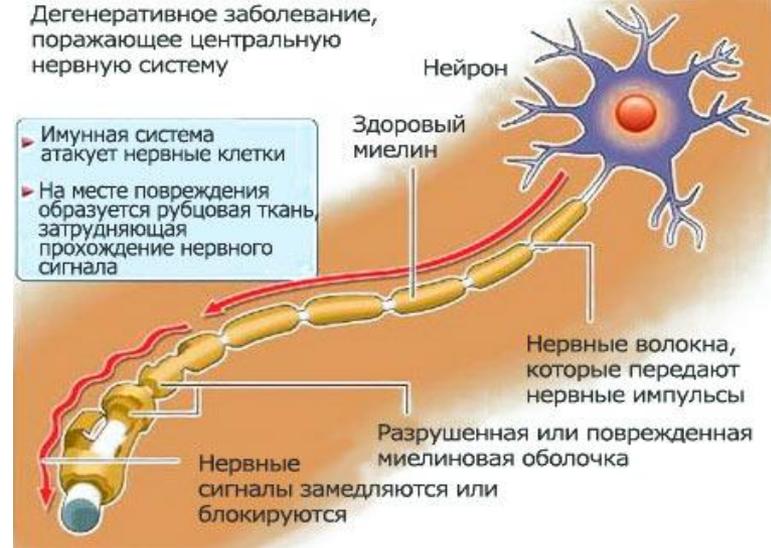


РАСЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Кафедра поликлинической терапии с курсом клинической фармакологии

Выполнил ординатор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Фаимов Л.Ф.



Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное заболевание, при котором поражается миелиновая оболочка нервных волокон головного и спинного мозга. Хотя в разговорной речи «склерозом» часто называют нарушение памяти в пожилом возрасте, название «рассеянный склероз» не имеет отношения ни к старческому «склерозу», ни к рассеянности внимания. «Склероз» в данном случае означает «рубец», а «рассеянный» означает «множественный», поскольку отличительная особенность болезни при патологоанатомическом исследовании — наличие рассеянных по всей центральной нервной системе без определённой локализации очагов склероза — замены нормальной нервной ткани на соединительную. Рассеянный склероз впервые описал в 1868 году Жан-Мартен Шарко^[1].

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ: РОЛЬ ВИРУСОВ

В сыворотке и СМЖ больных рассеянным склерозом повышен титр антител ко многим вирусам, в том числе кори, простого герпеса, ветряной оспы, краснухи, Эпштейна-Барр, гриппа С и некоторым штаммам вируса парагриппа. Кроме того, в тканях и биологических жидкостях больных обнаружены некоторые другие вирусы или их антигены. Показано, что в бляшках демиелинизации часто выявляются антигены герпесвируса человека типа 6. Однако пока не обнаружено каких-либо вирусов или их частиц, которые встречались бы постоянно и только при рассеянном склерозе.

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Данные популяционных, генеалогических и близнецовых исследований, а также изучения приемных детей указывают на наследственную предрасположенность к рассеянному склерозу. Известны семейные случаи болезни, поэтому родственники больного первой, второй и третьей степени относятся к группе риска рассеянного склероза. Для родных братьев и сестер больного вероятность этого заболевания в течение жизни составляет 2-5%, а для родителей и детей она несколько ниже.

По данным генетических и хромосомных исследований, одной из генетических детерминант являются гены HLA на 6-й хромосоме . Антигены HLA необходимы для распознавания чужеродных веществ Т-лимфоцитами. Предрасположенность к рассеянному склерозу связана с аллелем HLA-DR2 HLA класса II и соответствующим гаплотипом HLA-DRB14501 , HLA-DQA1*0102 , HLA-DQB1*0602 . Дальнейшие попытки локализовать генетический дефект на участке DR-DQ были безуспешными из-за сильного сцепления генов в этой области. В развитии рассеянного склероза участвуют также гены бета-цепи антигенраспознающих рецепторов Т-лимфоцитов на 7-й хромосоме , гены тяжелых цепей иммуноглобулинов на 19-й хромосоме и (только в Финляндии) ген основного белка миелина на 18-й хромосоме .

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Полагают, что рассеянный склероз - это аутоиммунное заболевание , по крайней мере частично обусловленное Т-лимфоцитами .

При рассеянном склерозе из крови можно выделить Т-лимфоциты с мутацией в гене гипоксантинфосфорибозилтрансферазы , которые связываются с основным белком миелина. Эта мутация, вероятно, обусловлена длительной стимуляцией данных клеток *in vivo* и считается специфической для рассеянного склероза.

Т-лимфоциты, реагирующие с основным и протеолипидным белками миелина, в СМЖ больных рассеянным склерозом обнаруживаются чаще, чем в крови. Это указывает на избирательное накопление аутореактивных Т-лимфоцитов в ЦНС. Прямые доказательства присутствия в бляшках демиелинизации Т-лимфоцитов, реагирующих с основным белком миелина, были получены с помощью анализа последовательности вариабельных участков антигенраспознающих рецепторов Т-лимфоцитов .

ПОРАЖЕНИЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ НЕРВОВ (II ПАРА **OFTALMICUS**)

возникает внезапное нарушение зрения на один глаз (снижается острота зрения);

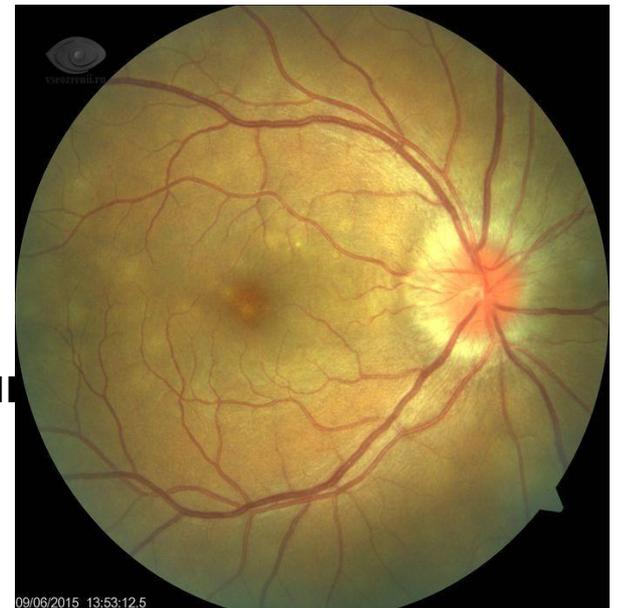
мутность, пелена перед глазом или черная точка, которые не проходят в результате моргания;

изменение полей зрения (пространство, видимое глазом при неподвижной голове и взгляде): сужение (взгляд как в трубу), выпадение наружных или внутренних половинок полей зрения;

исчезновение цветного зрения или невосприятие какого-то одного цвета;

ощущение инородного тела в глазу;

расплывчатость контуров. Чаще всего эти симптомы свидетельствуют о развитии ретробульбарного неврита.

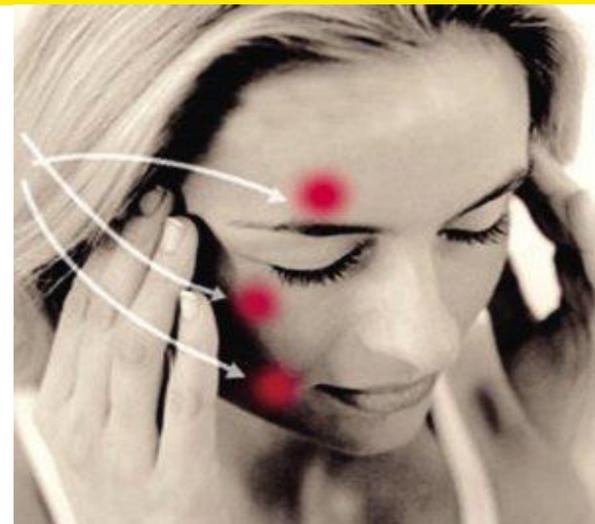


Начальными признаками рассеянного склероза могут быть двоение в глазах, небольшое косоглазие, незначительный птоз (опущение века), недоведение глаз кнаружи при взгляде в сторону (возникают при поражении глазодвигательного и отводящего нервов). Все эти симптомы могут проходить самостоятельно, восприниматься больным как следствие усталости. Косоглазие может быть незаметным при взгляде прямо, а выявляться только при крайних отведениях глазных яблок. Для рассеянного склероза характерным является нарушение согласованного движения глаз: при взгляде вверх, в сторону. При этом по отдельности каждый глаз может выполнять движения во все стороны.



ДРУГИЕ ПОРАЖЕНИЯ ЧМН ПРИ РС

Из других поражений черепно-мозговых нервов, которые встречаются в отношении рассеянного склероза, можно отметить невралгию тройничного нерва и неврит лицевого нерва. При выявлении симптомов этих заболеваний больного следует подвергнуть тщательному неврологическому осмотру с целью поиска симптомов поражения других функциональных отделов нервной системы. Появление у человека невралгии тройничного нерва или неврита лицевого нерва отнюдь не свидетельствует о наличии рассеянного склероза. Просто возможен такой вариант дебюта заболевания.



МОЗЖЕЧКОВЫЕ РАССТРОЙСТВА

1) эпизодическое головокружение;

2) незначительная шаткость при ходьбе: иногда это описывается больными, как «просто повело в сторону». Рассеянный склероз первые признаки. День-два и симптом проходит самостоятельно, человек связывает этот симптом с изменением погоды и метеочувствительностью, перепадом артериального давления и т. д., хотя это может быть начальным признаком рассеянного склероза;

