

ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Квалификационная работа
по специальности – неврология,
нейрохирургия и медицинская генетика
Заведующий кафедрой
к.м.н, доцент кафедры
Комиссарова Н.В.
Научный руководитель
к.м.н, ассистент
Пелин А.И.
Слушатель клинической ординатуры
Сайфутдинова Г.Ф.

Актуальность темы

- Рассеянный склероз (РС) — воспалительное заболевание головного и спинного мозга, являющееся следствием взаимодействия между неопределенными факторами внешней среды и предрасполагающими генами. При РС происходит несколько патологических процессов, включающих иммунную систему, Т- и В-клеточно опосредованные механизмы, демиелинизацию, ремиелинизацию, активацию микроглии и хроническую нейродегенерацию. Клиническое течение характеризуется атаками неврологической дисфункции с восстановлением, атаками, оставляющими персистирующие дефициты, и прогрессированием, приводящим к перманентной потере когнитивного и физического функционирования.
- Исходя из определения заболевания, становится понятна актуальность изучения данной патологии, попыток к улучшению его диагностики и лечения, тем более что повсеместно отмечается рост показателей заболеваемости РС. Это связано и с улучшением диагностики болезни, и с абсолютным ростом числа заболевших.

Эпидемиология

- РС — довольно распространённое заболевание. В мире насчитывается около 2 млн больных рассеянным склерозом, в России — более 150 тыс. В ряде регионов России заболеваемость РС довольно высокая и находится в пределах от 30 до 70 случаев на 100 тыс. населения.
- РС обычно возникает в возрасте 20-40 лет, но может встречаться и у детей. Первично-прогрессирующая форма чаще встречается в возрасте около 45-50 лет. Как многие аутоиммунные заболевания, РС чаще встречается у женщин и начинается у них в среднем на 1—2 года раньше, в то время как у мужчин преобладает неблагоприятная прогрессирующая форма течения заболевания. У детей распределение по полу может достигать до трёх случаев у девочек против одного случая у мальчиков. После 50-летнего возраста соотношение страдающих РС мужчин и женщин приблизительно одинаковое.

ЭТИОЛОГИЯ

экзогенные факторы	эндогенные факторы
<p>вирус кори, аденовирусы, вирусы герпеса, эпидемического паротита и др., стрессы, интоксикация, травмы.</p>	<p>генетическая предрасположенность, предрасположенности к аутоиммунной демиелинизации.</p>

Патогенез

- Патогенез сложен и недостаточно изучен. В развитии РС имеют значение многие факторы, особенно метаболические, что установлено при биохимическом и гистохимическом исследованиях. Казнер, Барнард, Мак-Грегор, Боршелл, Дейвисон обнаружили избирательную потерю основного белка миелина в очагах демиелинизации в связи с его расщеплением протеолитическими ферментами. Эти ферменты выявлены в цереброспинальной жидкости больных, причем их уровень повышен в областях активной демиелинизации и не изменен в интактном белом веществе. При РС часто изменяется белковый состав цереброспинальной жидкости. Отмечается увеличение в ней содержания гамма-глобулинов, хотя содержание их в крови может оставаться нормальным. Нередко имеет место корреляция между повышением содержания гамма-глобулинов в цереброспинальной жидкости и характерной для РС паралитической реакцией Ланге.
- С помощью компьютерной томографии установлено, что при РС нарушается функция гематоэнцефалического барьера: в острой стадии заболевания вокруг патологического очага появляется зона отека, который постепенно исчезает по мере улучшения состояния больного, особенно на фоне лечения кортикостероидами.

