

Министерство здравоохранения Новосибирской области
ФГБОУ ВО «Новосибирский Государственный
медицинский университет» Минздрава РФ
ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный
исследовательский университет»
ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская Областная
клиническая больница»
Кафедра клинической неврологии и алгологии ФПК и ППВ
Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных
заболеваний нервной системы

***«АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ – ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ»***

**Материалы VIII Сибирской межрегиональной
научно-практической конференции**

Новосибирск

9-11 февраля 2017 года

Новосибирск

2017

УДК 616.832-0042

«Аутоиммунные заболевания нервной системы – вопросы и ответы».
Материалы VIII Сибирской межрегиональной научно-практической
конференции. ГБОУ ВО Новосибирский Государственный Медицинский
Университет МЗ РФ, 2017.

ISBN 5-85-979-218-2

Редакционный совет:
Н.А. Малкова (отв. редактор),
Е.В. Предтеченская
Д.С. Коробко (отв. секретарь)

Спонсоры конференции:

Генериум
Рош
Биокад
Джонсон и Джонсон
Р-Фарм
Санофи
Натива
Сиа Афс
Беринг СиЭсЭл
БиоИнтегратор

ISBN 5-85-979-218-2

© Коллектив авторов, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Малкова Н.А., Коробко Д.С.

НОВОСИБИРСКИЙ ЦЕНТР РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И ДРУГИХ
АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ – ДОРОГА ДЛИНОЮ В
36 ЛЕТ.....5

Алифирова В.М., Титова М.А., Гуменюк Я.С., Казаков С.Д.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА12

Булатова Е.В., Коробко Д.С., Малкова Н.А.

ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДЫ И ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА18

Булатова Е.В., Мельникова А.А., Коробко Д.С., Малкова Н.А.

ПОЗДНЯЯ МИАСТЕНИЯ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.....23

И.Ю. Вергунова, Д.С. Коробко, Е.В. Булатова, Н.А. Малкова

СИНДРОМ СУСАКА.....27

Главинская Н.Г., Траян Д.А., Иванова И.Б., Горшечникова Н.В., Поливахина А.Г.,

Попова В.А., Меркурьев В.Н.

РОЕМС-СИНДРОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО
СЛУЧАЯ).....34

Е.В. Гранатов, Ф.А. Хабиров, Т.И. Хайбуллин, С.Р. Шакирзянова

ИССЛЕДОВАНИЕ ДЖИТТЕРА В ДИАГНОСТИКЕ МИАСТЕНИИ42

Карнаух В.Н., Воронов Е.В.

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ С ПОЗДНИМ НАЧАЛОМ44

Д.С. Коробко, Н.А. Малкова, Первойкин Д.М., Е.М. Дидрих

ОЦЕНКА ПРОЦЕССОВ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ В ДИНАМИКЕ ПРИ РАССЕЯННОМ
СКЛЕРОЗЕ.....48

Линькова Ю.Н., Зинкина-Орихан А.В., Турсунова К.Б.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ

ГЛАТИРАМЕРА АЦЕТАТА 20 МГ У ПАЦИЕНТОВ С РЕМИТТИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ - РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХ ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ	51
<i>Линькова Ю.Н., Зинкина-Орихан А.В., Турсунова К.Б.</i>	
СРАВНИТЕЛЬНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНА БЕТА-1А ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕМИТТИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ – РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ГОДА НАБЛЮДЕНИЯ	56
<i>Ондар В.С., Аброськина М.В., Харламова Г.В., Ильминская А.А.</i>	
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ	61
<i>Пысина А.М., Сныткина Н.Н., Маслова Н.Н.</i>	
БОЛЕВОЙ СИНДРОМ В КЛИНИКЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА	63
<i>Попова Т.Е., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Николаева Т.Я., Оконешникова Л.Т., Блахова А.Н., Таппахов А.А., Газенкамф К.А.</i>	
НАРУШЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ ПРИ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО СЕНСОРНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ).....	67
<i>С.Р. Шакирзянова, Л.А. Аверьянова, Е.В. Гранатов, Т.И. Хайбуллин</i>	
АТИПИЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ.....	75

НОВОСИБИРСКИЙ ЦЕНТР РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И ДРУГИХ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ –

ДОРОГА ДЛИНОЮ В 36 ЛЕТ

Малкова Н.А.^{1,2}, Коробко Д.С.²

¹*ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»,*

²*ГБОУ ВПО «Новосибирский Государственный медицинский университет»*

30 декабря 2016 года исполнилось тридцать шесть лет работы Новосибирского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы. Он создан в 1980 году по инициативе директора Института неврологии РАМН академика Е.В. Шмидта на волне активизации изучения рассеянного склероза (РС) во всем мире. Первоначальной задачей, определенной ему, было исследование особенностей эпидемиологии и клиники РС в Сибири и на Дальнем Востоке.

За эти годы Центр прошел ряд организационных изменений. Первоначально он функционировал как клинико–эпидемиологическая группа лаборатории демиелинизирующих заболеваний при кафедре неврологии и нейрохирургии (зав. кафедрой профессор Иерусалимский А.П.) Новосибирского медицинского института (ныне - университета), финансируясь из бюджета Государственного комитета по науке и технике при Совете Министров СССР (5 ставок научного и 5 – вспомогательного персонала). В составе клинико–эпидемиологической группы этой лаборатории с первых дней начала работать в качестве младшего научного сотрудника начинающий невролог Н.А. Малкова.

В период Перестройки, когда всякое финансирование науки прекратилось, был создан некоммерческий «Общественный фонд помощи больным рассеянным склерозом», существовавший на средства спонсоров, а в основном – на общественных началах. Продолжилось диспансерное наблюдение и лечение больных РС, ведение регистра, научные исследования. Не прекращались эпидемиологические наблюдения: прослеживалась заболеваемость и распространенность РС в Новосибирске, изучались факторы риска (Шперлинг Л.П.).

Сотрудниками Центра за почти 20 лет работы был накоплен богатый опыт работы с больными РС. С учётом этого 15.02.1999 г. вышел приказ №62 Новосибирского управления здравоохранения администрации Новосибирской области о создании в Областной клинической больнице Областного центра рассеянного склероза. Научным консультантом назначен заслуженный деятель науки, профессор А.П. Иерусалимский, руководителем – к.м.н. Н.А. Малкова. Практически это явилось подарком к двадцатилетию фактического существования центра РС.

Первые пять лет работа была ориентирована, главным образом, на изучение эпидемиологии РС в регионе (распространенность, заболеваемость, этнический состав больных). Оно было осуществлено путем координирования усилий кафедр неврологии 13 медицинских ВУЗов региона под руководством Новосибирского центра РС с использованием унифицированной документации (разработанные им же карты эпидемиологического и клинического исследования больного РС) и единых диагностических критериев РС (на то время - Е.В. Шмидта и О.А. Хондкарлана, 1980).

В течение 1981-1985 гг. был создан банк данных практически всех больных РС Новосибирска и большинства больных области. И что не мало важно в последующем он постоянно корректируется и пополняется сотрудниками Центра РС на протяжении уже более 35 лет, превратившись по сути и по форме в регистр и является ценнейшим источником информации, служащим для решения различных клинических задач и научных работ, в т.ч. и диссертационных.

В 1985 году в Новосибирске совместно с Институтом неврологии РАМН была проведена первая межрегиональная конференция "Рассеянный склероз: эпидемиология, новые методы диагностики". На ней были доложены и обсуждены результаты пятилетнего кооперативного исследования эпидемиологии РС в Сибири и на Дальнем Востоке, полученные с соблюдением требований современной на то время эпидемиологической науки. В целом, и распространенность, и заболеваемость РС в Восточном регионе России оказались выше предполагавшихся, особенно - в юго-восточных частях региона, в крупных территориально-промышленных центрах. По материалам конференции был издан сборник ("Рассеянный склероз: эпидемиология, новые методы диагностики", Новосибирск, 1985).

В последующие годы, наряду с продолжением эпидемиологических исследований по региону, созданием базы данных больных РС в Новосибирске и области, больше стало уделяться внимания клинике РС. Изучались дебюты РС, исходы РС. Изучался психологический портрет больных РС, его изменение в процессе болезни и его влияние на процесс инвалидизации (Попова Т.Ф., Куряченко Ю.Т.). На основе разработанной Центром документации был налажен многолетний мониторинг больных. На этой же базе было проведено сопоставление тяжести и темпов клинического течения РС на юге Западной Сибири (Новосибирск) и на юге Дальнего Востока (Хабаровск) и выявлены определённые различия. Много внимания уделялось оценке современных методов лечения РС. Центр принял участие в многоцентровом российском исследовании по применению глатирамера ацетата (Копаксона). Совместно с Институтом клинической иммунологии СО РАМН Центр участвовал в исследовании эффективности терапии метилпреднизолоном в сочетании с митоксантроном при быстро прогрессирующих формах РС, а также в международной программе ВОЗ по использованию высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток (АТСКК) в лечении прогрессирующих форм РС.

В январе 2004 года Центр РС провёл в Новосибирске II Сибирскую межрегиональную конференцию по РС с широким общероссийским представительством, на которой и были доложены результаты перечисленных исследований. Конференция была посвящена 100-летию со дня рождения академика Е.В. Шмидта – инициатора создания Новосибирского Центра РС. Был издан сборник материалов конференции - "Рассеянный склероз: эпидемиология, клиника, лечение" (Новосибирск, 2004).

Последующие годы Новосибирский центр продолжает свою работу. Прежде всего – работа с больными – консультативно-диагностическая, лечебная, многолетняя диспансеризация. За консультативной помощью в Центр обращаются больные не только из краев и областей Сибирского федерального округа, но и из Якутии, Тюменской области, областей соседнего Казахстана.

Продолжаются и научные исследования. В сотрудничестве с Межнациональным центром исследования качества жизни (Санкт-Петербург) была проведена работа по

изучению качества жизни больных РС, давшая интересные результаты (Рябухина О.В.). Изучаются психоэмоциональные нарушения при РС, клинические особенности астенических состояний, наблюдающихся у больных РС уже в ранних стадиях. Тщательный анализ и осмысление многолетних (более 20 лет) эпидемиологических исследований и клинических наблюдений позволили выявить определенные тенденции и в эпидемиологии, и в клинике современного РС. Эти материалы легли в основу докторской диссертации Малковой Н.А. и были доложены на третьей Сибирской межрегиональной конференции "Расеянный склероз - современные тенденции" (2007 г.).

С 2006 года Центр активно участвует в международных многоцентровых клинических исследованиях новых лекарственных средств терапии РС. Это даёт возможность неврологам Центра приобретать опыт работы с новыми, более мощными препаратами, а для больных – это возможность более эффективной терапии.

Проведение каждые 2 года в зимнее время межрегиональных научно-практических конференций по насущным проблемам РС, на которые приезжают неврологи из всех регионов России, стало хорошей традицией Центра и своеобразным фирменным знаком сибирской школы.

В конце января 2009 г. прошла IV Сибирская конференция и выпущен сборник «Расеянный склероз: трудности диагностики и курации». Большое внимание было уделено диагностическим критериям, клиническим особенностям заболевания в различных регионах и атипичным формам РС.

С 2009 по 2014 гг. научный интерес Центра был сконцентрирован на клинической генетике РС, особенностям семейных случаев заболевания, анализу исходов беременностей и гормональному профилю больных РС, а также исследованию репертуара аутоантител у больных РС.

Начатое еще в 2009 г. в нескольких центрах Сибири, клиничко-генетическое исследование РС, проводимое по единому протоколу и координируемое Институтом химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск), вылилось в крупное объединенное общероссийское исследование (Москва, Западная Сибирь, Республика Саха). Материалы его были опубликованы в российских и зарубежных рецензируемых журналах с высоким импакт-фактором. Результаты,

полученные в ходе этого клинико-генетического исследования, имеют фундаментальное значение, вносят вклад в представление о роли полиморфных локусов генов цитокинов в развитии генетической предрасположенности к РС и могут послужить основой для последующих исследований по генетике РС.

В феврале 2011 г. состоялась V Сибирская межрегиональная конференция «Рассеянный склероз: 30 лет спустя». На этой конференции были доложены первые результаты исследования роли полиморфизмов генов цитокинов как предикторов тяжести рассеянного склероза (Д.С. Коробко).

В последние десятилетия ситуация с рассеянным склерозом существенно изменилась:

- значительно увеличилось число болеющих (за 35 лет нашей работы количество практически удвоилось), на учете состоит около 2300 человек;

- принятие федеральной программы «7 высокочатотных нозологий» в 2007 году потребовало ведения областного сегмента Федерального регистра РС, определения потребности, составления годовых заявок на дорогостоящие препараты, а также – ежемесячные разрядки и контроль использования этих лекарственных средств (отслеживание остатков). Благодаря постоянному ведению регистра, известны реальные эпидемиологические показатели, что помогает в планировании заявок на препараты, изменяющие течение РС;

- программа «7 нозологий» сделала доступными современные эффективные дорогостоящие препараты для патогенетической терапии РС, что требует очень тщательного подхода как к постановке диагноза, так и к постоянному мониторингу состояния больных с оценкой переносимости и эффективности получаемой терапии (клинически и по МРТ-картине). На начало 2017г. около 850 больных Новосибирска и области получают это лечение, что составляет более 30% от общего количества пациентов, состоящих на учёте.

Кроме того, постепенно сложилась практика направления в Центр РС пациентов с ОРЭМ, миастенией и миастеническими синдромами, а также - с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией. Количество таких больных всё больше росло. Возникло понимание общности проблемы аутоиммунных заболеваний

нервной системы, объединённых близкими принципами патогенеза, развития патологического процесса и терапии. Вследствие этого в 2012 году была проведена реорганизация Центра и расширены его задачи. С сентября 2012 г. он носит название **Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы.**

В структуру Центра входят амбулаторное отделение: 2 кабинета неврологического приема, кабинеты психолога, психотерапевта, регистра, а также - 2 палаты в неврологическом стационаре Областной клинической больницы (10 коек). Руководит Центром невролог высшей категории, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической неврологии и алгологии Новосибирского государственного медицинского университета Надежда Алексеевна Малкова.

На сегодняшний день к специалистам Центра для диагностики, решения вопросов лечения и дальнейшего наблюдения направляются больные с аутоиммунными заболеваниями нервной системы не только Новосибирска и области, но часто – и из соседних регионов, из Казахстана, Средней Азии.

Изменения в структуре принимаемых больных не могли не отразиться и на научной тематике проводимых конференций. В 2013 г. состоялась VI Сибирская межрегиональная научно-практическая конференция «Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы», в 2015 г. – VII Сибирская конференция «Аутоиммунные заболевания нервной системы – единство и многообразие». Кроме рассеянного склероза заседания были посвящены таким аутоиммунным заболеваниям как миастения гравис, синдром Гийена-Барре, ХВДП, оптикомиелит, паранеопластические синдромы и более редкие нозологии.

В настоящее время Центром инициировано исследование по клинической генетике миастении гравис с участием неврологов не только Новосибирска, но и других регионов России (Ростов-на-Дону, Уфа, Томск, Барнаул, Красноярск).

Внедряются дополнительные методики в оценку состояния больных РС, в частности показатели оптической когерентной томографии заднего отрезка глаза как маркера нейродегенерации.

Специалисты Центра организуют обучающие школы для больных, конференции, круглые столы, семинары для врачей, занимаются научно-исследовательской работой, активно выступают с докладами, публикациями на конференциях, в том, числе –на международных конгрессах ECTRIMS/ACTRIMS и российском конгрессе РОКИРС (RUCTRIMS).

Научная продукция Новосибирского Центра РС за эти годы составляет несколько десятков журнальных статей и докладов на съездах и конференциях, 7 сборников материалов Сибирских конференций по РС, 3 докторских и 13 кандидатских диссертаций, защищенных сотрудниками Центра и кафедр неврологии на материалах или под руководством Центра по проблеме РС.

Несмотря на не простую ситуацию в здравоохранении, за последние годы руководству удалось не только сохранить, но и увеличить штаты Центра. В Новосибирском Центре сегодня работает высококвалифицированный дружный коллектив специалистов: руководитель Центра, доктор медицинских наук Н.А. Малкова, невролог, кандидат медицинских наук Д.С. Коробко, невролог 1 категории Е.В. Булатова, неврологи А.А. Мельникова, И.Ю. Вергунова, психотерапевт, кандидат медицинских наук О.С. Шубина, медицинский психолог Е.П. Видюк, медсёстры высшей категории Е.Н. Дудкина, А.В. Липилина, регистраторы Е.Ф. Викулова и Т.В. Бабайлова. Все сотрудники преданы своей работе и всегда готовы к самосовершенствованию.

Новосибирскому центру рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы - 36 лет. За эти годы пройден большой путь – от научной группы, работы на «общественных началах» до подразделения областной клинической больницы с амбулаторным и стационарным отделениями и многопрофильной командой специалистов. Расширяя свои задачи и возможности, Центр находится в постоянном развитии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Алифирова В.М., Титова М.А., Гуменюк Я.С., Казаков С.Д.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, г. Томск.

Многоочаговая клиническая картина, наличие обострений и ремиссий, схожие изменения на МРТ присущи целому ряду патологических состояний, в том числе такому хроническому демиелинизирующему заболеванию, как рассеянный склероз (РС). Все это обуславливает трудности его дифференциальной диагностики: по некоторым данным, ошибочная диагностика РС может достигать 15%.

Постановку диагноза РС можно разделить на несколько этапов. К первому относится установление соответствия критериям РС, основанным на доказательстве диссеминации процесса во времени и пространстве. Затем проводится дифференциальная диагностика с заболеваниями, имеющими схожую клиническую и параклиническую картину. При постановке диагноза РС методом исключения других патологических состояний проводится дальнейшее уточнение типа течения и стадии заболевания.

Как правило, диагностические трудности возникают в случае появления нетипичных для РС симптомов или данных МР-томограмм. Сомнение при постановке диагноза могут вызвать как системные проявления и данные лабораторно-инструментальных исследований, так и неврологические симптомы.

При РС возможны системные проявления в виде лихорадки и заметной потери веса, однако сыпь, язвы, сухость слизистых, ночная потливость и артропатия предполагают продолжение диагностического поиска. По данным МР-томограмм при РС может быть выявлено отсутствие изменений в головном и спинном мозге или выраженное усиление сигнала от мозговых оболочек. При лабораторно-инструментальных исследованиях врача должно насторожить увеличение скорости оседания эритроцитов и/или уровня С-реактивного белка, стойкий плеоцитоз в церебро-спинальной жидкости, а также изменения, выявляемые при рентгенографии органов грудной клетки. К числу возможных при РС неврологических симптомов относятся головные боли, расстройства сознания, менингеальные симптомы и экстрапирамидные расстройства. К нетипичным в неврологической картине можно отнести инсультоподобные приступы и периферическую невропатию.

Таким образом, дифференциально-диагностический круг должен включать в себя целый ряд неврологических заболеваний, которые протекают со сходными клиническими проявлениями (ремиттирующее течение, многоочаговое поражение центральной нервной системы (ЦНС) с преимущественным вовлечением проводящих путей) либо имеют схожую картину по данным МРТ головного и/или спинного мозга. Имитировать проявления РС могут следующие заболевания:

1. Инфекции ЦНС (нейроборрелиоз, нейросифилис);
2. Воспалительные заболевания ЦНС (саркоидоз, системная красная волчанка, синдром Бехчета);
3. Микроциркуляторные заболевания ЦНС (дисциркуляторная энцефалопатия вследствие артериальной гипертензии, сахарного диабета, васкулита, CADASIL-синдром);
4. Наследственные заболевания (наследственный спастический парапарез, спиноцереbellарные дегенерации, лейкодистрофии);
5. Объемные процессы, структурные аномалии или компрессионно-ишемические состояния головного или спинного мозга (опухоль головного, спинного мозга, аномалия Арнольда-Киари, вертеброгенная шейная миелопатия);
6. Метаболические или эндокринные расстройства (дефицит витамина В12, витамина Е, гипотиреоз);
7. Воспалительные демиелинизирующие заболевания (острый рассеянный энцефаломиелит, оптикомиелит Девика, концентрический склероз Бало).