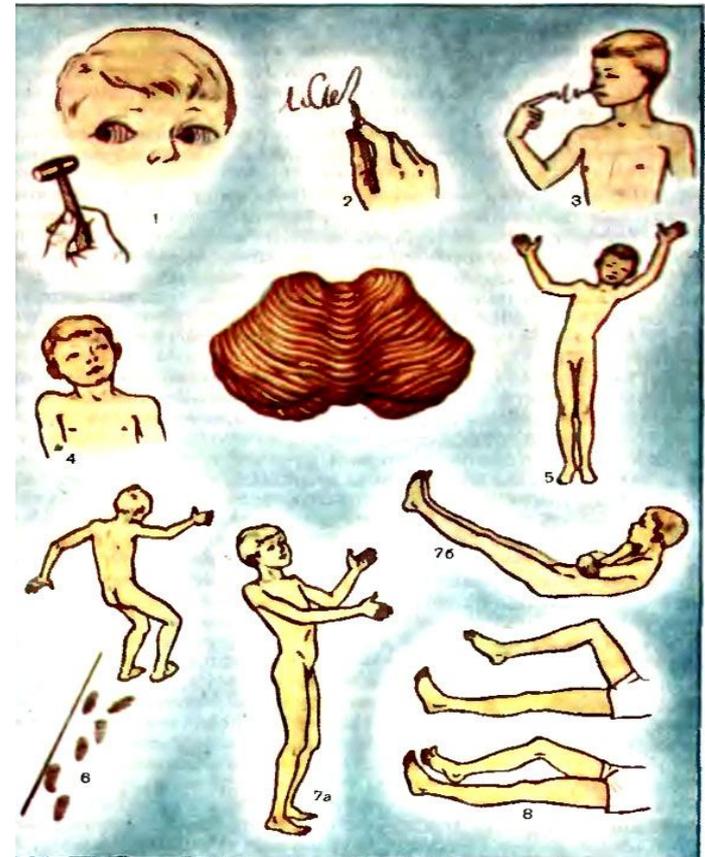
3) внезапные нарушения равновесия: при попытке выполнить сложные двигательные акты, которые ранее не представляли сложности (например, человек отлично ездил на велосипеде, а теперь не может; или неплохо катался на коньках, а теперь даже не может просто стоять в них на льду);



МОЗЖЕЧКОВАЯ АТАКСИЯ

Мозжечковая атаксия при рассеянном склерозе проявляется:

- 1) нарушением походки,
 - 2) дисметрией (нарушение координации движений вследствие утраты чувства расстояния, соразмерности и точности двигательных актов),
 - 3) диссинергией (нарушение содружественных движений) и
 - 4) дисдиадохокинезом (неловкое выполнение быстрых чередующихся движений),
 - 5) интенционным и постуральным тремором конечностей,
- а также титубацией – постуральным тремором в вертикальном положении головы и туловища.



4)внезапное изменение почерка: он становится неровным, корявым. Особенно это заметно у людей с каллиграфическим почерком. Окружающие могут заметить, что «ты стал писать, как курица лапой». Обычно в этом не видят медицинской подноготной;

5)появление дрожания предметов, ощущение двоения перед глазами также может быть признаком поражения мозжечка и его связей, а не только черепно-мозговых нервов;

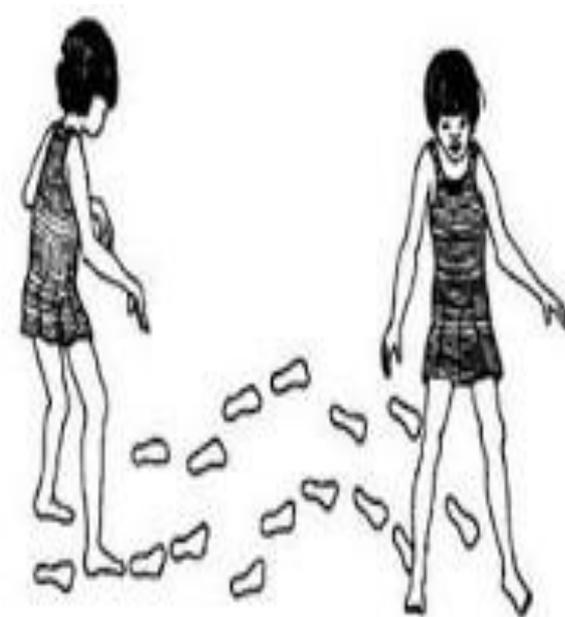
6)нистагм: неконтролируемое колебательное движение глазных яблок. Нистагм обычно незаметен окружающим и самому больному. Он выявляется при крайней степени отведения глаз в сторону, вверх.



НАРУШЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Очень частое начальное проявление рассеянного склероза. Особенно характерны парестезии – какие-либо неприятные ощущения, возникающие без внешнего воздействия.

К ним относят: чувство ползания мурашек, жжение, зуд, стягивание кожи, онемение, покалывание, «ватные ноги» и т. д. Причем область ощущения может быть очень небольшой, например, кисть одной руки или большой палец стопы, щека, крылья носа. Человек вполне может связать их возникновение с конкретной ситуацией, например, «отсидел» ногу, «отлежал» руку. Бывает так, что человек обращается жалобой на то, что «перестал чувствовать землю под ногами», в прямом смысле этого выражения. Чтобы не оступиться или не споткнуться, он вынужден все время смотреть себе под ноги. Это ощущение может возникнуть в результате поражения волокон суставно-мышечной чувствительности, что часто бывает при рассеянном склерозе.



