

УДК 616.8-021

© Л. И. СОКОЛОВА, М. М. СЕПИХАНОВА, 2014
*Л. И. Соколова, М. М. Сепиханова***СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ
РАЗНОГО ВОЗРАСТА****Национальный медицинский университет
им А.А. Богомольца, Киев**

Вступление. В последние годы достигнуты значительные успехи в понимании патогенетических механизмов развития демиелинизирующего процесса при рассеянном склерозе (РС), в диагностике и лечении этого заболевания. Поскольку РС по механизму развития и типам клинического течения является неоднородным заболеванием, терапия носит комплексный характер.

Цель. Сравнить эффективность лечебной тактики у больных РС разного возраста в разных стадиях заболевания.

Материал и методы. Обследовано 100 пациентов с РС в возрасте от 20 до 65 лет. Первая группа (I) состояла из 50 больных молодого возраста (20-35 лет). Вторая группа (II) – из 50 пациентов старшего возраста (35-60 лет). Проводился анализ частоты назначения превентивного и симптоматического лечения вне обострений у пациентов обследуемых групп. Сравнение значений показателей оценивалось с помощью непараметрических критериев χ^2 (критерий Пирсона), Манна-Уитни.

Результаты. Исследование показало эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у больных как молодого, так и старшего возраста, однако, его эффективность несколько ограничена в группе старшего возраста. Определена значимая разница в назначении препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС) у больных РС разного возраста: молодым пациентам ПИТРС назначается чаще, тогда как в группе старшего возраста преобладает число пациентов принимающих симптоматическую терапию.

Ключевые слова: рассеянный склероз, возраст дебюта, эффективность лечения.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы достигнуты значительные успехи в понимании патогенетических механизмов развития демиелинизирующего процесса при рассеянном склерозе, в диагностике и лечении этого заболевания. Поскольку рассеянный склероз по механизму развития и типам клинического течения является неоднородным заболеванием, терапия носит комплексный характер [2]. Патогенетическое лечение РС включает два основных направления: купирование обострений и периодов резкого нарастания активности заболевания; предупреждение обострений и прогрессирования инвалидности. При обострении заболевания препаратами выбора остаются кортикостероиды,

главным образом препараты метилпреднизолона, оказывающие противовоспалительное и иммуносупрессивное действие [11]. Их назначение призвано стабилизировать состояние ГЭБ, ограничить воспалительные и аутоиммунные процессы и степень разрушения миелина, т.е. уменьшить тяжесть и длительность обострения и предупредить развитие стойких неврологических последствий. Авторы отмечают, что кортикостероиды практически не влияют на течение патологического процесса в последующем [12, 17]. Агаџо Е. А. и соавт. отмечают [18], что если использование глюкокортикоидных препаратов при вторично-прогредиентном течении РС (ВПРС) может дать положительные результаты, то при первично-прогредиентном РС (ППРС), как правило, не оказывает эффекта, хотя имеются единичные публикации о заметном уменьшении степеней неврологического дефицита на фоне терапии высокими дозами метилпреднизолона при данном варианте РС [9]. Также имеются данные о том, что проведение кортикостероидной пульс-терапии замедляет прогрессирование ВПРС и ППРС. Поэтому рекомендуют и при этих формах проводить 1-2 раза в год подобное лечение [8].

На сегодняшний день эффективным патогенетическим лечением является иммуномодулирующая терапия, применение которой в клинической практике изменило терапевтические подходы к патологии, ранее считавшейся некурабельной, и дало возможность снизить частоту обострений при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем течении рассеянного склероза [3]. Лекарственные средства, так называемые «препараты, изменяющие течение рассеянного склероза – ПИТРС», I линии терапии снижают частоту обострений рассеянного склероза в среднем на 30% и в разной степени замедляют скорость прогрессирования необратимых нарушений, приводящих к инвалидизации. Они давно и широко применяются у взрослых больных рассеянным склерозом, особенно на этапе ремиттирующего течения заболевания [5,7]. В настоящее время имеется два класса препаратов, являющиеся препаратами первого ряда при лечении РС. Это – бета интерфероны (IFNB) и глатирамера ацетат (ГА) [1, 4]. Большинство имеющихся данных, подтверждает эффективность профилактики обострений РС как IFNB, так и ГА [10,14]. Длительное наблюдение (от 3 до 10 лет) за больными показывает, что лечение ГА достоверно снижает количество обострений и уменьшает темп накопления стойких инвалидизирующих симптомов [13,15]. Несмотря на применение IFNB, иГА у ряда больных сохраняется активность РС и возникает необходимость поиска других методов терапии – модификации дозы и комбинации препаратов, использования селективных иммуномодуляторов, моноклональных антител, генной и иммуноспецифической терапии, Т-клеточных вакцин (многие из этих методов находятся на стадии предклинических и клинических исследований). Помимо иммуномодулирующих препаратов, используются иммуносупрессоры, направленные на миграцию лимфоцитов и относящиеся к препаратам второй линии терапии этого заболевания – натализумаб, финголимод неселективные препараты – митоксантрон, селективные препараты – алемтузумаб [16].