Для дифференциальной диагностики РС с инфекциями ЦНС важную роль играет правильно собранный эпидемиологический анамнез и анамнез заболевания, выявление патогномоничных признаков инфекций, таких как специфические антитела в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и крови или нарушение зрачковых реакций при сифилисе, поражение центральной и периферической нервной системы при нейроборрелиозе.

Системные воспалительные заболевания могут поражать нервную систему, что в клинической картине, как правило, проявляется не доминирующими по тяжести симптомами. Кроме того, необходимо помнить о возможности сосуществования двух заболеваний у одного пациента, а также переоценки данных лабораторных исследований (например, повышенный титр антинуклеарных антител у пациента с РС). При нейросаркоидозе поражение зрительного нерва имеет хроническое прогрессирующее течение, хорошо поддающееся терапии кортикостероидами. В пользу саркоидоза может говорить специфическое поражение лимфоузлов средостения,

увеиты, вовлечение периферической нервной системы и мышц. Для диагностики системной красной волчанки (СКВ) широко используются критерии Американской коллегии ревматологов, при этом установленным диагнозом считается при наличии не менее 4 из 11 признаков. С диагнозом СКВ ассоциируются безболезненное подострое поражение зрительного нерва, поперечный миелит, психозы и хорея. Полосы олигоклональных иммуноглобулинов могут исчезнуть при эффективной иммунотерапии, а кожная биопсия позволяет выявить депозиты комплемента. Так же, как и при РС, в течении синдрома Бехчета отмечаются ремиссии, обострения и положительное влияние на него кортикостероидов. Однако, вовлечение мозговых оболочек, расстройства сознания и синдром внутричерепной гипертензии, наряду с другими системными проявлениями синдрома Бехчета, позволяют клинически отличить эти состояния.

Дисциркуляторная энцефалопатия характеризуется мелкоочаговым поражением по данным МР томографии, вследствие чего на первый план в дифференциальной диагностике выходят данные анамнеза, пожилой возраст и наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, атеросклероз и другие). Существует клинический фенотип первичного и вторичного васкулита, так называемый "синдром РС", имеющий ремиттирующее течение с вовлечением зрительных нервов и ствола головного мозга. В дифференциальной диагностике важно детальное изучение клинической картины: при васкулитах отмечаются судороги, упорная головная боль, которая встречается более чем в 80% случаев, лихорадка, миалгии и олигоартропатия. Одним из самых сложных для диагностики состояний является церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL-синдром). При данной патологии отсутствуют системные проявления связанные с ишемией в различных органах. Для постановки правильного диагноза важную роль играют отклонения в показателях лабораторного исследования крови и ЦСЖ (скорость оседания эритроцитов, содержание белка и клеток, олигоклональные полосы IgG, положительный анализ на антитела к миелопероксидазе), данные контрастной ангиографии (множественные участки сужения и расширения сосудов, нередко с областями окклюзии и аневризмами). На МРТ головного мозга может проявиться картина, сходная с таковой при РС, но возможно и отсутствие повреждения вещества мозга. Для гистопатологического подтверждения диагноза может использоваться метод биопсии кожно-мышечного

лоскута, когда при электронной микроскопии обнаруживаются специфические гранулярные осмиофильные включения среди дегенерировавших гладкомышечных клеток стенки артериол.

Что касается дифференциальной диагностики РС с наследственными заболеваниями, то существенно помочь в постановке диагноза могут данные семейного анамнеза и медико-генетического консультирования. Для наследственного спастического парапареза характерна спастичность, гиперрефлексия при сниженной или сохранной силе в ногах, нарушение мочеиспускания по типу императивности. Нормальная функция черепных нервов и отсутствие признаков вовлечения кортиконуклеарных трактов позволяет исключить РС. Диагноз дегенеративных атаксий выставляется на основании клинической картины, обусловленной дегенерацией в коре мозжечка и спинномозговых проводниках, а также данных семейного анамнеза при наследственной форме заболевания. Идиопатические случаи спорадически встречаются у взрослых, являясь чаще всего проявлением мультисистемной дегенерации. Для лейкодистрофий характерно медленное непрерывно прогрессирующее течение, отсутствие полос олигоклональных иммуноглобулинов.

В ряде случаев РС необходимо дифференцировать с опухолями ЦНС. Данные МРТ часто обеспечивают правильный диагноз, однако следует помнить о том, что множественные лимфомы могут напоминать очаги демиелинизации при РС, опухолеподобный очаг РС с выявляемым при этом масс-эффектом трудно отличить от астроцитомы. Большую ценность в таких ситуациях может иметь исследование ЦСЖ, выявляющее аномальные лимфоциты при лимфомах и значительное повышение содержания белка при опухолях спинного мозга. Мальформация Арнольда-Киари может иметь ремиттирующее течение с медленным прогрессированием, характерно поражение мозжечка, продолговатого и спинного мозга и специфический нистагм, "бьющий вниз". На МРТ выявляется смещение и деформация структур задней черепной ямки. Для вертеброгенной шейной миелопатии характерно медленное нарастание спастического или смешанного пареза с выпадением отдельных глубоких рефлексов и симптом Лермитта при наклоне головы назад, в то время как при РС развивается гиперрефлексия с симптомом Лермитта при сгибании шеи. Решающее значение играют данные МРТ, обнаруживающие компрессию спинного мозга.

Для диагностики дефицита витамина В12 важен правильно собранный анамнез для выявления причин, приводящих к недостатку данного витамина. К таким причинам

относятся: гастрит с ахлоргидрией, операции на желудочно-кишечном тракте в анамнезе, хронический алкоголизм и недоедание, специфические диеты, некоторые гельминтозы и прием некоторых лекарств, таких как бигуаниды и оральные контрацептивы, а также состояния с повышенной потребностью в витамине В12. На вероятность дефицита витамина В12 или фолиевой кислоты может указывать специфическая картина крови в виде мегалобластной и макроцитарной анемии. Для дефицита витамина В12 характерна прогрессирующая миелопатия и возможное выявление очагов поражения белого вещества головного мозга, при этом симметричность симптомов на всем протяжении болезни исключает диагноз РС, для которого принципиально важна диссеминация в месте и времени. У части больных РС уровень витамина В12 также может быть снижен, что уменьшает его специфичность. Необходимо учитывать это обстоятельство, поскольку низкий уровень кобаламина может оказывать разрушающее воздействие на миелиновую оболочку. Кроме того, лечение кортикостероидами в высоких дозах может спровоцировать В12-дефицит.

Очень сложной представляется дифдиагностика первого клинического эпизода РС и острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ). В анамнезе ОРЭМ можно выявить действие провоцирующего фактора (например, инфекции или вакцинации), через 4-21 день системные проявления (слабость, лихорадка), а затем острое возникновение развитие очагового, в том числе многоочагового поражения нервной системы. Ведущими являются общемозговые проявления в виде различной степени нарушения сознания (от умеренной головной боли и оглушенности до комы), а также очаговые симптомы в виде гемипарезов или парепарезов, поражения черепных нервов. Смертность варьирует от 10% до 30%, полное выздоровление – в 50% случаев, причем плохой прогноз ассоциирован с тяжестью симптомов и скоростью развития заболевания. Установить диагноз РС позволяет персистирование в ликворе полос олигоклональных иммуноглобулинов, а также сочетание накапливающих и не накапливающих контраст по данным МРТ очагов в белом веществе головного мозга.

Оптикомиелит Девика - заболевание с острым, зачастую злокачественным поражением зрительных нервов и спинного мозга. Для постановки диагноза существуют большие и малые критерии, при этом обязательным является наличие по крайней мере одного малого и всех трех больших критериев. К большим критериям относятся: 1) оптический неврит с поражением одного или обоих глаз; 2) поперечный миелит, клинически полный или неполный, но ассоциированный в остром периоде с

наличием радиологически подтвержденного очага поражения спинного мозга, который распространяется по длиннику более чем на 3 позвоночных сегмента на T2-взвешенных МРТ изображениях и является гипоинтенсивным на T1-взвешенных изображениях; 3) отсутствие данных за саркоидоз, васкулиты, системную красную волчанку, синдром Шегрена или другое объяснение имеющимся проявлениям. К малым критериям относятся особенности МР-картины и позитивный тест сыворотки крови и ЦСЖ на NMO-IgG (антитела к аквапорину-4).

Неврологические нарушения при концентрическом склерозе Бало (КСБ) неспецифичны и обычно характеризуются пирамидными, мозжечковыми симптомами или снижением зрения. Описаны случаи КСБ, начинающегося с гемианопсии и изолированной амнестической афазии. В ЦСЖ может выявляться небольшой лимфоцитарный плеоцитоз, нормальный уровень белка и отсутствовать характерные для РС олигоклональные IgG. В отличие от классического РС течение КСБ неуклонно прогрессирует и заканчивается летально через несколько месяцев или лет. При проведении МРТ в T2W-режиме у больных с КСБ в сером и белом веществе головного мозга выявляются гиперинтенсивные очаги различного диаметра, часть из которых окружена гипоинтенсивными концентрическими кольцами. В настоящее время патогенез данного заболевания остается не до конца изученным.

Таким образом, дифференциальная диагностика РС является одной из самых сложных в клинической практике, когда диагностический поиск представляет собой исключение заболеваний со схожими клиническими проявлениями. Для постановки правильного диагноза необходимо тщательное изучение анамнеза, особенностей течения заболевания, клинической картины и скорости появления симптомов, а также оценка результатов лабораторно-инструментальных исследований в тесной связи с клиническими данными. В ряде случаев в постановке окончательного диагноза ключевую роль играет динамическое наблюдение за состоянием пациента. Важное значение имеет знание врачом дифференциально-диагностического ряда и нетипичных проявлений РС.

ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДЫ И ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА.

Булатова Е.В.¹, Коробко Д.С.¹, Малкова Н.А.^{1,2}

¹ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»,
²ФГБОУ ВО «Новосибирский Государственный медицинский университет» МЗ РФ

Актуальность исследования. Рассеянный склероз (РС) является одной из самых актуальных проблем современной неврологии. Являясь хроническим заболеванием, РС заставляет рассматривать под разным углом основы патогенеза и искать новые методы терапии пациентов.

Известно, что женщины заболевают чаще мужчин (соотношение мужчин и женщин составляет 1:3) и течение болезни может изменяться на фоне физиологических гормональных изменений. Возникает закономерный вопрос о роли половых гормонов в развитии и течении РС.

Половые стероиды (эстрогены, прогестерон, андрогены), синтезируясь в яичниках и частично в коре надпочечников у женщин, обладают рядом эффектов, ответственных за развитие вторичных половых признаков, рост и созревание скелета, способствуют отложению подкожной жировой клетчатки по женскому типу, контролируют менструальный цикл, течение беременности и родов. В частности, прогестерон способствует иммуносупрессии, предотвращая отторжение плодного яйца.

В течение последних лет многими исследователями отмечалось изменение течения РС на фоне беременности и после ее окончания. Так, в статье (Walderveen et al., 1994) у 2 женщин на контрольных МРТ головного мозга выявлено было значительное уменьшение T2 очагов в течение второй половины беременности и возврат активности заболевания после родов до уровня, регистрируемого до беременности. По результатам исследования PRIMIS было показано, что частота обострений в течение года до наступления беременности составляла 0,7, сохранялась в 1 и 2 триместре и достоверно снижалась к 3 триместру. Выраженное увеличение частоты обострений регистрировалось к 3 месяцам после родов до 1,2 с последующим возвратом к исходному уровню. (Vukusic S et al., 2004). Эти результаты не противоречат данным российского совместного многоцентрового исследования (Е.В. Попова и др. 2012): в течение беременности отмечается постепенное снижение активности заболевания к 3

триместру с максимальным восстановлением частоты обострений уже к 3 месяцу после родов.

Исследователей также интересуют вопросы фертильности больных РС и возможная связь течения заболевания с гормональным фоном. По данным Cavall P., 2006, спонтанная способность к деторождению может быть снижена: эндокринные и сексуальные нарушения могут влиять на репродуктивную функцию у обоих полов. Hellwing K., Correale J, 2013 пишут о том, что фертильность не нарушается в значительной степени у пациентов с РС, однако бесплодие и РС могут наблюдаться одновременно. G. Trenova с соавт., 2013 провели исследование уровня эстрадиола и прогестерона в периоды обострения и ремиссии РС. В результате, у 60% пациенток сывороточные концентрации эстрадиола и / или прогестерона были ниже нижней границы нормы в одной или обеих стадиях РС.

По результатам исследования POPARTMUS, охватывающего большее количество пациенток с РС (S. Vukusic et al, 2012), лечение половыми гормонами в течение 3 месяцев после родов, не снижает количество обострений и не влияет на динамику активности процесса по данным МРТ головного мозга. Другими авторами (C. Pozzilli et al, 2012) было показано, что сочетание терапии интерфероном бета 1 а (Ребиф 44) в сочетании с высокой дозой эстрадиола не влияет на частоту обострений, но снижает количество Gd активных очагов. В исследовании эффективности терапии эстриолом 8 мг в день и глатирамера ацетатом (ГА) у больных с ремитирующим течением РС (Rhonda Voskuhl et al, 2014) было получено уменьшение активности процесса по данным МРТ головного мозга на 80%, стабильные показатели EDSS и 25-футовой ходьбы в течение 1 года, снижение частоты обострений на 32%, по сравнению с группой, получавшей ГА и плацебо. Таким образом, было подтверждено противовоспалительное и нейропротективное действие эстриола у больных с РС.

Не смотря на большой интерес к вопросу о связи гормонального фона и течения РС, результаты исследований носят противоречивый характер и требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования: изучить влияние половых гормонов на течение рассеянного склероза.

Задачи:

1. Оценка клинических признаков половых дисфункций у женщин больных рассеянным склерозом.
2. Исследование уровня половых стероидов в сыворотке крови у женщин больных РС.
3. Оценка связи гормонального статуса и особенностей течения рассеянного склероза.

Материалы и методы исследования. 77 больных женщин с рассеянным склерозом по критериям McDonald (2010), наблюдающихся в Новосибирском Областном Центре РС. На каждую пациентку была заполнена специально разработанная анкета признаков эндокринных дисфункций включающая оценку фазы менструального цикла (наличие или отсутствие его нарушений), индекса массы тела, состояние кожи (жирность, акне, стрии, признаки гирсутизма, гипертрихоза, алопеции), репродуктивную функцию. У всех пациентов был выполнен подробный сбор анамнеза заболевания и жизни; оценка неврологического статуса с использованием шкалы FS Куртцке, расширенной шкалы инвалидизации EDSS. Проводилось лабораторное исследование уровня гормонов в сыворотке крови (Инвитро): 17-ОН-прогестерон, Эстрадиол, Прогестерон, ДЭА - SO₄, Тестостерон, Кортизол, Пролактин.

Результаты исследования. В исследуемую группу вошло 77 пациенток в возрасте от 18 до 51 года (средний возраст 33,73 ± 8,21), средний балл по шкале EDSS составил 2,38±1,7 балла (от 1,0 до 5,5). Продолжительность болезни составляла от 1 года до 25 лет, средняя 7,91 ± 4,7 года. Ремитирующий тип течения болезни зарегистрирован у 68 пациенток (83,3%), вторично-прогрессирующее течение - у 5 пациенток (6,5%) и первично-прогрессирующее течение у 4 (5,2%). В фазу обострения образцы крови были забраны у 6 (7,8%) пациенток. Все пациентки получали превентивную терапию.

В ходе исследования только у 2 (2,6%) пациенток не было выявлено эндокринных нарушений. У 75 (97,4%) больных найдены клинические и /или параклинические признаки нарушения гормонального статуса.

В 49 случаях (63,6%) были зарегистрированы клинические нарушения репродуктивной функции (поздняя первая менструация, дисменорея, бесплодие).

У 18 (23,4%) пациенток, при нормальном гормональном статусе, найдены деликатные клинические проявления в виде позднего менархе (в 15 и более лет), кожных проявлений (акне и/или жирность кожи перед менструацией).

У 12 (15,6%) больных отмечено изолированное повышение уровня тестостерона с характерными клиническими проявлениями (гирсутизм, алопеция, дисменоррея). 8 (10,4%) пациенток имели гиперпролактинемию с признаками галактореи.

У 34 пациенток (в 44,2% случаях), отмечалось изменение уровня прогестерона. У 23 (29,9%) пациенток мы нашли его повышение в сочетании с нормальным или сниженным уровнем эстрогена и у 11 (14,3%) пациенток - снижение уровня прогестерона, со снижением эстрогена и увеличением тестостерона.

При анализе уровня половых гормонов в зависимости от фазы болезни, было найдено следующее: из 6 пациенток в фазу обострения, у 5 (6,4%) выявлено снижение прогестерона и 1 (1,3%) больной- снижение кортизола.

Из 62 (80,5%) пациенток, осмотренных в фазу ремиссии РС, показатели прогестерона, отличающиеся от нормы, были найдены в 29 (37,6%) случаях.

Из 9 (11,7%) больных с вторично прогрессивным и первично-прогрессивным течением, у 2 (2,6%) зарегистрировано снижение кортизола, при нормальных показателях других гормонов.

Отдельно мы оценили уровень половых стероидов у пациенток с высокой активностью болезни (2 обострения за 12 месяцев). У всех 11 (14,3%) больных был отмечен низкий уровень прогестерона, согласно фазе менструального цикла.

Заключение. У подавляющего большинства пациенток с рассеянным склерозом (97,4%) были выявлены клинические и параклинические признаки нарушения обмена половых гормонов. Вероятно, нарушение гормонального фона у больных с РС является первичным, учитывая позднее менархе и дисменорею у 63,6 % пациенток, с возможной компенсацией на фоне уже текущего заболевания.

В 44,2 % случаев мы зарегистрировали изменение уровня прогестерона, со снижением его в фазу обострения и у пациенток с высокой активностью болезни. В то же время, у больных с прогрессирующим типом течения болезни изменение уровня

прогестерона и эстрогена не найдено. Это может объяснено иммуносупрессивным действием прогестерона, которое наглядно реализуется при беременности у пациенток с РС и приводит к снижению частоты обострений.

Вопрос о значении полученных данных остается открытым и требует дальнейшего изучения. Однако представляется верным предположение о том, что нормализация уровня половых гормонов может препятствовать развитию, а в дальнейшем – возможно и подавлять активность РС.

Литература.

1. Гусев Е.И., Завалишин И.А, Бойко А.Н. Рассеянный склероз. Клиническое руководство. 2011;
2. И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев Эндокринология. 2000;
3. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. 2008;
4. Е.В. Попова. Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы. 2012
5. S. Vukusic et al.,ECTRIMS, 2012.
6. Trenova AG, Slavov GS, Manova MG, Kostadinova II, Vasileva TV. Female sex hormones and cytokine secretion in women with multiple sclerosis. Neurol Res. 2013
7. Rhonda Voskuhl et all,ECTRIMS, 2014
8. C. Pozzilli et all,ECTRIMS, 2012
9. Walderveen et all., Neurology 1994

ПОЗДНЯЯ МИАСТЕНИЯ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.

Булатова Е.В.¹, Мельникова А.А.¹, Коробко Д.С.¹, Малкова Н.А.^{1,2}

¹ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»

²ФГБОУ ВО «Новосибирский Государственный медицинский университет» МЗ РФ

Миастения еще недавно считалась болезнью преимущественно молодого возраста. Однако в настоящее время мы все чаще диагностируем её у лиц старшей возрастной группы. Отчасти, это можно объяснить увеличением продолжительности жизни, повышением уровня диагностики и доступности медицинской помощи (Романова Т.В., 2015). По данным Самарского университета, число случаев поздней миастении может достигать 25, 8 % случаев. В нашем Центре рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы в течение последних трех лет (2014-2016 годы) диагноз миастении был поставлен 160 пациентам, из которых 57 (35,6%) заболели после 60 лет.