«Синдром бесполезной руки» обычно односторонний, но может вовлекать и обе руки. Мышечная сила при этом остается нормальной. Постоянно или длительно существующие нарушения чувствительности часто описываются больными рассеянным склерозом как «сведение», «судороги» мышц, ощущение того, что «кожа как будто стала мала» или «надет тугий пояс или корсет». Если чувствительные расстройства являются единственным симптомом обострения рассеянного склероза, они, как правило, самостоятельно проходят через 1–2 мес.





Симптом Лермитта – ощущение прохождения электрического тока по позвоночнику с иррадиацией в ноги или руки при наклоне головы – так характерен для рассеянного склероза, что раньше считался патогномоничным для него. Симптом впервые был описан в 1891 г. J. Babinski и R. Dubois у больного с травматическим повреждением шейного отдела спинного мозга. F. Lhermitte же в 1924 г. отметил, что значительно чаще он встречается у больных с рассеянным склерозом. Подобные ощущения при рассеянном склерозе могут возникать также при кашле или смехе, наклоне головы в стороны, сгибании позвоночника в грудном отделе и даже просто при ходьбе по неровной поверхности. Обычно этот симптом самостоятельно исчезает через несколько месяцев, не сопровождается болью и не требует лечения. Возникновение симптома Лермитта при рассеянном склерозе связано с демиелинизацией проводников глубокой чувствительности в задних канатиках спинного мозга

РАССТРОЙСТВО ТАЗОВЫХ ФУНКЦИЙ



Также могут быть начальным признаком рассеянного склероза. Настораживать должны учащенное мочеиспускание (его часто связывают с наличием урологической инфекции), задержки мочеиспускания (требуется дополнительное усилие, чтобы осуществить акт), невозможность помочиться полностью (ощущение остаточной мочи, которую уже невозможно вытужить), императивные позывы к мочеиспусканию (внезапные, требовательные позывы, требующие немедленного удовлетворения). Как и другие начальные признаки рассеянного склероза, они могут внезапно появляться и также внезапно исчезать. Подобные ситуации требуют обязательного обследования, сколь деликатной ни казалась бы проблема.

К расстройствам тазовых функций относится и снижение потенции.

ДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Двигательные нарушения при рассеянном склерозе

**Наиболее частыми двигательными нарушениями при
рассеянном склерозе являются:**

спастичность,

мышечная слабость,



ФОРМЫ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Формы рассеянного склероза

По преимущественной локализации имеющихся очагов поражения, выделяют следующие формы рассеянного склероза:

1. Церебральная форма рассеянного склероза

Характеризуется симптомами поражения пирамидной системы.

2. Мозжечковая форма рассеянного склероза

Характеризуется мозжечковым синдромом; чаще наблюдается её сочетание со стволовой формой.

3. Стволовая форма рассеянного склероза

При этой форме рассеянного склероза ведущей является стволовая симптоматика. Могут прослеживаться – бульбарный синдром, вегетативная лабильность. Часто стволовые проявления сочетаются с мозжечковыми расстройствами (стволово-церебеллярная форма). Редко встречающийся, но и самый неблагоприятный вариант. Течение быстро прогрессирующее, больной становится тяжелым инвалидом на протяжении короткого времени, характерны эйфория, не критичность к своему состоянию.

4. Оптическая форма рассеянного склероза

Ведущим клиническим симптомом является снижение остроты зрения (ретробульбарный неврит).

5. Спинальная форма рассеянного склероза

Характеризуется симптомами поражения спинного мозга на разных уровнях:

спастический нижний парапарез

тазовые расстройства

нарушения чувствительности

6. Цереброспинальная форма рассеянного склероза

Наиболее часто встречающаяся форма рассеянного склероза. Эта форма уже в начальной стадии заболевания характеризуется многоочаговостью поражения нервной системы с симптомами поражения мозжечковых, пирамидных образований в головном и спинном мозге, зрительной, глазодвигательной, вестибулярной и других систем. Нередко – эта форма рассеянного склероза начинается с ретробульбарного неврита.

ДИАГНОСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Лабораторные и инструментальные исследования при диагностике рассеянного склероза

Исследование вызванных потенциалов в диагностике рассеянного склероза

Нейровизуализационные методы обследования в диагностике рассеянного склероза

МРТ в диагностике рассеянного склероза

Диагностические МРТ критерии рассеянного склероза

Исследование спинномозговой жидкости при рассеянном склерозе

Дифференциальная диагностика рассеянного склероза

Клинико-лабораторные диагностические критерии рассеянного склероз

ИССЛЕДОВАНИЕ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОС ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

В СМЖ обнаруживаются:

лимфоцитоз

олигоклональные антитела

повышенная концентрация иммуноглобулинов

Обычно число клеток в СМЖ не превышает 20 мкл⁻¹, но в начале рассеянного склероза может достигать 50 мкл⁻¹ и выше. Лимфоцитоз выше 75 мкл⁻¹ или появление в СМЖ нейтрофилов не характерны для рассеянного склероза.

Цитоз чаще встречается у молодых больных с ремиттирующим течением, чем у больных старшего возраста с прогрессирующим течением.

Концентрация белка обычно в норме, и лишь иногда незначительно увеличена.



ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МРТ КРИТЕРИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА



Диагностические МРТ критерии рассеянного склероза по F.H. Fazekas

Для подтверждения диагноза рассеянного склероза по МРТ используются диагностические критерии МРТ F.H. Fazekas: наличие не менее 3 очагов, 2 из которых должны быть расположены перивентрикулярно и их размер должен быть более 6 мм или 1 очаг может быть локализован субтенториально.

Диагностические МРТ критерии рассеянного склероза по Barkhof

С целью еще более точной нейровизуализационной диагностики рассеянного склероза F. Barkhof с соавт. предложили критерии, согласно которым очаги должны соответствовать 3 из 4 условий:

один очаг, накапливающий контраст, или 9 гиперинтенсивных очагов в T2-режиме
должен быть по крайней мере 1 субтенториальный очаг
по крайней мере 1 очаг должен располагаться вблизи коры головного мозга
должны быть по крайней мере 3 перивентрикулярных очага

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ (ВП)



Исследование вызванных потенциалов (ВП) при рассеянном склерозе позволяет определить замедление или нарушение проведения в зрительных, слуховых, соматосенсорных и двигательных путях.

При этом исследовании наносят повторные однотипные раздражители и методом компьютерного усреднения регистрируют электрические сигналы, возникающие в ответ на эти раздражители в разных отделах нервной системы.

Изменение одного или нескольких типов вызванных потенциалов наблюдается у 80 – 90% больных рассеянным склерозом.

КУПИРОВАНИЕ ОБОСТРЕНИЙ



Обострение (атака, эскалация) — эпизод появления неврологической симптоматики, которая при клиническом или патоморфологическом исследовании определяется как следствие имеющих очагов воспаления и демиелинизации. Длительность обострения – не менее 24 ч. Более короткий эпизод ухудшения расценивается как псевдоатака и зачастую обусловлен гипертермией или интеркуррентной инфекцией. Множественные пароксизмальные эпизоды (например, тонический спазм или тригеминальная невралгия), длящиеся не менее 24 ч, также могут являться обострением [29].

Наличие обострений — характерная черта РРС и ПОРС, однако эскалации могут быть зарегистрированы и при прогрессирующих вариантах течения заболевания [11].

Средством выбора для купирования эскалаций РС на сегодняшний день являются глюкокортикостероиды (ГКС) [20]. При этом предпочтение следует отдавать метилпреднизолону (МП), поскольку именно с этим препаратом проведено наибольшее количество исследований, в которых доказаны его эффективность и безопасность.

ГКС являются средством выбора ввиду их выраженной противовоспалительной активности, реализуемой посредством блока миграции лейкоцитов к очагам воспаления, подавлением синтеза и действия различных гуморальных факторов иммунного ответа. ГКС снижают экспрессию антигенов HLA II класса, блокируют высвобождение таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-2, интерферон- γ (ИФН- γ) и фактор некроза опухоли α (ФНО- α), тормозят активность макрофагов. За счет снижения экспрессии молекул адгезии затрудняется проникновение Т-лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [10].

Метилпреднизолон получил широкое распространение в связи с практическим отсутствием у него минералокортикоидного эффекта (выраженная задержка натрия в организме) по сравнению с преднизолоном [1], а также с тем, что он лучше проникает через ГЭБ, поскольку циркулирует в плазме крови в несвязанном состоянии.

Проведенные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) показали, что прием МП (как в таблетированной, так и в инъекционной форме) способствует более быстрому и полному купированию экзацербации по сравнению с плацебо [13, 30, 38]. Данный факт весьма важен, потому что большинство больных с РПРС находятся в трудоспособном возрасте и многие продолжают работать. Использование метилпреднизолона сокращает сроки временной нетрудоспособности.

Основные РКИ показали следующее:

- **МП в/в в дозе 500 мг в сутки № 5 и пероральный прием в аналогичной дозировке одинаково эффективны [6];**
- **МП в/в в дозе 1000 мг в сутки № 3 и пероральный прием по схеме: 48 мг однократно утром № 7— 24 мг однократно утром № 7 —12 мг однократно утром № 7 одинаково эффективны [7];**
- **МП в/в в дозе 500 мг в сутки № 5 практически не уступает МП в/в в дозе 2000 мг в сутки № 5. Однако при использовании высокой дозировки, вероятно, достигается более существенное подавление иммуновоспалительного процесса в ЦНС [31];**
- **МП в/в в дозе 1000 мг в сутки № 5 незначительно уступает МП в/в в дозе 2000 мг в сутки № 5 [18].**

На сегодняшний день не получено доказательств влияния ГКС на долгосрочный прогноз заболевания: через определенный промежуток времени пациенты, получавшие и не получавшие ГКС во время обострений, имеют одинаковую степень неврологического дефицита [20].

При использовании метилпреднизолона в режиме пульс-терапии количество побочных реакций минимально.

Во время инфузии чаще всего регистрировались покраснение лица, отечность коленного сустава и металлический привкус во рту, которые быстро исчезали по окончании введения препарата. Отмечены также гастроинтестинальные расстройства, не требовавшие отмены МП, легкие нарушения настроения, малые инфекции, подъем артериального давления и др. На фоне высокодозной терапии МП наблюдается остановка остеосинтеза и краткосрочное усиление костной резорбции, однако эти процессы краткосрочны и данных о неблагоприятных исходах в отдаленном периоде нет [12]. Увеличение массы тела, которое беспокоит большинство больных, связано с усилением чувства голода и несоблюдением пациентами низкоуглеводной диеты, рекомендуемой во время терапии ГКС.

