

УДК 616-006

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ТА ДІАГНОСТИКУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

Рахман С.Р., Копорх Ю.О., Санкін Ю.Ю.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Москаленко Д.К.

Запорізький державний медичний університет

Теорія етіології розсіяного склерозу передбачають взаємодію екзогенних факторів зовнішнього середовища і генетичної схильності. Концепція патогенезу цього захворювання в даний час включає виділення початкової запальної фази, що супроводжується фазою демієлінізації, а потім фазою нейродегенерації. У даній статті представлений огляд літературних даних з висвітлення питань етіології, патогенезу, клініки і лікування розсіяного склерозу на сучасному етапі. Детально розглядаються клінічні особливості перебігу розсіяного склерозу, підходи до призначення імуноглобулінів.

Ключові слова: розсіяний склероз, інтерферони, центральна нервова система, аутоімунний процес.

Постановка проблеми. Розсіяний склероз (РС) – хронічне захворювання центральної нервової системи аутоімунної природи, яке проявляється неврологічною симптоматикою і характеризується утворенням множинних вогнищ демієлінізації в головному і спинному мозку. Захворювання характеризується хвилеподібним перебігом з періодами загострення і повною або частковою ремісією. РС вражає в основному молодих людей у віці від 20 до 40 років, рідко проявляється в дитячому віці і в осіб старше 50-ти років. На даний час в світі налічується близько 3 млн. хворих на РС. Жінки хворіють в 1,5-2 рази частіше за чоловіків [1, 2, 3].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. На підставі безлічі епідеміологічних досліджень виявлено відмінності в поширеності захворювання в залежності від географічної широти. Ці відмінності дозволяють умовно виділити три зони ризику РС – високого, середнього та низького (G. Kurtzke, 1993р.): До зони високого ризику з поширеністю захворювання 30 і більше випадків на 100 тис. населення відносяться регіони, розташовані на північ від 30-ї паралелі на всіх континентах, до зони середнього ризику відносяться країни, де цей показник становить від 5 до 29 випадків на 100 тис. населення, в зоні низького ризику зустрічається менше 5 випадків на 100 тис. населення [7, 8, 9].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. В етіології РС, згідно з даними численних досліджень, велику роль відіграють аутоімунні механізми, зумовлені активацією Т-лімфоцитів, в результаті чого відбувається пошкодження протеїнів і ліпідів мієлінової оболонки. Крім того, існує полігенна теорія розвитку РС, згідно з якою безліч генів, взаємодіючи між собою, формують схильність до РС, тобто генний контроль відповідає за імунну відповідь. При цьому в запуску імунної реакції у відповідь на впровадження будь-якого антигену грає HLA-система (Human Leucocyte Antigen). Ця система являє собою набір алелей генів, які і визначають відмінність імунних реакцій кожної людини [6, 10, 11]. Однак, незважаючи на існування величезного об'єму інформації стосовно етіології, патогенезу, клініки і лікування розсіяного склерозу багато питань залишаються відкритими.

Формулювання цілей статті. Основною метою статті було висвітлення питань етіології, патогенезу, клініки і лікування розсіяного склерозу на сучасному етапі.

Виклад основного матеріалу дослідження. У патогенезі РС розглядається двухфазна модель у вигляді розвитку запальної реакції в ЦНС і нейродегенерації. Запалення включає в себе активацію клітин імунної системи, їх проникнення через гематоенцефалічний бар'єр і руйнування мієлінового волокна. Нейродегенеративні процеси, що розвиваються поза стадії загострення РС, супроводжуються пошкодженням, загибеллю не тільки аксонів, а й самих нейронів. Запальні і дегенеративні процеси в ЦНС розрізняються за клінічними проявами, перебігом захворювання, біохімічними показниками, нейровізуалізаційними параметрами, морфологічними змінами, відповіддю на терапію. Проявами активного запального процесу служать клінічні загострення РС, утворення нових вогнищ з накопиченням в них контрастної речовини при проведенні МРТ-дослідження, позитивна динаміка неврологічної картини при проведенні кортикостероїдної терапії. Дегенеративне ушкодження є основним фактором прогресуючого неврологічного дефіциту при РС. Також підтвердження наявності нейродегенеративного процесу є загибель аксонів, апоптоз олігодендроцитів, нейронів, а також наростаюча атрофія головного і спинного мозку [10, 11].