В настоящее время нет общепринятого возрастного критерия поздней миастении. Некоторые исследователи определяют его как возраст после 40, 45, 50 лет (Somnier F.E., 2005, Suzuki S., et al. 2011), но большинство – старше 60 лет (Evoli A., 2008, Санадзе А.Г., 2012). Согласно существующей периодизации возрастов (Бюро ВОЗ, Киев, 1963), возраст старше 60 лет называется пожилым, поэтому к миастении пожилых, или поздней миастении, целесообразно относить формы, начавшиеся в этом возрасте (Лобзин С.В., 2015).

В молодом возрасте женщины заболевают миастенией в 3 – 4 раза чаще (м:ж =1,0:3,8). Однако у пациентов старше 60 лет это соотношение становится практически равным – м:ж = 1,0:0,85 (Гладышев С.С., 1986). По данным нашего Центра это соотношение составило 1,0:0,97.

Рассуждая о причинах развития тяжелого аутоиммунного заболевания у пожилых лиц, надо учесть физиологический иммунодефицит, присущий этой возрастной группе. Клинически иммунодефицит при старении проявляет себя онкологическими процессами, аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит и др.).

В основе патогенеза поздней миастении так же, как и в основе большинства случаев ранней лежит атака антител к ацетилхолиновым рецепторам на структуры постсинаптической мембраны, которые выявляются у 80% больных. Однако, кроме

этих антител у пациентов с поздней миастенией определяются антитела к различным структурам мышечной ткани: титину, миозину, риадиноновым рецепторам. Это объединяет этих больных с пациентами, у которых диагностируется тимомы. В то же время обнаружение тимомы у пожилых пациентов – достаточно редкая ситуация.

Анализ частоты встречаемости отдельных клинических симптомов болезни показал, что у больных с миастенией, сочетающейся с тимомой, и больных с поздним началом болезни без тимомы чаще встречается поражение бульбарной и жевательной мускулатуры, мышц шеи и дельтовидной мышцы. (Санадзе А.Г., 2012)

У больных миастенией с поздним началом заболевания и у больных миастенией без тимомы, по данным клинического, иммунологического, электрофизиологического и морфологического исследования, выявляются признаки поражения мышечного субстрата, определяемые термином «миастеническая миопатия».

Особенностью пациентов старшей возрастной категории является частая соматическая отягощённость в виде артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца и головного мозга, сахарного диабета II типа, остеопороза, катаракты, глаукомы сопутствующих аутоиммунных заболеваний, что значительно затрудняет сначала диагностику, а затем лечение миастенического процесса.

Миастенические кризы (Н. И. Щербакова и соавт. 2013 г.) в группе пациентов до 40 лет встречаются чаще у женщин (соотношение мужчин и женщин 1:5), в то время как у пожилых пациентов (61–86 лет) – у мужчин (соотношение мужчин и женщин 1,3:1,0). Течение кризов у этих больных, как правило, более тяжелое и сложное для терапии, учитывая сопутствующую соматическую патологию.

При лечении поздней миастении существенное значение имеет влияние лекарственных препаратов на организм в пожилом и старческом старческом возрасте. В условиях ухудшения условий доставки лекарств к тканям, число специфических рецепторов уменьшается, но их чувствительность к лекарственным воздействиям увеличивается и извращается (Лазебник Л.Б. и др., 2014). В связи с этим возрастает риск побочных явлений применения антихолинэстеразных препаратов, которые встречаются преимущественно в старшей возрастной группе (Punga A.R., et al, 2008).

При выборе варианта патогенетической терапии при поздней миастении необходимо учитывать имеющиеся сведения о большей эффективности сочетания

азатиоприна и глюкокортикостероидов и значительно меньшего числа побочных эффектов монотерапии азатиоприном. (Slesak G., et al, 1998).

Кортикостероиды (преднизолон) в большинстве случаев принято назначать по схеме через день из расчёта 1 – 1,5 мг/кг. Больным, у которых миастения протекает на фоне сахарного диабета, для оптимизации уровня гликемии рекомендовано назначение ежедневного приёма преднизолона в дозе 0,5 – 0,75 мг/кг.

Следует принять во внимание то, что терапевтический эффект азатиоприна развивается медленно, достигая максимума через 2–6 мес. от начала приёма. Он может использоваться в качестве монотерапии, а также в сочетании с ГКС, когда последние неэффективны или когда вследствие побочных эффектов необходимо снижение дозы ГКС. В связи с этим, стартовый прием целесообразно совмещать с приемом кортикостероидов. Наиболее часто из побочных эффектов терапии азатиоприном встречаются: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, нарушения функции печени (вплоть до токсического гепатита).

Кроме азатиоприна при миастении используют целый ряд иммуносупрессивных препаратов: циклофосфамид, циклоспорин А, микофенолата мофетил, такролимус. Имеются данные о том, что на фоне их применения снижаются выраженность симптомов миастении, а также суточная доза глюкокортикостероидов (Nagarra M., et al 2013, Sanders D.B., et al., 2008; Ponseti J.M., et al. 2008). Однако важна тщательная оценка возможных побочных эффектов иммуносупрессивной терапии: нарушение функции печени и почек, миелосупрессия, вторичные инфекции, риск онкологических заболеваний. Проведение сеансов плазмообмена и внутривенное введение иммуноглобулинов также используется в терапии миастении для купирования миастенических кризов и предоперационной подготовки (Лобзин С.В., 2015).

В практике нашего Центра, перед назначением патогенетической терапии в обязательном порядке у пациентов старшей возрастной группы мы исследуем гемограмму, функцию печени и почек, уровень сахара крови, проводим онкопоиск, денситометрию, осмотр офтальмолога (для исключения катаракты и глаукомы), оцениваем антитела к гепатитам В и С, RW. Как правило, эти больные начинают патогенетическую терапию (особенно кортикостероидные гормоны) в условиях круглосуточного стационара. В дальнейшем им необходим тщательный мониторинг возможных рисков и осложнений патогенетической терапии. Для этого необходимы регулярные осмотры пациентов (1 раз 2-3 месяца или чаще при необходимости),

контроль общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического профиля, включая липидный спектр 1 раз в 2 месяца, рентгенография/МСКТ легких, денситометрия и УЗИ органов брюшной полости 1 раз в год; ФГДС, консультации офтальмолога и эндокринолога и ЭКГ 1 раз в 6 месяц. Очень важно, чтобы эти пациенты наблюдались у смежных специалистов и получали адекватную терапию сопутствующей соматической патологии.

Литература

1. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы. М.: Литтерра, 2012.
2. Лобзин С.В. Миастения: диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2015;
3. Романова Т.В. Пути оптимизации диагностической и лечебной помощи больным миастенией (анализ опыта работы регионального миастенического центра). Практическая медицина 2012;
4. Гладышев С.С., Гехт М.Б., Коломенская Е.А. Особенности клиники, течения и лечения миастении у лиц пожилого и старческого возраста. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1986;
5. Щербакова Н.И., Пирадов М.А., Павлова Е.М. Причины, факторы риска, клинические предикторы развития кризов у больных миастенией. Неврологический журнал, 2013;
6. Лазебник Л.Б., Вёрткин А.Л., Конев Ю.В. и др. Старение: профессиональный врачебный подход. М.: Эксмо, 2014;
7. Somnier F.E. Increasing incidence of lateonset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. Neurology 2005;
8. Pevzner A., Schoser B., Peters K. et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. J Neurol 2012;
9. Suzuki S., Utsugisawa K., Nagane Y. et al. Clinical and immunological differences between early and late-onset myasthenia gravis in Japan. J Neuroimmunol 2011;
10. Slesak G., Melms A., Gerneth F. et al. Late-onset myasthenia gravis. Follow-up of 113 patients diagnosed after age 60. Ann NY Acad Sci 1998
11. Nakamura S., Kaneko S., Shinde A. et al. Prednisolone-sparing effect of cyclosporin A therapy for very elderly patients with myasthenia gravis. Neuromuscul Disord 2013;
12. Sanders D.B., McDermott M., Thornton C. et al. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. Neurology 2008;
13. Ponseti J.M., Gamez J., Azem J. et al. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients. Ann NY Acad Sci 2008.

СИНДРОМ СУСАКА

И.Ю. Вергунова¹, Д.С. Коробко¹, Е.В. Булатова¹, Н.А. Малкова^{1,2}

¹ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»,

²ФГБОУ ВО «Новосибирский Государственный медицинский университет» МЗ РФ

Введение

Синдром Сусака (СС) – крайне редкое заболевание, поражающее артериолы улитки, сетчатки и головного мозга. Болеют преимущественно молодые женщины. Васкулит (микроангиопатия), вероятно, имеет аутоиммунную природу [1]. Аутоиммунный патогенез подтверждается воспалительными изменениями мозга, сетчатки, улитки, наличием неспецифических АТ к эндотелиальным клеткам у ~34% больных [2], ответом на иммуномодулирующую терапию. Заболевание характеризуется триадой симптомов, включающей окклюзию ветвей артерий сетчатки, энцефалопатию и глухоту. Однако на ранних стадиях могут проявляться не все признаки данной триады, что значительно осложняет диагностику.

С момента описания синдрома в 1979 году к декабрю 2016 года в мире зарегистрировано по данным Vodopivec, Ivana et al. 405 случаев [4], СС чаще развивается у пациентов молодого возраста 16 – 40 лет (Dört et al., 2013. Заболевание возникает в 3,5 раза чаще у женщин, чем у мужчин [3].

Клиническая картина

Rennebohm и др. [1] предложил выделить три основных варианта течения болезни: монофазное, мультифазное и хроническое прогрессирующее.

Монофазное течение с активным периодом до 2х лет – наиболее частый вариант

В большинстве случаев болезнь самопроизвольно купировалась в течение 1-2 лет и больше не повторялась. В течении болезни выраженность симптомов может широко варьировать, у пациентов могут быть множественные эпизоды энцефалопатии, окклюзии сосудов сетчатки или потеря слуха.

Мультифазное течение, при котором у небольшой группы пациентов отмечались обострения заболевания в период больше 2 лет, с ремиссиями между обострениями.

В случае **хронически прогрессирующего** течения заболевание остается постоянно активным (с колебаниями симптомов) на протяжении длительного срока: более 2 лет, часто на протяжении многих лет.

Клинические проявления:

Очень важно то, что только 13% [3] пациентов с имеющимися данными имели характерную клиническую триаду синдрома Сусака в начале заболевания. Предположение о том, что наличие полной триады необходимо для окончательного диагноза синдрома Сусака вероятно является основной причиной ошибочного диагноза.

Энцефалопатия

Головная боль является наиболее распространенным начальным симптомом заболевания (выявлялась у 80% пациентов с доступными данными Dong и др. 2013) и может появиться за несколько месяцев до появления других симптомов. Энцефалопатия часто проявляется психическими нарушениями (у 75 % пациентов [7]). Самые частые симптомы это: изменениями поведения, паранойя, когнитивные нарушения, снижение памяти, рассеянность и быстрое развитие деменции. Данные симптомы сопровождаются различной очаговой неврологической патологией, которая, как правило, помогает отличить энцефалопатию от истинного психического заболевания. Преходящие парестезии и гемипарез могут предшествовать энцефалопатии и могут быть неправильно диагностированы, как транзиторные ишемические атаки.

Глазные симптомы

Характерной находкой у больных с синдромом Сусака являются окклюзии ветвей артерии сетчатки (BRAO - branch retinal artery occlusion). Нарушения зрения могут проявляться в виде внезапной потери зрения, затуманенного зрения, уменьшения полей зрения. Пациенты с BRAO могут жаловаться на фотопсии, "черные пятна", а иногда мерцающие скотомы. Если BRAO нет в начале заболевания, должны проводиться частые осмотры сетчатки глаза. BRAO могут появиться в любое время: до, во время, или после энцефалопатии.

Нарушения слуха

Потеря слуха может быть односторонней или двусторонней, и, как правило, асимметричной [9]. В основном поражается низко- и среднечастотный диапазон частот, что влияет на ухудшение распознавания речи. Если патологические изменения имеются в перепончатом лабиринте, они проявляются выраженным головокружением, видимым размашистым нистагмом.

Повреждение кожи и мышц

Кроме классической триады синдрома Сусака описан ряд случаев с поражением мышц, суставов и кожи. Ливедо следует рассматривать в качестве потенциального первого возможного проявления болезни. Из-за его бессимптомного проявления, ливедо может быть пропущено у пациентов с энцефалопатией при СС. Поэтому необходимо тщательное изучение кожи у пациентов с подозрением на СС.

Диагностика

Учитывая отсутствие надежных биомаркеров, диагноз СС устанавливается главным образом на основании клинических проявлений, радиологических критериев и характерных особенностей, выявленных при флюоресцентной ангиографии сетчатки. Триада энцефалопатии, нейросенсорной потери слуха, и окклюзии ветвей артерий сетчатки (BRAOs) является патогномоничной для заболевания, но довольно редко наличие всех трех компонентов триады имеется в начале болезни.

Магнитно-резонансная томография

Характерными МРТ признаками является поражение центральных участков мозолистого тела и зоны инфарктов в головном мозге. Мозжечок, ножки мозжечка, ствол мозга и таламус также могут вовлекаться. Глубокое серое вещество изменяется в 70% случаев, мягкая и паутинная оболочки мозга - в 33% случаев [10]. При синдроме энцефалопатии мозолистое тело поражается всегда и МРТ показывает характерные от небольших до довольно крупных круглых белых очагов, похожих на "снежки" на сагиттальном T2 FLAIR снимке и линейные дефекты («спицы» и «сосульки») в центральных волокнах мозолистого тела. Когда острые очаги регрессируют, на их месте происходит кистозная трансформация, образуются «дыры» в центральной части мозолистого тела, хорошо различимые гипоинтенсивные очаги на сагиттальных T1 снимках.

В мягкой и паутинной оболочке мозга может выявляться накопление контрастного вещества, хорошо различимое на аксиальных T1 изображениях. Эти характеристики считаются очень типичными для СС, и не встречаются при РС или ОРЭМ.

СС можно отличить от демиелинизирующих заболеваний: при СС, поражаются, как правило, центральные части мозолистого тела, а также глубокое серое вещество, чего практически никогда не встречается при рассеянном склерозе.

Очаги часто могут быть заметны на ДВИ, который показывает гиперинтенсивные поражения, "нити жемчуга" во внутренней капсуле и множественные поражения в колоне и валике. "Нити жемчуга" можно увидеть на ДВИ до того, как их станет хорошо видно на осевых последовательностях в режиме FLAIR. Сочетание типичных поражений в центральной части мозолистого тела и "нити жемчуга" во внутренней капсуле весьма патогномоничны для СС.

Черепно-мозговые нервы не вовлекаются при СС [10]

Поражение спинного мозга не характерно для СС. Только один случай с поражением спинного мозга был описан при синдроме Сусака [11].

Флюоресцентная ангиография сетчатки глаза

Тот факт, что BRAO были обнаружены у 99% пациентов с СС подчеркивает важность этой процедуры при подозрении на синдром Сусака.

При выполнении флуоресцентной ангиографии, наиболее характерными признаками синдрома Сусака являются: окклюзии ветвей артерии сетчатки, гиперфлуоресценция стенок артериол (Гасс бляшки), наличие “затекания” флуоресцина, отсутствие воспалительных изменений, связанных с окклюзией артериол сетчатки и нормальная циркуляция хориоидеи [12].

Аудиометрия

Аудиометрия помогает выявить сенсоневральную тугоухость. У пациента с энцефалопатией довольно сложно адекватно оценить данные аудиометрии, в таком случае лучше выполнить акустические стволовые вызванные потенциалы. Акустические стволовые вызванные потенциалы у больных с СС могут показать потерю пика I (ответ слухового нерва).

Клиническое наблюдение:

С 2013 года в Новосибирском центре рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы было диагностировано 3 случая синдрома Сусака. Все три случая - это молодые женщины с дебютом в возрасте от 23 до 44 лет.

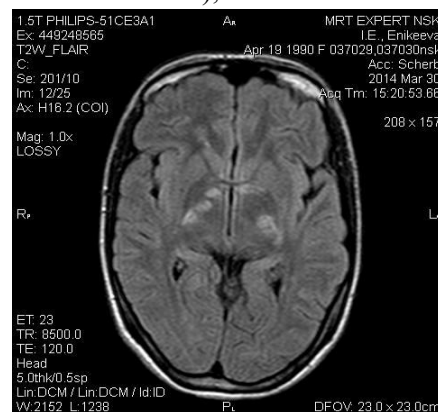
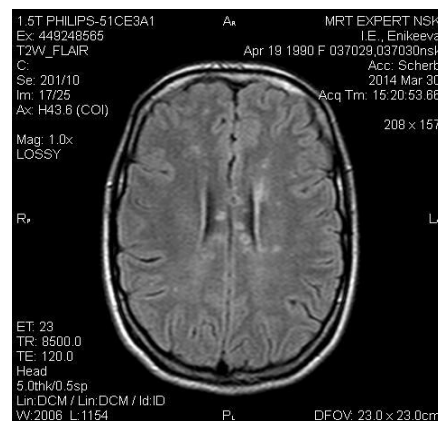
Больная Е., 23 лет поступила в клинику в апреле 2014 с жалобами на головные боли, нарушение ориентации в пространстве, шаткость при ходьбе, частые падения, слабость в правой кисти, слабость в ногах, плохую память на текущие события (часто путает дни, события).

Anamnesis morbi: С ноября 2013 г беспокоили головные боли диффузного характера, появились плаксивость, снижение эмоционального фона. 23 марта 2014 возникла резкая головная боль, шаткость при ходьбе, головокружение, тошнота, рвота. С 24 марта присоединилась выраженная общая слабость, слабость в правой ноге, руке, не смогла встать с кровати. 25 марта госпитализирована в стационар по месту жительства, установлен диагноз: рассеянный склероз. Проведена терапия дексаметазоном с положительной динамикой в виде нарастания силы в ногах, но сохранились эмоционально-волевые нарушения. 14.04.2014 консультирована в Центре и принято решение о госпитализации.

При поступлении - со стороны внутренних органов без особенностей.

В неврологическом статусе: центральный тетрапарез (больше в ногах - 3 б), мозжечковая атаксия, нарушение ФТО по центральному типу, псевдобульбарный синдром, насильственные эмоции.

Пациентка консультирована психиатром – аментивное расстройство



Исследование крови, мочи – без патологии

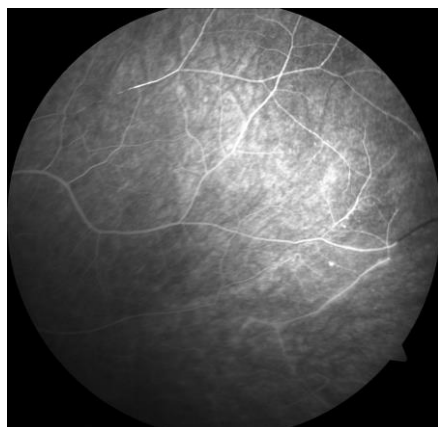
Исследование ликвора – общ. анализ, б/х – норма, ПЦР, ИФА – отрицательно.

МРТ: многочисленные супра- и инфратенториальные очаги измененного МР-сигнала, очаги в центральных отделах мозолистого тела, Gd-. МРТ шейного отдела спинного мозга патологии не выявило.

В процессе обследования исключены нейроинфекции, системные васкулиты, рассеянный склероз. Был установлен диагноз: Изолированный церебральный васкулит. Проведено 3 курса внутривенной терапии - циклофосфан 1200 мг с интервалами 1 месяц. С октября – перевод на таблетированный циклофосфан (100мг/день).

Состояние больной уже после 1го курса начало улучшаться. До марта 2015 состояние было стабильным. В марте 2015 пациентка отмечала выраженные головные боли, нарастание шаткости при ходьбе, слабость в ногах, больше в правой. На контрольном МРТ появление новых не активных очагов. Также отметила снижение слуха. Пациентка была осмотрена сурдологом: двусторонняя сенсоневральная тугоухость 2 степени, слева грубее. Пациентке проведен 4 курс циклофосфана с положительной динамикой. Установлен диагноз синдрома Сусака.