Не меньшее значение имеет своевременное и адекватное назначение симптоматической терапии при РС, которая может значительно облегчить состояние пациента, улучшить качество жизни, способствовать социальной реабилитации. При лечении таких вариантов РС, как - ВПРС и ППРС – симптоматическое лечение РС зачастую является единственным способом облегчения состояния пациентов [6].

Для повышения эффективности терапии больных РС разного возраста, на наш взгляд, целесообразно провести анализ проводимого лечения в возрастном аспекте.

Цель исследования: сравнить эффективность лечебной тактики у больных РС разного возраста в разных стадиях заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 100 пациентов с РС в возрасте от 20 до 65 лет. Первая группа (I) состояла из 50 больных молодого возраста (20-35 лет), дебют заболевания, у которых в среднем приходился на 24,0±3,5 год. Вторая группа (II) – из 50 пациентов старшего возраста (35-60 лет), дебют РС у которых приходился в среднем на 41±5,3 года. У всех пациентов I группы диагностирован ремиттирующий тип течения РС (PPC). Во II группе ППРС определен у шести больных, ВПРС – у девяти, PPC – у 35 .

Проводился анализ частоты проводимого превентивного, и симптоматического лечения вне обострений у пациентов обследуемых групп.

Для изучения влияния ГА на тяжесть заболевания, и замедление прогрессирования РС у обследуемых оценивали частоту обострений (ЧО) в течение двух лет. Также для объективизации оценки эффективности лечения определяли уровень неврологического дефицита по шкале EDSS.

Для обработки материала использовали пакеты программ базовой статистики Stata 12. Сравнение значений показателей проводилось с помощью непараметрических критериев χ^2 (критерий Пирсона), Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний балл по шкале инвалидизации EDSS для всех больных I группы составил 3,1±1,0, у пациентов II группы составил 3.6 ±1.1. Средняя продолжительность заболевания у пациентов первой группы составляла 6,0±3,5, у больных второй группы –7,6 ±4,0.

Проанализированы результаты лечения кортикостероидами в период обострения у пациентов молодого и старшего возраста.

По результатам анализа эффективности пульс-терапии, назначаемой в стадии обострения РС, было определено, что положительный эффект определялся у 44 больных первой группы, 4 отмечали незначительное улучшение, и отсутствие эффекта было у двух пациентов. У 32 больных второй группы был определен положительный эффект, незначительное улучшение отмечалось у 10, а у восьми пациентов проведение пульс терапии кортикостероидами не давало положительного результата. Результаты наших наблюдений показали эффективность пульс терапии у больных обеих групп, однако в

групі молодого віку вона була достовірно вище ($p=0,017$). Между тем в групі старшого віку процент больних с отсутствием эффекта на введение пульс-терапии было значимо выше, нежели у пациентов молодого віку (рис.1).