Для розвитку аутоімунного пошкодження необхідне потрапляння інфекційного агента в організм людини з генетичною схильністю. При цьому відбувається активація аутоагресивних Т-лімфоцитів в периферичній крові. При зміні імунного статусу організм втрачає здатність «відрізнати» власні антигени від чужорідних, а імунна система починає «атакувати» антигени власних тканин. У разі РС такої мішенню стає мієлін ЦНС. Активовані аутоагресивні Т-лімфоцити за допомогою молекул адгезії прикріплюються до ендотелію судин гематоенцефалічного бар'єру, руйнують його і проникають в ЦНС. Там вони реактивуються аутоантигенами мієліну, секретуючи прозапальні цитокіни. Значну роль в розвиток аутоімунного процесу при РС відводять прозапальним цитокінам, що продукуються Т-1 лімфоцитами, такими як, фактор некрозу пух-

лин, інтерферон-гамма, інтерлейкін – 2. Цитокини, які продукують Т-2 лімфоцити, мають регуляторні властивості, пригнічують запалення. До них відносяться інтерлейкіни – 4,5,10. У ряді досліджень був відзначений зв'язок між підвищеним рівнем експресії прозапальних цитокинів та активністю захворювання. Під час ремісії, навпаки, підвищується рівень експресії деяких проти-запальних цитокинів. Наростання рівня маркерів запалення в період клінічної ремісії може служити критерієм наближення загострення. Своєчасне виявлення високих титрів прозапальних цитокинів дозволяє призначити профілактичну терапію [13, 14, 15].

У патогенезі РС беруть участь процеси не тільки клітинного, а й гуморального імунітету, опосередкованого В-лімфоцитами, що виробляють антитіла до протеїнів і ліпідів мієлінової оболонки з активацією комплементу. Активація комплементу запускає реакції руйнування мієліну [10, 12, 16].

За перебігом РС виділяють наступні варіанти: ремітуючий, вторинно прогресуючий, первинно-прогресуючий і первинно-прогресуючий із загостреннями. Ремітуючий РС спостерігається в 85% випадків, при якому періоди загострень завершуються повною або частковою ремісією. У 50% хворих з ремітуючим РС через кілька років після клінічного дебюту спостерігається поступове прогресування неврологічних розладів з переходом у вторинно прогресуючий РС. Первинно-прогресуючий РС зустрічається в 10-15% випадків. При цьому неухильне наростання неврологічного дефіциту спостерігається з початку захворювання, ремісії при даній формі не відзначаються. Первинно-прогресуючий РС із загостреннями зустрічається рідко, в 3-5% і характеризується прогресуючим поглибленням неврологічного дефіциту, на тлі якого наступають загострення [10, 17, 18].

Окремо виділяють клінічно ізольований синдром, який представляє собою перший епізод розвитку неврологічної симптоматики. Пацієнти з клінічно ізольованим синдромом мають високий ризик переходу в клінічно достовірний РС в найближчі терміни. Дослідження природного перебігу захворювання показали, що в наступні 1-3 роки у 50-60% пацієнтів з клінічно ізольованим синдромом розвивається клінічно достовірний РС [1, 10].

Найбільш характерними для РС клінічними проявами є рухові порушення у вигляді центральних паралічів, мозочкової симптоматики, порушення тазових функцій по центральному типу, зорові розлади. Спастичний парез, що розвивається внаслідок демієлінізованої елінізації кортико-спінальних шляхів відзначається у 90% хворих і призводить до важкого ступеня інвалідизації. Рухові розлади можуть розвиватися за типом пара-, три і тетрапареза з переважним ураженням нижніх кінцівок [20, 21, 22].

Ураження мозочка зустрічається в 70% випадків. Атаксія є частий симптом, а хода пацієнта з РС позначається як спастикоатактична. Мозжечкова симптоматика проявляється порушенням ходи, дисметрії, дісдіадохокінезу, інтенційним тремором кінцівок. Іntenційне тремтіння вокальної і мовної мускулатури робить мову хворого переривчастою. Іntenційний тремор в поєднанні з ністагмом і переривчастою мовою входить

до складу відомої тріади Шарко, а пентада Марбурга додатково включає збліднення скроневих половин дисків зорових нервів, випадання черевних рефлексів [23, 24].

Зорові порушення при РС можуть бути найрізноманітнішими. Найчастіше має місце ретробульбарний неврит (супроводжує дебют захворювання в одній третині випадків). Зниження зору при ретробульбарному невриті пов'язано з демієлінізованою елінізацією волокон зорового нерва. При цьому змін на очному дні не виявляється. Через кілька тижнів від початку захворювання гострота зору може повністю відновлюватися (в 77% випадків). У цей період може виявлятися феномен «клінічного розщеплення» в оптичній сфері, тобто на очному дні формується збліднення скроневої половини або всього диска зорового нерва, а зорові функції збережені [25, 26].

