фоне более выраженной утомляемости. О роли нейродегенеративного компонента можно предположительно судить с учетом преобладания утомляемости по частоте, выраженности и воздействию на разные сферы жизни и ее качество у пациентов с прогрессирующими формами РС. Кроме того, в пользу двух указанных выше механизмов свидетельствует достоверная позитивная динамика утомляемости на фоне применения копаксона — препарата, оказывающего двойное (противовоспалительное и нейропротективное) действие. С учетом эффективности мидантана можно предполагать роль дефицита дофамина в генезе утомляемости. Маркерами усталости, возможно, являются ВМК и ГВК. Не исключена роль провоспалительных цитокинов, особенно ИЛ6, ФНО-альфа и ИФН-гамма, однако этот вопрос требует

дальнейшего изучения. Исходя из согласованности результатов, полученных в ходе использования различных шкал и опросников, с показателями валидизированной шкалы FSS, указанные выше методы оценки утомляемости можно применять комплексно. С учетом зависимости эффекта терапии от длительности усталости в анамнезе актуальны своевременное обнаружение утомляемости и назначение терапии на ранних этапах заболевания.

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С РАННИМ НАЧАЛОМ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

*А.В. Какуля, А.С. Рождественский,
Е.В. Ханох, Р.А. Делов*

*Омская государственная медицинская академия,
кафедра неврологии и нейрохирургии
с курсом медицинской генетики*

С целью изучения клинических особенностей и характера течения рассеянного склероза (РС) были обследованы 260 пациентов с этим заболеванием, проживающих в г. Омске и Омской области. У 27 из них РС дебютировал в возрасте до 16 лет, что составило 9,6% от общего числа. Для подтверждения диагноза на момент включения использовались критерии Мак Дональда. В группу сравнения вошли больные с типичным началом заболевания в возрасте дебюта от 17 до 49 лет.

В обследованных группах нами не было выявлено каких-либо достоверных факторов, обуславливающих раннее начало заболевания. Частота встречаемости детских инфекций, черепно-мозговых травм в группе с ранним дебютом РС не отличалась от таковых показателей в группе с типичным началом РС.

Выявлено преобладание девочек при раннем дебюте ($p=0,05$): РС встречался в 3,5 раза чаще у девочек, чем у мальчиков, и в основном характеризовался полисимптомным началом. Самыми частыми в дебюте заболевания при раннем начале были оптические невриты, причем у девочек чаще, чем у мальчиков, но различия не были достоверными ($p=0,49$). Частота встречаемости оптических невритов в группе детей была выше, чем в группе с типичным дебютом, но различие также не достигало статистической значимости ($p=0,72$). В группе взрослых доминировали двигательные нарушения.

Среди обследованных нами больных с ранним дебютом РС встречались в основном пациенты с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим типами течения. Первично-прогрессирующее течение в группе встречалось лишь у одной девочки.

Возраст дебюта РС был прямо связан с выраженностью неврологического дефицита по шкале

Куртцке ($r = 2,0$; $p=0,04$), т.е. при дебюте заболевания в более старшем возрасте заболевание прогрессировало быстрее с накоплением необратимого неврологического дефицита. Индекс прогрессирования был статистически значимо меньше, чем в группе больных с типичным дебютом ($U=2329$; $p=0,04$). Корреляционный анализ в группе больных с ранним началом не выявил зависимости тяжести состояния от длительности заболевания ($r=0,008$, $p=0,9$).

Темпы прогрессирования при ювенильном РС оказались ниже: инвалидизация в 3 балла по шкале EDSS наступала в среднем на 3 года позже, чем у взрослых, — через 10,3 и 7,5 года соответственно. Выраженный неврологический дефицит более 6,5 балла при ювенильном РС наблюдался на 10 лет позже, что тоже может косвенно служить благоприятным прогностическим фактором.

Таким образом, при начале развития РС в раннем возрасте течение заболевания можно расценивать как более благоприятное.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ДЕБЮТА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

А.Р. Хакимова, Т.В. Матвеева, Э.З. Якупов

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава», научно-исследовательский центр по рассеянному склерозу, г. Казань

Рассеянный склероз (РС) с дебютом в детском возрасте длительное время считался казуистикой. В то же время имелось мнение, что развитие заболевания в детстве является типичным. Это связано с тем, что инициальные, обычно нестойкие и полиморфные симптомы заболевания у детей редко правильно квалифицируются. Диагноз РС в педиатрии в большинстве случаев ставится ретроспективно и только тогда, когда возникает обострение с развернутой картиной многоочагового поражения нервной системы. РС с дебютом в детском возрасте впервые в 1922 г. описал Wechsler, а в 1958 г. Gall опубликовал результаты ретроспективного анализа РС с ранним началом. В нем было описано 40 случаев «детского» РС. В 1987 г. P. Duquette et al. проанализировали 125 наблюдений с дебютом патологического процесса в возрасте до 16 лет. В 1997 г. появилось сообщение о результатах ретроспективного анализа 149 клинических случаев РС, начавшегося в детском и подростковом возрасте, проведенного в четырех провинциях Италии. Позже итальянские исследователи опубликовали данные уже проспективного обследования 54 пациентов с клинически достоверным диагнозом РС, дебютировавшего у детей до 15 лет. В других странах сообщения о РС с

ранним началом, как правило, не превышают описания 15—20 наблюдений. Однако есть публикации о достоверном РС, дебютировавшем у детей до 16 лет в странах с низким риском развития РС, в таких, например, как Таиланд.

В нашей стране анализ распространенности РС с ранним дебютом в различных регионах был проведен М.Е. Гусевой в 1994 г. Ею отмечена частота детского РС в 2—10% от всех случаев РС.

Одной из причин диагностических затруднений и ошибок в постановке РС с ранним началом является отсутствие преемственности между неврологическими службами детей и взрослых. Это приводит к тому, что первоначальные симптомы или ускользают от внимания невролога, или недооцениваются им в силу слабой выраженности и обратимости, а также продолжительного разрыва во времени с вновь развивающимися проявлениями заболевания.

Анализ литературы показал, что, несмотря на значительные успехи в изучении патогенеза РС, расширение возможностей его диагностики и лечения, данная патология у детей изучена недостаточно. В частности, недостаточно полно отражены особенности течения заболевания, не определен прогноз РС с ранним началом. В большинстве регионов России, в том числе в нашем регионе, изучению РС с дебютом в детском возрасте не уделялось должного внимания. В связи с этим целью данного исследования являлся анализ клинических особенностей детского РС в Республике Татарстан.

В научно-исследовательском центре РС проводился анализ 514 случаев с установленным диагнозом РС по критериям Позера и МакДональда. У 49 (9,5%) пациентов заболевание дебютировало в возрасте до 16 лет. Еще 4 больным был выставлен диагноз вероятного РС (клинически изолированный синдром) в возрасте до 16 лет. Ретроспективно по историям болезни и амбулаторным картам было проанализировано 38 случаев заболевших в возрасте до 16 лет. 11 больным РС был диагностирован непосредственно в центре с последующим наблюдением детей на протяжении от одного года до 7 лет.

Среди 49 больных в возрасте 8—10 лет заболевание дебютировало у 2 (4,1%), в возрасте 11—13 лет — у 11 (22,4%), 14—16 лет — у 36 (73,5%). В группе преобладали девочки — 35 (71,4%).

Возрастное распределение начала заболевания у девочек и у мальчиков было неодинаковым: у девочек всплеск заболеваемости приходился на возраст 14—16 лет (у 26 из 35 — 74,3%), у мальчиков — на возраст 15 лет (заболели 6 из 14 — 42,9%). В остальные возрастные промежутки число заболевших детей было примерно одинаковым. Эти результаты отличаются от данных А.Н. Бойко и др., наблюдавших отчетливое преобладание мальчиков в возрастной группе до 8 лет и девочек от 12 до 13 лет. Мы наблюдали лишь одну девочку с дебютом РС до 8 лет.

Наиболее часто РС с ранним дебютом имел ремиттирующее течение. В начале заболевания оно прослеживалось в 98% (48 чел.) наблюдений, с течением времени у 30,6% (15) больных заболевание приобретало вторично-прогрессирующее течение. И только у одного пациента наблюдалось первично-прогрессирующая форма заболевания — у мальчика с дебютом в возрасте 15 лет. Заболевание началось с атаксических нарушений и слабости в правой ноге, к которым быстро присоединились парез в руках и левой ноге, стволовые нарушения в виде вертикального и горизонтального нистагма, ограничения глазодвижений, двусторонней невропатии лицевого нерва. В дальнейшем неврологический дефицит быстро нарастал и за 3 года болезни достиг по шкале EDSS 9 баллов.

Из-за давности событий, нарушений памяти, утери части амбулаторных карт у 3 пациентов не были выяснены симптомы дебюта заболевания.

Обращала на себя внимание большая частота моносимптомного начала заболевания (у 34 пациентов — 73,9%), эти результаты не обнаруживали зависимости от пола. Так, моносимптомом проявилось заболевание у 11 (78,6%) из 14 мальчиков и у 23 (71,9%) из 32 девочек. Именно эту особенность дебюта многие авторы считают характерной для РС у детей. Среди первых признаков заболевания при моносимптомном начале можно отметить такие симптомы, как двоение, поражение лицевого нерва, дизартрию, чувствительные нарушения, парезы, нарушения координации, судороги. Часто первым симптомом заболевания является кратковременное снижение зрения на один или оба глаза, нередко проходящее без лечения. При быстром самостоятельном восстановлении зрения первая атака неврита может остаться незаметно для детей и их родителей, оставляя лишь выпадения участков полей зрения. Вовлечение в процесс зрительного нерва выясняется только при детализации анамнеза и при обследовании окулистом.

В литературе описаны случаи, когда первым симптомом РС у детей была картина невралгии тройничного нерва. В связи с развитием выраженного болевого синдрома проводилась неоднократная экстракция зубов, которая больным детям не приносила облегчения. Однако ни у одного из наблюдаемых нами пациентов мы не смогли зарегистрировать дебюта заболевания с невралгии ветвей тройничного нерва. При ретроспективном анализе историй болезни и амбулаторных карт мы также не смогли выявить начала заболевания с невралгических болей в лице.

Самым частым первым клиническим проявлением РС в детском возрасте, по нашим данным, были поражение ствола (у 26,1%) и чувствительные нарушения (у 15,2%). При этом у мальчиков среди первых признаков заболевания нами ни разу не был зарегистрирован ретроульбарный неврит. У 5 (45,5%) мальчиков заболевание началось с поражения группы глазодвигательных (III, IV, VI) и лицевого нервов. В одном наблюдении заболевание проявилось генерализованными

судорогами с потерей сознания. Подобный дебют наблюдался у одного пациента в исследовании Hanefeld.

У девочек наиболее часто РС дебютировал чувствительными нарушениями (у 26,1%), симптомами поражения ствола (у 30,4%).

Полисимптомное начало наблюдалось у 12 (26,1%) больных: у 9 (75%) девочек и 3 (25%) мальчиков. Полисимптомное начало выражалось в различных сочетаниях следующих проявлений: ретроульбарного неврита, чувствительных и координаторных нарушений, поражения лицевого и группы глазодвигательных нервов, парезов различной выраженности и нарушений функции органов таза.

Сравнительный анализ симптомов дебюта РС у девочек и мальчиков показал, что у последних преобладали симптомы поражения ствола мозга, что совпадало с данными А.Н. Бойко. У девочек первая экзакцербация чаще проявлялась сенсорными и стволовыми нарушениями, что не полностью соотносится с данными А.Н. Бойко и др. Авторы наиболее часто в дебюте заболевания у девочек отмечали сенсорные нарушения и ретроульбарный неврит.

Таким образом, в Республике Татарстан имели место случаи «детского» РС. Возраст дебюта заболевания чаще приходится на 14—16 лет, причем как и в других регионах страны, чаще заболевают девочки. Имеют место ремиттирующее течение и дебют заболевания с моносимптомом: у девочек чаще с чувствительных нарушений, у мальчиков — с поражения ствола. Полисимптомное начало РС в детском возрасте, по нашим данным, нехарактерно. Первично-прогрессирующее течение у детей является казуистикой.

СЦИНТИГРАФИЧЕСКАЯ КАРТИНА СЕЛЕЗЕНКИ В КАЧЕСТВЕ КРИТЕРИЯ РАССЕЯННОГО И ПСЕВДОРАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

*А.П. Ельчанинов, В.К. Волков, И.В. Светличная,
Ю.Н. Чайковский, Ж.Н. Лапинова, Л.Е. Арестова,
Е.К. Кислова, В.Ж. Канкулов*

*ФГУЗ «Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова»
ФМБА, г. Санкт-Петербург*

Проблема рассеянного склероза (РС) во многом обусловлена отсутствием четких клинических и лабораторно-инструментальных показателей процесса. По имеющимся данным, диагностические ошибки при этом заболевании встречаются в 15—45% случаев. Во многих случаях достоверно установить диагноз заболевания можно лишь в ходе многолетнего наблюдения. В последние десятилетия частота РС существенно повысилась во многих регионах мира.

Не исключено, что этот факт связан с гипердиагностикой этой идиопатической демиелинизации. Подчеркивают патогенетическую связь процесса и системной красной волчанки (СКВ) и схожесть первых симптомов РС с церебральными проявлениями СКВ (Devos P. et al., 1984; Hughes G.R.V., 1999).