Зарегистрированы единичные серьезные побочные эффекты, такие как развитие острого психоза, острый панкреатит и анафилактические реакции [2].

Беременность не является противопоказанием для краткосрочного лечения обострений РС с использованием МП, однако в первом триместре следует избегать этой терапии, особенно при легких и умеренных атаках, и руководствоваться оценкой пользы для матери и риска для плода [17].

ПЛАЗМЕФЕРЕЗ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ



Другим средством купирования эскалаций РС является применение плазмафереза. Лечебный эффект данного метода объясняется элиминацией из организма циркулирующих иммунологически активных соединений, таких как компоненты комплемента, провоспалительные цитокины (ИЛ-2, 6, 10, ИФН- γ , ФНО- α), циркулирующие иммунные комплексы. Плазмаферез продемонстрировал свою эффективность при лечении обострений, рефрактерных к высокодозной терапии МП [42]. Имеются сообщения, что метод более эффективен при купировании тяжелых обострений, нежели легких или среднетяжелых. Кроме того, плазмаферез может использоваться совместно с ГКС или цитостатиками, особенно для купирования труднокурабельных эскалаций. Однако убедительные данные РКИ отсутствуют, что требует проведения дальнейших исследований [4].

В 2006 г. европейской рабочей группой по РС были сформулированы рекомендации по купированию обострений РС: средством выбора для лечения обострений РС является метилпреднизолон в дозе не менее 500 мг ежедневно per os или в/в (уровень рекомендаций А). Использование МП в дозе 1000 мг ежедневно в/в № 3 может рассматриваться как альтернативный вариант. В случае отсутствия эффекта от терапии возможно применение более высоких доз МП (до 2000 мг).

Для лечения ретробульбарного неврита (рассматривается как вариант обострения РС) рекомендуется МП 1000 мг ежедневно в/в № 3 с последующим приемом препарата перорально с постепенным снижением дозы (уровень рекомендаций В).

Лицам с обострениями РС, рефрактерными к МП, назначается плазмаферез, однако назначение ограничивается тяжелыми обострениями РС (уровень рекомендаций В). Использование иммуноглобулина в/в для купирования атак РС не рекомендуется ни как монотерапия (ввиду его неэффективности), ни как дополнительное лечение (ввиду отсутствия соответствующих РКИ) (уровень рекомендаций А). Натализумаб как монотерапия также неэффективен.

ТЕРАПИЯ В МЕЖПРИСТУПНЫЙ ПЕРИОД

Наибольшее распространение получили препараты бета-интерферонов (ИФН- β). Для лечения РС используются ИФН- β 1 β (бетаферон) – рекомбинантный интерферон, несколько отличающийся по химической структуре от человеческого, и ИФН- β 1 α (авонекс, ребиф) – интерферон, аналогичный человеческому.

Действие ИФН проявляется в снижении экспрессии молекул HLA II класса на мембране антигенпрезентирующих клеток, в подавлении синтеза ИФН- γ Т-лимфоцитами, в нормализации продукции макрофагами медиаторов воспаления. Кроме того, ИФН- β ингибируют пролиферацию Т-лимфоцитов и восстанавливают их супрессорную активность [8]. Эти препараты показаны на самых ранних сроках заболевания в связи с тем, что у больных с РРРС они снижают количество обострений и количество очагов демиелинизации по данным МРТ. Отсроченное назначение препаратов ИФН- β приводит к более быстрому накоплению неврологической симптоматики [32, 40]. Однако влияние ИФН- β на долгосрочный прогноз и качество жизни не установлено.

Другим способом патогенетического лечения является антигенспецифическая терапия. Единственным международно признанным препаратом этого плана является глатирамера ацетат (Копаксон®), представляющий собой полипептид, входящий в состав основного белка миелина. Механизм действия препарата реализуется за счет активного конкурентного связывания с антигенами HLA и индукции антигенспецифических супрессорных Т-лимфоцитов. Назначается в дозе 20 мг ежедневно подкожно длительно (годы) [24].

В лечении РРРС применяется также внутривенный иммуноглобулин (ВИГ). Механизм действия ВИГ заключается в ингибировании системы комплемента и синтеза аутоантител В-лимфоцитами, блокировании выделения макрофагами провоспалительных цитокинов. В состав ВИГ входят антитела, блокирующие рецепторы Т-лимфоцитов, молекулы HLA и провоспалительные цитокины — ИЛ-6, ИЛ-1. Проведенные РКИ и некоторые метаанализы указывают на то, что ВИГ следует использовать как средство второй линии в случае неэффективности средств выбора, таких как интерфероновые препараты и копаксон. Рекомендуемая суммарная ежемесячная доза — 0,2 г/кг. Курсы лечения проводятся ежемесячно, длительно [39].