В марте 2016 г – обострение: слабость в ногах, шаткость при ходьбе. Проведен 5 курс циклофосфана. Назначена терапия метипредом per os 40 мг через день. 13.04.16 – выполнена

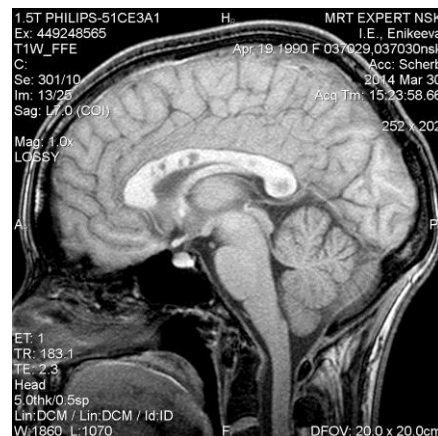


флуоресцентная ангиография глазного дна: на периферии в наружном секторе на правом глазу - единичные микроаневризмы. На левом - единичные сосуды неравномерного калибра (артериолы?), ход их прерывистый, единичный микроаневризмы.

Незначительной пропотевание красителя через стенку.

На фоне терапии до сентября 2016 состояние было стабильным. В сентябре ухудшение в виде возвращения головных болей, слабости в ногах, уменьшении проходимого расстояния. В сентябре проведен 6 курс терапии циклофосфаном. Доза метипреда постепенно снижена до 24 мг. В настоящее время – рефлекторный тетрапарез, лёгкая атаксия при выполнении проб. МРТ головного мозга – без отрицательной динамики.

Таким образом, у пациентки за 2 года наблюдения зафиксировано 4 обострения. В дебюте заболевания у пациентки не было полной триады заболевания. Для выявления



характера течения заболевания у данной пациентки требуется дальнейшее наблюдение, контроль МРТ головного мозга и флюоресцентной ангиографии. Диагноз синдром Сусака у пациентки подтвержден данными клинической картины, характерными очагами на МРТ головного мозга, аудиографии, флюоресцентной ангиографии.

Выводы

Синдром Сусака является редким аутоиммунным заболеванием, микроангиопатией, поражающей прекапиллярные артериолы головного мозга, сетчатки глаза, и внутреннего уха. СС является потенциально инвалидизирующим заболеванием, которое может иметь рецидивирующее течение даже спустя десятилетия после первоначального появления. Большинство пациентов, у которых в итоге был поставлен диагноз синдрома Сусака, первоначально не имели полной триады заболевания, а средняя задержка между первым симптомом и полной триадой составляла примерно 5 месяцев. Он довольно часто диагностируется как рассеянный склероз или различные формы энцефалита. Поскольку симптомы полной триады заболевания могут проявляться в течение нескольких лет, диагностика и своевременное лечение откладываются. Тем не менее, при каждом случае очагового поражения мозолистого тела в его центральной части следует предположить СС. Существует необходимость определения биомаркеров для диагностики и мониторинга активности заболевания. Остается вопросом оптимальная длительность поддерживающей терапии с учетом клинического течения у конкретного пациента. Необходимо более полное представление о патофизиологии этого редкого заболевания для разработки безопасных и эффективных методов терапии.

Литература

- 1 Rennebohm RM, Egan RA, Susac JO. Treatment of Susac's syndrome. *Curr Treat Options Neurol.* 2008;10(1):67–74.
- 2 Jarius S, Kleffner I, Doërr JM, Sastre-Garriga J, Illes Z, Eggenberger E, Chalk C, Ringelstein M, Aktas O, Montalban X, Fechner K, Stoëcker W, Ringelstein EB, Paul F, Wildemann B (2014) Clinical, paraclinical and serological findings in Susac syndrome: an international multicenter study. *J Neuroinflammation* 11(1):46.
- 3 Doërr J, Krautwald S, Wildemann B, Jarius S, Ringelstein M, Duning T, Aktas O, Ringelstein EB, Paul F, Kleffner I (2013) Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. *Nat Rev Neurol* 9(6):307–316
- 4 Vodopivec, Ivana MD, PhD; Prasad, Sashank MD *Journal of Neuro-Ophthalmology*: December 14, 2016 doi: 10.1097/WNO.0000000000000472 Short Follow-up Bias Confounds Estimates of the "Typical" Clinical Course of Susac Syndrome.

- 5 Martinet N, Fardeau C, Adam R, Bodaghi B, Papo T, Piette JC, Lehoang P. Fluorescein and indocyanine green angiographies in Susac syndrome. *Retina* 2007;27:1238–42.
- 6 Bucciarelli S, Cervera R, Martinez M, Latorre X, Font J. Susac's syndrome or catastrophic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2004;3:607–8.
- 7 Demir MK. Case 142: Susac syndrome. *Radiology* 2009; 250: 598-602.
- 8 Greco a, Armando De Virgilio, Andrea Gallo, Massimo Fusconi, Rosaria Turchetta, Mario Tombolini , Maria Ida Rizzo, Susac's syndrome — Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches Antonio Marco de Vincentiisa Department Organs of Sense, ENT Section, University of Rome “La Sapienza”, Viale del Policlinico 155, 00100 Roma, Italy, march 2014
- 9 Prakash G,JainS, GuptaM,Nathi T. Susac'ssyndrome: first from India and youngest in the world. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(12):772–3.
- 10 Susac JO, Murtagh FR, Egan RA, et al. MRI findings in Susac's syndrome. *Neurology* 2003;61(12):1783–7.
- 11 Hua le H, Donlon SL, Okuda DT (2014) A case of Susac syndrome with cervical spinal cord involvement on MRI. *J Neurol Sci* 337(1–2):228–231
- 12 Mario García-Carrasco, Claudia Mendoza-Pinto, Ricard Cervera Diagnosis and classification of Susac syndrome. *Autoimmunity Reviews* 13 (2014) 349

РОЕМС-СИНДРОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

*Н.Г. Главинская, Д.А. Траян, И.Б. Иванова, Н.В. Горшечникова, А.Г. Поливахина,
В.А. Попова, В.Н. Меркурьев*

Сахалинская областная клиническая больница, г. Южно-Сахалинск, Россия

Ключевые слова: РОЕМС-синдром, полинейропатия.

Резюме Название заболевания представляет собой аббревиатуру (РОЕМС), которая состоит из первых букв симптомов синдрома: polyneuropathy (полинейропатия), organomegaly (органомегалия), endocrinopathy (эндокринопатия), monoclonal protein (моноклональный белок, М-протеин), skin changes (изменения кожи). В клинической картине первое место занимает синдром хронической, прогрессирующей по «восходящему типу» сенсомоторной полинейропатии, быстро приводящей к инвалидизации больного. В данной статье приводится обзор литературы и собственное наблюдение РОЕМС-синдрома у пациента 37 лет. В работе описывается поэтапный диагностический поиск, в результате которого своевременно были диагностированы клинические признаки РОЕМС-синдрома и установлен диагноз, в дальнейшем пациент был передан в гематологическое отделение для патогенетического лечения данного заболевания.

Введение

Термин «РОЕМС-синдром» впервые был предложен в 1980 г. Р.А. Bardwick и соавт. [8], которые и определили диагностические критерии данного заболевания, хотя синдром впервые был описан R.Crow [9] в 1956г.: в публикации которого были приведены описания 2-х клинических случаев пациентов с плазмоцитомой и полинейропатией, в сочетании с пигментацией кожи, лейкохинией, лимфаденопатией и снижением массы тела. В последующем японскими учеными [15] были опубликованы работы с похожим набором симптомов, что послужило основанием для введения термина «японская системная болезнь». В дальнейшем были опубликованы наблюдения РОЕМС-синдрома среди европейской популяции, что изменило взгляд о распространении заболевания [12].

Название заболевания представляет собой аббревиатуру (POEMS), которая состоит из первых букв симптомов синдрома: polyneuropathya (полинейропатия), organomegali (органомегалия), endocrinopathya (эндокринопатия), monoclonal protein (моноклональный белок, М-протеин), skin changes (изменения кожи). Перечисленные симптомы встречаются чаще всего, нередко они сочетаются с дополнительными симптомами: 1) отеки (периферические отеки, асцит, перикардит, экссудативный плеврит, анасарка); 2) легочная гипертензия; 3) изменения периферической крови (тромбоцитоз, эритроцитоз, лимфоцитоз), повышенная гиперкоагуляция [2]; 4) портальная гипертензия; 5) кардиомиопатия; 6) нефропатия; 7) лихорадка неясного генеза; 8) похудание; 9) диарея; 10) склеротическое изменение костей, артропатия.

Этиология и патогенез POEMS-синдрома неизвестны. Из всех существующих теорий этиологии в настоящее время рассматривают вирус герпеса человека 8 типа (HHV-8) в качестве этиологического агента, эта теория возникла из-за выявления случаев перекреста POEMS-синдрома с болезнью Каслмана [2]. В патогенезе ведущую роль развития заболевания отводится гиперпродукции провоспалительных цитокинов, в частности IL-1 β , TNf- α , IL-6, гиперпродукции эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), [7]. Доказано, что при POEMS синдроме у пациентов обнаруживается увеличенный уровень VEGF в сыворотке крови, уровень VEGF коррелирует с активностью болезненного процесса [13]

Провоспалительные цитокины запускают сигнальный каскад, приводящий к стимуляции роста эндотелиальных клеток сосудов, вызывает их пролиферацию, что приводит к более быстрой гибели эндотелиоцитов, вызывая развитие своеобразного эндотелиоза, на фоне которого, предположительно, происходит развитие микротромбозов; это объясняет системность поражения и обязательное вовлечение периферической нервной системы. Аксональная демиелинизация возникает вследствие ишемии, обусловленной клеточной инфильтрацией и тромбозом vasa nervorum, что приводит к проникновению через гематоневральный барьер свободных радикалов, матричных металлопротеиназ, в конечном счете приводя к разрушению миелина [6].

В клинической картине первое место занимает синдром хронической, прогрессирующей по «восходящему типу» сенсомоторной полинейропатии, быстро приводящей к инвалидизации больного, хотя в литературе описаны случаи преимущественно моторной полинейропатии в дебюте заболевания [10]. Имеются данные о возможности острого дебюта заболевания, что послужило предпосылкой для

постановки первоначального диагноза «синдром Гийена-Барре», однако отсутствие эффекта от проведения стандартной терапии служило основанием для пересмотра диагноза и проведения дальнейшего диагностического поиска [4,14].

РОEMS-синдром относится к числу редких заболеваний. В отечественной литературе описаны единичные случаи [1,3,4], в зарубежной литературе – немного более, чем 200 случаев. Возможно, РОEMS-синдром встречается гораздо чаще, но в связи с недостатком знаний по данному заболеванию у врачей разных специальностей, чаще всего неврологов, к которым в первую очередь обращаются пациенты с данной патологией, данное заболевание диагностируется гораздо реже. Именно поэтому представляем случай диагностики РОEMS-синдрома, особенностью которого является отсутствие видимого М-градиента, патологии со стороны эндокринной системы, изменений кожи.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 37 лет, обратился с жалобами на боли в ногах с уровня колен, усиливающиеся в ночное время, онемение в кончиках пальцев рук и ногах с уровня ниже колен, общую слабость. Со слов больного, в марте 2015 года перенес затяжную вирусную инфекцию с повышением температуры тела до субфебрильных цифр. Самостоятельно лечился азитромицином, в связи с развившимся дисбактериозом, сопровождавшимся диареей, принимал линекс; через месяц нарушение стула стало эпизодически. С апреля 2015 года пациент отмечает появление чувства онемения стоп, которое в последствии распространилось до уровня колен, появилась слабость в стопах. В связи с ухудшением состояния обратился к участковому врачу, был направлен к хирургу, назначено лечение по поводу варикозного расширения вен нижних конечностей (детралекс), был консультирован неврологом – патологии не выявлено. На фоне лечения пациент отмечал ухудшение состояния, нарастание слабости в ногах, появились боли в стопах; был направлен на консультацию к флебологу, венозная патология нижних конечностей была исключена. Вновь был консультирован неврологом, был госпитализирован в неврологическое отделение №1 ГБУЗ «Сахалинской областной клинической больницы», где была проведена стимуляционная ЭНМГ – выявлены признаки демиелинизации нервов нижних конечностей. С учетом длительности течения заболевания, динамики его развития был выставлен диагноз: Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП), были проведены курсы плазмафереза – без эффекта, назначена терапия ГКС – Преднизолон 5

мг из расчета 1 мг на кг массы тела – 100 мг ежедневно в один прием утром, на фоне чего отмечается регресс неврологического дефицита, исчезло онемение в кончиках пальцев. Был выписан на поддерживающей дозе ГКС – 100 мг для дальнейшего наблюдения по месту жительства. Контрольный осмотр и ЭНМГ в декабре 2015 года – без динамики. На фоне приема ГКС возникла тахикардия, по поводу чего участковым врачом был назначен Метопролол 25 мг 2 раза в день, развились отеки голеней и стоп. В январе 2016 года был госпитализирован в неврологическое отделение №1 с целью дообследования и решения вопроса о дальнейшей патогенетической терапии.

При поступлении состояние пациента средней степени тяжести, в объективном статусе обращает на себя внимание увеличенный подчелюстной лимфатический узел слева до 4 см в диаметре, плотный, спаянный с окружающими тканями, выраженные периферические отеки голеней и стоп; в неврологическом статусе отмечается снижение мышечного тонуса и силы мышц в нижних конечностях: проксимально определяется парез до 4-х баллов, в дистальных отделах до 3,5 баллов, в стопах – плегия; поверхностная чувствительность снижена по типу гипестезии с уровня колен слева, справа гиперестезия с явлениями дизестезии в стопе, глубокая чувствительность снижена в пальцах обеих стоп; сухожильные и периостальные рефлексы с рук: сгибательно-локтевой и разгибательно-локтевой не вызываются, карпорадиальный рефлекс низкий, с нижних конечностей рефлексы не вызываются; выявлено нарушение походки по типу ступажа, явления сенситивной атаксии; гипергидроз и гиперемия стоп.

На ЭНМГ были обнаружены признаки демиелинизирующего поражения периферической нервной системы, в связи с этим был назначен курс пульс-терапии метилпреднизолоном 1000 мг в/в капельно №5, затем высокие дозы преднизолона; также были назначены курсы нейропротекторной терапии, препараты, улучшающие реологические свойства крови, препараты калия, калийсберегающие диуретики. Проводимая терапия регресса неврологического дефицита не дала.

По данным анализа крови – увеличение СОЭ до 44 мм/ч, тромбоциты – 368×10^9 /л, С-реактивный белок 10,4 мг/л, фибриноген – 5,9 г/л. Проведено УЗИ органов брюшной полости, выявлены диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, умеренная спленомегалия. При ультразвуковом исследовании надпочечников, почек, мочевого пузыря и предстательной железы эхографических структурных изменений выявлено не было; ЭКГ без особенностей.

Пациент консультирован ангиохирургом, по результатам УЗДГ вен нижних конечностей (тромбоз глубоких вен нижних конечностей с 2-х сторон) для профилактики тромбоэмболических осложнений был назначен Фраксипарин 0,6 п/к*2 раза в день. При триплексном сканировании вен нижних конечностей обнаружен «флотирующий» тромб ОБП справа. Пациент повторно был консультирован сосудистым хирургом, была рекомендована консультация гематолога.

Гематологом был выставлен диагноз: Вторичное тромбофилическое состояние. Реактивная явная гепатопатия, спленомегалия; было назначено дообследование в объеме гемостазиограммы, пробы на ДВС синдром, КТА легочных артерий для исключения ТЭЛА мелких ветвей, КТА органов брюшной полости с контрастным усилением, ПЦР на вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус; к проводимой терапии были добавлены антиагреганты под прикрытием гастропротекторов, нейротрофические витамины. Показатели гемостазиограммы: количество тромбоцитов 416х10⁹/л, агрегация тромбоцитов COLtest (с коллагеном)-49 U, агрегация тромбоцитов TRAP test (с тромбином)-107 U, агрегация тромбоцитов ADP test (чувствителен к клопидогрелу)-954 U, агрегация тромбоцитов ASPI test (чувствителен к аспирину)-84 U, протромбин Квика 86 %, АЧТВ 36 сек, фибриноген 4,5 г/л, тромбиновое время 14,7 сек, антитромбин-III 65 %, протеин С-62 %, протеин S свободный-108 %, резистентность фактора Va к активированному протеину С-1,13, антиген фактора Виллебранда 226 %, плазминоген 89 %, волчаночные антикоагулянты 0,89, NR-нормализованное отношение-1,07, ФМ-мономеры фибрина 7,6 мг/дл, Д-димер-658 нг/мл, анти Xф активность НМГ через 3-4 ч после инъекции-0,07 МЕ/мл. ПЦР диагностика инфекций дала отрицательный результат.

При КТА органов брюшной полости были выявлены диффузное неравномерное утолщение стенки мочевого пузыря с тяжестью клетчатки таза неясного генеза, признаки рубцовых изменений селезенки (перенесенный инфаркт селезенки), гепатоспленомегалия, признаки портальной гипертензии. Консультирован урологом, по его рекомендации было проведено УЗИ мочевого пузыря с максимальным наполнением для определения толщины стенки и исключения новообразования мочевого пузыря, исследование остаточной мочи. При ультразвуковом исследовании мочевого пузыря пристеночных образований, конкрементов в полости мочевого пузыря не обнаружено, контуры ровные, толщина стенок составляет 0,5 см; объем остаточной мочи не более 10 мл.

На КТА органов грудной клетки были обнаружены локальный пневмофиброз субплевральных отделов средней доли правого легкого, признаки ТЭЛА нижнедолевой ветви правой легочной артерии, мелких ветвей нижних долей обоих легких; пульмонологом была рекомендована резекция увеличенного подчелюстного узла с последующим его гистологическим исследованием.

Консилиумом врачей в составе невролога, гематолога, гастроэнтеролога, ревматолога и пульмонолога было решено назначить дообследование: консультация ЛОР-врача, стоматолога, исследование крови на онкомаркеры, УЗИ левого подчелюстного узла с последующей консультацией хирурга по результатам УЗИ и после проведения антибактериальной терапии (цефалоспорины) для решения вопроса о проведении пункции л/узла. По результатам гемостазиограммы был рекомендован перевод на антикоагулянты прямого действия (Клексан 0,8 п/к 2 раза в день, Клопидогрел 75 мг 1 раз в день).

Со стороны органов ЛОР-системы патологии выявлено не было, по результатам осмотра стоматолога обнаружено кариозное поражение дентина, хронический пародонтит, даны рекомендации по санации полости рта. При ультразвуковом исследовании лимфатических узлов было обнаружена гиперплазия периферических лимфатических узлов: в подчелюстной области слева обнаружен конгломерат лимфоузлов от 1,0 до 3,5 см по длиннику, в подмышечной впадине справа обнаружен лимфоузел 1,7*1,7 см, слева – два лимфоузла 0,9*2,4 и 0,7*1,6 см. Кровь на онкомаркеры: общий простата-специфический антиген-0,235 нг/мл, свободный простата-специфический антиген-0,09 нг/мл. АФП 1,42 МЕ/мл, РЭА (СЕА) <0,2 нг/мл, СА 19-9 <0,6 МЕ/мл.

По заключению хирурга был выставлен диагноз: Подчелюстной шейный лимфаденит слева, вероятно, вторичной этиологии; показаний для биопсии левого подчелюстного лимфоузла нет, рекомендовано дообследование на наличие септического процесса: прокальцитониновый тест, посев крови на стерильность; СКТ органов шеи, сосудов шеи с контрастным усилением. При КТ органов шеи, сосудов шеи выявлена лимфоаденопатия шеи, над- и подключичных областей с формированием конгломератов лимфоузлов шеи и подключичной области слева; посев крови на стерильность роста не дал; прокальцитонин сыворотки крови составил 0,270 нг/мл.

Дополнительно пациент стал предъявлять жалобы на выраженный отек лица, отеки рук, затруднение при дыхании, эпизоды сухого кашля. С целью оценки

динамики тромботического процесса было выполнено КТА органов грудной и брюшной полостей: выявлены признаки интерстициального отека легких, двухсторонний гидроторакс, гидроперикард; назначен контроль суточного диуреза.