При указанной форме болезни иммунных комплексов (ИК) поражение нервной системы встречается в 60% случаев с такой же частотой, как «бабочка», фотосенсибилизация, алоpecia, и на 10% чаще, чем поражение почек (Berlit P., 1989). Именно у больных СКВ в 1952 г. Conley и Hartman выявили «волчаночный антикоагулянт» (ВА) — семейство тромбоопасных иммуноглобулинов, связывающихся с универсальной матрицей мембран клеток — фосфолипидами (ФЛ). Его носительство является причиной тромбоэмболических осложнений в 21—23% случаев СКВ, причем эти события могут на несколько месяцев или лет опережать развитие других проявлений СКВ (Алекберова З.С., Прудникова Л.З., 1985). В наши дни методом иммуноферментного анализа (ELISA) классифицированы такие наиболее важные белки-посредники антител (At) к ФЛ (аФЛ), как β_2 -гликопротеин I (β_2 GPI) и аннексин V (Ann V). Получены сведения, что антикардиолипины (аКЛ) направлены не против кардиолипина, но против его комплекса с β_2 GPI. По данным литературы, около 8% носителей аФЛ расцениваются по клинической и МРТ-картине мозга как больные с синдромом, имитирующим РС (Калашникова Л.А., 2003). Обращает на себя внимание, что первичное иммуно-опосредованное повреждение мозга в этих случаях псевдорассеянного склероза при антифосфолипидном синдроме (АФС) (псевдо-РС при АФС) ассоциируется с наиболее значимыми для диагностики АФС аФЛ: At- β_2 GPI, At-Ann V, аКЛ и ВА. По аналогии с уровнем ИК предметом дискуссии остается значимость титра аФЛ-ELISA. Таковы причины возрождающегося у неврологов интереса к изменениям в сосудистой системе при РС, описанным впервые Rindfleisch (1863). Микроскопические исследования свидетельствуют о наличии у этих больных сосудистых повреждений на организменном уровне, морфологическим эквивалентом которых является синдром васкулита (васкулопатии), а универсальным патогенетическим механизмом — циркуляторная гипоксия питаемых тканей (Одинок М.М. и др., 2003). Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH) рекомендует исключить из числа диагностических признаков АФС нетромботические неврологические проявления. С учетом этого обстоятельства и экстравазальной персистенции многих факторов коагуляции в случаях псевдо-РС при АФС и других синдромов с неочевидным тромбозом, но ассоциированных с гиперпродукцией аФЛ-ELISA либо ВА мы используем термин «антифосфолипидная активность гемостаза» (АФЛАГ). Важно подчеркнуть роль АФЛАГ не только

в аспекте перфузионных нарушений, но и связанную с ней тканевую гипоксию. Уже в начале изучения АФС были обнаружены антимиохондриальные свойства аКЛ (Meroni P.L. et al., 1987). Оценка степени кислородной задолженности при циркуляции аФЛ-ELISA и аФЛ волчаночного типа (ВА) выявила постоянное наличие лактат-ацидоза крови вне зависимости от того, какая субпопуляция аФЛ поддерживает АФЛАГ (Ельчанинов А.П. и др., 2008). Важно также, что в условиях АФЛАГ наряду с антиэндотелиальной активностью (доказанной в отношении от 30 до 70% At- β_2 GPI) возможна перекрестная реактивность аФЛ с миелином (Зонова Е.В., 2008). Характер поражения сосудистого русла при АФС остается спорным. Наиболее полно гистологические данные такого рода существуют в отношении больных СКВ с вторичным АФС. Показана связь церебральных нарушений с воспалением веноулярного звена терминального русла головного мозга у таких больных и склонность к тромбозу внутриселезеночных сосудов при первичном АФС (Решетняк Т.М., Алекберова Э.С., 1998). МРТ головного мозга больных РС, РС, ассоциированным с АФЛАГ — РС-АФЛАГ (он же псевдо-РС при АФС), специфичным для СКВ «люпойдным склерозом», не имеет специфических различий. В указанном аспекте основное внимание и сейчас уделяется выявлению симптомов поражения вне ЦНС, т.е. других органов и систем. В ревматологии описан скинтиграфический паттерн атрофии селезенки у больных СКВ (Dillon A.M. et al., 1982). С учетом тесной связи РС и псевдо-РС при АФС (РС-АФЛАГ) с системными аутоиммунными заболеваниями представляет интерес исследование *in vivo* ряда органоспецифических функций гепатолиенальной системы при этих патогенетически разных миелинопатиях.

В качестве материала исследования использованы данные историй болезни и катамнез 60 больных РС, 15 — РС-АФЛАГ, наблюдавшихся в нашей больнице с января 2006 г. по октябрь 2009 г. С помощью аФЛ-ELISA изучали титры суммарно IgG-, IgM-, IgA- АКЛ, а также типов IgG- и IgM-At, распознающих в конформационных эпитопах β_2 GPI, либо Ann V (тест-система фирмы “Orgentec”, Франция). Результаты ниже 10 mU/ml, а для At-Ann V менее 8 mU/ml считали отрицательным. Выявление ВА проводили согласно рекомендациям ISTH с помощью скрининга и подтверждающего теста (DRVVT). Результат $\geq 1,2$ усл.ед. считали положительным. Всем больным с помощью эмиссионного томографа XR-3000 General Electric (США) проводили полипозиционную скинтиграфию гепатолиенальной системы с использованием радиофармпрепарата (РФП) ^{99m}Tc технефита, МРТ головного мозга — на аппарате Philips NT-Intera 1,5 T (Голландия).

В группе 60 больных РС при сопоставлении данных скинтиграфии с клинической картиной установлена

корреляция выявленных нарушений распределения РФП с периодом и характером течения заболевания. Оказалось, что примерно у трети больных с неактивным течением или в периоде длительной ремиссии РС (22—36,7%) изображение органов было нормальным и характеризовалось равномерным распределением РФП, обычными размерами этих органов, преобладанием максимума накопления препарата в правой доле печени. У остальных больных этой группы (38—63,3%) с хронически прогрессирующим течением или эксацербацией процесса было выявлено увеличение размеров печени с диффузно-неравномерным распределением РФП и смещением максимума радиоактивности в область селезенки. С изменением функции макрофагов печени (в более узком смысле, клеток Купфера) может быть связана гиперфиксация РФП в селезенке, изображение которой у больных РС было лишено патологических признаков. Принципиально иную картину наблюдали у всех 15 больных псевдо-РС при АФС (женщин — 13, мужчин — 2). Практически обязательным признаком АФЛАГ была низкая радиоактивность селезенки. Функциональную гипосплению у этих больных логично связывать с тромбovasкулярным конфликтом в терминальном русле органа, вызывающим его гиподиффузию с риском развития аутоиммунитета. По-видимому, совпадение скинтиграфической картины селезенки у больных, страдающих псевдо-РС при АФС, с больными СКВ неслучайно и отражает одно из ключевых проявлений системного воспалительного ответа при этих заболеваниях. Титры аФЛ-ELISA, как и предстательство ВА в большинстве случаев, оказались низкопозитивными и не коррелировали с клиническими характеристиками заболевания. Чаще наблюдали солитарное повышение аФЛ с частотой к β_2 GPI (у 7), к Ann V (у 2), изолированный ВА (у 4). Положительным аКЛ-тест был лишь у 3 больных, но строго при наличии и других аФЛ. Тандемная АФЛАГ (у 5) всегда включала сочетание At- β_2 GPI с ВА или/i At-Ann V либо аКЛ. У 2 больных группы РС-АФЛАГ обнаруженный радиологический феномен слабоперфузируемой селезенки опережал гиперпродукцию аФЛ, что определяет диагностическую ценность скинтиграфии при вероятном АФС. При МРТ головного мозга больных РС-АФЛАГ обнаруживали не всегда в типичных для РС местах и отличавшиеся по размеру очаги демиелинизации, внутреннюю гидроцефалию и постишемические изменения (двое больных перенесли в прошлом ишемический инсульт), что совпадало с данными других авторов (Спирин Н.Н. и др., 2002). Мозаичные проводниковые нарушения имели меньшие масштабы, чем при РС. У 2 больных псевдо-РС при АФС в анамнезе содержались сведения об эпизодах оптической нейропатии. Это подчеркивает сложность дифференциации таких эквивалентов АФЛАГ с моносимптомными формами РС. В то же время, в отличие от больных РС, в группе псевдо-РС при АФС,

наряду с присущей всем больным склонности к артериальной гипотонии, нередко были цефалгии с варикозом нижних конечностей (33,3%), иногда паническое расстройство (13,3%), с той же частотой петехиально-пятнистый (синячковый) тип кровоточивости и фетонатальная недостаточность были у 2 женщин. Небольшая выборка больных псевдо-РС при АФС могла повлиять на относительную частоту у них патологии щитовидной железы (13,3%). Для сравнения: тиреопатия при СКВ составляет 6,7% (Miller F.W. et al., 1987). В 3 наблюдениях имелся семейный анамнез артериального тромбоза: фатальные и нефатальные инфаркты миокарда (2) и ишемического инсульта (1) по отцовской линии пациента в возрасте до 55 лет.

Проблема дифференциальной диагностики РС и РС-АФЛАГ является актуальной для современной неврологии. У большинства больных РС имеются функциональные нарушения макрофагов печени и повышенная радиоактивность селезенки, в то время как у больных псевдо-РС при АФС ее активность минимизирована. Радиокolloидная визуализация гепатолиенальной системы может с успехом использоваться для дифференциации рассмотренных заболеваний, а также претендовать на роль предиктора АФЛАГ и дополнительного параклинического критерия АФС.

ПРИМЕР СЕМЕЙНОГО НАБЛЮДЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Г.Н. Бельская¹, Н.В. Кутепова¹, И.Г. Лукашевич²

¹ГОУ ДПО «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Росздрава», кафедра неврологии, мануальной и рефлексотерапии, ²МУЗ «Городская клиническая больница №1», г. Челябинск

На сегодняшний день очевидно, что рассеянный склероз (РС) является мультифакториальным заболеванием и формируется у индивидуума при неблагоприятном стечении комплекса средовых (внешних) и генетических (внутренних) факторов. При этом на настоящий момент нет убедительных доказательств в пользу доминирования какой-либо группы факторов. Согласно современным генетическим представлениям, подверженность человека мультифакториальным заболеваниям определяется сочетанием вариантов генов, эффекты которых в отношении патологии могут быть невелики. Вклад отдельных генов может быть небольшим или умеренным. Гены — кандидаты для анализа предрасположенности к РС обычно выбираются исходя из участия их белковых продуктов в аутоиммунных процессах, вовлечённых в патогенез. До последнего времени гены главного комплекса гистосовместимости класса II, входящие в

протяжённый гаплотип DR2 (DRB1*1501/DQA1*0102/DQB1*0602), расположенный на хромосоме 6, являлись единственным безусловным фактором генетической предрасположенности к РС у большинства европеоидов.

Во многих исследованиях, посвящённых генетическим аспектам РС, отражена преимущественная частота выявления его семейных форм, которая, по данным ряда авторов, варьирует от 0,02 до 11%. Однако для подтверждения генетической предрасположенности большое значение имеет иммуногенетический анализ случаев в семьях.

Среди 264 человек, состоящих на учёте в городском кабинете по оказанию консультативно-диагностической помощи больным РС, выявлены 3 семейных случая, что составляет 2,3% от общего числа больных: 2 случая *мать — дочь*, один *брат — сестра*. Приводим ниже наше собственное наблюдение, полагая, что оно может представлять определённый интерес.

Больная Л.Н.И. 54 лет, русская, инвалид II группы. Больна с 1986 г. Возраст дебюта заболевания — 31 год. Симптомы дебюта — слабость в правой руке. Длительность первой ремиссии — один месяц. Стаж заболевания — 23 года. Оценка по функциональным системам — 2243421. Количество поражённых функциональных систем — 7. Степень тяжести по EDSS — 4,5 балла. Скорость прогрессирования — 0,2 балла в год. МРТ головного мозга от 23.08.09 г.: в белом веществе больших полушарий и гемисфер мозжечка расположены множественные очаги демиелинизации неправильной округлой формы без признаков перифокального отёка. Жалобы (сентябрь 2009 г.) — выраженная шаткость при ходьбе, слабость в ногах, недержание мочи, снижение памяти на текущие события. Проходит самостоятельно более 300 метров.

Неврологический статус: сознание ясное. Некритична к своему состоянию. Зрачки D=S, фотореакции ослаблены. Нистагм I степени в крайних отведениях. Сглажена левая носо-губная складка, девиация языка влево. Глоточные рефлексы живые, симптом Маринеску—Радовичи положительный, дисфагия. Речь смазанная, с элементами дизартрии. Мышечный тонус повышен по пирамидному типу.

Сухожильные рефлексы S>D, сила в ногах до 3,5 балла. Симптом Бабинского с двух сторон. Атаксия в позе Ромберга. Интенционное дрожание при выполнении координаторных проб. Брюшные рефлексы abs. Вибрационная чувствительность на ногах отсутствует. Недержание мочи.

Диагноз: рассеянный склероз, вторично-прогрессирующее течение, медленное прогрессирование; синдромы нижнего спастического парапареза, двусторонних вестибулоатактических нарушений; псевдобульбарный синдром; психоорганический синдром; синдром чувствительных расстройств, дисфункция тазовых органов по центральному типу.

Для уточнения роли наследственной предрасположенности нами было проведено генетическое

обследование больных: генотипирование генов I и II классов гистосовместимости по трём локусам HLA A, B, Dq. Для определения антигенов гистосовместимости HLA-AB применялся стандартный лимфоцитотоксический тест с использованием гистотипирующих сывороток Санкт-Петербургского института гематологии и переливания крови. Типирование гена HLA – Dq проводилось методом полимеразной цепной реакции с использованием набора реакционных смесей фирмы «ДНК-Технология». ДНК получали из 5 мл цельной венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Фенотип HLA больной — A2,3 — B8,35 — DR15,3 — Dq B600,201.

Больная Б.С.С. 26 лет, русская, дочь больной Л.Н.И., инвалид III группы. Больна с 1993 г. Возраст дебюта — 10 лет. Симптом дебюта — шаткость при ходьбе. Длительность первой ремиссии — 3 года. Оценка по функциональным системам — 2122121. Количество поражённых систем — 7. Степень тяжести по EDSS — 3 балла. Длительность болезни — 13 лет. Скорость прогрессирования — 0,26 балла в год. МРТ головного мозга с использованием контрастного усиления «Магневист» 15.09.09 г.: в белом веществе больших полушарий, преимущественно перивентрикулярно, правой ножке мозжечка определяются множественные гиперинтенсивные в T2 режиме очаги общим количеством 100; 9 из них накапливают контрастное вещество.

Жалобы (сентябрь 2009 г.) — слабость в ногах и в правой руке, императивные позывы на мочеиспускание, шаткость при ходьбе. Проходит без поддержки более 500 метров.

Неврологический статус: сознание ясное. Эмоционально лабильна, контактна. Зрачки D=S, фотореакции сохранены. Движения глазных яблок в полном объёме. Горизонтальный нистагм с обеих сторон в крайних отведениях. Сглажена правая носо-губная складка. Язык с девиацией вправо. Парезов нет. Мышечный тонус в правых конечностях повышен по спастическому типу. Сухожильные рефлексы D>S. Симптом Бабинского справа. Гемигипалгезия справа. Брюшные рефлексы abs. Выявляется интенционное дрожание при выполнении пальце-носовой пробы с обеих сторон. Тазовые нарушения в виде императивных позывов на мочеиспускание.

Диагноз: рассеянный склероз, ремиттирующее течение, медленное прогрессирование; синдромы правостороннего гемипареза, гемигипалгезии справа, синдромы вестибулоатактических расстройств, дисфункция тазовых органов по центральному типу.

Методика определения антигенов гистосовместимости проводилась по схеме, указанной выше. Фенотип HLA больной — A 3,10 — B21,35 — DR15,1.

В результате иммуногенетического исследования установлено, что мать и дочь имеют одинаковый гаплотип A3B35 DR15.

Таким образом, одинаковые гаплотипы HLA больных, имеющих близкие родственные отношения, свидетельствуют о роли генетических факторов в патогенезе РС. Сила ассоциаций наиболее высока в популяциях с высоким риском развития РС. Семейные исследования позволяют более детально анализировать генную комплементарность, т.е. совместный вклад нескольких генетических маркеров на одной или разных хромосомах в формирование предрасположенности к РС. HLA не является единственной генетической системой организма, ассоциированной с болезнями. В настоящее время в мире ведутся работы по геномному типированию полиморфных участков генов в группах больных РС и здоровых индивидов различных этнических принадлежностей, что позволит более точно определять генетическую предрасположенность к данному заболеванию.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*С.А. Сиверцева, М.Н. Журавлев,
Н.С. Кандава, О.С. Кандава*

*Тюменский областной центр рассеянного склероза,
Тюменская государственная медицинская академия,
кафедра неврологии, г. Тюмень*

Аутоиммунные заболевания, в основе которых лежит развитие иммунных реакций на собственные ткани организма, входят в число главных медицинских проблем современного человечества. Аутоиммунной атаке может подвергаться как один орган, например поджелудочная железа при сахарном диабете типа I или центральная нервная система при рассеянном склерозе, так и одновременно несколько органов и систем.