Типы течения РС

- 1) Ремиттирующий - этот тип течения РС является самым “доброжелательным”. Встречается он как правило в 90% случаев у молодых людей, в возрасте 20 лет. Характерным является чередование обострений и ремиссий. При подобной форме пациент частично или полностью восстанавливается. Ухудшений в период ремиссий не происходит.
- 2) Первично- прогрессирующей - этот тип течения болезни свойственен возрасту 35-40 лет у мужчин и женщин. Пациенту может становиться как лучше, так и хуже на несколько дней или недель. Диагностировав РС в среднем возрасте (40 лет), как правило болезнь принимает именно эту форму развития. Характерным является непрерывная прогрессия заболевания, с лишь временной стадией улучшения. ППРС меньше поражает участки головного мозга. Эта форма встречается лишь в 10% случаев. Местом встречи типа принято считать неблагоприятные экологические условия.

3) Вторично- прогрессирующей - этот тип характеризуется непрерывным ухудшением в период ремиссий. Принято считать эту форму следующей за ремиттирующей.

Улучшения уже могут и не произойти, а состояние больного только ухудшается. У половины пациентов ремиттирующей формы эта стадия наступает через 10-20 лет после дебюта РС, у другой половины через 25-35 лет. Изменения не всегда легко распознать. Пациент после 10 или более лет ремиттирующего типа может начать замечать не полный уход симптомов после очередного рецидива.

4) Прогрессирующе-рецидивирующий - наименее распространенным является именно этот тип РС. Он встречается у 5%. Периодические приступы, а после симптомы неуклонно прогрессируют.

Клиническая картина

- 1) Чувствительные нарушения
- 2) Зрительные и глазодвигательные расстройства
- 3) Нарушения походки
- 4) Парезы
- 5) Головокружение
- 6) Тазовые нарушения
- 7) Слабость в руках
- 8) Быстрая утомляемость, эмоциональная лабильность, психические нарушения, эпилептические припадки.

Диагностические критерии

- 1) Наличие объективных свидетельств поражения нервной системы.
- 2) На основании данных неврологического осмотра или анамнеза должны быть выявлены признаки по крайней мере двух отдельно расположенных очагов.
- 3) Неврологические симптомы должны свидетельствовать о преимущественном поражении белого вещества, головного и спинного мозга, то есть проводников.
- 4) Клинические симптомы должны иметь преходящий характер, выполняя одно из следующих требований:
 - А) должно быть два или более эпизодов ухудшения, разделённых периодом не менее 1 мес и продолжительностью не менее 24 ч.
 - Б) должно быть медленное, постепенное прогрессирование процесса на протяжении по крайней мере 6 мес.
 - В) Заболевание начинается в возрасте от 20 до 50 лет включительно.
 - Г) Имеющиеся неврологические нарушения не могут быть более адекватно объяснены другим патологическим процессом.

- 1. Диагностические критерии
Макдональда.**
- 2. МРТ в диагностике рассеянного
склероза.**
- 3. Вызванные потенциалы в
диагностике рассеянного склероза.**
- 4. Иммунологических реакций**

Влияние иммуномодулирующей терапии на течение рассеянного склероза

Цель работы

- Оценить эффективность иммуномодулирующей терапии препаратами первой линии у больных с ремитирующим и вторично-прогрессирующим течением РС.
- Улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с РС путем комплексного обследования больных с учетом их психоэмоционального и социального статуса, оценки качества жизни и когнитивных функций, дифференцированного подхода к лечению и реабилитации больных.

Задачи исследования

1. Определить закономерности динамики клинических симптомов и течения заболевания на фоне иммуномодулирующей терапии.
2. Проанализировать качество жизни больных РС и факторы, оказывающие на него влияние.
3. Оценить изменения в психоэмоциональном статусе и когнитивной сфере у пациентов, получающих препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС).
4. Изучить социально-экономическую значимость применения ПИТРС.