С целью дифференциальной диагностики первично-мышечной, нервно-мышечной патологии пациенту была проведена МРТ мягких тканей голени обеих стоп: МР-картина отека мышц; при игольчатой ЭМГ нижних конечностей был выявлен текущий денервационный процесс; взята биопсия правого подчелюстного лимфатического узла и участок икроножной мышцы правой нижней конечности.

Белок Бенс-Джонса в моче обнаружен не был; электрофорез белковых фракций: альбумины-55,1%, альфа 1-4,2%, альфа 2-9,6%, бета 1-4,4 %, бета 2-4,0%, гамма-22,7%. По данным анализов крови были выявлены гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия, лейкопения, лимфоцитоз.

При гистологическом исследовании подчелюстного лимфатического узла были обнаружены выраженный склероз стромы и морфологическая картина реактивной фолликулярной гиперплазии (рис.1); при гистологическом исследовании икроножной мышцы – слабо выраженная лимфоидноклеточная инфильтрация стромы, явления реактивного миозита, васкулиты.

С целью дифференциальной диагностики РОEMS-синдрома повторно был консультирован гематологом – с учетом неполной клинической картины, недостаточной информации по данным дополнительных методов исследования диагноз РОEMS-синдрома не был подтвержден.

Результаты анализов крови и мочи были отправлены в ФГБУ Гематологический Научный Центр РАМН, где диагноз РОEMS-синдрома был подтвержден, пациент был передан на курацию гематологам.

Заключение

К моменту диагностики заболевания у пациента имелось большинство из известных симптомов, характерных для РОEMS-синдрома: полинейропатия, гепатоспленомегалия, множественная миелома, лимфоаденопатия, периферические отеки (отеки лица и шеи, отеки голени и стоп с 2-х сторон, гидроперикард, гидроторакс), портальная гипертензия, тромбоэмболические осложнения, изменения

периферической крови. Тщательное, глубокое обследование способствовало своевременной установке диагноза, раннего назначения патогенетической терапии.

Литература

1. Голубева В.В., Мозолевский Ю.В., Азимова Ю.Э. и др. Полиневропатия в структуре POEMS-синдрома при остеосклеротической форме миеломной болезни. *Неврологический журнал* 2003;8:1:32-36.
2. Гордеев А.В., Мутовина З.Ю., Рыжко В.В. и др. Японская системная болезнь (POEMS синдром) // *Терапевтический архив*. 2006. № 12. С. 75-9.
3. Клодзинский А.А., Рыжко В.В., Соркина О.М. и др. POEMS-синдром (описание наблюдения и обзор литературы) // *Клиническая онкогематология*. 2008. Т. 1, №2. С.145-155.
4. Меркулова Д.М., Андреева Н.Е., Меркулов Ю.А. и др. Невропатии на фоне моноклональной гаммапатии неопределенного значения // *Неврологический журнал*. 2008. № 2. С.48-52.
5. Мозолевский Ю.В. Синдром POEMS // *Неврологический журнал*. 2004. Т. 9, № 1. С.9-14.
6. Черний В. И., Шраменко Е. К., Бувайло И. В. и др. Демиелинизирующие заболевания нервной системы и возможности дифференцированной терапии в остром и подостром периодах // *Межд. неврол. журн*. 2007. № 3 (13). С. 5–14.
7. Ako S., Kanek Y., Higuchi M., et al. Crow-Fukase syndrome – immunoadsorption plasmapheresis effectively lowers elevated interleukin-6 concentration // *Nephrol Dial Transplant*. 1999. Vol. 14. P. 419-22.
8. Bardwick P.A., Zyaifler N., Gill G.N., et al. Plasma cell discrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes: The POEMS syndrome // *Medicine (Baltimore)*. 1980. Vol. 59. P. 311-22.
9. Crow R.S. peripheral neuritis in myelomatosis // *Br Med J*. 1956. Vol. 2. P. 802-804.
10. Iose S., Misawa S., Kanai K. et al. POEMS syndrome with Guillan-Barre syndrome-like acute onset: a case report and review of neurological progression in 30 cases // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011. Vol. 82, No. 6. P. 678-680.
11. Mauermann M.L., Sorenson E.J., Dispenzieri A. et al. Uniforme demyelination and more severe axonal loss distinguish POEMS syndrome from CIDP // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012. Vol. 83, No. 5. P. 480-486.
12. Nasy S., Misawa S., Sekiguchi Y. et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012. Vol. 83. P. 476-479.
13. Pagnoux C., Guilliven L. peripheral neuropathy in systemic vasculitides // *Curr Opin Rheumatol*. 2005. Vol. 17. P. 41-48.
14. Sójka M., Gajos A., Pigońska J. et al. Guillain-Barré syndrome as the first manifestation of POEMS syndrome // *Neurol Neurochir Pol*. 2012. Vol. 46, No. 3. P. 284-287.
15. Takatsuki K., Yodoi J., Wikasaka K. et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuritis and an endocrine anomaly: endocrinological study of a new syndrome // *Nippon Rinsho*. 1974. Vol. 50. P. 2444-2456.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДЖИТТЕРА В ДИАГНОСТИКЕ МИАСТЕНИИ

Е.В. Гранатов, Ф.А. Хабиров, Т.И. Хайбуллин, С.Р. Шакирзянова

Республиканский клинико-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Министерства Здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань

Актуальность: Игольчатая электромиография отдельных мышечных волокон (ЭМГОМВ) — инвазивный нейрофизиологический метод оценки плотности мышечных волокон и определения джиттера, отражающий временную разницу сокращения соседних мышечных волокон, иннервируемых одной терминально двигательного нервного волокна. Метод продемонстрировал свою высокую чувствительность в выявлении и мониторинге эффективности лечения нарушения нервно-мышечной передачи, в особенности при миастении. В тоже время исследование в оригинале подразумевает применение специальных дорогостоящих многоразовых игольчатых электродов, резко ограничивающих массовость этого метода. По этой причине в настоящее время вместо них апробировано применение концентрических игольчатых электродов, обычно применяемые для стандартной игольчатой ЭМГ. Их координатное отличие заключается в большей площади поверхности записывающего электрода, что обуславливает регистрацию активности не отдельных мышечных волокон, а целых групп, засоряя регистрируемый сигнал артефактами. Но разработка нового программного обеспечения с фильтрацией лишних сигналов позволила повысить чувствительность исследования. Именно эта методика в настоящее время приобрела свое наиболее широкое применение в зарубежных нейрофизиологических лабораториях. В тоже время распространенность применения ЭМГОМВ в России остается единичной. По этой причине нами было предпринята оценка применимости этого метода в реальной клинической практике на больных миастенией с использованием отечественного нейрофизиологического оборудования.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе РКДЦ ДЗ МЗ РТ (www.rkbv1.ru) с 2015 по 2016 гг. Всего обследовано 37 человек, распределенные на группы: группа 1 (n=15) — здоровые добровольцы; группа 2 (n=22) — больные миастенией. Исследование пациентов проведено на нейрофизиологическом оборудовании «Нейро-МВП» (Россия) с применением одноразовых концентрических игольчатых электродов DCNTM 26G (производитель Alpine Biomed). У всех больных исследовали мышцу общий

разгибатель пальцев (*musculus extensor digitorum*, иннервация: *n. radialis*) правой руки. Анализировали показатель джиттера (оценка вариации межпотенциального интервала — MCD, реже MSD) и наличие блоков (случаи, когда импульсы не вызывают потенциала действия).

Результаты

В группе 1 средний возраст испытуемых составил 43,3 (10,07) лет, соотношение М/Ж — 6/9 (40/60%). Средний показатель джиттера [M(SD)] составил 36,9 (9,25) мсек (от 26,5 до 52,1). В группе 2 средний возраст больных составил 48 (26,7) лет, соотношение М/Ж – 41/59%, продолжительность заболевания – 3,8 (1,8) лет. 16 (72,7%) больных получали адекватное противомиастеническое лечение, 6 (27,3%) — наивные (не леченные). Из 12 обследованных пациентов у 7 (58,3%) выявлено наличие антител против ацетилхолиновых рецепторов, у 4 (33,3%) — антитела против скелетно-мышечной мускулатуры (лаборатория Инвитро). В подгруппе наивных больных миастенией показатель джиттера составил 115,2 (61,9) мсек (от 69,3 до 272,4). Также по предварительной оценке отмечено снижение плотности нормальной сокращающихся пар мышечных волокон, что дополнительно отражает диффузное нарушение нервно-мышечной проводимости. В подгруппе больных миастенией, получающие лечение с положительным эффектом, средний показатель джиттера составил 61, (29,28) мсек, что близко в обще принятой верхней границы нормативного показателя в 60 мсек. Выявлено статистически значимое различие показателя джиттера как при межгрупповом сравнении, так и при внутригрупповом сравнении в группе 2 ($p < 0,05$), что позволяет сделать вывод, во-первых, о высокой ценности метода в выявлении нарушения нервно-мышечной передачи в рамках миастении, во-вторых — о высокой чувствительности метода для оценки и мониторинга эффективности противомиастенического лечения.

Выводы: Результаты проведенного исследования подтверждают высокую практическую ценность метода игольчатой ЭМГОМВ в диагностике и мониторинга эффективности лечения больных миастенией с применением отечественного нейрофизиологического оборудования. Также данная методика благодаря использованию стандартных концентрических электродов становится значительно доступнее в материально-техническом плане, что позволяет рекомендовать к более широкому внедрению этой методики в отечественную рутинную диагностическую практику.

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ С ПОЗДНИМ НАЧАЛОМ

Карнаух В.Н., Воронов Е.В.

ФГБОУ ВО Амурская медицинская академия,

ГАУЗ АО Амурская областная клиническая больница

Типичным возрастом начала рассеянного склероза (РС) считается от 20 до 40 лет, но в настоящее время возрастные рамки дебюта заболевания значительно расширились и в литературе описываются случаи как с более ранним, так и поздним началом болезни. Из критериев диагностики, предложенных в 2001г. возрастные аспекты вообще исключены [6, 8, 10]. Дебют у пациентов старше 40 лет встречается реже, чем у лиц более молодого возраста, причем у этих больных преобладает первично-прогрессирующее течение с более быстрой инвалидизацией, в клинической картине чаще встречаются двигательные нарушения, редко – зрительные, стволовые [1, 3, 4, 5]. Большинство авторов к «позднему» РС относят случаи с началом после 50 лет, Е.И. Гусев с соавт. (2004 г.) к таковому причисляют случаи с дебютом после 45 лет [2]. Частота РС с поздним дебютом, по данным различных авторов, колеблется от 3,4% до 5% [3, 5]. В этих случаях особое внимание уделяется дифференциальному диагнозу для исключения сосудистой патологии головного или спинного мозга, вертеброгенных, неопластических и других поражений нервной системы. При этом клинические и МРТ данные могут быть не столь информативны, как при «классическом», ремиттирующем РС. Сходную с РС многоочаговую симптоматику и даже картину МРТ могут вызывать сосудистые и метаболические энцефалопатии, наследственные и системные заболевания. А наличие в данной возрастной группе сочетанной патологии – ИБС, нарушений ритма, артериальной гипертензии, сахарного диабета и другой соматической патологии значительно затрудняет диагностику. Все это требует тщательного обследования больных и исключения заболеваний со схожей клинической картиной [3, 5, 7, 9].

С начала 70-х годов прошлого столетия в наших наблюдениях зарегистрировано всего 11 больных РС заболевших в возрасте старше 45 лет, что составило 3,7% от общего количества пациентов в регионе, из них женщин – 7, мужчин – 4. Средний возраст дебюта – 47,9 лет (от 46 до 54). За все время наблюдений прослеживается тенденция к увеличению возраста дебюта РС, что можно проследить и на данной категории больных. Так в 70-е и 80-е гг. зарегистрировано по одному больному с

дебютом после 45 лет, в 90-е – двое, а с 2000 г. и по настоящее время уже 7, причем в 3-х случаях с началом в 50 лет и старше. Ремиттирующий РС – у 4-х пациентов, у остальных первично прогрессирующее течение.

Как отмечено выше, у 3-х больных начало РС было в возрасте 50 лет и старше. Тщательное исследование анамнеза не дало достоверных данных за более раннее начало заболевания. Во всех случаях были сложности с диагностикой, т.к. пациенты имели сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, в частности артериальную гипертензию, кроме того, в одном случае – ИБС с нарушением сердечного ритма в виде фибрилляции предсердий, еще в одном – заболевание суставов (гонартроз). Соответственно и лечение пациенты получали по поводу неврологических проявлений остеохондроза, дисциркуляторной энцефалопатии, артрозов и т.д., период дебют-диагноз составил от 2,5 до 6 лет. Обращает внимание факт, что у этих больных с поздним началом, отмечено относительно мягкое течение заболевания, чем с более ранним дебютом, во всех случаях наблюдались ремиссии, хотя и непродолжительные и с медленным регрессом предшествующей неврологической симптоматики и с остаточными явлениями после обострения. В двух случаях в дебюте наблюдались зрительные нарушения.

Приводим клиническое наблюдение. Больная З., 64 лет. Поступила с жалобами на снижение зрения на левый глаз, онемение в левой руке, периодически недержание мочи, пошатывание при ходьбе, снижение слуха, повышение АД, шум в голове. В анамнезе 3 общих судорожных припадков в 2005, 2007 и 2013гг. (первый в возрасте 54 года). Считает, что приступы были на фоне высокого артериального давления. Получала противосудорожные, но около 2-х лет – не принимает. С сентября 2015г. появилась слабость в левой ноге, «шлепала при ходьбе», при перегревании слабость нарастала, к весне 2016г. – регрессировала. В конце августа 2016г. отметила резкое снижение зрения на правый глаз, лечилась у окулиста, в т.ч. ретробульбарно дексаметазон, с улучшением, хотя зрение полностью не восстановилось. Последние 3 месяца отмечает эпизоды недержания мочи. Онемение в левой руке присоединилось около 2-х недель. В анамнезе – более 20 лет артериальная гипертензия, регулярно принимает гипотензивные.

В неврологическом статусе. Снижение зрения OD = 0,3, OS= 1,0; умеренное снижение слуха с двух сторон, положительные симптомы орального автоматизма. Мышечный тонус несколько повышен в правой руке и левой ноге, умеренное снижение

силы в проксимальном отделе правой ноги – до 4-х баллов, рефлексы с рук живые $D \geq S$, с ног оживлены $S \geq D$, положительный верхний рефлекс Россолимо справа, брюшные не вызываются. Снижение болевой чувствительности в левой руке. Координационные пробы с легкой интенцией, хуже слева, адиадохокинез слева, в позе Ромберга пошатывание. Функция тазовых органов – частые позывы, периодически – недержание мочи.

При обследовании: в биохимическом анализе крови холестерин 6,74 ммоль, в остальном без особенностей. Осмотр окулиста – частичная атрофия ДЗН справа, ангиосклероз сосудов. ЭКГ – синусовая нормокардия, гипертрофия миокарда левого желудочка с систолической перегрузкой. МРТ головного мозга с контрастированием (повторно) демиелинизирующий процесс с признаками активности некоторых очагов. ЭЭГ – умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга.

Установлен диагноз: РС, ремиттирующее течение, умеренное обострение. Легкий нижний парапарез с нарушением функции тазовых органов. Легкая статолокомоторная атаксия. Амблиопия ОД, частичная атрофия ДЗН. Симптоматическая эпилепсия, редкие общие судорожные припадки, безприступный период с 2013г. Сопутствующий: Гипертоническая болезнь III ст., артериальная гипертензия 3 ст., риск 4. Дислипидемия.

С учетом анамнеза, нарастания симптоматики последние недели, наличие активных очагов на МРТ, было решено провести пульс-терапию глюкокортикоидами. Но фоне лечения явное улучшение – значительно регрессировали парез и чувствительные расстройства, уменьшилась атаксия, нормализовалась функция тазовых органов. EDSS 2,5 балла.

Интерес представленного случая не только в «позднем» начале РС, но и наличии симптоматики характерной для заболевания с более ранним началом, т.е. ремиттирующего течения, наличия зрительных расстройств. Не совсем ясно, какой возраст следует считать дебютом РС – 54 года, когда впервые развился судорожный припадок или 63 года, когда произошло снижение зрения. В наших наблюдениях были пациенты с дебютом заболевания с судорожных припадков, но, как правило, это были фокальные приступы. В плане обследования пациентке ранее выполнялась только компьютерная томография.

Подводя итоги, следует отметить, что расширение возрастных границ дебюта РС требует настороженности в плане ранней диагностики заболевания. Для уточнения диагноза, проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями необходим тщательный анализ анамнеза, динамики неврологических симптомов и соответствующего обследования больных, включая нейровизуализацию.

Литература

1. Алифирова В.М., Титова М.А., Терских Е.В., Мусина Н.Ф. Атипичные формы рассеянного склероза в Томской области. // Бюллетень Сибирской медицины. – 2013 – Т.12. – № 5. – С. 13–17.
2. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания: Руководство для врачей / под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н.Бойко. – М.: Миклош, 2004. – 528 с.
3. Шамова Т.Н., Лебейко Т.Я., Гордеев Я.Я. Клиническая характеристика позднего рассеянного склероза. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2014. – №1. – С 14-16.
4. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 272 с.
5. Якупов Э.З., Матвеева Т.В., Хакимова А.Р., Хафизова И.Ф. Рассеянный склероз с поздним началом. // Неврологический вестник. – 2010. – Т.ХLII, вып.1 – С.66-70
6. Dalton C.M. et al. Application of the new McDonald criteria to patients clinical symptoms suggestive of MS // Ann. Neurol. – 2002. – Vol. 52. – P. 47-53.
7. Kis B, Rumberg B., Berlit P. Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis. // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255. – P. 697-702.
8. McDonald W.I., Comston A., Edan G. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis // Ann. Neurol. – 2001. – Vol. 50. – P. 121-127.
9. Polliack M.L., Barak Y., Achiron A. Late-onset multiple sclerosis // J. Am. Geriatr. Soc. – 2001. – Vol. 49. – P. 168-171.
10. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDon-ald criteria // Ann. Neurol. 2011. V. 69 (2). P. 292–302

ОЦЕНКА ПРОЦЕССОВ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ В ДИНАМИКЕ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Д.С. Коробко ¹, Н.А. Малкова ^{1,2}, Первойкин Д.М. ², Е.М. Дидрих ³

¹ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»,

²ФГБОУ ВО «Новосибирский Государственный медицинский университет» МЗ РФ,

³Медицинский Центр «Авиценна»

Актуальность

Выяснение механизмов нейродегенеративного процесса при рассеянном склерозе (РС) остается актуальной задачей по настоящее время. Сетчатка представляет собой уникальную часть ЦНС, содержащую в слое нервных волокон сетчатки (СНВС) глию и аксоны, лишенные миелина, что делает их идеальным объектом для изучения процессов нейродегенерации и нейропротекции.

Одним из перспективных методов диагностики нейродегенеративных изменений в сетчатке при демиелинизирующем процессе в ЦНС является оптическая когерентная томография (ОКТ) глазного дна, позволяющая с высоким разрешением исследовать строение и архитектуру сетчатки и оценить слой нервных волокон сетчатки как непосредственно у диска зрительного нерва, так и центральной зоне сетчатки — макуле, которая отвечает за высокие зрительные функции [Синеок Е.В., 2015].

В настоящее время ряд авторов указывают, что оценка толщины ганглионарного и внутреннего ядерного слоя является чувствительным маркером нейродегенерации при демиелинизирующем процессе ЦНС [Zaveri M.S. et al., 2008, Trip S.A. et al., 2006, Акопян В.С., Бойко А.Н. с соавт, 2011, Wang J. et al., 2012] и может стать маркером оценки эффективности лечения демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы [Contreras I. et al., 2007].

Несмотря на высокую информативность метода ОКТ, в настоящее время опубликовано крайне мало исследований, показывающих результаты наблюдений больных РС в динамике, до сих пор не определены «нормативные» значения динамических изменений слоев сетчатки.

Целью настоящей работы явилось изучение возможностей метода ОКТ в мониторинге процессов нейродегенерации у больных РС.