Окорухові порушення спостерігаються в 17-46% випадків. Минуще двоїння розвивається на ранніх стадіях захворювання у кожного 10 пацієнта, при подальшому перебігу хвороби – у кожного 3-го. Класичними окоруховими порушеннями при РС є ністагм і меж'ядерна офтальмоплегія. Ністагм, будучи проявом інтенційного тремтіння окорухових м'язів, погіршує зір за рахунок пригнічення фіксації. Між'ядерна офтальмоплегія пов'язана з ураженням медіального поздовжнього пучка в стовбурі головного мозку [21].

Розлади чутливості спостерігаються вже на ранніх стадіях захворювання приблизно у половини хворих. Спонтанні парестезії є одним з найбільш ранніх симптомів РС, часто виникають в кінчиках пальців, поширюючись потім проксимально. Особливо часто порушується глибока чутливість (задні стовпи спинного мозку уражаються в 85-95% випадків на різних етапах хвороби). В результаті демієлінізації провідників глибокої чутливості виникає симптом Лермітта – проходження електричного струму при нахилі голови [3, 27, 28].

Порушення тазових функцій по центральному типу у вигляді затримки сечі, запорів також характерні для РС і розвиваються у 75% хворих. Нейропсихологічні розлади проявляються ейфорією зі зниженням критики, розладом уваги і пам'яті, депресією. Синдром постійної втоми зустрічається в 75-92% випадків. За даними ряду авторів, когнітивні порушення простежувалися у хворих РС більш ніж в 65% [29, 30, 31, 32].

У клінічній картині РС виділяють синдром клінічної дисоціації, описаний Д.А. Марковим і А.Л. Леонович. Ця невідповідність між об'єктивними симптомами ураження провідних шляхів і суб'єктивними відчуттями хворого. Наприклад, зниження м'язової сили в ногах у хворого до 2 – 3 балів поєднується з тим, що хворий вільно, без сторонньої допомоги може пройти більше 2 км. У хворого при підвищених сухожильних рефlekсах і наявності патологічних рефлексів визначається м'язова гіпотонія, обумовлена ураженням мозочка [33].

Для постановки діагнозу РС необхідні ретельний збір і аналіз анамнезу захворювання. З'ясування часу першої атаки і перших ознак РС, ретельний неврологічний огляд для виявлення симптомів ураження центральної нервової системи є основним етапом постановки діагнозу. Пара-

клінічні дані лише додатково підтверджують діагноз. Характерними змінами в цереброспінальній рідині є виявлення олігоклональних антитіл до мієліну і збільшення концентрації імуноглобуліну С. Для діагностики РС використовують нейровізуалізаційні методи дослідження – МРТ головного та спинного мозку в режимі T2. При цьому вогнища демієлінізації визначаються як гіперінтенсивні. При достовірному РС подібні осередки виявляються в 95% випадків, які в основному розташовуються перивентрикулярно, в мозолистому тілі, в стовбурі мозку, мозочку, спинному мозку, переважно в шийному відділі [34, 35, 36].

Лікування РС залишається однією з найбільш серйозних проблем практичної неврології. Стратегічна мета лікування РС – уповільнення розвитку інвалідизації. Основними завданнями терапії є лікування і профілактика загострень, ослаблення прогресування захворювання. За способом вибору для нівелювання загострень РС є глюкокортикостероїди. На сьогодні переважає використання метилпреднізолону, так як його ефективність і безпечність доведена в численних дослідженнях. Метилпреднізолон впливає на імунну систему різними способами: уповільнює активацію і проліферацію Т-лімфоцитів, знижує утворення антитіл, знижує проникність ГЕБ. Для нівелювання загострень проводять пульс-терапію – 1000 мг метилпреднізолону протягом

5 днів. У пацієнтів з тяжкими рецидивами РС, що не піддаються впливу кортикостероїдної терапії, значне поліпшення стану може викликати проведення плазмаферезу. Його можна також комбінувати з гормональною або іншою імуносупресуючою терапією [37].

Протягом останніх років використання внутрішньовенного введення імуноглобулінів продемонструвало свою ефективність в лікуванні РС. Внутрішньовенні імуноглобуліни – лікарські засоби, які складаються з антитіл, відфільтрованих з донорської крові. До основних механізмів їх дії відносять: вплив на аутоантитіла, придушення реакції зв'язування комплементу, активація Fc рецепторів і блокада макрофагів, пригнічення синтезу запальних цитокінів і молекул адгезії, активація функції Т-клітин [38].