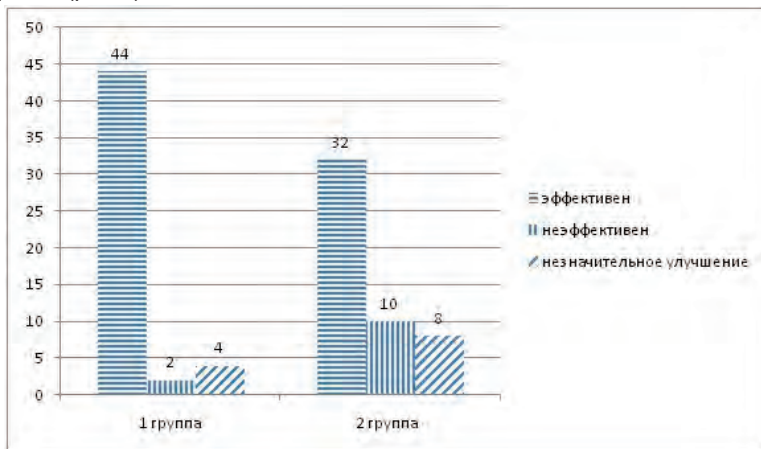


Рис. 1. Оценка эффективности, принимаемой пульс терапии в обследуемых группах

Примечание: * статистически значимая разница показателей эффективности пульс-терапии; # статистически значимая разница между показателями неэффективности пульс-терапии; ($p < 0,05$, - критерий χ^2).

При ретроспективном анализе проводимого лечения вне обострений у больнх обеих групп было выявлено, что у пациентов I группы ПИТРС получали 17 человек, остальные 33 принимали одну симптоматическую терапию. У пациентов II группы ПИТРС получали восемь пациентов, а 42 больнм проводилась только симптоматическая терапия.

Таким образом, при сравнительном анализе принимаемого лечения, была определена достовірно значимая разница в частоте назначения превентивной терапии в группе молодого віку, тогда как в группе старшого віку значимо преобладало число пациентов, принимающих симптоматическую терапию (рис.2).

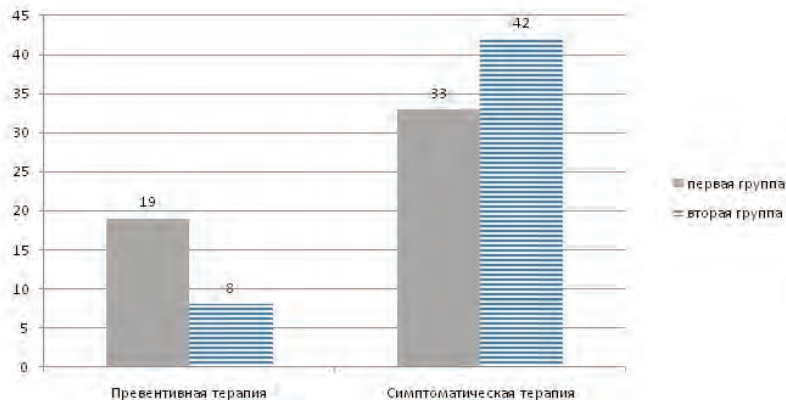


Рис. 2. Частота назначения ПИТРС и симптоматической терапии больным разного возраста

Примечание: * статистически значимая разница назначения ПИТРС; # статистически значимая разница назначения симптоматической терапии ($p < 0,05$, - критерий χ^2).

В первой группе 3 пациента принимали интерферон бета-1b, 2-интерферон бета-1а, 7- ГА, 2- финголимод, 2- натализумаб. Во второй группе интерферон бета-1b принимал 1 больной, ГА- 5, финголимод - 2 (табл. 1). Наиболее часто больным назначался ГА, эффективность применения которого мы и проанализированы в последующем.

Таблица 1
Распределение больных, принимающих разные препараты ПИТРС

ПИТРС	Количество больных n / %	
	I группа, n-50	II группа, n-50
Интерферон бета-1b	3/6	1/2
Интерферон бета-1а	2/4	-
ГА	7/14	5/10
Финголимод	2/4	2/4
Натализумаб	1/2	-
Всего	19/38	8/16

Для анализа эффективности лечения ПИТРС у больных молодого и старшего возраста, из первой группы были отобраны 7 пациентов, из второй группы – 5, получающих ГА. Период наблюдения составил два года. В группы сравнения включено 20 больных РС не применявших превентивной терапии, сопоставимых с обследуемыми пациентами по возрасту и длительности заболевания.

У больных I группы, получающих ГА, средняя частота обострений за 2 года составила 0,42, в группе симптоматического лечения – 1,28 ($p=0,043$). У пациентов старшего возраста, принимающих ГА, частота обострений составила 0,76, в группе симптоматического лечения 1,9 ($p=0,022$). Полученные данные свидетельствуют о статистически достоверном снижении частоты обострений в обеих группах больных в сравнении с группами контроля. Однако, при сравнении показателя ЧО у больных РС обеих групп между собой, у пациентов молодого возраста эффект был более заметен, хотя отличия не достигали статистически достоверного уровня.