Для возникновения нарушения в функционировании иммунной системы необходимы наличие наследственной предрасположенности и воздействие определенных факторов окружающей среды, таких как место проживания, этническая принадлежность, перенесенные инфекционные заболевания. Важная роль в формировании генетической предрасположенности к рассеянному склерозу и сахарному диабету типа I принадлежит генам гистосовместимости II класса, продукты которых необходимы для распознавания Т-лимфоцитами определенных антигенов. Какой орган или система пострадают при том или ином аутоиммунном заболевании зависит от способности Т-клеток отличать «свое» от «не своего». Shawn Winer et al. (2001) обращают внимание на то, что аутореактивные Т-клетки, приводящие к разрушению миелина, часто разрушают клетки, продуцирующие инсулин. Обследование 38 больных рассеянным склерозом, 54 детей с впервые диагностированным сахарным диабетом и 105 их родственников, а также 34 здоровых добровольцев для контроля показало, что у двух третей больных сахарным диабетом типа I и близких их

родственников с высоким риском заболеть этой болезнью были обнаружены общие аутореактивные Т-клетки ICA69. N. Nielsen et al. (2006) выявил, что больные сахарным диабетом типа I имели более чем 3-кратный риск развития рассеянного склероза, а у близких родственников первой степени больных рассеянным склерозом риск развития диабета типа I был повышен на 63%.

В Тюменском центре рассеянного склероза в 2006—2009 гг. было зарегистрировано 3 случая достоверного рассеянного склероза в сочетании с сахарным диабетом типа I.

Больной З. 16 лет обратился в центр в июле 2009 г. с жалобами на постоянное онемение нижних конечностей с уровня ягодиц, легкую слабость в ногах, гиперестезию с уровня бедер. Заболел в октябре 2008 г. на фоне ОРВИ с высокой температурой: стали беспокоить онемение стоп, ощущение жажды, частое мочеиспускание, многократная рвота. С подозрением на инфекционный гастроэнтерит был госпитализирован в инфекционную больницу. При обследовании выявлены гипергликемия до 13,5 ммоль/л, глюкозурия, кетонурия, повышенный уровень гликированного гемоглобина. Переведен в отделение эндокринологии ОКБ, где выставлен диагноз сахарного диабета типа I, назначена инсулинотерапия (левемир, новорапид). На момент выписки нарушения углеводного обмена были компенсированы, однако сохранялась гиперестезия стоп. В марте 2009 г. развились зрительные нарушения. Был госпитализирован в отделение неврологии по поводу диабетической дистальной сенсорной полинейропатии, которая была подтверждена данными ЭНМГ нижних конечностей: выявлены признаки аксонального поражения моторных волокон периферических нервов. В апреле 2009 г. развилась слабость в левой ноге. С течением времени симптоматика прогрессировала, усилилась слабость в левых конечностях, нечеткость зрения, присоединилась диплопия, нарушение речи. Повторно госпитализирован в отделение неврологии с диагнозом рассеянного энцефаломиелита (?).

При МРТ головного мозга выявлены признаки демиелинизирующего заболевания. Проведена пульстерапия солумедролом (5,0). В отделении сохранялась гликемия до 20 ммоль/л (при суточной дозе инсулина 79 ЕД). Выписан с регрессом очаговой неврологической симптоматики. В июне 2009 г. имело место усиление гиперестезии стоп.

Анамнез: родился вторым ребенком в семье, перенес детские инфекции (ветрянка, корь). Другие хронические заболевания отрицает. Наследственность по аутоиммунным заболеваниям не отягощена.

При осмотре состояние удовлетворительное. Соматический статус без особенностей. В неврологическом статусе — ЧМН без особенностей. Выявлены левосторонняя пирамидная недостаточность; легкий левосторонний гемипарез с незначительным преобладанием в ноге; мозжечковая установка кистей; легкий адиадохокинез справа.

МРТ головного мозга в динамике (июль 2009 г.): признаки мультифокального поражения белого

вещества головного мозга, начальная внутренняя гидроцефалия. В сравнении с МРТ от 02.05.2009 г. имеет место положительная динамика в виде уменьшения размеров Т2 очагов, интенсивности их сигнала и перифокального отека.

Консультация нейроофтальмолога: глазное дно — ДЗН розовые, контуры четкие, соотношение артерий и вен не нарушено (3:1). ЗВП: амплитуда Р100 снижена, проводимость по зрительному нерву снижена. На фоне диеты и инсулинотерапии — гликемия (6-7 ммоль/л). Масса тела стабильная. Тяжелых гипогликемических состояний зарегистрировано не было. Осмотрен эндокринологом: сахарный диабет типа I, средней тяжести, субкомпенсация.

В ноябре 2009 г. — плановая госпитализация в неврологическое отделение. В неврологическом статусе: сила в конечностях достаточная, чувствительных нарушений не выявлено, сохраняется мозжечковая установка кистей. При МРТ головного мозга: признаки демиелинизирующего заболевания головного мозга — РС (соответствие критериям МакДональда — более 9 очагов типичной локализации, динамика во времени). В сравнении с МРТ от июля 2009 г. отрицательная динамика — свежие Т2 очаги в семиовальных центрах. Диагноз: рассеянный склероз, ремиттирующее течение; шкала EDSS — 1,0 балл; сахарный диабет типа I, средней тяжести, субкомпенсация.

Представленный клинический случай обращает на себя внимание тем, что часто различная неврологическая симптоматика у больных, страдающих сахарным диабетом, объясняется врачами разных специальностей развитием поздних осложнений данного заболевания в виде полинейропатического синдрома, вегетативных дисфункций, микро- и макроангиопатий. В результате такие больные могут длительное время наблюдаться под другими диагнозами, прежде чем будет найдена истинная причина заболевания. Представляет определенные сложности использование в лечении обострений рассеянного склероза пульс-терапии ГКС, так как эти препараты влияют на углеводный обмен.

Таким образом, у лиц молодого и среднего возраста с наличием одного заболевания аутоиммунной природы не исключается развитие иного аутоиммунного заболевания с высоким риском поражения других органов и систем.

ИНВАЛИДИЗАЦИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

В.Н. Карнаух, Ю.А. Луговцова, И.А. Барабаш

*Амурская государственная медицинская академия,
г. Благовещенск*

Как известно, рассеянный склероз (РС) характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с неизбежной инвалидизацией пациента. Определение частичной или стойкой утраты трудоспособности порой

является сложной задачей, так как на этот процесс могут влиять не только неврологический дефицит, его выраженность, но и наличие психоэмоциональных нарушений, астенических жалоб, депрессии или эйфории, снижения критики к своему состоянию, а также синдром утомляемости.

С целью уточнения влияния психологических причин на сроки определения стойкой инвалидизации мы проанализировали показатели качества жизни (КЖ), личностной тревоги, уровня депрессии у 86 больных. 29 из них не имели второй группы инвалидности и продолжали работать, иногда с ограничением. Стойкая утрата трудоспособности до 5 лет от начала заболевания определялась у 27 пациентов, от 6 до 10 лет — у 14, более 10 лет — у 16.

В качестве клинических характеристик оценивались вариант течения РС, оценка по шкале EDSS, скорость прогрессирования (СП) как отношение степени тяжести в баллах по EDSS к длительности заболевания. КЖ исследовали при помощи опросника MOS SF36, который содержит следующие шкалы: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психологическое здоровье (ПЗ). Четыре первые шкалы характеризуют физическое здоровье, следующие четыре — психическое. Одновременно оценивали личностную тревожность с помощью опросника Ч.Д. Спилберга (1972), адаптированного Ю.Л. Ханиным (1978), и уровень депрессии по опроснику Бэка.

Наиболее высокие показатели КЖ были отмечены у больных, не имеющих второй группы инвалидности, а более низкие по большинству шкал — при раннем ее определении, что вполне закономерно. Показатели тревожности у инвалидов достоверно выше, чем у не имеющих группы — $53,5 \pm 1,4$ и $46,1 \pm 1,9$ соответственно ($p < 0,01$). Данные по шкале депрессии Бэка также достоверно различались — $18,4 \pm 1,4$ и $11,21 \pm 1,4$ ($p < 0,001$).

При сравнении суммарных показателей физического и психического компонентов КЖ мы получили следующие данные. У больных РС, не имеющих второй группы инвалидности, суммарные показатели физического компонента были выше, чем психического, — соответственно 262,38 и 232,45, что может свидетельствовать о психологических проблемах, связанных с выявлением заболевания, неуверенностью в будущем, высокой тревожностью. Наибольшее снижение этих показателей наблюдалось у больных с ранним определением стойкой нетрудоспособности — соответственно 153,81 и 172,4 ($p < 0,01$). Это можно связать с выраженностью неврологического дефицита (показатели по EDSS и СП в этой группе самые высокие), быстрым прогрессированием и соответственно психической реакцией на неуклонно развивающееся заболевание, причем показатели физического здоровья снижаются в большей мере, чем психического.

В группе больных с установлением стойкой нетрудо-

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ И ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

О.Г. Кулакова¹, А.Н. Бойко^{1,2}, Е.Ю. Царева¹,
О.Ю. Макарычева¹, С.Г. Шур², М.Ф. Давыдовская²,
Н.В. Хачанова², Н.Ю. Лац², Н.Ф. Попова²,
О.О. Фаворова¹

¹ГОУ ВПО «Российский государственный
медицинский университет Росздрава»,

²Московский городской центр рассеянного склероза

Этиология рассеянного склероза (РС) до настоящего времени до конца неизвестна, но показано, что в развитие этого типичного комплексного заболевания большой вклад вносит наследственная предрасположенность с полигенным типом наследования, на основе которой действуют остальные факторы риска. В возникновении РС большую роль играет аутоиммунное воспаление. Одна из характерных черт РС — разнообразие клинического течения даже при одной и той же его форме, что сильно затрудняет диагностику и лечение.

Лечение больных РС остается одной из наиболее серьезных проблем практической неврологии, однако в настоящее время появились эффективные способы воздействия на течение болезни. Один из этих подходов основан на введении пациентам препаратов длительного применения, которые изменяют течение РС (ПИТРС). В первую очередь к ним относят иммуномодулирующие препараты интерферон-бета (ИФНβ) и глатирамера ацетат (ГА), или копаксон — синтетический полимер из остатков аланина, лизина, тирозина и глутаминовой кислоты. Терапевтический эффект обоих этих препаратов на активность РС при ремиттирующем течении и ИФНβ — при вторично-прогрессирующем течении (с обострениями) был показан в нескольких мультицентровых рандомизированных клинических испытаниях с использованием двойного слепого метода и мониторинга МРТ. Эти препараты снижают частоту и тяжесть обострений, задерживают прогрессирование нетрудоспособности и возникновение новых очагов по данным МРТ головного мозга. В то же время степень влияния ИФНβ и ГА на течение РС может варьировать у разных больных вплоть до устойчивой резистентности (отсутствия влияния препаратов на течение заболевания) к данному виду лечения, при этом клинически и демографически эти больные, как правило, не отличаются от лиц, позитивно реагирующих на данный вид лечения. Таким образом, встает вопрос о связи генетического статуса больных РС с особенностями течения заболевания, а

также с эффективностью лечения больных РС иммуномодулирующими препаратами.

Целью работы являлся анализ аллельного полиморфизма ряда генов, белковые продукты которых вовлечены в развитие аутоиммунного процесса при РС, для выявления возможной ассоциации аллелей этих генов и/или их сочетаний с некоторыми клиническими признаками РС (длительность первой ремиссии и клиника дебюта РС) и с эффективностью лечения больных РС русской этнической группы препаратами ИФНβ и ГА. В качестве генов-кандидатов, наряду с геном *DRB1* главного комплекса гистосовместимости класса II (группы аллелей, соответствующие серологическим специфичностям DR1-DR18), рассматривали гены цитокинов и их рецепторов: ген интерферона бета (*IFNB1*), ген трансформирующего фактора бета 1 (*TGFB1*), ген интерферона-гамма (*IFNG*), ген фактора некроза опухолей (*TNF*), ген первой субъединицы рецептора интерферонов типа I (*IFNARI*), ген рецептора хемокинов-5 (*CCR5*).

В обследованной группе было 308 больных РС (средний возраст — 41,5±10,9 года). Все пациенты давали информированное согласие на использование их ДНК для исследования и сообщали необходимую эпидемиологическую информацию. На каждого больного была составлена унифицированная анкета, включавшая клинические характеристики и параметры лечения ПИТРС: тип, дозу и время начала приёма больным ПИТРС, эффективность проводимой терапии. Все больные РС принимали ПИТРС не менее одного года. Анализ полиморфизма С153Т гена *IFNB1*, С-509Т гена *TGFB1*, А874Т гена *IFNG*, А-308G гена *TNF*, С16725G гена *IFNARI*, «дикий тип»/делеция (w/d) гена *CCR5* и групп аллелей гена *HLA-DRB1* проводили методом ПЦР с аллелеспецифическими праймерами. На основании унифицированных критериев оценки эффективности лечения каждым из препаратов были сформированы три группы больных: с определенным улучшением течения РС после лечения; не ответившие или слабо ответившие на лечение. Кроме того, была выделена промежуточная группа больных, эффективность лечения которых трудно оценить. Для статистического анализа использовали алгоритм APSampler, разработанный на основе метода Монте-Карло Марковскими цепями, включавший верификацию результатов по точному критерию Фишера.

Сравнение частот носительства аллелей/генотипов и их сочетаний у больных РС с различной длительностью первой ремиссии (≤12 мес и >12 мес) показало значимую ассоциацию длительности первой ремиссии ≤12 мес с носительством генотипа *TNF*G/G*, а длительности первой ремиссии >12 мес с носительством аллеля *TNF*A* ($p=0,01$). Выявлена более значимая по

сравнению с одиночными аллелями/генотипами ассоциация длительности первой ремиссии ≤ 12 мес с носительством некоторых сочетаний, включавших аллели *TNF*G*, *IFNAR1*G*, *IFNB1*C*, *IFNG*T*, а длительности первой ремиссии >12 мес с носительством некоторых сочетаний, включавших аллели *TNF*A*, *IFNAR1*C*, *TGFB1*T*.

Проведен анализ связи носительства аллелей/генотипов и их сочетаний с благоприятной клиникой дебюта РС (оптический неврит, нарушения чувствительности) в сравнении с неблагоприятной (все остальные клинические проявления дебюта). Выявлена ассоциация носительства аллелей *TGFB1*C* и *dCCR5* с неблагоприятной клиникой дебюта РС ($p=0,043$ и $p=0,045$ соответственно). Более значимая по сравнению с одиночными аллелями/генотипами ассоциация с неблагоприятной клиникой дебюта РС была обнаружена у носителей некоторых сочетаний, включавших также аллели *IFNG*T*, *IFNB1*C*, *TNF*G*. Полученные данные свидетельствуют о связи между клинической и генетической гетерогенностью РС и могут иметь прогностическую ценность.