Висновки з даного дослідження і перспективи. Таким чином, на сьогоднішній день РС залишається соціально-значущим захворюванням, що призводить до важкої інвалідизації хворих. Існуючі методи лікування дозволяють з різним ступенем ефективності зменшити ризик загострень, сповільнити прогресування захворювання, відстрочити інвалідизацію. Питання лікування РС вимагають подальшого детального вивчення. Необхідно проводити рандомізовані дослідження новітніх препаратів, перевіряти і підтверджувати результати їхніх клінічних досліджень.

Список літератури:

1. Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2012.
2. Коновалов О. Е., Гарбаева Е. А. Изучение качества жизни пациентов с рассеянным склерозом при помощи опросников MSIS-29 и MOS SF-36 // The journal of scientific articles «Health & education millenniums», том 15, № 1 [1-4].
3. Neutralising Antibodies to Interferon Beta in Multiple Sclerosis, Dr Rachel Ann Farrell / A thesis submitted in April 2010 to University College London for the degree of Doctor of Philosophy (PhD), Department of Neuroinflammation Institute of Neurology University College London, Queen Square, London, UK.
4. Кичерова О. А., Рейхарт Л. И., Быченко С. М. Рассеянный склероз – Тюмень: Сити-пресс, 2007.
5. Карнаух В. Н. Анализ инвалидизации при рассеянном склерозе // Сибирский медицинский журнал, 2011. – № 1. – С. 115-117.
6. Шмидт Т. Е. По материалам 26-й конференцииECTRIMS (Европейского комитета по лечению и изучению рассеянного склероза) // Неврологический журнал. – 2011. – № 6. – С. 50-58.
7. Шмидт Т. Е. По материалам 22-го конгресса ENS – Европейских неврологических обществ // Неврологический журнал. – 2012. – № 4. – С. 56-61.
8. Шмидт Т. Е. Рассеянный склероз в материалах 23-го конгресса европейских неврологических обществ, Испания, Барселона, 8-11 июня 2013 г. // Неврологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 48-55.
9. Хабиров Ф. А., Бабичева Н. Н., Хайбуллин Т. И. Клинико-эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в Республике Татарстан // Неврологический вестник. – 2010. – Т. 43, вып. 1. – С. 9-13.
10. Новая эра в изучении рассеянного склероза: взгляды на терапевтические подходы / пер. с англ.: СвитГрупп-Пресс, 2012. – 94 с.
11. Царева Е. Ю. Фармакогеномные исследования эффективности лечения рассеянного склероза иммуномодулирующими препаратами: дисс. – М., 2012. – 147 с. – Библиогр.: с. 117-147. – 04201351182.
12. Шмидт Т. Е. Новые данные по эпидмиоло-гии, патогенезу и клинике рассеянного склероза (по материалам 28-го конгрессаECTRIMS – Европейского комитета по исследованию и лечению рассеянного склероза, Лион, 2012) // Неврологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 39-44.
13. Шмидт Т. Е. Воспаление и дегенерация при рассеянном склерозе // Неврологический журнал. – 2006. – № 3. – С. 46-52.
14. Arnold D. Evidence for neuroprotection and remyelination using imaging techniques // Neurology. – 2007. – Vol. 68 (Suppl. 3). – P. S83 40.
15. Баркова Э. Н., Шмурыгина Е. А., Курлович Н. А. Иммунологические сдвиги при рассеянном склерозе в стадии ремиссии // Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2010. – № 2. – 160 с.
16. Dhib-Jalbut S. Pathogenesis of myelin/ oligodendrocyte damage in multiple sclerosis I / Neurology. – 2007. – Vol. 68 (Suppl. 3). – P. SI3 21.
17. Шмидт Т. Е. Нейродегенерация при рассеянном склерозе и нейропротективное действие глати-рамера ацетата (обзор литературы) // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 9. – С. 123-128.
18. Pittock S. J., Rodriguez M. Benign multiple sclerosis: a distinct clinical entity with therapeutic implications. Curr Top MicrobiolImmunol 2008; 318: 1-17.
19. Бельская Г. Н., Лукашевич И. Г., Кутепова Н. В. Использование шкалы оценки тяжести состояния больных рассеянным склерозом по Kurtzke в клинической практике: учебно-методическое пособие. – Челябинск. – 2008.
20. Хенрих Маттле Марко М. Неврология: учебник: пер. с нем. – 2-изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009.