У пациентов первой группы, после двухлетнего приема ГА средний балл по шкале EDSS составил $2,5 \pm 1,0$ балла, у больных второй группы – 3,3. У больных молодого возраста, принимающих симптоматическое лечение, средний балл EDSS составил $3,7 \pm 0,8$ ($p=0,018$), старшего возраста – $4,5 \pm 0,8$ баллов ($p=0,016$) (рис3). В группах контроля отмечалось достоверно значимое ухудшение состояния в виде нарастания балла EDSS.

Таким образом, больные получавшие ПИТРС в течении 2 лет как молодого, так и старшего возраста, становились менее инвалидизированными по сравнению с сопоставимыми пациентами по возрасту и длительности болезни, но получавшими лишь симптоматическое лечение. Вместе с тем больные старшего возраста, принимавшие ПИТРС, достигали за 2 года большей степени инвалидизации, нежели молодые пациенты на той же терапии.

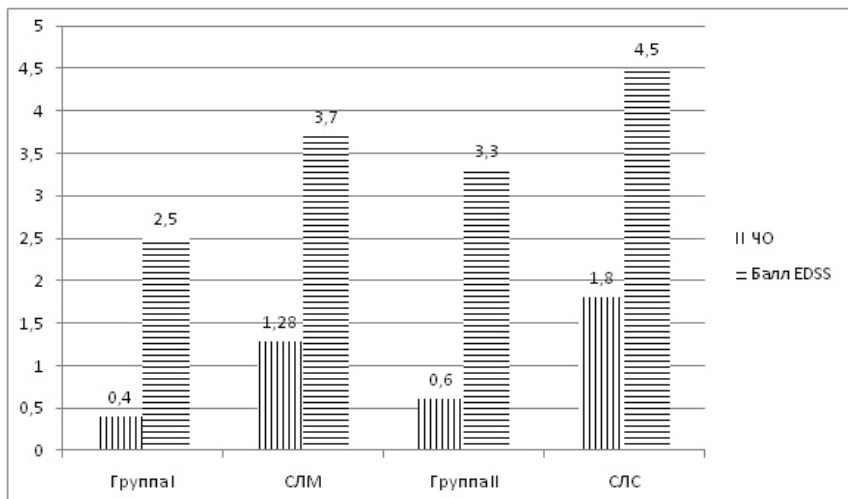


Рис. 3. Сравнительный анализ эффективности терапии ГА в группах пациентов разного возраста.

Примечание: * статистически значимая разница показателей I группы; # статистически значимая разница показателей II группы ($p < 0,05$, - критерий χ^2); СЛМ - симптоматическое лечение у молодых пациентов; СЛС - симптоматическое лечение у старших пациентов.

Основными задачами симптоматической терапии при РС являются: уменьшение выраженности неврологических симптомов или полная компенсация этих симптомов; максимально долгое сохранение способности больного к профессиональной деятельности или самообслуживанию в быту. Мы проанализировали основные наиболее назначаемые препараты симптоматического лечения при различных неврологических симптомах у больных РС молодого и старшего возраста (табл. 2).

Таблица 2

Препараты симптоматического лечения у больных РС

Основные неврологические симптомы	Лекарственные препараты
спастичность	сирдалуд, баклофен, мидокалм
депрессии и тревожные расстройства	амитриптилин, флуоксетин, адаптол
головокружение	циннаризин, бетагистин
утомляемость	амантадин, флуоксети
дисфункция мочевого пузыря (гиперактивность)	дриптан, детрузитол
Метаболическая терапия: солкосерил, пентоксифиллин, берлитион, метамакс, цераксон, церебролизин, витамины группы В, цигофлавин	

ВЫВОДЫ

Использование пульс-терапии метилпреднизолоном дает положительные результаты у больных как молодого, так и старшего возраста, однако его эффективность несколько ограничена в группе старшего возраста.

Определяется значимая разница в назначении ПИТРС у больных РС разного возраста: молодым пациентам ПИТРС назначается чаще, тогда как в группе старшего возраста преобладает число пациентов принимающих симптоматическую терапию.