Материал и методы

- Обследованы 83 пациента с достоверным диагнозом РС по критериям McDonald 2010 г. Средний возраст дебюта заболевания составил 32 лет, длительность течения РС 8 лет. У каждого больного клинической группы были исследованы анамнез, неврологический статус, проведена МРТ головного, а при наличии показаний - и спинного мозга, исследованы иммунологические показатели, социально-экономический и психоэмоциональный статус, а также КЖ.
- Затем пациенты клинической группы были разделены на 3 группы в зависимости от получаемого препарата. В выделенных группах больных была произведена оценка социально-экономического и психоэмоционального статуса, КЖ, неврологического статуса, проанализирована взаимосвязь с получаемым препаратом.

Материал и методы

- С целью сравнения была обследована группа здоровых добровольцев сопоставимая по возрасту, полу, социальному статусу с больными РС. В КГ вошли 45 человека в возрасте от 18 до 65 лет. Средний возраст 38 лет. Женщины составили 29 человек, мужчины 17 человека.

Признак	Больные РС (83чел)	Контрольная группа (45чел)
Средний возраст	32 года	38 лет
Инвалиды	75,9 %	0%
Состоят в браке	48 чел	34 чел
Имеют детей	77 %	59 %

- Среди больных РС с РР типом течения наблюдалось 71 человек (85,5%), с прогрессирующими – 12 человек (14,45%) (в том числе с ПП заболеванием - 3 человек (3,61%) и ВП заболеванием - 9 человек (10,83%)). Средний балл по шкале EDSS составил 3-3.5 баллов (от 0 до 8,5 баллов). Длительность заболевания в среднем составляла 8 лет. Скорость прогрессирования заболевания (соотношения степени инвалидизации в баллах по шкале EDSS к длительности заболевания в годах) составила в среднем 0,5 баллов в год. Пациенты были обследованы в период ремиссии (при РР типе течения). В процессе исследования также анализировались итоги лечения ПИГРС (83 пациента): глатирамера ацетат 46 пациентов, интерферон бета-1b 13 пациентов и интерферон бета-1a - 22 мкг 24 пациента.
- Пациенты, получающие иммуномодулирующую терапию, курировались по стандартной схеме их применения. Производился анализ причин отказа от продолжения лечения и отмены препаратов, учет побочных эффектов.

Результаты исследования и обсуждение

- Среди всех больных РС скорость прогрессирования заболевания составила - 0,5 балла в год, средний балл по шкале EDSS – 3-3,5 баллов.
- У больных с РС встречается повышенная тревожность встречается в 59,03%. От депрессии страдает 25,3% пациентов с РС. Подвержены астении-61,44%. Выраженная усталость встречается у 6,02% больных. Когнитивные нарушения обнаружены у 28% пациентов

Показатель	Больные рассеянным склерозом	Контрольная группа
Средний возраст, лет	32	38
Половой состав, %	Женщин - 68%, мужчин – 32%	Женщин - 63%, мужчин – 37%
Тревожность, %	59,03%	17,77%
Депрессия, %	25,3%	2,22%
Астения, %	61,44%	51,11%
Когнитивные расстройства, %	19,8%	22,2%

Проведен анализ показателей по различным иммуномодулирующим препаратам.

1. Пациенты, получавшие глатирамера ацетат

В этой группе больных отмечался более низкий процент депрессий, но более высокий процент астении, за счет легких форм. Особенности КЖ пациентов, получающих глатирамера ацетат в том, что у них лучше динамика самочувствия, что подтверждает доброкачественность течения заболевания на фоне атогенетической терапии. Отмечается взаимосвязь между приемом глатирамера ацетат и лучшим физическим функционированием пациентов.

2. Пациенты, получавшие интерферон бета-1b

Пациенты старше по возрасту, имеют большую длительность заболевания, более выраженный неврологический дефицит, большее количество пораженных неврологических систем. В обследуемой группе отмечается более высокий процент депрессий и астении, чем в общей популяции больных. Отмечается более низкие показатели социального, физического функционирования, психического здоровья, истощения состоянием своего здоровья.

3. Пациенты, получавшие интерферон бета-1a

Отмечается более высокий процент тревожности и меньший процент депрессии. У данных пациентов отмечались более низкие показатели когнитивных функций, но в динамике на фоне лечения достоверного снижения их не выявлено.