Задачи: сравнить исходные показатели слоев сетчатки с контрольной группой, сравнить показатели ОКТ в динамике за 12 месяцев, проанализировать корреляции изменений с различными клиническими и анамнестическими данными.

Материал и методы:

Обследовано 145 пациентов (285 глаз). Проведена ОКТ с помощью аппарата Cirrus 500 HD.

Основная группа – 114 пациентов (223 глаза) с РС по критериям Макдональда (2005, 2010 гг.). Большинство из включенных в исследование пациентов имели ремитирующее течение на момент обследования, 10,5% - вторично-прогрессирующее.

Больные получали терапию инъекционными ПИТРС 1 линии (глацирамера ацетат и интерфероны бета) по стандартной технологии, утвержденной Росздравнадзором.

По 46 пациентам (40% от общего числа) были получены результаты как минимум 2 исследований ОКТ с интервалом около 12 мес (352 ± 152 дня).

Критерии исключения: миопия высокой степени, глаукома, сахарный диабет, другие заболевания ЦНС.

Контрольная группа – 31 здоровый доброволец (62 глаза).

Результаты исследования.

После анализа полученных данных подтверждено, что изменения толщины слоев сетчатки при РС происходят даже при отсутствии оптического неврита в анамнезе, что согласуется с предыдущими исследованиями [Давыдовская М.Ф., 2013, Андреева Е.А., 2014]. Изменения слоёв сетчатки имеют место уже на самых ранних стадиях заболевания и минимальной инвалидизации (до 2,0 баллов включительно по шкале EDSS).

Средняя толщина СНВС в основной группе составила $85,6 \pm 11$ мкм (в контрольной - 96 ± 8 мкм), и была минимальной в височном секторе (56 ± 12 мкм против 68 ± 7 мкм в контроле). Толщина слоя ганглиозных клеток сетчатки была достоверно ниже при РС (72 ± 9 мкм против 83 ± 5 мкм, $p < 0.05$). Средний макулярный объем в группе больных РС ($9,8 \pm 0,5$ мм³), средняя толщина макулы (248 ± 26 мкм) также был достоверно ниже в сравнении с контролем. Т.е. изменения включают истончения слоев сетчатки, как в перипапиллярной зоне, так и в парамакулярной области

У пациентов, перенесших неврит зрительного нерва, отмечалось более выраженное истончение СНВС (81 ± 11 мкм против 87 ± 11 мкм). Было выявлено, что

толщина волокон сетчатки (по всем параметрам) обратно коррелируют с тяжестью неврологического дефицита и стажем РС ($r=-0,38\dots r=0,-26$, $p<0.05$). После первичного анализа выявлено, что при большей длительности заболевания и степени инвалидизации у больных РС возрастает степень истончения слоев сетчатки, что косвенно свидетельствует об усилении процессов нейродегенерации.

Для подтверждения этих наблюдений поставлена и решена вторая задача исследования. Получены достоверные отрицательные корреляционные связи между динамикой истончения слоя ганглиозных клеток и нарастанием балла EDSS за время наблюдения (352 ± 152 дня). Наиболее значимые корреляции получены по височному и верхнему секторам ганглиозных клеток ($r=-0,44\dots r=0,-58$, $p<0.05$). Эти сектора могут считаться перспективными маркерами прогрессирования РС.

Высокочувствительным и специфичным маркером нейродегенеративных изменений сетчатки при РС являются височные сегменты слоев нервных волокон (T, TI, TS). Отмечено, что исходная толщина височных сегментов СНВС меньше носовых сегментов на 10,4 мкм, и в динамике разница увеличилась за счет истончения височных сегментов и составила 14,4 мкм ($p<0,05$).

Изменение сетчатки в динамике отмечено и по ганглиозному слою, в большей степени в височных сегментах: средняя толщина за время наблюдения уменьшилась на 0,35 мкм, а толщина височных и верхних секторов в среднем снизилась на 0,74 мкм и 0,37 мкм соответственно.

Достоверных отличий между показателями ОКТ пациентов с различными типами течения РС в этом исследовании не получено (возможно, в связи с малочисленной группой больных с вторично-прогрессирующим течением).

Наиболее интересным в будущем является накопление данных ОКТ пациентов с клинически изолированным синдромом (первым эпизодом предположительно рассеянного склероза) с оценкой в динамике выше указанных показателей по секторам.

Выводы:

Динамика истончения ганглиозного слоя и слоя нервных волокон сетчатки у больных РС коррелирует с нарастанием неврологического дефицита, т.е. прогрессированием заболевания.

Исследование ОКТ в динамике с интервалом каждые 12 мес позволяет объективизировать и мониторировать нейродегенеративный процесс при РС, что необходимо для прогнозирования течения и подбора адекватной терапии.

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ
ГЛАТИРАМЕРА АЦЕТАТА 20 МГ У ПАЦИЕНТОВ С РЕМИТТИРУЮЩИМ
РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ - РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХ ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ**

Линькова Ю.Н., Зинкина-Орихан А.В., Турсунова К.Б.

ЗАО «БИОКАД», г. Санкт-Петербург, Россия.

Представлены результаты международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого сравнительного рандомизированного исследования III фазы, целью которого являлось доказательство не меньшей эффективности препарата VCD-063 (глатирамера ацетат производства ЗАО «БИОКАД», Россия) и препарата Копаксон® – Тева (Тева фармацевтическое предприятие ЛТД, Израиль) у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом.

Ключевые слова: ремиттирующий рассеянный склероз, глатирамера ацетат.

Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое полиэтиологическое заболевание, занимающее одно из ведущих мест по частоте инвалидизации среди пациентов молодого возраста [1]. Согласно данным современных исследований, в ряде регионов процент лиц со стойкой утратой трудоспособности среди больных РС составляет 78% и более [1,2]. В современных условиях столь высокий процент инвалидизации является как медико-социальной, так и экономической проблемой.

В терапии РС доказана высокая клиническая эффективность и безопасность глатирамера ацетата (ГА) [4]. ГА (оригинальный препарат Копаксон®-Тева) был одобрен FDA в качестве препарата для амбулаторного лечения пациентов с активной формой ремиттирующего РС в 1996 г. После этого ГА был разрешен для применения во многих других странах мира [3].

Воспроизведенный препарат ГА VCD-063 (ЗАО «БИОКАД», Россия) по своему составу и дозировкам идентичен оригинальному препарату Копаксон®-Тева. Эквивалентность его физико-химических и биологических свойств оригинальному препарату была показана в сравнительных доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo*.

С целью доказательства не меньшей эффективности препаратов VCD-063 и Копаксон®-Тева было проведено международное многоцентровое двойное слепое

плацебо-контролируемое сравнительно рандомизированное исследование III фазы с использованием активного препарата сравнения и плацебо у пациентов с ремиттирующим РС (РРС).

Цель исследования

Основной целью исследования было доказательство не меньшей эффективности и безопасности препарата BCD-063 по сравнению с препаратом Копаксон®-Тева у пациентов с РРС.

Материал и методы.

В исследование было включено 158 пациентов с достоверным диагнозом РРС и сопоставимыми анамнестическими данными (минимум 1 обострение или минимум 1 выявленный очаг, накапливающий гадолиний в T1 режиме на МРТ, общий балл по шкале EDSS 0-5,5). Рандомизация в группы BCD-063 (группа 1), Копаксон®-Тева (группа 2) или плацебо (группа 3) проводилась в соотношении 2:2:1.

Клиническое исследование состояло из 2 периодов. В течение первого основного периода пациенты получали терапию препаратом глатирамера ацетат или плацебо в двойном слепом режиме в течение 48 недель. Во втором периоде исследования пациенты всех 3 групп были переведены на терапию исследуемым препаратом BCD-063 в открытом режиме.

Результаты и обсуждение.

Анализ результатов в данном клиническом исследовании проводился поэтапно.

После завершения всеми пациентами 48-й недели терапии был проведен статистический анализ, включавший оценку МРТ-показателей и показателей, связанных с обострениями, целью которого являлось доказательство как не меньшей эффективности воспроизведенного препарата по сравнению с оригинальным, так и преимущества по отношению к плацебо. В качестве основной конечной точки использовалась динамика МРТ-показателя CUA (совокупное количество новых накапливающих контраст очагов на МРТ в T1-режиме и новых очагов в T2-режиме или случаев увеличения очагов в T2-режиме, без двойного сложения) в группах BCD-063/Копаксон®-Тева/плацебо. Значение CUA было выбрано в качестве первичной конечной точки, так как совокупная динамика МРТ-показателей в T1 и T2-режимах является наиболее чувствительным показателем и объективно отражает патологический субстрат течения рассеянного склероза и, следовательно, непосредственное воздействие препарата.

Оценка динамики CUA и отдельных ключевых показателей МРТ (количество очагов в T1-режиме, накапливающих контраст; количество новых или увеличившихся очагов в T2-режиме; изменение объема очагов в T2-режиме; изменение объема гипоинтенсивных очагов в T1-режиме), показателей, связанных с обострениями, а также параметров безопасности продемонстрировала отсутствие различий между препаратом BCD-063 и препаратом Копаксон®-Тева. В то же время доказано превосходство обоих препаратов ГА над плацебо.

Так, значение CUA в группе BCD-063 к 48 неделе составило 0,89, в группе Копаксона®-Тева – 1,06 ($p=0,7189$); в группе плацебо значение CUA было более чем в 2,5 раза выше и составило 2,71 ($p<0,05$ при сравнении как с 1-ой, так и со 2-ой группами). По результатам оценки количества МРТ-подтвержденных обострений на пациента в год среднее количество обострений в группах препарата BCD-063 и Копаксон®-Тева было одинаковым и составило $0,0984 \pm 0,35$, в группе плацебо значение данного показателя отличалось почти в 2 раза и составило $0,178571 \pm 0,39$ ($p=0,09971$).

С целью долгосрочной оценки эффективности и безопасности воспроизведенного препарата ГА после основных 48 недель исследования все пациенты были переведены на терапию исследуемым препаратом BCD-063 в течение последующего года (общий срок участия пациентов в рамках настоящего исследования составлял 96 недель).

Совокупность полученных результатов в течение второго года исследования продемонстрировала отсутствие различий между всеми исследуемыми группами.

По результатам дополнительного открытого периода (96 недель) по динамике показателей МРТ не обнаружено статистически значимой разницы между группами 1 и 2 равно как и значимой отрицательной динамики по сравнению с первым годом терапии, что свидетельствует о стабилизации процесса и отсутствии прогрессирования демиелинизирующего процесса. В то же время в группе 3, пациенты которой перешли с плацебо на применение BCD-063, отмечалась положительная динамика, которая заключалась в снижении показателя CUA, снижении количества очагов T1, накапливающих контраст, снижении количества новых очагов T2 к 96 неделе наблюдения, что также свидетельствует об эффективности исследуемого препарата.

МРТ-подверженные обострения в течение всего периода исследования (96 недель) отмечались у 11,48% пациентов в группе VCD-063 и у 13,11% в группе Копаксон®-Тева/VCD-063, в группе плацебо/VCD-063 – у 17,86% участников. Несколько больший процент встречаемости количества пациентов с обострениями в 3 группе, по всей видимости, обусловлен тем, что участники данной группы начали получать активный препарат только на втором году исследования, в течение первого года они получали плацебо.

Для препаратов, применяющихся для лечения РС, важна не только эффективность, но и их безопасность. Более того, в приверженности пациентов с РС играют важную роль не только нежелательные явления (НЯ) системного характера, но и развитие местных реакций.

Подавляющее большинство зарегистрированных в данном исследовании НЯ, расцененных исследователями как связанные с применением глатирамера ацетата, являлись ожидаемыми, поскольку наблюдались в проводившихся ранее клинических исследованиях препарата Копаксон®-Тева. Не наблюдалось статистически значимых различий между группами по частоте встречаемости и степени тяжести НЯ, а также по частоте досрочного прекращения лечения по причинам безопасности. Вследствие инъекционной формы и необходимости ежедневного введения препарата наиболее часто регистрируемыми НЯ были местные реакции, наблюдавшиеся в 25,8-30,2% случаев и представлявшие собой в большинстве случаев гиперемии/отек в месте инъекции 1-2 степени тяжести. На протяжении второго периода исследования лабораторные отклонения, регистрирующиеся хотя бы в одной из групп в $\geq 3\%$ случаев, были представлены: анемией (6,56% в группе 1, 6,35% в группе 2, 0% в группе 3), тромбоцитопенией (3,28%, 0% и 3,23% соответственно), эозинофилией (3,28%, 0%, 0%), моноцитозом (0%, 0% и 3,23% соответственно), лимфоцитозом (0%, 1,59% и 3,23% соответственно). Незначительное повышение активности АЛТ наблюдалось по 1 случаю в каждой группе. Остальные наиболее часто регистрирующиеся НЯ были представлены головной болью (6,56% в группе 1, 6,35% в группе 2 и 3,23% в группе 3), брадикардией (3,23%, 1,59% и 6,45% соответственно), тахикардией (3,28%, 1,59% и 3,23% соответственно), артериальной гипертензией (1,64%, 3,17% и 3,23% соответственно).

Важно отметить, что у пациентов 2 группы через год терапии при переходе с оригинального препарата на воспроизведенный не наблюдалось увеличения частоты НЯ, усиления местных реакций и ухудшения течения основного заболевания.

Заключение

Результаты данного клинического исследования продемонстрировали, что препарат VCD-063 имеет не меньшую эффективность и сопоставимый профиль безопасности по сравнению с препаратом Копаксон®-Тева.

Совокупность данных, полученных в результате второго года наблюдения, показывает эффективность и безопасность применения исследуемого препарата VCD-063 как при долгосрочной терапии, так и при переводе пациентов с терапии оригинальным препаратом глатирамера ацетата на воспроизведенный отечественный препарат VCD-063 (ЗАО «БИОКАД»).

Список литературы:

1. Бойко А.Н., Фаворова О.О., Кулакова О.Г., Гусев Е.И. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза. «Рассеянный склероз» под редакцией Гусева Е.И., Завалишина И.А., Бойко А.Н., Москва, Реал Тайм, 2011.
2. Карнаух, В. Н. Инвалидизация и трудоспособность больных рассеянным склерозом / В. Н. Карнаух // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. - 2010. - N 4. - С. 11-14.
3. Copaxone (glatiramer acetate for injection) new drug application for FDA NDA 20-622/S-015/S-015. 2001. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2001/20622s15lbl.pdf.
4. Lalive P.H., Neuhaus O., Benkhoucha M., Burger D., Hohlfeld R., Zamvil S.S., Weber M.S. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. CNS Drugs 2011; 25: 5: 401—414.

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ
КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ
ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНА БЕТА-1А ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
РЕМИТТИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ –
РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ГОДА НАБЛЮДЕНИЯ**

Линькова Ю.Н., Зинкина-Орихан А.В., Турсунова К.Б.

ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия.

Представлены результаты международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого сравнительного рандомизированного исследования III фазы, целью которого являлось доказательство эквивалентной эффективности препарата BCD-033 (интерферон бета-1а производства ЗАО «БИОКАД», Россия) и препарата Ребиф® (Мерк Сероно С.п.А., Италия) у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом.

Ключевые слова: ремиттирующий рассеянный склероз, интерферон бета-1а, биоаналог интерферона бета-1а.

Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, в патогенезе которого лежат как наследственные, так и иммунные факторы [1].

Одним из ведущих современных подходов в патогенетической терапии РС является иммуномодулирующая терапия [4]. Доказана целесообразность применения препаратов интерферона бета-1а (ИФН бета-1а) для лечения рассеянного склероза даже до постановки достоверного диагноза у пациентов после первого демиелинизирующего эпизода [5]. Оригинальным препаратом интерферона бета-1а является препарат Ребиф® (Мерк Сероно С.п.А., Италия), рекомендованный к применению для терапии пациентов с установленным диагнозом ремиттирующего РС (РРС) [3]. Препараты ИФН бета-1а входят в мировые стандарты лечения РС и относятся к первой линии препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС). Применение ПИТРС позволяет замедлить естественное течение РС и снизить риск наступления и прогрессирования инвалидизации пациентов [2].

Препарат VCD-033 (ЗАО «БИОКАД», Россия) – первый российский биоаналог ИФН бета-1а, который по своим физико-химическим и биологическим свойствам, специфической активности, а также фармакокинетическим/фармакодинамическим показателям эквивалентен оригинальному препарату Ребиф[®], что было доказано в ряде сравнительных исследований.

С целью доказательства эквивалентной эффективности препаратов VCD-033 и Ребиф[®] было проведено международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное рандомизированное исследование III фазы у пациентов с РРС.

Цель исследования

Основной целью исследования было доказательство эквивалентности препаратов VCD-033 и Ребиф[®] при применении для лечения ремиттирующего рассеянного склероза.

Материал и методы.

В исследование было включено 163 пациента с достоверным диагнозом РС по критериям МакДональда 2010 г., с ремиттирующим течением, длительностью не менее 12 месяцев, наличием минимум 1 обострения или минимум 1 накапливающего контраст очага на МРТ за 12 месяцев до рандомизации, не имевших анамнеза применения препаратов, изменяющих течение РС, со значением EDSS 0-5,5.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в 3 группы: основная группа (препарат VCD-033), группа сравнения (препарат Ребиф[®]) и группа плацебо.

В основном периоде исследования в группах исследуемого препарата и препарата сравнения: пациенты получали соответствующий препарат в течение 52-х недель в слепом режиме, включая 4-недельную фазу титрования. Таким образом, терапия препаратами ИФН бета-1а в полной дозе продолжалась 48 недель. Пациенты 3 группы после 16 недель применения плацебо получали препарат VCD-033 последующие 36 недель.

С целью доказательства эффективности и безопасности применения препарата VCD-033, как при длительном использовании, так и при переходе с оригинального препарата Ребиф[®] на исследуемый препарат VCD-033, все пациенты 1 и 2 групп были переведены на терапию исследуемым препаратом в дополнительном периоде исследования до общей продолжительности терапии 96 недель.

Основной период исследования завершили 137 пациентов.

Результаты и обсуждение.

По результатам первых 16 недель исследования (после 12 недель заслепленного применения ИФН бета-1а в полной дозе или плацебо в полном объеме), были получены данные об эквивалентной эффективности препаратов ИФН бета-1а (исследуемый препарат VCD-033 и препарат сравнения Ребиф®), превосходящей эффективность плацебо, поскольку основной оцениваемый показатель эффективности CUA, наиболее полно отражающий динамику изменений МРТ, не продемонстрировал достоверных различий при сравнении между группами VCD-033 и Ребиф®, но был значимо меньше при межгрупповых сравнениях групп ИФН бета-1а и плацебо, что свидетельствует о нарастании МРТ-симптоматики в группе плацебо.

Основной конечной точкой для оценки эффективности стало совокупное количество новых накапливающих контраст очагов на МРТ в T1-режиме и новых очагов в T2-режиме или случаев увеличения очагов в T2-режиме, без двойного сложения (CUA) после 48 недель заслепленного применения ИФН бета-1а в полной дозе 44 мкг (52-ая неделя исследования).

Средние значения CUA на неделе 52 составили $0,727 \pm 1,042$ и $0,652 \pm 1,059$ в группах ИФН бета-1а 1 и 2 соответственно ($p = 0,7354$, t-критерий Стьюдента). Попадание доверительного интервала $[-0,3651; 0,5153]$ внутрь предустановленных границ эквивалентности $(-0,52; 0,52)$ свидетельствует об отсутствии статистически значимой разницы в эффективности исследуемого препарата и препарата сравнения. Следовательно, может быть принята гипотеза об эквивалентной эффективности препарата VCD-033 по сравнению с препаратом Ребиф®.

Оценка других конечных точек, представленных динамикой показателей МРТ (количество очагов в T1-режиме, накапливающих контраст; количество новых или увеличившихся очагов в T2-режиме; изменение объема очагов в T2-режиме; изменение объема гипоинтенсивных очагов в T1-режиме) и показателями, связанными с обострениями, также продемонстрировала отсутствие статистических различий в эффективности препаратов VCD-033 и Ребиф®. Так, в группах 1 и 2 МРТ-подтвержденные обострения были выявлены у 9 пациентов (у 5 пациентов в группе VCD-033 и у 4 пациентов в группе Ребиф®) ($p = 0,7396$, двусторонний точный критерий Фишера). Таким образом, средние значения показателя среднегодовой частоты обострений были сопоставимы в обеих группах: в группе препарата VCD-033 - $0,130 \pm 0,400$, в группе препарата Ребиф® - $0,104 \pm 0,371$ ($p = 0,6889$, критерий Манна-Уитни).