Сравнение частот носительства аллелей/генотипов и их сочетаний у больных РС с различной эффективностью лечения ПИТРС показало, что аллели *DRB1*15*, *DRB1*17* и, особенно, *IFNG*T*, *TNF*A* и *IFNAR1*G* входят в сочетания, значимое повышение носительства которых наблюдается в группе больных, характеризующихся высокой эффективностью терапии ИФН β . Аллели *DRB1*4* и *dCCR5* входят в сочетания, значимое повышение носительства которых наблюдается в группе больных с высокой эффективностью терапии ГА. Полученные результаты позволяют заключить, что для больных РС, получающих лечение ПИТРС, гены *DRB1*, *IFNG*, *TNF*, *IFNAR1* и *CCR5* влияют на эффективность терапии, и носительство определенных аллелей некоторых полиморфных участков выбранных генов может быть фактором дифференциального выбора ПИТРС при лечении больных РС.

ПРОТОННАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ АКТИВНОСТИ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

В.И. Головкин, А.В. Поздняков, И.С. Мартенс

*Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования,
кафедра невропатологии*

При использовании современных средств лечения больных хроническим рассеянным склерозом (РС) учитываются иммунологические параметры демиелинизации, и они эффективны только у 30% больных. Нейрометаболические же изменения при РС практически не исследуются и не учитываются в лечении.

Цель — определить значимость концентраций метаболитов в диагностике активности очагов демиелинизации в зависимости от стадии клинического течения РС.

Было обследовано 56 пациентов (20 мужчин, 36 женщин) в возрасте от 17 до 45 лет с достоверным РС. У 7 больных был дебют заболевания, у 30 — ремиттирующее течение, у 19 — вторично-прогрессирующее. В диагностике активности демиелинизации при РС были использованы МРТ с контрастным усилением и протонная магнитно-резонансная спектроскопия (VSC 135 мс) с многовоксельной программой. Объем исследования составлял 8 мл. Определялись концентрации метаболитов — Ins, Cho, Cr, NAA.

Для пациентов с дебютом заболевания в форме клинически изолированного синдрома было характерно увеличение концентрации Cho, с ремиттирующим течением в периоде обострения — концентраций Cr и Cho. В периоде ремиссии концентрация Cho оставалась увеличенной. У пациентов со вторично-прогрессирующим течением была повышена концентрация Cho и Cr, снижено содержание NAA и увеличена концентрация Ins.

Таким образом, нами выявлено, что мозговой метаболизм зависит от фазы активности патологического процесса при РС, и это необходимо учитывать при лечении больных с данным заболеванием.

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ АФФЕРЕНТАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

В.И. Головкин, С.Н. Жулев, М.В. Фоминцева

*Медицинская академия последипломного
образования, кафедра невропатологии
им. С.Н. Давиденкова, г. Санкт-Петербург*

В настоящее время нарушения чувствительности признаны одним из самых частых симптомов в дебюте рассеянного склероза (РС) и в целом в картине болезни выявляются у 80—90% пациентов (Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно, 2003). Повышению интереса к изучению чувствительных расстройств у больных РС способствовало введение А.М. Холидеем в 1972 г. объективной методики анализа состояния систем афферентации, а именно записи вызванных потенциалов — ВП (Halliday A.M. et al., 1972). Кроме того, в настоящее время доступен метод количественной оценки функции чувствительных волокон. Путем лёгкого прикосновения и исследования вибрации оценивают функцию толстых хорошо миелинизированных А-альфа ($A\alpha$) и А-бета ($A\beta$) чувствительных волокон, тогда как температурное исследование позволяет судить о функции слабо миелинизированных и немиелинизированных сенсорных нервных волокон (Peter Siao Tick Chong, Didier P. Cros, 2004).

Цель исследования — изучить с помощью современных технологий возможность диагностики нарушения проведения нервного импульса у больных РС, проанализировать влияние изменений в стволе головного мозга по данным МРТ на слуховые ВП.

Было обследовано 47 больных рецидивирующим ремиттирующим РС. Всем больным выполнялась МРТ головного мозга. Сенсорная функция была изучена при помощи клинического метода, количественного сенсорного тестирования (QST) и исследования слуховых ВП.

Изменения слуховых ВП были выявлены у 44 (93,6%) пациентов. Отклонения в показателях слуховых ВП заключались чаще всего в удлинении межпикового интервала III-V (78,5%) и в изменении V и IV пиков.

Изменения в стволе головного мозга при МРТ были выявлены у 41 (71,8%) пациента — у 38 (80,86%) из них имелись отклонения в слуховых ВП. В группе пациентов с отклонениями в слуховых ВП у 38 (66,6%) констатированы изменения в стволе головного мозга по данным МРТ. У остальных 3 пациентов с нормальными показателями слуховых ВП были визуализированы сдвиги в стволе головного мозга. Результаты количественного сенсорного тестирования продемонстрировали снижение порога болевой чувствительности у 32 (68%), холодовую аллодинию у 13 (27,65%), патологическую временную суммацию у 29 (59,6%). У всех пациентов со сдвигами, выявленными при QST-исследовании, отмечались измененные СВВП.

Патологические слуховые ВП — частая нейрофизиологическая находка (95%). Чаще всего отклонения в показателях слуховых ВП заключаются в удлинении межпикового интервала III-V (78,5%) и изменений V и IV пиков. Сдвиги, характерные для РС, в стволе головного мозга визуализируются при помощи МРТ часто в обеих группах пациентов: с патологическими изменениями в слуховых ВП и без них. Дисфункция периферических нервов или ЦНС может ухудшить показатели чувствительности, полученные при QST.

ОПТИМИЗАЦИЯ АЛГОРИТМА ОБСЛЕДОВАНИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

А.В. Коваленко, Г.Н. Бисага

*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
г. Санкт-Петербург*

Для ранней верификации рассеянного склероза (РС) чрезвычайно актуально выявление дополнительных бессимптомных очагов.

Целью исследования являлись повышение эффективности диагностики зрительных нарушений при РС и поиск наиболее информативных методов.

Было обследовано 79 пациентов с диагнозом РС в возрасте от 18 до 56 лет: 50 (63,3%) женщин и 29 (36,7%) мужчин. Критериями включения были достоверный диагноз РС по критериям W. McDonald et al. (2005), рецидивирующе-ремиттирующее течение заболевания, выраженность неврологического дефицита по шкале инвалидизации Куртцке (EDSS) до 5,5 балла. Возраст пациентов с РС варьировал от 20 до 55 лет ($35,2 \pm 10,6$). Давность заболевания — от одного года до 15 лет ($4,9 \pm 0,8$). Средний возраст начала РС составлял $20,7 \pm 1,2$ года, степень его тяжести по шкале инвалидности J. Kurtzke (1983) — $2,5 \pm 1,0$ балл. Скорость прогрессирования РС (определяли в баллах EDSS в год и путем расчета соотношения инвалидизации по шкале EDSS на момент осмотра и длительности заболевания) — $0,74 \pm 0,3$. У всех были выявлены изменения на МРТ (множественные субкортикальные и перивентрикулярные очаги демиелинизации в белом веществе лобных и теменных долей размером от 3 до 15 мм). Контрольная группа включала 30 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 40 лет ($23,2 \pm 1,2$ года).

Проводилось комплексное нейроофтальмологическое обследование: наряду с традиционными визометрией, периметрией, офтальмоскопией применялись следующие методы: оптическая когерентная томография (ОСТ), компьютерная периметрия центральных полей зрения (по программе Армали и Humphrey 24/2), низкоконтрастная проверка зрения по буквенной таблице Слоана (бинокулярный тест, Laura J. Balcer, M.D., M.S.C.E.), электрофизиологическое исследование глаз (зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) на шахматный паттерн, критическую частоту исчезновения фосфена (КЧИФ), электрическую чувствительность (ЭЧ)), а также неврологический осмотр, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и при необходимости спинного мозга.

ОСТ выполняли на приборе «Stratus OCT 300» («Carl Zeiss Meditec»). Средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки — СНВС (в мкм) и объем макулярной зоны (мм³) были вычислены для каждого измерения в автоматическом режиме с помощью входящего в пакет программного обеспечения томографа исследовательского протокола «Retinal thickness / Volume Tabular». Использовали протокол сканирования для оценки макулярной области «линии раstra» (Raster Lines) и «RNFL thickness (3,4 mm)», согласно которому толщина СНВС определялась по окружности диаметром 3,4 мм, центрируемой оператором вручную относительно диска зрительного нерва.

У больных РС было выявлено увеличение латентного периода компонента P100 ЗВП до 10–60 мс по сравнению с верхней границей нормативных значений при стимуляции шахматным паттерном низкой и средней пространственной частоты (размер ячеек — 55, 27,5 и 14 угловых мин). Максимальное увеличение наблюдали при стимулах низкой пространственной частоты (размер ячеек — 55 угловых мин). При этом изменение формы комплекса P100, чаще его раздвоение, и уменьшение амплитуды, регистри-

ровали при длительности заболевания РС более 5 лет и на глазах с наличием оптического неврита (ОН) в анамнезе. Показатели ЭЧ были в пределах нормы ($125,6 \pm 15,0$), а КЧИФ в большинстве случаев была умеренно снижена до $32 \pm 3,0$ Гц. Визоконтрастопериметрия обнаружила снижение контрастной чувствительности в диапазоне низких пространственных частот (86,6%). При снижении остроты зрения (как по причине частичной атрофии зрительного нерва после ОН, так и рефракционного генеза — некорректируемый астигматизм), при длительности заболевания РС более 5 лет подобные изменения были зарегистрированы и в диапазоне средних и высоких пространственных частот. Периферические поля зрения, определяемые по стандартной методике (на периграфе ПРП-60 с объектом 5 мм II яркости) в 90% случаев были в пределах возрастной нормы, однако в 63% случаев зарегистрировано сужение полей зрения на цвета. При этом у 82,8% обследованных острота зрения была достаточно высокой (от 1,0 до 0,8 с коррекцией). Более чувствительной методикой оказалось исследование центральных полей зрения по компьютерной программе Numhprey 24/2, при котором выявлено снижение чувствительности в центральных и парацентральных отделах (среднее отклонение от $-0,8$ до $-18,0$ DB). Высокочувствительным методом также показала себя низкоконтрастная проверка зрения по буквенной таблице Слоана: в 91,2% случаев выявлено снижение показателей при предъявлении таблиц с контрастной чувствительностью 2,5% и 1,25%. С помощью ОСТ у всех 100% пациентов с РС выявлено равномерное уменьшение толщины СНВС до $81,2 \pm 11,9$ мкм по всем четырем квадрантам в сравнении с группой контроля, где средняя толщина перипапиллярных волокон составляла $104,32 \pm 8,3$ мкм ($p < 0,001$), снижение макулярного объема до $6,42 \pm 0,32$ мм³ (в группе контроля — $7,15 \pm 0,23$ мм³).

При РС уже на ранних стадиях патологического процесса обнаруживается повреждение не только миелина и олигодендроцитов, но и нервного волокна (Trapp B. et al. Axonal transection in the lesion of multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 278—285). Повреждение олигодендроцитов и аксонов может быть и вторичным — после воспаления и разрушения миелина (Prineas J.W. The neuropathology of multiple sclerosis // *Hand. Clin. Neurol.* — 1995. — Vol. 47. — P. 213—257]. Изменения латентности основного позитивного компонента (Р 100) ЗВП (Фильчикова Л.И. и др., 1991; Гнездицкий В.В. и др., 2001, Harding G.F., 1991) свидетельствуют о дисфункции зрительного тракта при исключении патологии глаза и сетчатки и являются наиболее характерным признаком заболевания зрительного нерва. Ввиду высокой частоты поражения зрительных нервов на ранних стадиях РС даже при отсутствии соответствующих симптомов такие данные могут помочь в постановке диагноза. Главное отличие и преимущество ЗВП и ОСТ по сравнению с другими

методами диагностики РС — это объективность и высочайшая чувствительность в определении “немых” очагов, не сопровождающихся неврологическими симптомами.

ОСТ позволяет определять толщину СНВС и таким образом количество погибших вследствие нейродегенеративного процесса волокон в сетчатке и зрительном нерве на самой ранней стадии РС, когда другие традиционные офтальмологические исследования (периметрия, визометрия, офтальмоскопия) оказываются малоинформативными, несмотря на жалобы больных на ухудшение зрения и его контрастности. Установлено, что у пациентов с РС макулярный объем и толщина перипапиллярных волокон (СВНС) измеренных методом ОСТ значительно снижены по сравнению с таковыми в группе контроля. Поэтому побледнение височной половины диска зрительного нерва — симптом известный с 1906 г. и характерный для РС (входящий в пентаду О. Марбурга) — может в настоящее время верифицироваться количественно методом ОСТ. Кроме того, установлена статистически значимая корреляция между средней толщиной СНВС, СНВС по секторам, объемом макулы и длительностью заболевания РС.

Среди других офтальмологических методов наиболее чувствительны визоконтрастометрия, компьютерная периметрия центральных полей зрения (по программе Армали и Numhprey 24/2), низкоконтрастная проверка зрения по буквенной таблице Слоана (бинокулярный тест, Laura J. Balcer, M.D., M.S.C.E.). Выявление дополнительных бессимптомных очагов позволяет трансформировать вероятный диагноз РС в определенный вследствие доказательства диссеминации очагов демиелинизации в пространстве. Другой ценной особенностью ВП и ОСТ является их объективность и отсутствие необходимости активного участия пациента в исследовании. Методы легко воспроизводимы в различных учреждениях из-за стандартных условий проведения, что уменьшает возможность субъективной оценки результатов. Результаты исследования могут быть сведены всего к нескольким цифрам, что делает их легко сравнимыми у разных больных и с возрастным контролем.

Таким образом, для оптимизации диагностического алгоритма достоверной идентификации поражения органа зрения при РС следует применять перечисленные ниже методы в порядке их значимости и информативности: 1) зрительные вызванные потенциалы на шахматный паттерн; 2) оптическая когерентная томография (оценка макулярного объема и толщины слоя нервных волокон сетчатки вокруг диска зрительного нерва); 3) низкоконтрастная проверка зрения по буквенной таблице Слоана (бинокулярный тест, Laura J. Balcer, M.D., M.S.C.E.); 4) визоконтрастопериметрия; 5) компьютерная периметрия центральных полей зрения (по программе Армали и Numhprey 24/2).

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОШИБКИ ПРИ НАПРАВЛЕНИИ БОЛЬНЫХ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ЦЕНТРЫ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

А.Н. Белова¹, И.А. Соколова², Е.А. Одинцов³

¹ФГУ «НИИТО» Росмедтехнологий,

²МЛПУ «Городская больница №33», городской центр
рассеянного склероза, ³ГУЗ «Городская больница
№3», областной центр рассеянного склероза,
г. Нижний Новгород

В Нижегородском регионе организованы специализированные городской и областной центры рассеянного склероза (РС), в которые врачи города и области направляют пациентов с целью уточнения диагноза, определения показаний к назначению иммуномодулирующей терапии, подбора симптоматического лечения, в ряде случаев для лечения обострений.

Целью данной работы являлся анализ частоты и структуры ошибочных диагнозов при первичном направлении пациентов из территориальных поликлиник в Нижегородские специализированные центры РС в 2009 г.