- При анализе переносимости препаратов выявлено, что побочные эффекты отмечались практически у половины пациентов. Меньше всего их встречалось у больных, принимавших глатирамера ацетат. Чаще всего в этой группе пациентов проявлялись местные реакции. Интерфероны бета-1b переносились пациентами несколько хуже. Примерно у каждого третьего пациента встречались общие реакции. Местные изменения выявлялись реже. Хуже всего пациентами переносились интерфероны бета-1a. У большинства пациентов отмечались побочные эффекты (общие, местные реакции).
- Проанализированы причины перерывов: 1) в 22% - пребывание пациента в стационаре, 2) в 6% - из-за возникших побочных эффектов.
- У 12% больных назначенный иммуномодулирующий препарат был заменен на другой. После смены препарата пациенты успешно продолжали получать иммуномодулирующую терапию.

- Проанализирован социальный статус больных РС и составлен «социальный портрет больного». Это женщина 32 лет с РР типом течения заболевания и продолжительностью болезни более 8 лет, с умеренной степенью инвалидизации (3-3,5 балла по шкале EDSS), с высшим образованием, не работающая, находящаяся на группе инвалидности, имеющая низкий семейный доход, состоящая в браке, имеющая проблемы в семейной жизни из-за болезни.
- Проанализированы психоэмоциональные изменения пациентов с РС, что позволило выделить факторы риска по их развитию. Выявленные факторы риска приведены ниже:
 - 1) отсутствие профессиональной занятости;
 - 2) наличие группы инвалидности;
 - 3) наличие зрительных или тазовых симптомов в клинической картине заболевания;
 - 4) женский пол;
 - 5) прогрессирующий тип течения заболевания.