21. Голубев В. Л., Вейн А. М. Неврологические синдромы: Руководство для врачей. – 2-е изд. – М. МЕДпресс-информ, 2007. – С. 293-324, 375-384.
22. Пантелеева Е. А., Бархатова В. П., Завалишин И. А. Спастический парез при рассеянном склерозе: клинические, нейрофизиологические и биохимические аспекты // Неврологический журнал. – 2009. – № 5. – С. 18-21.
23. Rocca M., Gatti R., Agosta F. et al. Influence of task complexity during coordinated hand and foot movements in MS patients with and without fatigue // J. Neurol. – 2009. Vol. 256. – P. 470-482.
24. Telfez N. Rio., Tintore M. et al. Fatigue in multiple sclerosis persist over time // J. Neurol. 2006. Vol. 253. – P. 1466-1470.
25. Макаров А. Ю., Помников В. Г., Сенькина А. Г. Доброкачественный рассеянный склероз, оценка трудоспособности больных // Практическая медицина. – 2013. – № 1-1 (68). – С. 114-116.
26. Handbook of multiple sclerosis / Ed. S. Cook. – NY? 2006. – 512 p.
27. Haensch C., Jorg J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis // J. Neurol. – 2006. – Vol. 253 (Suppl. 7). – P. 1/3-1/9.
28. Merkelbach S., Haensch C., Hemmer B. et al. Multiple sclerosis and the autonomic nervous system // J. Neurol. – 2006. – Vol. 253 (Suppl. 1). – P. 1/21-1/25.
29. Шварц П. Г. Влияние нарушений акта мочеиспускания на качество жизни больных рассеянным склерозом и больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения // Неврологический журнал. – 2006. – № 2. – С. 12-15.
30. Елагина И. А., Шмидт Т. Е. Утомляемость при рассеянном склерозе // Неврологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 37-45.
31. Касаткин Д. С., Спирин Н. Н. Возможные механизмы формирования синдрома усталости в клинике рассеянного склероза // Неврологический журнал. – 2006. – Вып. 3. – С. 87-91.
32. Шаров Д. А. Интегральная оценка качества жизни больных рассеянным склерозом // Нейро-иммунология. – 2009. – Т. 7. – № 1. – С. 105-106.
33. Марков Д. А., Леонович А. Л. Рассеянный склероз – М.: Медицина, 1976.
34. Одинак М. М., Мосевичкий М. И., Бисага Г. Н. Диагностические алгоритмы при рассеянном склерозе // Нейроиммунология. – 2009. – Т. 7. – С. 78-79.
35. Simon J. H. Standardized MR Imaging Protocol for Multiple Sclerosis: Consortium of MS Centres Consensus Guide-lines / J. H. Simon, D. Li, A. Traboulsee et al. // AJNR Am J Neuroradiol. – 2006. V. 27. – P. 455-461.
36. Lovblad K. O., Anzalone N., Dorfler A., et al. MR imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice. AJNR Am J Neuroradiol 2010; 31: 983-9.
37. Шмидт Т. Е. На пути к индивидуализированному подходу к лечению пациентов с рассеянным склерозом // Неврологический журнал. – 2011. – № 16(2). – С. 4-10.
38. Супонева Н. А., Пирамидов М. А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии: монография. – 2-е изд. – М.: Горячая линия – Телеком, 2014.

Рахман С.Р., Копорх Ю.О., Санкин Ю.Ю.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Москаленко Д.К.

Запорожский государственный медицинский университет

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Аннотация

Теория этиологии рассеянного склероза предусматривают взаимодействие экзогенных факторов внешней среды и генетической предрасположенности. Концепция патогенеза этого заболевания в настоящее время включает выделение начальной воспалительной фазы сопровождается фазой демиелинизации, а затем фазой нейродегенерации. В данной статье представлен обзор литературных данных по освещению вопросов этиологии, патогенеза, клиники и лечения рассеянного склероза на современном этапе. Подробно рассматриваются клинические особенности течения рассеянного склероза, подходы к назначению иммуноглобулинов.

Ключевые слова: рассеянный склероз, интерфероны, центральная нервная система, аутоиммунный процесс.

Rakhman S.R., Koporkh Y.O., Sankin Y.Y.

Bogomolets National Medical University

Moskalenko D.K.

Zaporozhye State Medical University

MODERN VIEWS ON FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

Summary

Etiology of multiple sclerosis has both genetic and environmental components. The current conception is that multiple sclerosis pathogenesis comprises an initial inflammatory phase, followed by a phase of demyelination and last, a neurodegenerative phase. The review of the literary data devoted to etiology, pathogenesis, clinical signs and treatment of multiple sclerosis at the present stage are presented in this article. Current clinical features of the of multiple sclerosis, the approaches to the appointment of immunoglobulins are detailed considered.

Keywords: Multiple sclerosis, interferons, central nervous system, autoimmune process.