Проанализированы материалы 100 пациентов в возрасте 18—37 лет ($29\pm 3,4$), отобранных методом сплошной выборки. Больные были подразделены на 2 группы. Первую группу составили 62 человека, впервые обратившихся к территориальному неврологу в связи с беспокоившими их симптомами, которых направили на МРТ, а затем в центр РС с предварительным диагнозом РС. Эти пациенты ранее не получали стационарного неврологического обследования и лечения. Во вторую группу вошли 38 больных, которые на протяжении нескольких лет ($4,2\pm 1,4$ года) наблюдались в поликлинике с диагнозом РС, поставленным им в неврологических стационарах города и области, но в специализированный центр они были направлены впервые.

С целью уточнения диагноза значительной части пациентов проводилось дополнительное обследование. Конвенционная МРТ головного мозга по стандартному протоколу была выполнена у 34% больных, в том числе с контрастным усилением у 15%, МРТ спинного мозга — у 24%, исследование зрительных и соматосенсорных вызванных потенциалов — у 8%, генетическое консультирование — у 4%, консультации других специалистов и дополнительное соматическое обследование — у 10%. Диагноз РС ставился в соответствии с критериями McDonald (2005), при анализе томограмм учитывались критерии Barkhof (1997) в модификации Tintore (2000).

В первой группе диагноз «клинически достоверный РС» был определен у 32 пациентов (длительность

заболевания к моменту консультации составляла $2,1\pm 0,4$ года, число обострений — $2,2\pm 0,2$), диагноз «клинически изолированный синдром» — у 17.

У 13 (20,9%) пациентов первой группы имелись иные заболевания: мигрень (6), спиноцеребеллярная дегенерация (2), туберкулез (1), вестибулярный нейронит (1), вазо-вагальные обмороки (2), токсическая энцефалопатия и полиневропатия (1). У всех этих пациентов диагноз РС был предположен территориальными неврологами на основании выявления на МРТ головного мозга одного или двух очагов демиелинизации (при этом в 4 из 16 МРТ-заключений имелась фраза о наличии у пациента рассеянного склероза).

Во второй группе диагноз РС был подтвержден у 34 больных, а заболевания, отличные от РС, диагностированы у 4 (10,5%). В двух случаях имелись наследственные заболевания нервной системы: спастическая парапарезия Штрюмпеля (1) и спинально-мозжечковая дегенерация (1), в одном — опухоль грудного отдела спинного мозга, еще в одном — лучевая миелопатия (следствие лучевой терапии лимфогранулематоза). Пациенты этой группы были обследованы в условиях стационара и наблюдались в динамике; диагноз РС был выставлен по наличию прогрессирующей неврологической симптоматики и единичных очагов демиелинизации в головном мозге. Трех из этих пациентов не только назначалось лечение по поводу РС, но и была определена группа инвалидности по этому заболеванию.

Таким образом, среди 100 пациентов, направленных в специализированные центры с диагнозом РС, у 17 (17%) он был установлен неврологами ошибочно. В 2 раза чаще ошибки наблюдались у пациентов с небольшим сроком основного заболевания, впервые обратившихся за неврологической помощью. Как правило, формальным поводом для ошибочного диагноза служило выявление на МРТ головного мозга очагов демиелинизации. Ретроспективный анализ перечисленных выше случаев показал, что диагностические ошибки неврологов были обусловлены не столько атипичной картиной основного заболевания, имевшегося у пациента, сколько недостаточными врачебными знаниями либо поверхностным отношением к ведению больного (плохо собранный анамнез, недостаточно полное обследование).

Необходимо знать современные критерии диагностики РС не только неврологам, но и радиологам, что позволит сократить число ошибочных диагнозов на этапе неспециализированной помощи и предотвратить целый ряд психотравмирующих ситуаций.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

А.Н. Бойко, И.Е. Гусев

*Российский государственный медицинский
университет, кафедра неврологии и нейрохирургии,
г. Москва*

Рассеянный склероз (РС) — тяжелое заболевание ЦНС лиц молодого возраста. В настоящее время число больных увеличивается во всем мире, что связано как с улучшением диагностики, истинным увеличением заболеваемости, характерным для всех аутоиммунных процессов в настоящее время, так и с новыми возможностями терапии. Длительность жизни пациентов с таким диагнозом в настоящее время в большинстве европейских и северо-американских стран не отличается от длительности жизни в популяции в целом. При правильном подборе схемы терапии эти больные, которые 10—15 лет назад неминуемо становились инвалидами, сейчас способны десятилетиями сохранять полноценную социальную активность, иметь высокие показатели качества жизни.

Во многом успехи в терапии РС обусловлены внедрением в повседневную неврологическую практику новых препаратов, изменяющих его течение (ПИТРС). К ним относят три препарата бета-интерферона (в алфавитном порядке — авонекс, бетаферон и ребиф) и глатирамера ацетат (копаксон). Многочисленные мультицентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, имеющие наивысшую степень доказательности (класс А), убедительно показали, что эти препараты способны снизить активность аутоиммунного воспаления, ведущего к демиелинизации и во многом связанной с ней аксональной дегенерацией (хотя механизмы последнего процесса до конца не изучены). Клинически это проявляется в существенном уменьшении частоты и тяжести обострений, а также в замедлении скорости прогрессирования необратимых неврологических нарушений, обусловленных нейродегенеративным процессом. Позитивная клиническая динамика была убедительно подтверждена данными объективных параклинических методов, в первую очередь МРТ головного и спинного мозга, указывающих на значительное снижение активности воспалительно-деструктивных процессов в мозге на фоне использования ПИТРС. В настоящее время данные клинических исследований нашли подтверждение в повседневной практике, имеется опыт многолетнего

успешного ведения больных на данной терапии. В частности, в Московском центре рассеянного склероза, являющегося клинической базой кафедры неврологии и нейрохирургии РГМУ, накоплен опыт регулярного наблюдения за сотнями пациентов, получающих ПИТРС на протяжении 5 лет и более. В литературе представлен анализ опыта успешного ведения пациентов с РС в течение более 10 лет и использованием ПИТРС. Как в клинических исследованиях, так и в повседневной практике доказана хорошая переносимость длительного курса препаратов ПИТРС, побочные эффекты легко переносимы и корригируемы, хотя в ряде случаев именно они являются причиной прекращения курса. Большой проблемой при проведении длительного лечения ПИТРС является приверженность пациентов к этому лечению, их способность адаптироваться к необходимости регулярного лечения. Нельзя не отметить, что 5—10% больных РС не восприимчивы к разрешенным сейчас ПИТРС по различным, пока до конца не выясненным причинам. В таких случаях с учетом тяжести заболевания можно использовать другие, даже экспериментальные методы терапии.

В то же время вопрос с лечением РС нельзя сейчас считать до конца решенным. Во-первых, патологический процесс поддается коррекции, но полностью не останавливается. Инвалидность, связанная как с редкими обострениями, так и с прогрессирующей нейродегенерацией продолжается, несмотря на постоянный курс лечения. Основные вопросы, которые сейчас стоят перед неврологами, можно разделить на три группы: 1) когда начинать этот вид терапии; 2) какова его длительность и когда его можно и нужно завершать или прерывать; 3) какой из имеющихся препаратов выбрать в том или ином клиническом случае. Самый важный вопрос — когда начинать курс ПИТРС, надо ли ждать развернутых стадий РС. Активно обсуждается вопрос о возможности начала этого курса уже после первого эпизода неврологических нарушений до постановки диагноза достоверного РС, т.е. при клинически изолированном синдроме, хотя в этом случае на первом плане остаются вопросы дифференциальной диагностики. Все имеющиеся сейчас препараты используются в инъекционной форме и эффективны только при регулярном проведении инъекции с частотой от одного до 7 раз в неделю. Необходимость постоянных инъекций, в некоторых случаях весьма болезненных, влияющих на качество жизни пациентов, высокая стоимость курса лечения (хотя в большинстве стран, в том числе в Российской Федерации, имеются государственные программы,

полностью компенсирующие больным стоимость этого лечения), а также потенциальная возможность мягкого течения заболевания с редкими обострениями и небольшими остаточными нарушениями функций — эти три фактора свидетельствовали о целесообразности раннего начала терапии с использованием ПИТРС.

К настоящему времени вопрос о сроках начала терапии ПИТРС можно считать решенным. Во-первых, эпидемиологические исследования на большом числе пациентов показали, что именно активность заболевания, частота обострения и скорость достижения определенного уровня инвалидности за первые 2 года заболевания имеют определяющее значение для прогноза течения РС на протяжении всей последующей жизни больного. Во-вторых, именно на ранних стадиях аутоиммунные реакции, начинающиеся на один из антигенов миелина, чаще на определенную часть молекулы ОБМ, затем распространяются и на другие антигены, лавинообразно вовлекая в патологический процесс все новые механизмы повреждения ткани. Поэтому остановить это «распространение эпитопов» аутоиммунных реакций необходимо на ранних стадиях развития. Третье — тонкие методы исследования патоморфологических проявлений заболевания показали, что нейродегенеративные изменения, как правило, необратимы, имеют место уже на самых ранних стадиях РС, иногда даже до клинических и МРТ проявлений заболевания.

Изучение методов более эффективного, удобного для больных и менее дорогостоящего лечения РС продолжаются. Сейчас на стадии клинических исследований находятся более 40 новых препаратов, эффекты которых, как предполагается, по тем или иным параметрам будут превосходить разрешенные сейчас к использованию ПИТРС. Обсуждаются алгоритмы ведения пациентов с разными типами течения РС, возможность использования «наращивающих» и «индукционных» вариантов начала лечения при выборе лекарственных средств и их возможном комбинировании, внедрение более удобных лекарственных форм и более дешевых биоаналогов уже имеющихся препаратов, в том числе отечественного производства. Дополнительное значение имеет повышение возможностей симптоматического и восстановительного лечения, в частности коррекции остаточных двигательных и координаторных нарушений, возможных нарушений тонуса, тазовых функций и нейропсихологических проблем. Основное заключение — РС из тяжелого неврологического заболевания с мрачным прогнозом скорой инвалидности перешел в разряд «курабельных», при котором при раннем и правильном подборе комплексной терапии возможно длительное время сохранять нормальное качество жизни пациентов.

ПЕРСПЕКТИВЫ НОВЫХ МЕТОДОВ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

*А.Н. Бойко¹, И.Д. Столяров², А.М. Петров²,
Т.В. Сидоренко¹, О.В. Кулакова¹,
А.Г. Ильвес², И.Г. Никифорова², С.Н. Шаранова¹,
О.О. Фаворова¹, Е.И. Гусев¹*

¹Российский государственный медицинский университет, Московский городской центр рассеянного склероза, ²Институт мозга человека РАН, г. Санкт-Петербург

Лечение рассеянного склероза (РС) остается одной из наиболее серьезных проблем современной медицины. Благодаря разработке современных подходов, основанных на знании иммунопатогенеза РС, и результатов успешных мультицентровых клинических исследований, организованных по всем правилам современной медицины, появилась возможность приостанавливать течение РС. Одной из ключевых проблем лечения РС является клиническое исследование новых препаратов, блокирующих развитие атрофии головного мозга, воспаления и демиелинизации, предотвращающих прогрессирование инвалидизации.

Доминирующие позиции в современной терапии больных РС занимают интерфероновые препараты βИФН и глатирамера ацетат (ГА, или копаксон) — препараты первой линии ПИТРС (препараты, изменяющие течение РС), которые показали свою эффективность во многих клинических исследованиях. ПИТРС первой линии позволяют значительно снизить активность патологического процесса (особенно на ранних стадиях), но не останавливают его полностью. Имеющиеся в распоряжении врачей препараты могут лишь снизить частоту и тяжесть обострений, а также замедлить темпы накопления неврологического дефицита, что подтверждается позитивной динамикой по данным МРТ головного и спинного мозга. Исследования патогенеза РС и клинические испытания новых методов лечения продолжаются, и в ближайшие годы ожидается активное внедрение еще нескольких новых лекарственных средств для лечения РС.

Клинические исследования новых препаратов патогенетического лечения РС проходят по ряду направлений:

- более сильные, чем βИФН, ГА или митоксантрон, при адекватной переносимости (в основном моноклональные антитела);
- более удобные в использовании (как правило иммуносупрессоры и противовоспалительные лекарственные средства в таблетированной форме) при хорошей переносимости;
- более эффективные и имеющие меньше побочных реакций лекарственные формы известных препаратов или их комбинации.

Препараты моноклональных антител — это группа высокоспецифичных иммуномодуляторов, состоящая из гуманизированных антител, направленных против определенной молекулы. Первый препарат этой группы — тизабри или натализумаб — уже показал свою высокую эффективность при РС, однако пока не разрешен к использованию в России. Тизабри является селективным антагонистом одной из молекул адгезии (альфа-4 и бета-1-интегринов) на поверхности лимфоцитов, которые отвечают за прикрепление лимфоцитов к эндотелию — необходимое условие для выхода активированных лимфоцитов из сосудистого русла в очаг воспаления, в частности прохождения клетки через ГЭБ. Эффективность препарата при РС оказалась выше, чем эффективность ВИФН. Внедрение препарата было временно приостановлено в 2005 г. после сообщения о 3 случаях прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии из-за активации вирусной инфекции (JC-вирус или группы паповавирусов) у больных, получавших натализумаб. Последний рекомендован для лечения пациентов с РС только при неэффективности других иммуномодулирующих препаратов (терапия второго выбора) и при соблюдении необходимых мер предосторожности, в частности серологического контроля возможности активации JC-вируса.

Помимо тизабри позитивные результаты в исследованиях II фазы для лечения РС показали еще три препарата моноклональных антител: алемтузумаб (Campath), ритуксимаб (Rituxan) и даклизумаб (Zenarax). Анти-CD52-антитело (алемтузумаб или Campath) — моноклональное антитело к поверхностному рецептору лимфоцитов, стимулирует цитопатическое повреждение Т-клеток, В-клеток и естественных киллеров. В настоящее время получены результаты исследования CAMMS223 (II фаза) для больных ранним рецидивирующим ремиттирующим РС, которым ранее не проводилось терапии. 334 пациента были рандомизированы в 3 группы: 1-я группа получала лечение ВИФН-1а, 2-я — алемтузумаб в низкой дозе (12 мг/сут в течение 5 дней), 3-я — алемтузумаб в высокой дозе (24 мг/сут в течение 5 дней). В первый год 86% пациентов, получавших алемтузумаб и 63% — интерферон бета-1а, не имели признаков обострения и прогрессирования заболевания, на второй — соответственно 81% и 48% и на третий — 71% и 38%. Таким образом, алемтузумаб продемонстрировал наиболее выраженный клинический эффект. При этом МР-томограммы показывали достоверное снижение количества активных очагов. Существенная проблема — побочные эффекты, в первую очередь риск развития инфекционных заболеваний и тромбоцитопенической пурпуры.

Анти-CD20-антитело (Ритуксимаб) — моноклональное антитело к поверхностному рецептору В-клеток, ведущее к их повреждению. В клиническом исследовании II фазы при ремиттирующем РС при внутривенном введении раз в 6 месяцев он существенно

и достоверно снижал количество активных очагов, по данным МРТ, и число больных с обострениями заболевания по сравнению с плацебо. Анти-CD25-антитело (Даклизумаб) — моноклональное антитело к альфа субъединице рецептора интерлейкина-2, одного из основных активационных цитокинов; в исследовании II фазы при ремиттирующем РС в дозировке 2 мг на кг массы тела он существенно снижал количество активных очагов по сравнению с плацебо по данным МРТ.