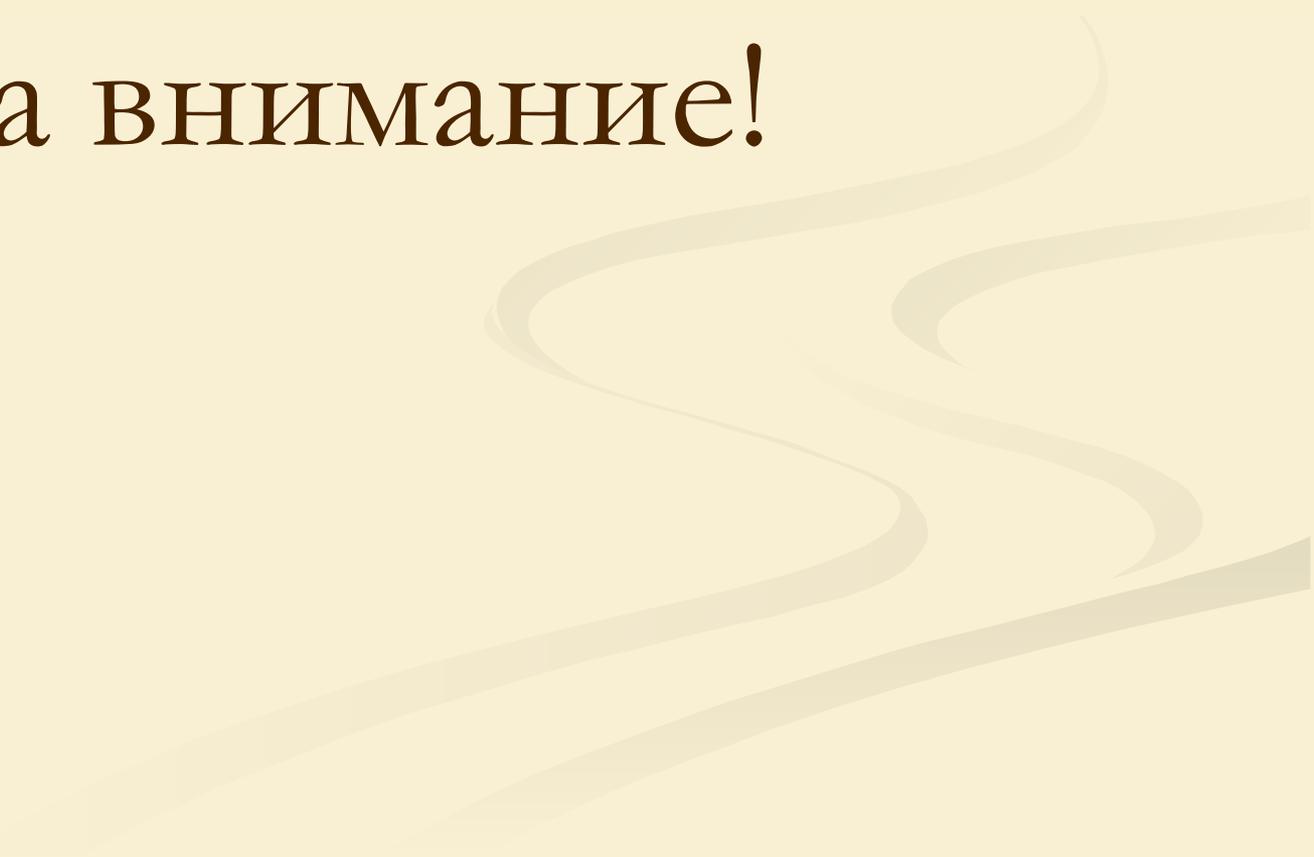
- Выявлена разница между возрастом больных и наличием у них депрессии. К возникновению депрессии предрасполагает поздний возраст дебюта заболевания и более старший возраст пациента на момент исследования.
- Проанализированы когнитивные нарушения у пациентов, выделены факторы риска по их развитию среди больных РС:
 - 1) наличие зрительных, пирамидных и мозжечковых симптомов в клинической картине заболевания;
 - 2) прогрессирующий тип течения заболевания.
- Результаты проведенного исследования позволили выделить группу пациентов с худшим КЖ. Это больные: 1) с прогрессирующим типом течения заболевания; 2) с дебютом болезни со зрительных расстройств; 3) с психоэмоциональными и когнитивными нарушениями; 4) с тазовыми, зрительными и мозжечковыми симптомами; 5) не работающие; 7) имеющие детей.

Заключение

- 1) Иммуномодулирующая терапия способствует уменьшению скорости прогрессирования заболевания, снижению частоты обострений и выраженности неврологического дефицита.
- 2) Тревожность встречается у больных РС в 59,03% случаев, депрессия в - 25,3%, астения в – 61,44%, когнитивные нарушения - в 19,8%. На фоне иммуномодулирующей терапии в динамике снижается частота встречаемости депрессии, тревожности, астении. Применявшаяся иммуномодулирующая терапия не оказывает существенного влияния на выраженность когнитивных расстройств и их прогрессирование.

- 3) КЖ больных РС достоверно ниже, чем в контрольной группе. На фоне лечения ПИТРС отмечается тенденция к улучшению этого показателя за счет стабилизации общего состояния.
- 4) Основные факторы, влияющие на КЖ у больных РС; тип течения заболевания, клинические проявления болезни, симптомы дебюта, психоэмоциональное состояние пациента, его профессиональная занятость, исход семьи, наличия детей в семье, получаемая терапия.
- 5) Прогрессирование заболевания ведет к дальнейшему снижению КЖ и ухудшению социально-экономического положения пациентов, что является не только медицинской, но и социальной проблемой, в связи, с чем применение ПИТРС у больных РС является обоснованным и значимым в рамках государства.

Спасибо
за внимание!

The image features a light beige background. In the lower right quadrant, there are several overlapping, wavy, light-colored lines that create a sense of movement and depth, resembling stylized waves or a decorative flourish.