Установленным фактом является повышение риска развития обострения РС в первые 3 месяца после родов. В небольших РКИ была доказана способность ВИГ предотвращать развитие эксцербаций в раннем послеродовом периоде. В одном исследовании ВИГ назначался в дозе 0,4 г/кг за 5 дней и спустя 1 нед. после родов с повторением курсов через 6 и 12 нед. [5]. В другом исследовании ВИГ использовали в дозе 60 г за 3 дня, спустя 3 дня после родов и с последующим введением 10 г ежемесячно (до полугода). Кормление грудью является противопоказанием для введения ВИГ. В связи с отсутствием крупных РКИ данные рекомендации относятся к III классу, и требуются дальнейшие исследования по этой проблеме [21].

ИМУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Натализумаб (Тизабри®) – новый иммуномодулирующий препарат, был впервые рекомендован в США в ноябре 2004 г., в 2006 г. был зарегистрирован в странах Европейского союза, а в 2010 г. одобрен Минздравом РФ в качестве монотерапии при

лечении пациентов с РРС [5]. Механизм действия

Препарат «Тизабри®» содержит гуманизированное моноклональное антитело натализумаб — селективный ингибитор молекулы адгезии α 4-интегрин [74]. При РС

натализумаб блокирует молекулярное взаимодействие α 4-субъединицы человеческого

интегрин, в большом количестве экспрессирующейся на поверхности всех лимфоцитов,

за исключением нейтрофилов, и молекулы клеточной адгезии VCAM-1 на сосудистом

эндотелии гематоэнцефалического барьера, тем самым препятствуя миграции лимфоцитов

через эндотелий в ЦНС.

Высокая эффективность лечения РРС натализумабом продемонстрирована в двух

крупных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях III

фазы – AFFIRM и SENTINEL [41;68;75].

В исследовании AFFIRM, в котором натализумаб использовали в качестве монотерапии (300 мг внутривенно капельно каждые 4 нед.), отмечено значительное

снижение частоты обострений (на 68%) и замедление прогрессирования инвалидизации

(на 42–54%) на фоне терапии натализумабом по сравнению с группой плацебо [41]. Также

установлено, что терапия натализумабом приводит к значительному подавлению МР-

активности при РС: на 83% уменьшается среднее количество новых или увеличивающихся в размере Т2-гиперинтенсивных очагов, на 92% — очагов, в которых

накапливается контрастное средство, по сравнению с группой плацебо.

ЦИТОСТАТИКИ

В труднокурабельных случаях РС возможно применение цитостатиков. Препаратом, наиболее полно доказавшим свою эффективность, является митоксантрон. Назначается лицам с быстро прогрессирующим РС (два и более обострения с плохим восстановлением утраченных функций, или ухудшение на 2 и более балла по шкале EDSS в течение года, и наличие на МРТ новых контрастируемых гадолинием очагов) и больным с недостаточным эффектом от лечения иммуномодуляторами (ИФН- β и глатирамера ацетат) [14]. Митоксантрон весьма токсичен, его побочные эффекты являются дозозависимыми и кумулятивными. Суммарная доза не должна превышать 140 мг/м². Обычно назначают 20 мг в месяц в течение 6 мес в сочетании с метилпреднизолоном (1 г в месяц). Наиболее частые побочные эффекты — кардиотоксичность, лейкопения, аменорея, диспепсические явления [15].

Азатиоприн относится к группе аналогов пурина. Подавляет пролиферацию клеток за счет нарушения синтеза нуклеотидов. В литературе имеется один метаанализ, включающий 793 пациента, на основании которого азатиоприн может использоваться для лечения РРРС. Препарат незначительно снижает частоту эксацербаций, но не влияет на степень неврологического дефицита. Средняя доза — 1–2 мг/кг в сутки (2–3 приема). Азатиоприн принимается длительно, под контролем общего анализа крови и печеночных ферментов [43].

В индивидуальных случаях возможно применение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Данный вид лечения весьма агрессивен, сопряжен с высоким риском тяжелых осложнений и вероятностью летального исхода. Более того, отмечено дальнейшее прогрессирование атрофического процесса в головном мозге, несмотря на подавление иммуновоспалительного процесса в результате трансплантации ГСК [23]. Показаниями для проведения данной операции являются достоверный РС с ухудшением неврологического статуса за последний год > 1 балла по шкале EDSS; отсутствие эффекта от предшествующей комбинированной терапии; возраст от 18 до 45 лет; нормальные показатели клинико-лабораторно-инструментального обследования; способность к самообслуживанию и передвижению без посторонней помощи

Схема лечения включает следующие этапы: мобилизация ГСК в периферический кровоток, забор ГСК для последующей аутотрансплантации (лейкаферез), полная или частичная миелоабляция или немиелоаблативное ингибирование функции клеток иммунной системы, аутотрансплантация ГСК [3].

В соответствии с протоколом, разработанным международной экспертной группой, терапию РРРС следует начинать с препаратов ИФН- β (в высоких или низких дозах) или глатирамера ацетата. В случае неэффективности низких доз ИФН- β переходят на высокие. При неэффективности выбранного препарата производят его замену (т.е. ИФН- β на глатирамера ацетат и наоборот). При отсутствии положительного результата назначают митоксантрон. В случае дальнейшего прогрессирования допускается использование экспериментальных методов лечения на базе специализированных центров [25].