К настоящему времени завершено двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование III фазы пероральной таблетированной формы кладрибина. Препарат является аналогом пуринового нуклеозида, действие которого направлено против определенных популяций лимфоцитов, что приводит к снижению количества лимфоцитов в крови. По данным исследований кладрибина для парентерального введения в дозах 0,7—2,8 мг/кг, лечение приводит к снижению числа и объема Т1-контрастных очагов, числа и суммарного объема Т2-очагов, частоты обострений и темпов прогрессирования инвалидности. Исследование кладрибина в течение 2 лет показало достоверное снижение частоты обострений по сравнению с плацебо при хорошей переносимости препарата. Безусловное преимущество препарата — таблетированная форма и курсовое применение. Проведение курсового лечения 1-2 раза в год должно повысить приверженность и удовлетворенность пациентов процессом лечения. Другие исследования III фазы имеют своей целью изучение эффективности кладрибина в комбинации с ВИФН-1а и на ранних стадиях демиелинизирующего процесса.

Терифлуноид — это модифицированная форма лефлуномида, пероральный иммуномодулятор, ингибитор синтеза пиримидина, обладающий антипролиферативной и противовоспалительной активностью. Препарат находится на стадии III фазы клинических исследований при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем РС с обострениями, продемонстрировав эффективность и безопасность в фазе II. В настоящее время завершается исследование TEMSO, которое к началу 2008 г. охватывало 1088 пациентов с ремиттирующим РС в 21 стране (фаза III). Пациенты в течение 108 недель получают терифлуноид в дозах 7 или 14 мг ежедневно или плацебо. Проводится исследование как первичных, так и вторичных критериев эффективности применения терифлуномида и безопасности его применения.

Финголимод (FTY720) — первый модулятор рецептора сфингозин-1-фосфата (S1P). Механизм действия препарата заключается в связывании со специфическими рецепторами на поверхности лимфоцитов, в результате которого лимфоциты задерживаются в периферических лимфоузлах и не проникают в ЦНС. Зарегистрированные терапевтические эффекты могут быть обусловлены предотвращением миграции эффекторных лимфоцитов

из лимфатической ткани в чувствительные органы-мишени, такие как ЦНС. В первых исследованиях фазы III отмечено существенное повышение риска побочных эффектов, особенно инфекционных заболеваний, связанных с иммуносупрессией, в частности два случая летальной активации герпетической инфекции. В настоящее время проводится исследование TRANSFORMS (фаза III), которое к сентябрю 2007 г. охватывало 1292 пациента, из которых 43% ранее не получали ПИТРС. Пациенты были подразделены на три группы, получавшие финголимод в дозах 0,5 и 1,25 мг и авонекс в стандартной дозировке. Проводится сравнительный анализ эффективности лечения, безопасности и переносимости.

Лаквинимод — это новый иммуномодулирующий препарат, подавляющий воспаление, демиелинизацию и повреждение аксонов, что может свидетельствовать о противовоспалительных и нейропротективных свойствах препарата. В отличие от других таблетированных препаратов, он не обладает иммуносупрессорным эффектом — не снижает количество Т- и В-лимфоцитов. Завершено исследование II фазы, в котором была показана эффективность дозы 0,6 мг при активном течении ремиттирующего РС. У человека доза в 0,6 мг один раз в день внутрь на 40% снижает активность заболевания, по данным МРТ, в сравнении с плацебо при РРС. Результаты другого 24-недельного исследования II фазы показали, что лаквинимод в дозе 0,3 мг при пероральном ежедневном применении больными с ремиттирующей формой РС обладает хорошей переносимостью и угнетает образование новых очагов. Переносимость препарата удовлетворительная, имеется тенденция к снижению частоты обострений и доли пациентов без обострений в сравнении с плацебо. Начато исследование III фазы ALLEGRO — многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах. Проводятся дополнительные исследования II фазы для оценки эффективности более высоких доз лаквинимода при ремиттирующем РС.

BG-12 (Panaclar) — производное фумаровой кислоты, имеет цитопротективное и противовоспалительное действие. В исследовании II фазы использовались 3 дозы препарата: 120, 360 и 720 мг в сутки. В группе, получавшей 720 мг в сутки, было отмечено снижение количества новых контрастных очагов на 69% при ежемесячных исследованиях с 12—24-й недели лечения, а также на 48% меньшее количество новых или увеличившихся T2-очагов через 6 месяцев лечения. Часто встречающимися нежелательными явлениями были приливы жара/гиперемия, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, головная боль и назофарингит. Сейчас проходит исследование III фазы.

Таким образом, в патогенетическом лечении РС ПИТРС являются препаратами первого выбора, пока не доказаны преимущества других методов лечения, но исследования активно продолжаются. Высока вероятность, что в ближайшие годы в распоряжении

неврологов будут не 5, а более 10 препаратов этой группы и можно будет индивидуально подбирать схему лечения в зависимости от особенностей клинического течения РС и других показателей, например данных фармакогенетических исследований. Ограниченность терапевтического эффекта как классических ПИТРС, так и новых препаратов во многом связана с недостаточностью понимания этиологии и иммунопатогенеза РС. Основная проблема современного этапа изучения РС — лечение нарастающего нейродегенеративного процесса. Одно из перспективных современных направлений в разработке новых методов лечения этого заболевания связано с нейропротекцией — замедлением или в оптимальном варианте остановкой прогрессирования заболевания путем предотвращения или восстановления дегенерации нервных клеток и аксонов. В связи с этим активно изучаются противоапоптозный и иммуномодулирующий эффекты нейротрофических факторов и стимуляторов их продукции, которые, возможно, в скором времени также будут представлены для клинических испытаний при РС.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА — ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОМОДУЛЯЦИИ, НЕЙРОПРОТЕКЦИИ И РЕГЕНЕРАЦИИ

H.P. Hartung

*Университет Дюссельдорфа, неврологическая
клиника, Германия*

Рассеянный склероз (РС) невозможно вылечить, но можно лечить. Это заболевание характеризуется хронической воспалительной демиелинизацией и дегенерацией центральной нервной системы. Хотя первичная причина патологического процесса пока неясна и изучается, в последние два десятилетия достигнут существенный прогресс в оказании специализированной помощи больным РС. Современные подходы к патогенетическому лечению РС основаны на иммуномодуляции, а новые направления включают таблетированные препараты и высокоспецифичные антитела, имеющие такую же или превышающую клиническую активность и переносимость/безопасность по сравнению с разрешенными методами лечения. Будут обсуждены научные основания для испытаний тех или иных методов, предполагаемая польза и риск при использовании этих методов. Последние данные о нейробиологических последствиях длительного воспалительного процесса в ткани мозга позволяют предположить дальнейшее развитие методов лечения РС, в первую очередь связанных с нейропротекцией и нейрорегенерацией.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ, ИЗМЕНЯЮЩИМИ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

*Т.В. Сидоренко, А.Н. Бойко,
В.В. Овчаров, Е.И. Гусев*

*Российский государственный медицинский
университет, кафедра неврологии и нейрохирургии
РГМУ и МГЦРС, ГКБ №11, г. Москва*

На сегодняшний день еще не разработан препарат, способный остановить развитие заболевания. Имеющиеся в распоряжении врачей препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), могут снизить частоту и тяжесть обострений, а также замедлить темпы накопления неврологического дефицита, обладая при этом рядом побочных эффектов. Препараты для лечения РС, зарегистрированные в России на сегодняшний день, предназначены для постоянного парентерального приема. Проблема недостаточной приверженности больных к лечению актуальна при всех хронических заболеваниях, требующих длительной непрерывной терапии. Считается, что низкая приверженность является главной причиной уменьшения выраженности терапевтического эффекта, существенно повышает вероятность развития осложнений основного заболевания, ведет к снижению качества жизни больных и увеличению затрат на лечение.

В нашем исследовании с участием 153 больных, наблюдавшихся в Московском городском центре рассеянного склероза, были изучены факторы, связанные с отказом пациентов от лечения ПИТРС, проводилась комплексная оценка приверженности к лечению препаратами, изменяющими течение РС. Показана роль тревожных расстройств в формировании низкой приверженности к лечению ПИТРС, выявлены социально-демографические факторы низкой приверженности к терапии ПИТРС.

Существует ряд независимых факторов риска низкой приверженности к длительному лечению препаратами, изменяющими течение РС: возраст от 18 до 22 лет, а также 35 и 49 лет, отсутствие поддерживающего в лечении родственника, первые месяцы от начала терапии, указание на отказ отмену препаратов, изменяющих течение РС, в анамнезе. Факторы, негативно влияющие на приверженность к лечению ПИТРС, которые можно избежать при своевременном их выявлении и коррекции, — это образование и профессия, не подходящие для пациента с вероятной физической инвалидизацией, отсутствие хобби, доверительных отношений между врачом и пациентом, а также врачом и родственниками пациента, отказ больного сотрудничать, а также наличие выраженного тревожного расстройства.

Регулярный скрининг для выявления модифицируемых и независимых факторов, связанных с низкой

приверженностью к длительной терапии ПИТРС, может быть полезен для обнаружения пациентов с возможным отказом от лечения. Своевременное выявление, в том числе при помощи госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), и коррекция тревожно-депрессивных расстройств могут не только повысить качество жизни пациентов, но и служить профилактикой отказа от терапии ПИТРС. Налаживание контакта и доверительных отношений с пациентом и, что немаловажно, с его родственниками является необходимым условием успешного сотрудничества медицинского работника и пациента.

Социальная адаптация и/или реабилитация пациента, поддержание мотивации к лечению, формирование реалистичных ожиданий от лечения, своевременная коррекция побочных эффектов, проявление особого внимания к пациентам групп риска могут способствовать профилактике аффективных расстройств, повысить приверженность к лечению и соответственно улучшить прогноз заболевания.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

*З.А. Гончарова¹, В.А. Балязин¹,
Ю.В. Тринитатский²*

*¹ГОУ ВПО “Ростовский государственный
медицинский университет” Федерального агентства
по здравоохранению и социальному развитию,
²МУЗ “Ростовская областная клиническая
больница”, г. Ростов-на-Дону*

Актуальность решения задач, связанных с организационными аспектами лечения и реабилитации больных рассеянным склерозом (РС) обусловлена многими причинами, среди которых неуклонный рост числа больных РС, нуждающихся в лечении и реабилитации, ухудшение социально-демографических показателей, противоречивый характер существующей системы реабилитационной помощи, связанный с трудностями межведомственного взаимодействия. Широкое использование ПИТРС у пациентов с РС в нашей стране привело к значительному улучшению их прогноза. Вместе с тем стало очевидным, что достижение высококачественных результатов лечения сопряжено с необходимостью реорганизации оказания специализированной помощи на нескольких взаимосвязанных уровнях: общая неврологическая сеть — специализированный стационар — специализированный городской кабинет РС — служба реабилитации пациентов с РС — социальная адаптация пациентов и членов их семей.

С целью совершенствования неврологической помощи больным РС в Ростовской области с 2005 по 2009 г. были реализованы следующие мероприятия: создан территориальный регистр, который позволил провести, в отличие от существующего ранее госпитального, аналитическое и эколого-эпидемиологическое исследование в области и Ростове-на-Дону, оценить реальные потребности в различных видах специализированной помощи, внедрение в медицинскую практику современных международных и национальных протоколов лечения больных, созданных на основе принципов доказательной медицины, активный патронаж пациентов с выраженной инвалидизацией (7—9 баллов по шкале EDSS) с целью определения программы симптоматической терапии, усовершенствование организационно-методической помощи лечебным учреждением области и города (консультативная помощь, написание методических пособий и рекомендаций, проведение обучающих программ для врачей-неврологов поликлинического и стационарного звена сотрудниками кафедры нервных болезней и нейрохирургии РостГМУ (зав. — проф. В.А. Балязин) и неврологического отделения ОКБ (зав. — главный невролог Ростовской области, проф. Ю.В. Тринитатский); создание областного центра рассеянного склероза (2009).

Решение поставленных задач невозможно без взаимодействия с общественными организациями пациентов. В 2001 г. при активной поддержке сотрудников кафедры нервных болезней и нейрохирургии РостГМУ была создана Ростовская региональная благотворительная организации инвалидов «Союз РС». Взаимодействие с общественной организацией (проведение школ пациентов, психологических тренингов, как групповых, так и индивидуальных) с целью повышения информированности больных РС и улучшения их адаптации к своему состоянию в конечном итоге имеет большое значение в увеличении приверженности к терапии пациента с хроническим инвалидизирующим заболеванием. Кроме того, в рамках реализации программы общественной организации удалось достичь интеграции с другими структурами, участвующими в реабилитации и социальной адаптации (службой медико-социальной экспертизы, сотрудниками службы социальной защиты) путем проведения «круглых столов» и школ пациентов.

В процессе данной работы были достигнуты значительные успехи в совершенствовании неврологической помощи больным РС в Ростовской области. Наряду с этим выявлены следующие основные проблемы: недостаточная доступность оказания стационарной помощи больным РС в условиях г. Ростова-на-Дону, что связано с отсутствием специализированного стационара и недостаточным количеством неврологических коек в больницах города, а также отсутствие реабилитационных центров для пациентов данной группы.

Увеличить доступность оказания качественной специализированной помощи для каждого пациента с РС можно только при организации специализированной помощи на региональном уровне, организации комплексного подхода к реализации данных мероприятий с учетом индивидуального дифференцированного подхода к лечению конкретного пациента.

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПРОЦЕСС ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

*М.В. Давыдовская, А.Н. Бойко,
И.Н. Пронин, С.Н. Шаранова, Е.И. Гусев*

*Российский государственный медицинский
университет, НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко
РАМН, г. Москва*

Исследование нейродегенерации при рассеянном склерозе (РС) показали, что у пациентов наблюдаются очаговые (в области очагов демиелинизации) и диффузные (в кажущемся нормальным белом и сером веществе) дегенеративные изменения нервной ткани. Именно с диффузными дегенеративными изменениями связывают неуклонное прогрессирование заболевания с нарастанием неврологического дефицита у пациентов. Механизмы повреждения нервных волокон и клеток при РС сложны и окончательно не выяснены.

Основными неинвазивными методами прижизненной оценки степени поражения нейронов являются методы регистрации количества гипоинтенсивных очагов на T1-взвешенных томограммах, оценки выраженности атрофии мозга, МР-технологии с использованием импульса переноса намагниченности, диффузионно-взвешенная МРТ, протонная МР-спектроскопия (МРС). В своей работе мы использовали динамическое наблюдение за изменениями уровня N-ацетил-аспартата (НАА). Уровень изменения этого метаболита рассматривается как маркер состояния именно нервных клеток ЦНС, в частности снижение этого показателя отражает выраженность аксональной дисфункции или потери аксонов. Длительные динамические наблюдения за больными РС показывают, что даже на ранних стадиях патологического процесса снижение уровня НАА может достигать достоверных отличий за год наблюдения.