Анализ иммуногенности по результатам первого года исследования, включавший оценку образования связывающих и нейтрализующих антител (САТ и НАТ), и сопоставление факта их наличия с уровнем фармакодинамического маркера МхА, снижение которого отражает уменьшение биологической активности ИФН бета, позволил сделать вывод об аналогичных профилях исследуемых препаратов. VCD-033 и препарат Ребиф® с низкой частотой индуцировали выработку НАТ. НАТ были выявлены у 9 пациентов (17,65 %) в группе VCD-033 и у 8 пациентов 8 (16,33 %) в группе Ребиф® ($p=0,928$, критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса), что в большинстве случаев не оказывало значимого влияния на эффективность проводимой терапии и не приводило к снижению биологической активности ИФН бета, равно как и к клиническим обострениям.

Оба препарата ИФН бета-1a характеризовались хорошей переносимостью и продемонстрировали благоприятный профиль безопасности. Сравнение исследуемых групп как по общему числу нежелательных (НЯ), так и по числу НЯ, связанных с исследуемой терапией, не выявило значимых различий. Большинство зарегистрированных НЯ являлись ожидаемыми, поскольку наблюдались в проводившихся ранее клинических исследованиях, а также в рамках пострегистрационного применения оригинального препарата ИФН бета-1a. За весь период клинического исследования не было зарегистрировано ни одного НЯ с критерием серьезности ни в группе исследуемого препарата, ни в группе препарата сравнения.

В целом, VCD-033 и Ребиф® продемонстрировали аналогичные профили безопасности с наиболее часто регистрирующимися НЯ в виде гриппоподобных симптомов, лихорадки и местных реакций, которые являются ожидаемыми и характерными для инъекционных препаратов ИФН бета.

Заключение

По результатам проведенного анализа в исследовании установлена эквивалентность исследуемого препарата VCD-033 (интерферон бета-1a, ЗАО «БИОКАД», Россия) и оригинального препарата Ребиф® (Мерк Сероно С.п.А., Италия) по показателям эффективности, безопасности и иммуногенности при применении у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом.

Список литературы:

1. Бойко А.Н., Фаворова О.О., Кулакова О.Г., Гусев Е.И. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза. «Рассеянный склероз» под редакцией Гусева Е.И., Завалишина И.А., Бойко А.Н., Москва, Реал Тайм, 2011.
2. Бойко А.Н., Бойко О.В., Гусев Е.И. Выбор оптимального препарата для патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы (обзор литературы). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2014, 10 (2): 77-91.
3. *Etemadifar M., Janghorbani M., Shaygannejad V.* Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 5: 283—287.
4. Kappos L., Polman C.H., Freedman M.S., Edan G., Hartung H.P., Miller D.H., Montalban X., Barkhof F., Bauer L., Jakobs P., Pohl C., Sandbrink R. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes // *Neurology*. 2006; 67: 1-8.
5. Rieckmann P., Toyka K.V., Bassetti C. et al. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis-new aspects and practical application // *J Neurol*. 2004; 251: 1329-1339.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

Ондар В.С., Аброськина М.В., Харламова Г.В., Ильминская А.А.

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России

В последнее десятилетие отмечается рост распространенности рассеянного склероза (РС) во всем мире. Аналогичная ситуация на данный момент наблюдается практически во всех регионах Российской Федерации. В связи с этим актуальным является анализ эпидемиологической ситуации на территории Красноярского края.

Анализ проводился по данным амбулаторных карт пациентов "Кабинета рассеянного склероза и демиелинизирующей патологии" ФСНКЦ ФМБА России, а также по данным КМИАЦ по Красноярскому краю. К январю 2016 г. в кабинете ФСНКЦ ФМБА России под наблюдением состояло 906 пациентов, с подтвержденным диагнозом рассеянного склероза, всего в Красноярском крае, включая г. Красноярск было зарегистрировано 1839 больных. При анализе имеющихся данных распределение по гендерному признаку составило: (30,1 %) мужчин и женщин (69,9 %) (соотношение ж:м 2,39:1). Возрастная структура представлена следующими показателями: до 19 лет (0,78%), от 20 до 29 (19,84%), от 30 до 39 (32,06%), от 40 до 59 (23,77%), от 60 до 69 (4,71), от 70 до 79 (0,45%). В соответствии с принятой классификацией пациенты были распределены по типам течения заболевания: ремиттирующий рассеянный склероз 69,62 %, вторично-прогредиентный вариант течения 24,1%, первично-прогредиентный рассеянный склероз 6,28%. Были проанализированы данные по дебюту РС. Моносимптомное начало наблюдалось у 80,4 % пациентов; из них у 28,33 % развился ретробульбарный неврит, у 27,76 % двигательные нарушения, нарушения чувствительности у 29,18 %, координаторные нарушения 13,7 %, НФТО составили 1,56 %. Полисимптомный дебют был выявлен в 19,6 %. Наиболее часто при полисимптомном дебюте развивались двигательные (39,33%) и чувствительные нарушения (14,61%). По наличию и степени утраты трудоспособности были выявлены следующие особенности: отсутствие группы инвалидности у 61,1% пациентов, I группа - 6,17 %), II группа - 16,82 %, III группа - 15,92 %.

Таким образом, общая заболеваемость рассеянным склерозом на 1000 населения в Красноярском крае на 2015 г. составила 0,5. Были выявлены следующие особенности: страдают, преимущественно, лица молодого возраста, женского пола, преобладает

ремиттирующий вариант течения РС. Полученные данные согласуются с аналогичными показателями РС в других регионах РФ.

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ В КЛИНИКЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Пысина А.М., Сныткина Н.Н., Маслова Н.Н.

ФГБОУ ВО "Смоленский государственный медицинский университет"

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск

Боль не является патогномичным симптомом рассеянного склероза (РС), и на протяжении длительного времени при описании клинической картины данного заболевания она практически не рассматривалась. Позже было установлено, что боли различной локализации у пациентов с РС встречаются довольно часто. По данным литературы, частота болевых синдромов при РС достигает 70-80%, причем преобладают хронические болевые синдромы. В 11% боль является первым симптомом заболевания. Болевые синдромы чаще встречаются при позднем дебюте РС, у женщин, а также при прогрессирующих вариантах течения. Часто хронический болевой синдром приводит к развитию или усугублению депрессии и тревожности, что еще в большей степени снижает качество жизни больных. Хронический стресс, психологические конфликты, декомпенсация эмоционально-личностных расстройств всегда приводят к снижению болевой толерантности, нарастанию интенсивности и/или генерализации болей.

Исходя из патофизиологических механизмов, все болевые синдромы при РС можно разделить на нейропатические, соматогенные, висцерогенные и психогенные.

Цель исследования: изучить распространенность и структуру болевых синдромов среди пациентов с РС Смоленской области, оценить взаимосвязь хронического болевого синдрома и депрессии различной степени тяжести, провести анализ личной и ситуативной тревожности, а также оценить влияние хронического болевого синдрома на качество жизни больных.

Материал и методы: Было исследовано 120 больных РС (87 женщин и 33 мужчины) в возрасте 18-55 лет (средний возраст составил 36,2±7,5 лет). Ремиттирующий тип течения наблюдался у 54% пациентов, вторично-прогрессирующий – у 46. Стаж заболевания составил от 1 года до 18 лет (средняя продолжительность 9±5,3 года). Балл по шкале EDSS составлял от 1,5 до 6,0 баллов (средний балл 3,5±1,4).

Всем пациентам проводилась оценка с использованием расширенной шкалы инвалидизации EDSS, визуально-аналоговой шкалы боли, опросника Бека для оценки степени тяжести депрессии, опросника Спилбергера для оценки личной и ситуативной тревожности, а также опросника SF-36 для оценки качества жизни.

Результаты и обсуждение: У 57 пациентов (47,5%) возникали разнообразные парестетические ощущения, в основном, интермиттирующего характера, с локализацией в верхних и нижних конечностях, туловище, области головы в виде онемения, жжения, покалывания, ощущения «ползания мурашек», чувства стягивания, боли. Среди них у 61,4% парестезии сопровождались объективными нарушениями чувствительности.

18 больных (15%) жаловались на ощущения постоянного онемения, покалывания и жжения в ногах. При объективном исследовании у них была выявлена гипестезия проводникового типа, что указывало на поражение чувствительных проводников спинного мозга.

У 104 (86,7%) больных было выявлено снижение вибрационного чувства. Симптом Лермитта был выявлен у 21 пациента (17,5 %).

Хронические боли в спине отмечали 52 человека (43,3%). Боли локализовались в области позвоночника (в первую очередь, поясничного отдела), иррадиировали в верхние или нижние конечности, область головы, по характеру напоминая корешковые. При осмотре сегментарные расстройства, симптомы натяжения отсутствовали.

У 37 пациентов (30,8%), преимущественно женщин, был отмечен миофасциальный болевой синдром с практически постоянной болью в конечностях и туловище. Чаше миосасциальный синдром выявлялся у больных с парезами в конечностях, а причиной миофасциальной боли была спастичность мышц, в которых имелось много триггерных зон.

Болезненные спазмы и тонические судороги в конечностях отмечались у 27 (22,5%) пациентов.

Головные боли наблюдались у 87 (72,5%) больных, у 19 (15,8%) обследованных боли носили хронический характер. У 71 (81,6%) пациентов была отмечена головная боль напряжения, у 15 (17,2%) – мигренозная, у 1 больного (1,1%) боль имела характер кластерной. 7 пациентов из всех участвовавших в исследовании (5,8%) указывали на появление головных болей в дебюте заболевания.

5,4% больных отмечали пароксизмальные лицевые боли, характерные для невралгии тройничного нерва.

У 44 пациентов (36,7%) когда-либо наблюдались зрительные нарушения, которые были расценены, как оптический неврит. Из них в 75,6% случаев расстройства зрения сопровождались болями в области орбиты.

Висцеральные боли в виде болезненных спазмов мочевого пузыря отмечались у 11 (9,2%) больных.

С помощью шкалы депрессии Бека нами была выявлена взаимосвязь хронического болевого синдрома и наличия депрессии различной степени тяжести. У пациентов с хроническим болевым синдромом депрессия отсутствовала только у 1% обследованных, у 39,4% отмечалась легкая, у 35,3 – умеренная и у 24,3 – тяжелая депрессия ($p < 0,05$). Пациенты без хронического болевого синдрома продемонстрировали отсутствие депрессии в 57% случаев, у 23,2% отмечалась легкая, у 15,8 – умеренная и у 4% опрошенных – тяжелая депрессия.

При оценке тревожности у 41% обследованных с хроническим болевым синдромом был отмечен низкий уровень тревожности, у 40,2% – умеренный, у 18,8% – высокий ($p < 0,05$). Пациенты без хронических болей имели низкий уровень тревожности в 68% случаев, умеренный – в 30,2%, высокий – в 1,80%.

Качество жизни больных было статистически значимо ниже в группе пациентов с хроническим болевым синдромом по физическому (49% и 83%, $p < 0,05$) и психологическому (41% и 89%, $p < 0,05$) компонентам.

При сборе анамнеза было выяснено, что адекватную терапию боли получали лишь 17,5% всех опрошенных.

Выводы: 1. РС сопровождается болевыми феноменами, которые часто являются проявлением демиелинизирующего процесса, при этом преобладают боли нейропатического и психогенного характера.

2. Частота и степень тяжесть депрессии и уровень тревожности выше у пациентов с хроническими болевыми синдромами.

3. Хронический болевой синдром значительно ухудшает качество жизни больных.

4. Необходимо уделять достаточное внимание адекватной диагностике и лечению болевого синдрома у пациентов с РС, а также выявлению и коррекции возникающих нейропсихологических нарушений.

В заключение стоит подчеркнуть, что боль при РС встречается довольно часто, и понимание различных механизмов возникновения болевого синдрома позволяет подобрать адекватную терапию и улучшить качество жизни пациентов.

**НАРУШЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И
ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ ПРИ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО СЕНСОРНОЙ
ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ
ПОЛИНЕВРОПАТИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)**

^{1,2}Попова Т.Е., ¹Шнайдер Н.А., ¹Петрова М.М., ²Николаева Т.Я.,
³Оконешникова Л.Т., ³Блахова А.Н., ^{2,3}Таппахов А.А., ¹Газенкамф К.А.

1 - ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им.
проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

2 - ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет
им. М.К. Аммосова»

3 – ГБУ РС(Я) Республиканская больница №2-Центр экстренной медицинской помощи

Резюме. *Нарушения температурной чувствительности и терморегуляции являются одним из важных симптомов преимущественно сенсорной хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ПС-ХВДП). Традиционные методы диагностики не могут количественно оценить нарушения температурной чувствительности. Новый инновационный метод компьютерной термосенсометрии позволяет оценить состояние тепловой и холодовой чувствительности, болевые пороги на воздействие тепла и холода. К наиболее частым симптомам нарушений температурной чувствительности при ПС-ХВДП относится холодовая дизестезия.*

Ключевые слова: *преимущественно сенсорная хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ПС-ХВДП); диагностика; компьютерная термосенсометрия; нарушения температурной чувствительности.*

Преимущественно сенсорная хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ПС-ХВДП) аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением миелиновой оболочки периферических нервов [1-3]. Распространенность ХВДП значительно варьирует от 1,0 до 25,5 на 100000 человек [4-6]. ПС-ХВДП следует подозревать у всех пациентов с симметричной или асимметричной полиневропатией, которая имеет прогрессирующее или ремитирующее клиническое течение более 8 недель, особенно, если клинические признаки включают позитивные сенсорные

симптомы, арефлексию без парезов, или избирательное снижение вибрационной чувствительности и глубокого проприоцептивного чувства [5, 7, 8]. При ПС-ХВДП нарушаются различные виды чувствительности, включая температурную. Эти нарушения связаны с поражением различных нервных волокон [9-11].

Температурная чувствительность свойственна всем организмам, обладающим постоянной температурой тела. Температура кожи несколько ниже температуры тела и различна для отдельных участков на лбу, например, 34°-35°С; на стопах ног 25°-27°С. Средняя температура свободных от одежды участков кожи равна 30°-32°С. Температурная чувствительность складывается из двух различных видов чувствительности: чувства холода и чувства тепла. Кожа является важным источником температурных ощущений. Функционирование системы терморегуляции основано на температурной чувствительности кожи. Роль температурных рецепторов играют свободные нервные окончания. На тепло и холод реагируют разные терморецепторы, лежащие на разной глубине. Температурная рецепция у человека распределяется между различными волокнами: охлаждение ощущается, главным образом, через миелинизированные А- волокна, нагревание – через немиелинизированные С-волокна. При очень высоких температурах многие терморецепторы сигнализируют острую боль. Специальные исследования показали, что у тепловых рецепторов оптимум чувствительности лежит в диапазоне +37- 47°С, а у холодových в диапазоне 27-37°С. При температуре +12°С активность холодových рецепторов существенно уменьшается. Температурный интервал, в пределах которого активны оба типа рецепторов, составляет 30-35°С [12, 13].

Импульсы, возникающие в ноцицепторах, поступают в ЦНС по тонким миелинизированным А-волокам, проводящим «быструю» боль, или по немиелинизированным С-волокам, проводящим «медленную» боль, то есть в развитии болевых ощущений при воздействии тепла и холода участвуют те же самые нервные волокна [13].

Для исследования температурной чувствительности красноярскими и московскими учеными апробировано и рекомендовано к широкому применению отечественное диагностическое оборудование «Термосенсотестер» (МБН, Москва) [7, 11] (рис. 1А).

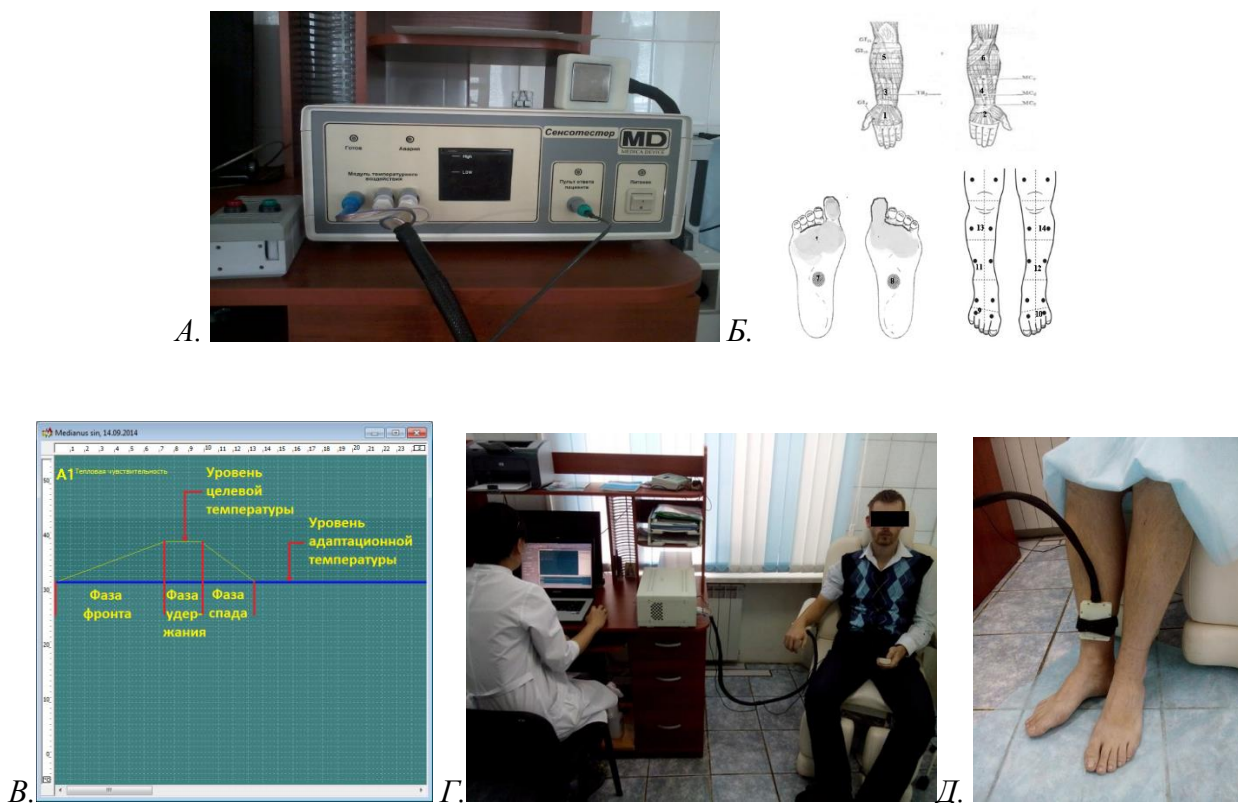


Рисунок 1. Методика проведения компьютерной термосенсометрии:

А. – внешний вид Термосенсотестера (МБН, Москва);

Б. -- схема проведения термосенсометрии с дистальных отделов верхних и нижних конечностей у пациентов с ПС-ХВДП: 1 – ладонная поверхность правой кисти; 2 – ладонная поверхность левой кисти; 3 – дистальные отделы правого предплечья, 4 – дистальные отделы левого предплечья; 5 – проксимальные отделы правого предплечья; 6 – дистальные отделы левого предплечья; 7 – подошвенная поверхность правой стопы в области свода; 8 – подошвенная поверхность левой стопы в области свода; 9 – тыльная поверхность правой стопы; 10 – тыльная поверхность левой стопы; 11 – дистальные отделы правой голени; 12 – дистальные отделы левой голени; 13 – проксимальные отделы правой голени; 14 – проксимальные отделы левой голени; В. – тип воздействия: Тепловая чувствительность.