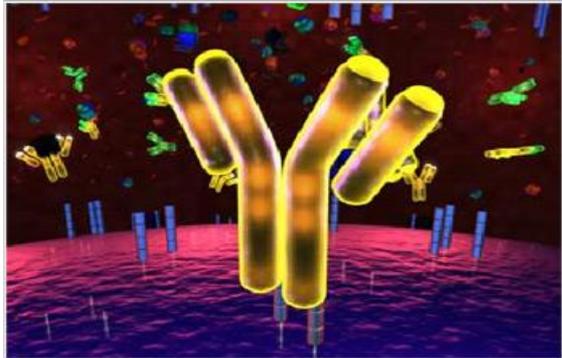
ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ ФОРМ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Лечение прогрессирующих форм рассеянного склероза

Терапия прогрессивно протекающего РС является наименее решенной проблемой. Зачастую в связи с неэффективностью рутинных методов (ГКС, плазмаферез) такие пациенты остаются без лечения и через непродолжительный промежуток времени оказываются глубоко инвалидизированными.

Определенный успех в терапии ВПРС достигнут с использованием ИФН- β . По данным крупного РКИ, включившего 718 больных со сроком лечения 2 года, показано, что прием ИФН- β 1b в дозе 8 млн МЕ подкожно через день замедляет развитие глубокого неврологического дефицита на 9–12 месяцев, уменьшает количество лиц, использующих инвалидную коляску, а по данным МРТ — снижает количество и объем T2-гиперинтенсивных очагов на 5% от исходного уровня (в контрольной группе рост на 8%) [16].

Предпринимаются попытки использовать для лечения прогрессирующих форм РС цитостатики. Проведено два исследования по применению метотрексата (антиметаболит из группы аналогов фолиевой кислоты) в терапии ППРС и ВПРС. Данный препарат продемонстрировал свою эффективность как при использовании в малой дозе (7,5 мг/сут per os) [27], так и при назначении высокой дозы в случае неэффективности авонекса [35]. Терапия метотрексатом сопряжена с развитием миело- и гепатотоксических осложнений, что требует тщательного клиничко-лабораторного контроля.



Ведутся исследования по использованию при прогрессирующих формах РС новых препаратов, таких как гуманизированные моноклональные антитела, иммунофильные лиганды; разрабатываются специальные схемы применения ВИГ, эритропоэтина и других лекарственных средств [33].

Таким образом, лечение рассеянного склероза представляет собой сложную задачу, решение которой требует от врача глубоких медицинских знаний и доступа к глобальным информационным ресурсам.

Для этих же целей возможно применение азатиоприна в дозировках, предназначенных для лечения тяжелых форм РРС [43].

Проводятся испытания цитостатика кладрибина (лейкладин) при прогрессирующих формах РС. Данный препарат вводится в дозе 0,07–0,1 мг/кг массы тела в день в виде внутривенной капельной инфузии на 200,0 мл 0,9% раствора NaCl в течение 5 дней. Расчет доз лейкладина для пациентов с ожирением производится в соответствии с идеальным весом тела. Ориентировочное количество курсов — 5. Перерыв между курсами составляет 4 недели. Перед началом очередного курса доза лейкладина пересчитывается. Как в начале, так и в конце курса необходима клинико-лабораторная оценка переносимости данного препарата.

Хорошие результаты получены при использовании триамцинолона ацетонида (кеналог) в виде интратекальных инъекций у больных с неуклонно прогрессирующим течением РС. Препарат вводился эндолюмбально в дозе 40 мг. Выполнялось 6 инъекций.

В результате лечения отмечено улучшение двигательных функций, оцененных по расстоянию и времени ходьбы. Доказана безопасность лечения посредством углубленного биохимического анализа ликвора [22].

Выводы

Таким образом, лечение рассеянного склероза представляет собой сложную задачу, решение которой требует от врача глубоких медицинских знаний и доступа к глобальным информационным ресурсам.

Больные РС — особая категория. В большинстве случаев это молодые люди, многое знающие о своей болезни и о современных методах лечения. Часто такие пациенты приходят к врачу не с вопросом, а с требованием назначить тот или иной препарат. И врач должен владеть не только той информацией, которой обладают больные, но и той, которая получена в рамках доказательной медицины.

Врач обязан не допускать в лечении РС полипрагмазии и не давать безответственные рекомендации. Больные РС нередко требуют бесплатной выдачи дорогих и, как показывают результаты РКИ, мало- или неэффективных препаратов. Между тем в клиническую практику должны внедряться эффективные препараты и методы лечения, несмотря на их высокую стоимость. Так, в 9-й ГKB г. Минска осуществляется аутологичная трансплантация ГСК [3]. Но при назначении дорогостоящих и сложных методов терапии врач должен строго следовать показаниям, а еще строже — противопоказаниям.



 alamy stock photo

CSMYRW
www.alamy.com



**KEEP
CALM
AND
BE
ATTENTIVE**



ALL THE BEST

Never doubt your abilities
for a moment in life...
Wish you good luck and



©Copyright dgreetings.com 