Поражение аксонов и нейронов при РС регистрируется со времени дебюта, неуклонно прогрессирует в процессе заболевания и, в первую очередь, обуславливает накопление необратимого неврологического дефицита. Продолжаются исследования методов

лечения РС, обладающих нейропротективными свойствами. В частности, нейропротективное действие при ремиттирующем РС за счет стимуляции продукции клетками крови нейротрофических факторов (например, BDNF) показано для глатирамера ацетата и некоторых препаратов бета-интерферона.

Нами изучался возможный нейропротективный эффект внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) в больших дозировках. В исследовании участвовали 10 пациентов (женщин — 7, мужчин — 3) с клинически достоверным РС (средний возраст — 35,7±8,6 года). У 7 больных был ремиттирующий РС, у 3 — вторично-прогрессирующий с обострениями. Средняя длительность заболевания — 7,0±3,4 года; средний балл EDSS — 4,35±1,1. У этих больных, несмотря на сохранявшиеся обострения и прогрессирование инвалидности, было невозможно дальнейшее использование препаратов первого ряда патогенетического лечения РС (бета-интерфероны или глатирамера ацетат). При использовании всех препаратов из группы ПИТРС первой линии сохранялась активность заболевания или развивались непереносимые побочные эффекты. Пациенты получали терапию ВВИГ в течение 8—12 месяцев в соответствующем режиме: 0,4 г/кг массы тела в первый месяц и затем по 0,2 г/кг от 7 до 11 месяцев.

Было установлено, что терапия ВВИГ приводит к значительному снижению частоты обострений: до лечения более одного обострения в год возникло у 9 пациентов, на терапии — только у 3 ($\chi^2=5,21$, Fisher exact 2-tailed test, $p=0,01$), более 2 обострений в год — у 5, на терапии такой активности не было ($\chi^2=4,95$, $p=0,01$). До лечения 6 пациентов за 12 месяцев наблюдения имели доказанное прогрессирование более чем в 1 балл по шкале EDSS, в то время как на терапии подобного прогрессирования не было ($\chi^2=5,95$, $p=0,005$). МРС в динамике показало, что за год наблюдения показатель выраженности диффузной дегенерации (индекс NAA/CR) у этих больных снизился, но статистически недостоверно — с 1,859±0,083 до 1,735±0,087 ($p=0,32$), т.е. описанная в литературе тенденция сохранялась.

Таким образом, даже в такой небольшой группе больных терапия с использованием ВВИГ приводила к снижению частоты обострений и замедляла прогрессирование заболевания, а также, возможно, прогрессирование диффузного нейродегенеративного процесса. В то же время следует подчеркнуть, что этот метод можно использовать только в ряду препаратов второй линии патогенетического лечения РС с обострениями, когда терапия препаратами бета-интерферона и глатирамера ацетата (первая линия ПИТРС) оказывается неэффективной или противопоказанной.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕМИТТИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА КОМБИНИРОВАННЫМ МЕТОДОМ*

Р.Г. Гуфранова, Л.Б. Новикова, В.В. Сперанский

*Башкирский государственный медицинский
университет, г. Уфа*

В структуре заболеваний ЦНС рассеянный склероз (РС) занимает четвертое место после острых нарушений мозгового кровообращения, эпилепсии и паркинсонизма, а в молодом возрасте — второе после эпилепсии. В последние годы отмечается рост показателей заболеваемости РС, что связано не только с улучшением диагностики заболевания, но и с абсолютным числом заболевших.

Цель исследования — улучшение качества жизни больных с ремиттирующим течением РС путем использования патогенетически ориентированного комбинированного метода лечения, включающего циклоспорин А, церулоплазмин и церебролизат.

Комбинированный способ лечения лиц с ремиттирующей формой РС основывался на применении патогенетически ориентированных фармакопейных препаратов: селективного иммуносупрессора циклоспорина А, действие которого связано с подавлением клеточно опосредованных иммунных реакций, корректора системного метаболизма церулоплазмينا, повышающего стабильность клеточных мембран, участвующего в иммунологических реакциях, ионном обмене и оказывающего антиоксидантное действие с торможением перекисного окисления липидов, и корректора церебрального метаболизма церебролизата, которые в совокупности дифференцированно приостанавливают отдельные патогенетические звенья аутоиммунного процесса болезни. Из базовой схемы лечения РС исключались стероиды и назначались циклоспорин А (сандимун) по 25 мг внутрь 2 раза в день в течение месяца, церулоплазмин по 100 мг внутривенно капельно 10 дней и церебролизат по 10 мл внутримышечно 20 дней. Курс лечения повторялся через 6 месяцев в течение трех лет. Под наблюдением находились 24 пациента с ремиттирующим течением РС в возрасте от 19 до 45 лет в течение трех лет.

Эффективность лечения оценивали с использованием шкал Kurtzke и инвалидизации EDSS, учитывались иммунный статус, МРТ-картина в динамике, длительность ремиссии. Используемая схема лечения оказалась наиболее эффективной у больных с первой и второй стадиями заболевания. При этом у больных с исходным уровнем инвалидизации в 2—3 балла по шкале EDSS в результате лечения степень

* Патент РФ на изобретение № 2278687 от 27.06.2006 г.

инвалидизации снизилась на 0,5—1,0 балл, регрессировала пирамидная и мозжечковая симптоматика, длительность ремиссии увеличилась до 2 лет. Анализ качества жизни проводили с помощью короткой версии опросника здоровья (SF-36). Лечение включало сандиммун, церулоплазмин и церебролизат, благоприятно влиявших на эти показатели: в большей степени это касалось физического, ролевого физического и эмоционально-ролевого функционирования, общего здоровья, жизненной силы. МРТ показала уменьшение количества и размера очагов демиелинизации, особенно в паравентрикулярных отделах. Традиционная терапия в этом отношении альтернативному методу уступала — отмечалось улучшение показателей только физического и ролевого физического функционирования, общего здоровья и жизненной силы.

Таким образом, предлагаемый способ, включающий средства патогенетически ориентированной терапии, может быть рекомендован для лечения ремиттирующего течения РС. Способ обеспечивает достижение устойчивой (до 12 месяцев) ремиссии РС у 82,9% больных, снижает степень инвалидизации по шкале EDSS на 0,5—1,0 балл, повышает эффективность терапии и, следовательно, качество жизни.

ОПЫТ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ПРОГРАММНОЙ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ У ПАЦИЕНТА СО ВТОРИЧНО-ПРОГРЕССИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

*А.А. Соколов¹, Г.Н. Бисага¹, А.Н. Бельских¹,
Н.М. Калинина², Н.И. Давыдова²,
М.И. Карпов¹*

*Военно-медицинская академия¹, Всероссийский
центр экстренной и радиационной
медицины МЧС России², г. Санкт-Петербург*

Актуальность проблемы рассеянного склероза (РС) обусловлена как высокой распространенностью заболевания, так и поражением лиц преимущественно молодого возраста. В основе заболевания лежит аутоиммунный процесс в ЦНС, при котором миелиновая оболочка нерва повреждается собственными антителами и аутоиммунными клетками иммунной системы. Результаты комплексного лечения больных РС до настоящего времени остаются неудовлетворительными. Применяемые в настоящее время медикаментозные методы, включая глюкокортикоидные гормоны, иммуномодуляторы и цитостатики, не позволяют значительно уменьшить выраженность неврологических проявлений, скорость их нарастания и существенно увеличить длительность

ремиссии. Кроме того, их длительное использование нередко вызывает целый ряд осложнений, связанных с нарушениями функций иммунной и эндокринной систем. Одним из перспективных направлений повышения эффективности терапии больных РС является использование в комплексном лечении методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК) — направленного качественного и количественного изменения белкового, клеточного, водно-электролитного, газового состава крови при ее обработке вне организма.

Методы ЭГК в лечении РС позволяют воздействовать на один из главных механизмов развития РС — аутоиммунный процесс, причину развития очагов асептического воспаления в веществе головного мозга. При проведении различных модификаций ЭГК из крови удаляются антитела, циркулирующие иммунные комплексы, вещества, поддерживающие воспаление, модифицируется функция аутоиммунных клеток иммунной системы. Это останавливает развитие патологического (аутоиммунного) процесса, причём без помощи гормональной, цитостатической терапии или с гораздо меньшими дозировками препаратов. Организм становится гораздо чувствительнее к применяемым лекарствам, следовательно, уменьшается их терапевтическая дозировка, снижаются количество и выраженность побочных эффектов. ЭГК применяется в виде курсового и программного вариантов.

Курсовая ЭГК показана для быстрого купирования возникшего или профилактики начинающегося обострения РС с целью уменьшения выраженности иммуновоспалительного процесса в ЦНС и коррекции вторичных нарушений гомеостаза. Но решающее значение для достижения и поддержания в течение длительного времени ремиссии заболевания может иметь лишь программная ЭГК, которая представляет собой 1-2 индивидуально подобранные перфузионные процедуры, повторяющиеся с интервалом в 2-3 месяца.

На базе центра экстракорпоральной детоксикации и клиники нервных болезней Военно-медицинской академии и Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины МЧС России была разработана методика и накоплен опыт применения программной ЭГК при лечении больных РС.

В качестве примера представляем больного со вторично-прогрессирующим РС длительностью около 25 лет.

Больной Р. 50 лет. Первые признаки заболевания возникли в 1985 г., когда появилось выпадение полей зрения, снизилась острота зрения. После лечения поля и острота зрения восстановились почти до исходного состояния. Заболевание протекало в виде обострений и ремиссий. Первое обострение возникло в 1986 г.: появилась слабость в правой ноге, которая в последующем стала практически постоянной. В дальнейшем обострения были в 1987, 1990, 1994 гг.;

неврологическая симптоматика проявлялась в виде расстройства чувствительности в стопах, нарушения зрения, усиления шаткости походки, расстройства стула и мочеиспускания в виде периодического недержания. Заболевание приняло вторично-прогрессирующее течение с 1995 г.

В марте 1998 г. при очередном обострении больной впервые получил курс ЭГК, состоящий из плазмафереза (ПА) и 3 плазмообменов криосорбированной аутоплазмой (ПО КСАП). В результате лечения был получен выраженный, но нестойкий клинический эффект, и спустя 4 месяца вновь возник рецидив заболевания.

В апреле 1999 г. в период очередного рецидива было начато лечение программной ЭГК. Показанием явились наличие частых рецидивов и нарастание неврологического дефицита. Операцией выбора был избран ПО КСАП в объеме 1 ОЦП с заменой 80% эксфузированной плазмы аутоплазмой после криосорбционной обработки, а 20% — кристаллоидными растворами. Периодичность ЭГК составила 2 ПО КСАП один раз в неделю с интервалом между циклами в 2,5—3,5 месяца. В период между циклами предпринимались попытки подобрать противорецидивную медикаментозную терапию под контролем показателей иммунограммы. В качестве противорецидивных средств использовались вобэнзим, амиксин и копаксон. Из них только копаксон оказал небольшое влияние на показатели иммунограммы, но не предотвратил развития очередного обострения. За все время наблюдения несколько раз возникали парадоксальные реакции на лечение. Так, в октябре 1999 г. очередной ПО КСАП был закончен пульс-терапией метилпреднизолоном в дозе 500 мг, после которого состояние больного ухудшилось. Вновь стали нарастать неврологические симптомы, что было расценено как обострение заболевания. Оно было купировано в течение месяца и практически не оставило неврологического дефицита. Лечение состояло из 4 ПО КСАП, симптоматической и антиоксидантной терапии.

В ноябре 2002 г. при увеличении периода между циклами до 5 месяцев возникло тяжелое обострение заболевания. Как обычно лечение было начато с 2 ПО КСАП, но они не привели к кардинальному изменению ситуации. Углубленное иммунологическое исследование выявило в крови пациента присутствие антител к основному белку миелина (АТ к ОБМ) в высоких концентрациях, преимущественно класса IgG. Проведенные 2 сеанса плазмолейкоцитафереза (ПЛЦА) с удалением в сумме 40% циркулирующих лейкоцитов позволили снизить концентрацию АТ к ОБМ, которая оставалась низкой и в последующем межцикловом периоде. В результате лечения отмечена частичная редукция неврологической симптоматики.

После купирования обострения остался стойкий неврологический дефицит: походка стала более неустойчивой, уменьшилось расстояние самостоятельной ходьбы и т.д. Последующий сравнительный анализ 2 периодов (весна 1999 г. — осень 2002 г. и осень 2002 г. —

осень 2004 г.) показал существенное различие средних межцикловых показателей качества жизни. Если до осени 2002 г. общее физическое состояние (ОФС) пациента оценивалось в 24,8 балла, общее психическое состояние (ОПС) — в 43,2 балла по шкале SF-36, и больной мог самостоятельно пройти в среднем 1756 м, то после этого обострения ОФС составило в среднем 18,1 балла, ОПС — 36,9 балла, а самостоятельная ходьба — 767 м.

При анализе динамики реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) с ОБМ и реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с миелином у данного пациента было установлено, что из 11 проанализированных циклов ЭГК в 6 циклах РТМЛ с миелином перед началом ЭГК находилась в патологическом диапазоне (в 5 случаях была ускорена и в 1 — заторможена) и практически всегда возвращалась в пределы нормы после ЭГК. РБТЛ с ОБМ перед ЭГК была повышена в 5 случаях из 12 и снижалась до нормальных значений после ЭГК. РБТЛ с миелином перестала отражать активность клеточно-опосредованного иммунного ответа к ОБМ после начала приема копаксона.

В настоящее время больной уже в течение 10 лет и 8 месяцев получает программную ЭГК. С апреля 1999 г. по декабрь 2009 г. ему было выполнено 89 перфузионных операций: 5 — ПА, 9 — ПЛЦА, 69 — ПО КСАП, 6 сеансов каскадных плазмаферезов (в среднем 9—10 в год). 22 операции ЭГК были закончены пульс-терапией метилпреднизолоном: 5 — в дозе 500 мг, 17 — в дозе 250 мг. За это время неврологический дефицит увеличился по шкале EDSS с 3,5 до 6 баллов (средняя скорость прогрессирования — 0,25 балла в год), что меньше в 2 раза, чем в предшествующем периоде. Основное увеличение степени тяжести на 0,5 балла произошло осенью 2002 г.

В качестве еще одного положительного аспекта следует отметить улучшение показателей контрастной чувствительности почти до нормы на правом глазу на средних и высоких частотах при регистрации зрительно вызванных потенциалов.

При МРТ в динамике в головном мозге не выявлено новых очагов демиелинизации, за исключением появления очага в шейном отделе спинного мозга в ноябре 2002 г. Во всех имеющихся очагах уменьшился отек, заметны признаки глиоза. При магнитно-резонансной спектроскопии выявлено частичное восстановление концентрации метаболитов в очагах демиелинизации: увеличение концентрации N-ацетиласпартата, снижение концентрации инозитола и гамма-аминомасляной кислоты, отсутствие липидов.

Таким образом, в результате программной ЭГК с мониторингом иммунного статуса, определением индивидуальной чувствительности к глюкокортикоидам и дифференцированным подходом к выбору перфузионной операции удалось уменьшить активность аутоиммунного процесса и снизить темпы прогрессирования заболевания. Темпы развития технологий ЭГК

и диапазон их применения в России и в мире неуклонно растет, конечно, они не лишены недостатков. Для их использования имеются строгие показания и противопоказания. Однако новые технологии ЭГК обладают рядом уникальных возможностей, которых лишены методы традиционной медикаментозной терапии и которые органично дополняют другие подходы к лечению пациентов с РС.