У больных, получавших ПИТРС, отмечается снижение активности заболевания и менее выраженное нарастание инвалидизации по сравнению с пациентами, получавшими лишь симптоматическое лечение.

Литература

1. Евтушенко С. К. Опыт пятилетнего применения препарата Ребиф 44 мкг в лечении ремиттирующих форм рассеянного склероза / С. К. Евтушенко, А. Б. Гриценко, И. Э. Мурадян // Міжнар. неврол. журнал. – 2008. – № 2. – С. 138–140.

2. Захарова М. Н. Протокол ведения больных рассеянным склерозом / М. Н. Захарова, И. А. Завалишин // Альманах клин. медицины. – 2005. – № 8. – С. 63–68.
3. Луговцова Ю. А. Качество жизни больных рассеянным склерозом и его динамика на фоне иммуномодулирующей терапии / Ю. А. Луговцова, В. Н. Карнаух, И. А. Барабаш // Неврол. вестник. Журн. им. В.М. Бехтерева. – 2010. – № 1. – С. 166–167.
4. Московко С. П. Ключевые вопросы ведения больного с рассеянным склерозом: вызовы и ответы / С. П. Московко // Междунар. неврол. журнал. – 2007. – № 2. – С. 125–128.
5. Сравнительная оценка иммуномодулирующих препаратов для лечения ремиттирующего рассеянного склероза / М. Э. Звартау, К. Каон, Р. Ф. Лисак [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2004. – № 7. – С. 66–71.
6. Рассеянный склероз: руководство / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2010.
7. Фармакогенетические исследования эффективности терапии больных рассеянным склерозом иммуномодулирующими препаратами / О. Г. Кулакова, А. Н. Бойко, С. Г. Щур, О. О. Фаворова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Вып. 4. – С. 117–121.
8. Шмидт Т. Е. Ведение больных с рассеянным склерозом / Т. Е. Шмидт, Т. Д. Жученко // Рос. мед. журнал. – 2004. – № 3. – С. 46–48.
9. Araújo E. A. Benefit with methylprednisolone in continuous pulsetherapy in progressive primary form of multiple sclerosis: study of 11 cases in 11 years / E. A. Araújo, M. R. Freitas // Arq. Neuropsiquiatr. – 2008. – Vol. 66, N 2B. – P. 350–353.
10. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN beta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis / O. A. Khan, A. S. Tselis, J. A. Kamholz [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2001. – Vol. 8, N 2. – P. 141–148 151.
11. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis / A. Ciccone, S. Beretta, F. Brusafferri [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – N 1. – P. CD006264.
12. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis / C. Nos, J. Sastre-Garriga, C. Borràs [et al.] // Mult. Scler. – 2004. – Vol. 10, N 4. – P. 413–416.
13. Efficacy, safety, and cost-effectiveness of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis / A. Boster, M. P. Bartoszek, C. O'-Connell [et al.] // Ther. Adv. Neurol. Disord. – 2011. – Vol. 4, N 5. – P. 319–332.
14. Haas J. Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments - a retrospective open label study in 308 RRMS patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (Copaxone) / J. Haas, M. Firzlaß // Eur. J. Neurol. – 2005. – Vol. 12, N 6. – P. 425–431.
15. Johnson K. P. Glatiramer acetate for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis / K. P. Johnson // Expert Rev. Neurother. – 2012. – Vol. 12, N 4. – P. 371–384.
16. Luessi F. Neurodegeneration in multiple sclerosis: novel treatment strategies / F. Luessi, V. Siffrin, F. Zipp // Expert Rev. Neurother. – 2012. – Vol. 12, N 9. – P. 1061–1077.

17. Prospective assessment of the treatment of multiple sclerosis relapses with oral high-dose methylprednisolone: response and tolerability data / A. M. Pascual, I. Boscá, M. Escutia [et al.] // Neurologia. – 2008. – Vol. 23, N 2. – P. 73–77.

18. Progressive primary form of multiple sclerosis: clinical and radiological improvement with methylprednisolone in continuous pulsetherapy in one case for 16 years / E. A. Araujo, M. R. Freitas, A. A. Santos, M. A. Araújo // Arq. Neuropsiquiatr. – 2009. – Vol. 67, N 2B. – P. 536–538.