Целевая температура или амплитуда температурного воздействия – $39,4^{\circ} \text{C}$. Скорость фронта – $1,0^{\circ} \text{C/s}$. Длительность фазы удержания температурного воздействия – 2,4 с. Скорость спада – $2,0^{\circ} \text{C/s}$; Г. – Проведение компьютерной термосенсометрии у пациента с ПС-ХВДП на уровне дистальных отделов правого предплечья; Д. – Проведение компьютерной термосенсометрии у пациента с ПС-ХВДП на уровне дистальных отделов правой голени: представлена фиксация МТВ в зоне обследования.

Прибор позволяет выявлять минимальную дисфункцию нервных волокон с помощью измерения сенсорных порогов на тепловое, холодное воздействие, позволяет определить болевые пороги температурной чувствительности человека и их количественную оценку. Исследование проводится в стандартных условиях: первая половина дня; прием пищи не влияет на конечные результаты; прибор устанавливается

в закрытой комнате с достаточной площадью (20 м²) для предотвращения акустической ориентации пациента в пространстве в присутствии врача; исключаются любые шумовые помехи, способные отвлечь внимание исследуемого, общий уровень звука в комнате не должен превышать 40 дБ (по ISO); температура комфорта в помещении поддерживается в течение года на уровне 22°C. Исследование температурной чувствительности включало проведение термодинамического теста с определением тепловой и холодовой чувствительности (Т, ΔdТ – разность между адаптационной температурой и уровнем температурного воздействия у обследуемого), а также оценку болевых порогов на воздействие тепла и холода на кистях и стопах (Т, ΔdТ) (рис. 1 Б).

Температурное воздействие на пациента осуществляется Модулем Температурного Воздействия (МТВ), который представляет собой небольшое устройство (размер спичечной коробки), соединенное жгутом с основным прибором. В промежутках между температурными воздействиями активная рабочая поверхность МТВ поддерживает – адаптационную температуру, которая определяется в программном обеспечении НейроАссистент и обычно соответствует фактической температуре участка поверхности пациента под рабочей поверхностью МТВ до начала проведения исследования. Уровень адаптационной температуры равен 32°C.

Для выявления нарушений терморегуляции нами используется инфракрасное термосканирование с использованием тепловизора Testo 870–1 (Германия) у пациентов с ПС-ХВДП, проводимое в аналогичных условиях, рассмотренных выше.

Представляем собственное клиническое наблюдение ПС-ХВДП у пациента 25 лет, наблюдающегося в нашей клинике с сентября 2014г.

Клиническое наблюдение

Пациент Г., 25 лет, обратился в Университетскую клинику в порядке самообращения в сентябре 2014 года с жалобами на зябкость стоп, периодические парестезии в стопах до уровня колен, боли при переохлаждении в голени, крампи в мышцах стоп.

Из анамнеза: лабиальный герпес с подросткового возраста с обострениями до 2-3 раз в год. Вышеописанные жалобы усилились в последние 1-2 года, чувствительные нарушения выявлены в сентябре 2014г. Самостоятельно сдал анализы на антитела к вирусам герпеса в периферической крови, выявлена высокая активность вируса Эпштейн-Барра (ВЭБ). Пациент проконсультирован иммунологом, назначена иммуномодулирующая терапия.

Из перенесенных заболеваний: хронический гастрит, хронический панкреатит, хронический гнойный отит (оперирован в 2002 году), хронический холецистит, atopический дерматит на цитрусовые.

Объективно: *Состояние удовлетворительное. Рост 172 см, вес 80 кг. Зев спокоен. Лимфоузлы не пальпируются. Зубы санированы. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски.*

Сознание ясное. Интеллект соответствует возрасту и образованию. Пациент ориентирован в собственной личности, времени, месте. Негрубо повышен уровень ситуативной тревожности. Со стороны черепных нервов: двусторонняя гипоосмия (в отдаленном анамнезе был химический ожог слизистой носа); миопия: справа – 1,5 Д, слева -1,75 Д; со стороны других черепных нервов без видимой патологии. Двигательная сфера: негрубая диффузная мышечная гипотония; физиологические рефлексы с рук (бицепитальный и карпорадиальный) живые, равные; коленные рефлексы живые, равномерные; ахилловы рефлексы снижены, равномерные, без асимметрии; коленопяточную пробу выполнял с явлениями легкой дисметрии; мозжечковой атаксии не выявлено. Расстройства чувствительности по полиневритическому типу в виде болевой гиперестезии на нижних конечностях с уровня средней трети голеней («гольфы») с нарастанием выраженности гиперестезии по направлению к стопам с появлением гиперпатии и дизестезии. Гипотермия дистальных отделов верхних (кисти) и, преимущественно, нижних конечностей (стопы). Локальный гипергидроз кистей и, преимущественно, стоп, мраморность окраски дистальных отделов верхних и нижних конечностей. Менингеальных знаков нет.

Пациент впервые обследован с использованием предложенного нами алгоритма нейрофизиологической диагностики ПС-ХВДП в условиях Университетской клиники [7, 14]. По данным компьютерной паллестезиометрии с дистальных отделов верхних и нижних конечностей (шиловидный отросток, наружные лодыжки) выявлено снижение вибрационной чувствительности в широком спектре диапазона частот с тенденцией к выпадению на высоких частотах (250 и 500 Гц), что указывало на демиелинизирующее поражение Аβ волокон дистальных отделов периферических нервов умеренной степени. По результатам стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ) зарегистрированы демиелинизирующие нарушения проводимости по моторным и сенсорным волокнам малоберцового нерва с обеих сторон.

Термосенсометрия с использованием термодинамического теста проведена с дистальных отделов верхних (ладонная поверхность кисти, дистальные и проксимальные отделы предплечья) и нижних конечностей (подошвенная и тыльная поверхность стопы, дистальные и проксимальные отделы голени) (рис.1 В, Г, Д): на верхних конечностях зарегистрировано легкое снижение тепловой чувствительности в нижней трети предплечья слева; холодовая чувствительность сохранена с обеих сторон; болевой порог на воздействие тепла снижен в выраженной степени в нижней трети правого предплечья с элементами гиперпатии; умеренное повышение болевого порога на воздействие холода на уровне нижней трети предплечий с обеих сторон, выраженное снижение болевого порога на холод в верхней трети предплечий с обеих сторон с гиперпатией. На нижних конечностях зарегистрировано умеренное снижение тепловой чувствительности с элементами гиперпатии, легкое снижение холодовой чувствительности на тыльной поверхности стопы слева и нижней трети голени с обеих сторон; болевой порог на воздействие тепла повышен в умеренной степени на подошвенной поверхности стоп и нижней трети голени с обеих сторон; умеренное/выраженное повышение болевого порога на воздействие холода на тыльной поверхности стоп и нижней трети голени с обеих сторон; отмечена холодовая дизестезия во всех точках исследования. Полученные результаты свидетельствуют о поражении немиелинизированных и слабомиелинизированных волокон дистальных отделов верхних конечностей и нижних конечностей умеренной степени (рис. 2 А, Б).

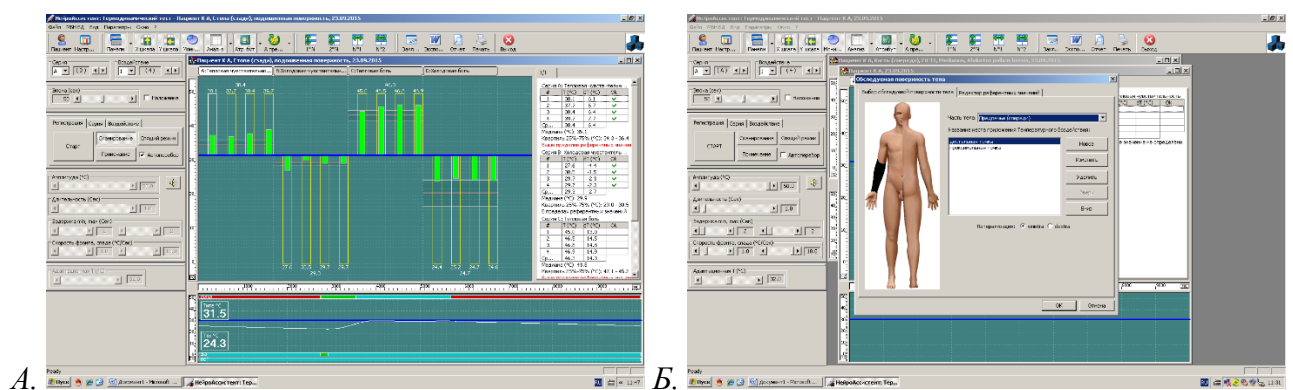


Рис. 2. Работа в программном обеспечении «Нейроассистент».

А. – в ПО возможен выбор области исследования;

Б. – Результаты исследования температурной чувствительности на уровне подошвенной поверхности правой стопы: термодинамический тест в выявил различие тепловых раздражителей при воздействии температуры в среднем значении $38,4^{\circ}\text{C}$ ($dT\ 6,4^{\circ}\text{C}$), холодового раздражителя – при среднем значении $29,3^{\circ}\text{C}$ ($dT\ -2,7^{\circ}\text{C}$). При определении порогов болевых ощущений на воздействие тепла и холода тепловая боль развивалась при уровне

температуры в среднем $46,3^{\circ}\text{C}$ (dT $14,3^{\circ}\text{C}$), холодовая боль развивалась при уровне температуры в среднем $24,7^{\circ}\text{C}$ (dT $-7,3^{\circ}\text{C}$). Зарегистрировано снижение тепловой чувствительности, повышение порога тепловой чувствительности, наличие холодовой дизестезии.

Пациенту проведено инфракрасное термосканирование дистальных отделов верхних и нижних конечностей с термометрией (рис. 3 А, Б): выявлена гипотермия на уровне исследованных отделов нижних конечностей без термоасимметрии и термоампутации.

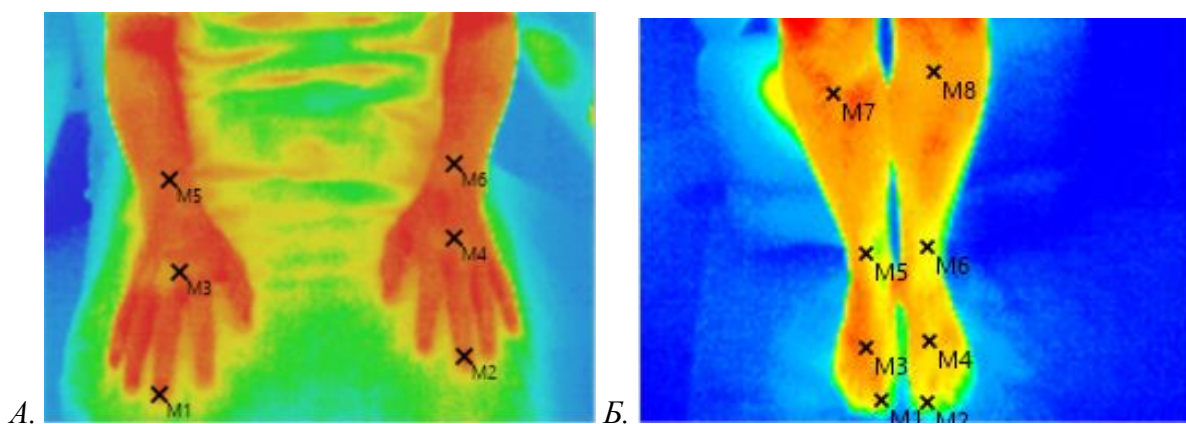


Рис.3. Проведение инфракрасного термосканирования у пациента с ПС-ХВДП на уровне дистальных отделов верхних и нижних конечностей с термометрией в исследуемых точках: А. - ладонная поверхность правой кисти – $33,5^{\circ}\text{C}$; ладонная поверхность левой кисти – 34°C ; дистальные отделы правого предплечья – $33,5^{\circ}\text{C}$, дистальные отделы левого предплечья – $33,7^{\circ}\text{C}$; проксимальные отделы правого предплечья – $33,9^{\circ}\text{C}$; дистальные отделы левого предплечья – $33,6^{\circ}\text{C}$;

Б. - первый палец правой стопы – $28,5^{\circ}\text{C}$, первый палец левой стопы – $28,1^{\circ}\text{C}$; тыльная поверхность правой стопы – $30,1^{\circ}\text{C}$; тыльная поверхность левой стопы – $29,1^{\circ}\text{C}$; дистальные отделы правой голени – $28,4^{\circ}\text{C}$; дистальные отделы левой голени – $27,9^{\circ}\text{C}$; проксимальные отделы правой голени – $30,3^{\circ}\text{C}$; проксимальные отделы левой голени – $29,4^{\circ}\text{C}$

На основании жалоб, анамнеза болезни, характерных клинических проявлений, данных нейрофизиологических и лабораторных методов исследования был установлен клинический диагноз: ПС-ХВДП с поражением верхних и нижних конечностей 2 степени тяжести, умеренные расстройства поверхностных и глубоких видов чувствительности, преимущественно на уровне дистальных отделов нижних конечностей, сенситивная атаксия 1 степени тяжести. Впервые выявленная.

Заключение: Компьютерная термосенсометрия и инфракрасное термосканирование позволяют диагностировать нарушения температурной чувствительности и терморегуляции при ПС-ХВДП. Важно помнить, что в клиническом аспекте нарушения терморегуляции могут влиять на темпы ремиелинизации пораженных нервных

волокон. Данные методики весьма интересны в использовании на этапе диспансерного наблюдения пациентов с ПС-ХВДП, так как не требуют больших затрат времени, просты и информативны.

Литература:

1. Barohn R.J., Kissel J.T., Warmolts J.R., Mendell J.R. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch. Neurol.* 1989; 46: 878–884.
2. Chin R.L., Latov N., Sander H. W. Sensory CIDP presenting as cryptogenic sensory polyneuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2004; 9:132–137.
3. Aygnac X., Viala K., Koutlidis R.M. et al. Sensory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an under-recognized entity? *Muscle Nerve.* 2013; 48 (5): 727–732.
4. Baig F., Knopp M., Rajabally Y.A. Diagnosis, epidemiology and treatment of inflammatory neuropathies. *Br. J. Hosp. Med.* 2012; 73: 380–385.
5. Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А. Эпидемиологическая и клиническая характеристика отдельных форм полиневропатий (на примере ЗАТО Железнодорожск Красноярского края). *Нервно-мышечные болезни.* 2011; (1): 34–40. [Shnayder N.A., Kantimirova E.A. Epidemiological and clinical characteristics of some forms of polyneuropathies (on example SATE Zheleznogorsk of Krasnoyarsk region). *Neuromuscular diseases.* 2011; (1): 34–40].
6. Попова Т.Е., Шнайдер Н.А., Петрова М.М. и др. Эпидемиология хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии за рубежом и в России. *Нервно-мышечные болезни.* 2015; (2): 10–14. [Popova T.E., Shnayder N.A., Petrova M.M. et al. Epidemiology of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy abroad and in Russia. *Neuromuscular diseases.* 2015; (2): 10–14].
7. Попова Т.Е., Шнайдер Н.А., Петрова М.М. Преимущественно сенсорная хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия в практике невролога: новый подход к диагностике. *Consilium medicum.* 2014; (9): 27 – 31. [Popova T.E., Shnayder N.A., Petrova M.M. Sensory-predominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: diagnosis algorithm. *Consilium medicum.* 2014; (9): 27 – 31].
8. Rajabally Y.A., Nicolas G., Piéret F. et al. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 80. – P. 1364-1368.
9. Gasser H.S., Erlanger J. Role of size in establishment of nerve block by pressure or cocaine. *Am. J. Physiol.* 1929; 88: 581–589.
10. Gasser H.S., Grunfest H. Axon diameters in relation to the spike dimension and the conduction velocity in mammalian A-fibers. *Amer. J. Physiol.* 1939; 127: 393.
11. Диагностика диабетической нейропатии: Монография //Под ред. Н.А. Шнайдер, М.М. Петровой. Москва: Издательство Медика, 2014. [Diagnosis diabetic neuropathy: Monograph // Ed. by N.A. Shnayder., M.M. Petrova. Moscow: «Medica», 2014.]
12. Захарченко М.А. Курс нервных болезней. М.: ГИЗ РСФСР, 1930. [Zakharchenko M.A. The course of nervous diseases. Moscow: GIZ the Russian Federation, 1930]
13. Реброва Н.П. Физиология сенсорных систем: Учебно-методическое пособие. СПб. : НП «Стратегия будущего», 2007; 74 –78. [Rebrova N.P. Physiology of sensory systems: Study guide. SPb.: NP "strategy for the future", 2007; 74 -78.]
14. Shnayder N., Popova T., Petrova M. et al. Diagnosis of sensory-predominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: the experience of our clinic. *Archiv Euromedica.* 2014; 4 (2): 66–71.

АТИПИЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

С.Р. Шакирзянова, Л.А. Аверьянова, Е.В. Гранатов, Т.И. Хайбуллин

Республиканский клинико-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Министерства Здравоохранения Республики Татарстан, Казань

Рассеянный склероз (РС) является важной и имеющей практическое значение проблемой современной неврологии, поскольку, поражая лиц молодого трудоспособного возраста, приводит к снижению качества, а в ряде случаев, продолжительности жизни пациентов, а также стойкому ограничению их трудоспособности. Согласно данным проведенных исследований, у 70% больных РС начинается в возрасте 20–40 лет [Бойко АН, Гусев ЕИ., 2010; Пизова НВ., 2008]. С каждым годом происходит увеличение числа пациентов с РС в результате своевременной диагностики заболевания ввиду улучшения методов диагностики, ее доступности, улучшения методов лечения и активного внедрения их в рутинную клиническую практику, следовательно, увеличения продолжительности жизни пациентов, а также непосредственного роста заболеваемости [Olafsson E, Benedikz J, Hauser WA, 1999]. Однако, несмотря на обозначенные выше успехи, отдельную проблему при РС составляют атипичные проявления в дебюте заболевания, а именно, сложности, с которыми врач сталкивается при постановке диагноза РС. Своевременная постановка диагноза и начало терапии может значительно повлиять на прогноз и дальнейшее течение заболевания, в связи с чем необходимо обратить на данную проблему особое внимание.

Одними из частых атипичных проявлений рассеянного склероза в дебюте заболевания являются так называемые пароксизмальные нарушения. С практической точки зрения, принято разделять пароксизмальные нарушения на эпилептические и неэпилептические. Пароксизмальные нарушения при рассеянном склерозе наблюдаются в виде отдельных эпизодов, продолжительностью от нескольких секунд и дольше, и имеющих тенденцию к стереотипным повторениям. Пароксизмальные нарушения могут возникать как в период обострения РС, так и изолированно, в том числе и в дебюте заболевания, являясь единственным признаком заболевания [Berger J.R., Sheremata W.A., Melamed E., 1984].

Распространённость пароксизмальных нарушений при РС точно неизвестна. В дебюте заболевания они развиваются приблизительно в 5% случаев. Общая их распространённость среди пациентов с РС может достигать 15–20% случаев и выше [Хабиров Ф.А., Бойко А.Н., Девликамова Ф.И. и соавт., 2010]. Для большинства этих симптомов остается спорным или неизученным топический диагноз; а этот вопрос, с учётом нередкого возникновения пароксизмальных явлений в дебюте РС, является очень важным с диагностической точки зрения для решения вопроса о наличии диссеминации в пространстве. Неэпилептические пароксизмальные симптомы при РС отличаются большим разнообразием и могут возникать практически в любых функциональных системах ЦНС [Tuzun E., Akman-Demir G., Eraksoy M., 2001; Rae-Grant A.D., 2013].

С практической точки зрения очень важно, что неэпилептические пароксизмы могут имитировать, с одной стороны, эпилептические приступы, а с другой стороны, проявления других заболеваний — поражений периферической нервной системы, экстрапирамидной и нейродегенеративной патологии, в связи с чем остро поднимается вопрос о грамотной направленности дифференциальной диагностики подобных состояний. Лечение пароксизмальных симптомов также разработано в недостаточной степени и является, преимущественно, эмпирическим. Прогноз РС, протекающего с пароксизмами, остаётся спорным.