ВОЗМОЖНОСТИ И ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

В.А. Россиев¹, С.В. Макаров¹, Г.Н. Бисага²

*¹ГУЗ «Центр трансплантации костного мозга»
Самарской областной клинической больницы
им. М.И. Калинина, ²ГОУ ВПО «Военно-медицинская
академия им. С.М. Кирова»*

Одним из перспективных подходов к лечению рассеянного склероза (РС) является высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутооттрансплантацией стволовых кроветворных клеток (ВИСТс АТСКК), которая в настоящее время выполнена в мире почти у 700 больных с различными формами этого заболевания (Шевченко Ю.Л. и др., 2009; Saccardi R. et al., 2009). Данный метод лечения основан на двух важнейших патогенетических механизмах, в частности на глубокой иммуносупрессии с эрадикацией клона аутореактивных лимфоцитов, и репрограммировании иммунной системы через изменения в регуляторных и эффекторных ее звеньях, приводящих к ограничению развития аутоиммунного процесса. Экспериментальные исследования ВИСТ с АТСКК, проведенные на животных с ЭАЭ и последующие клинические результаты, полученные в 1993 г. у больных с аутоиммунными заболеваниями, а с 1995 г. у пациентов с РС (Marmont A. et al., 1995-2009; Fassas A. et al., 2004—2009), указывают на высокую эффективность используемого метода лечения.

Цель работы состояла в обсуждении возможностей применения ВИСТс АТСКК при РС на основе оценки результатов лечения.

Нами наблюдались 55 пациентов РС в возрасте от 18 до 54 лет, которым проводилась ВИСТ с АТСКК в соответствии с протоколом EBMT с 1999 по 2006 г. Показаниями к лечению были низкая эффективность терапии кортикостероидами, нейропротективными и другими препаратами, в отдельных случаях быстро прогрессирующий неврологический дефицит. Длительность заболевания колебалась от 3 до 25 лет, степень инвалидизации по шкале EDSS составляла от 3 до 8 баллов. У 70% пациентов диагностировано вторично-прогредиентное течение болезни. Регресс неврологических симптомов у больных РС начинался

обычно на второй неделе после аутооттрансплантации стволовых кроветворных клеток. В раннем посттрансплантационном периоде через 2 месяца у большинства больных наблюдалось снижение на 0,5-1,5 балла показателей шкалы EDSS. Наибольшему регрессу неврологических симптомов были подвержены функции тазовых органов, мозжечковая и пирамидная симптоматика, что позволило больным расширить диапазон своих функциональных возможностей по самообслуживанию. Когнитивные функции, черепные нервы, чувствительная сфера восстанавливались в значительно меньшей степени. После терапии в отдаленном периоде с катамнезом наблюдения от 2, а в отдельных случаях до 7 лет у 32 больных сохранялось стабильное состояние с отсутствием признаков прогрессирования РС. У большинства пациентов также не отмечались нейровизуализационные критерии прогрессирования болезни. Оптимальные клинические результаты наблюдались у пациентов с длительностью заболевания до 8—10 лет, способных к самообслуживанию, что связано, очевидно, с меньшей выраженностью дегенеративных процессов в нервной системе. По данным различных европейских центров, полученных до 2005 г., отсутствие прогрессирования заболевания в течение 3 лет достигнуто у 70—81% больных после ВИСТ с АТСКК.

Очевидно, что длительность ремиссий и стабилизация неврологического статуса после лечения зависят от ряда причин, которые должны учитываться у конкретного пациента при назначении ВИСТ с АТСКК. Среди них следует отметить глубину иммуноаблативной терапии, особенности иммунорегуляторных механизмов, соотношение демиелинизирующего и дегенеративного компонентов при нейровизуализационном исследовании.

По данным EBMT, уровень летальности от проведения ВИСТ с АТСКК составляет не более 1,5% (Marmont A. et al., 2009), что связано с использованием новых режимов кондиционирования и тщательным отбором пациентов. Таким образом, ВИСТ с АТСКК является безопасным методом лечения больных РС.

По-прежнему открыт вопрос о подборе необходимого режима кондиционирования для конкретного пациента с учетом характера иммунопатологических изменений. Так, использование низкоинтенсивного режима кондиционирования — циклофосфамид + антитимоцитарный глобулин вызывало менее выраженные органотоксические реакции по сравнению с режимом средней интенсивности BEAM — кармустин+этопозит+цитозар+мелфолан (Fassas A., 2009), однако параллельно со снижением цитотоксической нагрузки увеличивалась вероятность рецидива аутоиммунного процесса.

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с иммуноаблативной терапией подавляет системную воспалительную реакцию, ассоциированную с прогрессом заболевания (Blanco Y., et al., 2005; Fassas A., Kazis A., 2003; Шевченко Ю.Л. и др., 2004). В саногенетических механизмах участвуют также нейротрофические факторы, вырабатываемые гемопоэтическими стволовыми клетками.

Имеющиеся данные ЕВМТ и наш опыт наблюдения пациентов после проведенной ВИСТ с АТСКК указывают на способность этого метода замедлять прогрессирование заболевания как при ремиттирующем, так и вторично-прогредиентном течении заболевания с регрессом отдельных симптомов. Предварительные данные также указывают, что применение ВИСТ с АТСКК оправдано при аутоиммунных проявлениях, а не там, где превалирует нейродегенеративно-атрофический процесс. Очевидно, что при появлении у пациентов в отдаленном периоде после лечения признаков прогрессирования заболевания необходимо проведение поддерживающей терапии: нейропротективной, антиоксидантной, ангиопротекторной, при необходимости с использованием кортикостероидов. Мы солидарны с мнением ряда авторов (Burt R.K. et al., 2003; Новик А.А. и др., 2006), указывающих на то, что ВИСТ с АТСКК может быть весьма эффективной в лечении быстро прогрессирующего РС или РС, резистентного к иной терапии, однако оптимальные результаты лечения достигаются там, где пациенты сохраняют навыки к самообслуживанию (EDSS < 7,0 баллов).

Абсолютными противопоказаниями к применению ВИСТ с АТСКК у больных РС являются нарушения функции внутренних органов в стадии декомпенсации, терминальная стадия развития заболевания. Нечелесообразно использование метода при выраженном неврологическом дефиците по шкале EDSS ≥ 8 баллов с длительным анамнезом заболевания.

Безусловно, ВИСТ с АТСКК нуждается в дальнейшем изучении и не может быть методом лечения всех больных РС. Необходимы дальнейшие клинические исследования с целью оптимизации критериев отбора пациентов и режимов кондиционирования для этого вида терапии.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ И ЕГО ДИНАМИКА НА ФОНЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Ю.А. Луговцова, В.Н. Карнаух, И.А. Барабаш

*Амурская государственная медицинская академия,
г. Благовещенск*

Целью настоящей работы было изучение показателей качества жизни (КЖ) больных рассеянным склерозом (РС), а также их динамики на фоне специфической иммуномодулирующей терапии.

Исследование параметров КЖ проводилось у 96 пациентов РС (67 женщин, 29 мужчин) в сравнении с контрольной группой здоровых респондентов, соответствующих по возрасту и полу без статистически значимых отклонений ($p=0,43$). Для оценки КЖ нами был использован опросник SF-36, содержащий

36 вопросов, охватывающих восемь основных характеристик здоровья и соответственно 8 шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психологическое здоровье (ПЗ). Четыре первые шкалы характеризуют физическое здоровье, следующие четыре — психическое. При анализе нами проводилась оценка как по отдельным шкалам опросника SF-36, так и по суммарным показателям — физическому и психологическому компонентам здоровья. Одновременно исследовался уровень депрессии по опроснику Бэка. Полученные данные статистически обработаны.

Обследование выполняли в периоде ремиссии или прогрессирования заболевания. В качестве клинических характеристик учитывались вариант течения РС, оценка по шкале EDSS, скорость прогрессирования (СП) как отношение тяжести в баллах по EDSS к длительности заболевания. Характеристика группы больных РС: средний возраст — 38,01 года, длительность болезни — $10,67 \pm 0,91$ года (от 1 до 48), средний показатель по EDSS — $3,83 \pm 0,15$ балла (от 1,5 до 7,5), средняя СП — $0,5 \pm 0,03$ балла в год. Ремиттирующее течение было у 34% больных, вторично-прогрессирующее — у 59,6%, первично-прогрессирующее — у 6,4%.

При исследовании КЖ у больных РС и здоровых лиц отмечалось статистически значимое снижение всех показателей у пациентов по сравнению со здоровыми ($p < 0,001$) во всех группах. Наибольшее снижение получено по шкалам ФФ и РФФ: ФФ — 56,25 у больных и 92,05 у здоровых; РФФ — 39,32 у больных и 71,94 у здоровых.

Еще более выраженная разница была получена при анализе суммарных показателей физического и психологического здоровья, которые были значительно ниже у больных РС. Общий показатель здоровья у больных был равен 415,47, физический компонент — 207,77, психологический — 207,77 (в контрольной группе — соответственно 588,06, 309,02, 279,04; $p < 0,001$). Кроме того, 75 пациентов были обследованы по опроснику депрессии Бэка. У 11 (14,7%) больных имелась депрессия с индексом более 19, у 24 (32%) — от 16 до 19 баллов, что соответствовало умеренному уровню депрессии. У всех этих пациентов отмечались наиболее низкие показатели КЖ, особенно по шкалам РФФ, РЭФ. Корреляционный анализ выявил выраженную обратную связь уровня депрессии по шкале Бэка со всеми шкалами КЖ, в большей мере ОЗ, Ж, СФ и ПЗ ($p < 0,001$), что подтверждает зависимость показателей КЖ от психического состояния пациентов, в частности от уровня депрессии.

Исследуя КЖ в зависимости от течения РС, мы выявили наиболее выраженное снижение показателей по всем шкалам при вторично-прогрессирующем течении: при этом варианте все показатели достоверно

отличались от таковых при ремиттирующем. При первично-прогрессирующем течении показатели КЖ также были ниже, чем при ремиттирующем, — достоверное снижение при этом варианте получены по шкалам ФФ, РФФ, ОЗ, СФ и ПЗ, но при этом были даже несколько выше, достоверно не отличаясь от показателей при ВП течении, кроме шкал РФФ и РЭФ ($p > 0,05$). При всех вариантах преимущественно снижались показатели, характеризующие физическое здоровье. Закономерно снижались показатели по всем шкалам КЖ и в зависимости от выраженности инвалидизации, также в первую очередь характеризующие физическое здоровье.

Нами был проведен анализ динамики показателей КЖ у больных, получавших специфическую иммуномодулирующую терапию препаратами копаксон (глатирамера ацетат) и бетаферон (интерферон-бета Іv). Опросник SF-36 заполнялся до начала терапии, затем ежегодно. Копаксон получали 22 пациента, из них в течение первого года выбыли 4. Причины: отказ — у двоих, анафилактический шок — у одного, и еще у одного пациента развилось субарахноидальное кровоизлияние, обусловленное сосудистой мальформацией, после которого лечение не возобновлялось. Переход во вторичное прогрессирование с выраженной инвалидизацией в течение второго года лечения произошло у двух, что послужило причиной отмены препарата.

В течение 3 лет лечение копаксоном продолжили 16 больных, из них 14 с ремиттирующим течением и 2 со вторично-прогрессирующим с обострениями. Характеристика пациентов: средний возраст — $35,56 \pm 2,46$ (от 19 до 48), длительность болезни — $9,13 \pm 1,8$ (от 4 до 32), показатель по EDSS — $3,25 \pm 0,27$ (1,5 до 5,0), СП — $0,5 \pm 0,06$ (0,2—0,8), среднее число обострений за 2 года предшествовавших терапии — 2,0. Из побочных эффектов наиболее часто (у 6) наблюдались преходящие вегетативные нарушения: боли в грудной клетке, диарея, высыпания на коже, чувство жара, одышка. У двух молодых женщин были вегетативные кризы по типу панических атак. Явления липоатрофии в местах инъекций начали появляться спустя 2-3 года преимущественно у женщин. Количество обострений за время лечения — 8, переход во вторичное прогрессирование — у двух, средний показатель по EDSS составил $3,56 \pm 0,37$ балла.

Показатели КЖ по всем шкалам значительно улучшились уже через год после приема копаксона. Через три года мы получили значительные, статистически достоверные различия между суммарными показателями общего, физического и психологического здоровья пациентов до и после лечения. Так, общий показатель КЖ до лечения равнялся 421,86, после лечения возрос до 556,63 ($p < 0,0011$), физический компонент — соответственно от 208,18 до 268,81 ($p < 0,0010$), психологический — от 213,67 до 287,82 ($p < 0,0240$).

Терапия бетафероном начата у 18 больных, из них одна женщина отказалась от лечения в первые месяцы в связи с побочными эффектами, у одной отменено в связи с выраженной инвалидизацией. В течение 2 лет лечение было продолжено у 16 больных, из них ремиттирующее течение имело место у 10, вторично-прогрессирующее с обострениями — у 6. Средний возраст — $36,94 \pm 2,92$ (от 22 до 48), длительность болезни — $11,69 \pm 2,08$ (от 3 до 29), показатель по EDSS — $4,09 \pm 0,35$ (от 2 до 7), СП — $0,63 \pm 0,1$. Среднее число обострений за 2 года, предшествовавших терапии — 1,8.

Практически у всех больных в начале терапии бетафероном отмечался гриппоподобный синдром — в течение 1-2 месяцев. Только у одной женщины на фоне лечения сохранялась гипертермия с тенденцией к увеличению, что послужило отказом от терапии. Снижение массы тела в начале лечения отметили двое пациентов, признаки депрессии — также двое. Изменения в местах инъекций — покраснения, уплотнения, особенно в начале терапии, были у всех. Наблюдалось увеличение спастичности на фоне лечения бетафероном у больных, уже имевших этот симптом до начала терапии, хотя эту связь можно считать вероятной. Через два года от начала лечения: степень инвалидизации по EDSS — $4,81 \pm 0,34$, количество обострений за время лечения — 12, переход во вторичное прогрессирование — у 4, причем у одного пациента с частыми обострениями (3 за год).

При оценке КЖ у больных этой группы прослеживалась тенденция к улучшению психологического компонента здоровья, прежде всего Ж (с 46,87 до 48,12), СФ (45,31 до 60,93), РЭФ (37,5 до 58,33), хотя статистически недостоверно. Единственным показателем, который снизился, явилось ФФ (с 43,12 до 37,5), но это не повлияло на физическую составляющую КЖ, возросшую с 185,12 до 194,88. Менее выраженные изменения показателей КЖ у больных, получавших бетаферон, по-видимому, связаны с изначально более тяжелым течением заболевания и выраженной инвалидизацией до начала терапии.

Таким образом, у всех больных РС было отмечено снижение показателей КЖ по сравнению с таковыми у здоровых, особенно выраженное при вторично-прогрессирующем течении, а также нарастании инвалидизации. КЖ находилось в зависимости от психологического статуса, в частности от уровня депрессии. На КЖ также влияло специфическое лечение, направленное на стабилизацию процесса. Отсюда и положительная тенденция к улучшению как физического, так и психологического компонентов здоровья, которое препятствует социальной дезадаптации пациентов данной категории.