Л.І.Соколова, М.М.Сепіханова

**Порівняльний аналіз ефективності диференційованого лікування розсіяного склерозу у пацієнтів різного віку
Національний медичний університет імені О.О.Богомольця**

Вступ. В останні роки досягнуті значні успіхи в розумінні патогенетичних механізмів розвитку демієлінізуючого процесу при розсіяному склерозі (РС), в діагностиці та лікуванні цього захворювання. Оскільки РС за механізмом розвитку і типам клінічного перебігу є неоднорідним захворюванням, терапія носить комплексний характер

Мета. Порівняти ефективність лікувальної тактики у хворих на РС різного віку в різних стадіях захворювання.

Матеріал і методи. Обстежено 100 пацієнтів з РС у віці від 20 до 65 років. Перша група (I) складалася з 50 хворих молодого віку (20-35 років). Друга група (II) – з 50 пацієнтів старшого віку (35-60 років). Проводився аналіз частоти призначення превентивного та симптоматичного лікування поза загостреннями у пацієнтів обстежуваних груп. Порівняння значень показників оцінювалося за допомогою непараметричних критеріїв χ^2 (критерій Пірсона), Манна-Уїтні.

Результати. Дослідження продемонструвало ефективність пульс-терапії метилпреднізолоном у хворих як молодого, так і старшого віку, однак, його ефективність дещо обмежена в групі старшого віку. Визначено значуща різниця в призначенні препаратів, що змінюють перебіг РС у хворих різного віку: молодим пацієнтам модифікуючі медикаментозні засоби призначаються частіше, тоді як в групі старшого віку переважає число пацієнтів, які приймають симптоматичну терапію.

Ключові слова: розсіяний склероз, вік дебюту, ефективність лікування.

L. Sokolova, M. Sepikhanova

**Comparative analysis of differential treatment efficacy of multiple sclerosis in patients of all ages
O.O.Bogomolets National Medical University**

Introduction. In recent years, it was made the significant progress in understanding the pathogenic mechanisms of demyelinating process at multiple sclerosis (MS), in the diagnosis and treatment of this disease. According to the mechanisms of development and types of clinical course multiple sclerosis is heterogeneous, that's why its therapy should be complex.

Aim. To compare the efficacy of treatment policy in case of MS patients of different ages at different stages of the disease.

Material and methods. We examined 100 patients with MS aged 20 to 65 years. The first group (I) consisted of 50 young patients (20-35 years). The second group (II) consisted of 50 patients of older age (35-60 years). We carried out the analysis of the frequency of preventive and symptomatic treatment order in patients outside exacerbations in the examined groups. The comparison of indicators was performed by using nonparametric χ^2 (Pearson criteria), Mann-Whitney test.

Results. The study demonstrated the efficacy of methylprednisolone pulse-therapy in patients both of young and older age, however, its efficacy is limited to some degree in the older age group. The significant difference was discovered in the prescription of disease-modifying drugs for the treatment of MS in patients of different ages: disease-modifying drugs are more often prescribed for the young patients, whereas in the group of older age it is dominated the number of patients, who are treated symptomatically.

Key words: multiple sclerosis, age debut, treatment efficacy.

Ведомости об авторах:

Соколова Лариса Ивановна – д.мед.н., професор, зав. кафедри неврології НМУ імені А.А.Богомольця. Адресс: Київ, ул. Мечникова 39/1, корпус 3.

Селиханова Марина Мурадисовна - аспірант кафедри неврології НМУ імені А.А.Богомольця.

УДК 616.8-021

© О.В.ТКАЧЕНКО, О.М.КОНОНЕЦЬ, 2014

О.В.Ткаченко, О.М.Кононець

ВЕГЕТАТИВНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ПОПЕРЕКОВО-КРИЖОВИХ РАДИКУЛЯРНИХ СИНДРОМАХ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

Мета. Дослідження вегетативних порушень у пацієнтів з попереково-крижовими радикалярними синдромами на фоні цукрового діабету.

Матеріал та методи. Проведено комплексне обстеження 112 пацієнтів з попереково-крижовими радикалярними синдромами на фоні цукрового діабету, яке включало: клініко-неврологічне, клініко-лабораторне, нейровізуальне та нейропсихологічне дослідження. При проведенні клініко-неврологічного обстеження вивчалися вегетативні порушення та характеристики больового синдрому. Середній вік обстежуваних становив $59 \pm 0,54$ років.