

НЕЙРОИММУНОЛОГИЯ

Neuroimmunology

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Том XII, № 1-2, 2015

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ НЕВРОЛОГОВ

XX ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«НЕЙРОИММУНОЛОГИЯ. РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ»

III СИМПОЗИУМ «СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ»

ПЛЕНУМ РОССИЙСКОГО КОМИТЕТА ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ
РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE OF NEUROLOGISTS

XX ALL-RUSSIAN CONFERENCE

«NEUROIMMUNOLOGY. MULTIPLE SCLEROSIS»

III WORKSHOP «CURRENT OPPORTUNITIES OF NEUROIMAGING»

PLENUM OF THE RUSSIAN COMMITTEE FOR TREATMENT AND RESEARCH
IN MULTIPLE SCLEROSIS

28–31 / 05 / 2015

Санкт-Петербург, Россия / Saint-Petersburg, Russia

МАТЕРИАЛЫ / CONFERENCE PROCEEDINGS

подтверждений в экспериментах по изменению уровня ориентировочно-исследовательского поведения (ОИП) и состояния иммунной системы животных-реципиентов в результате трансплантации иммунокомпетентных клеток (ИКК) от сингенных доноров с определенным уровнем ОИП. В наших исследованиях было установлена возможность целенаправленного формирования уровня поведенческой активности у неполовозрелых мышей (СВАхС57BL/6)F1 посредством многократного переноса ИКК от взрослых животных с различным уровнем ОИП в ювенильный период (с 4–5 до 10–12 недели развития). Были определены, зависящие от характеристик трансплантируемых клеток, особенности функционального состояния иммунной системы и поведенческой активности животных, сформировавшиеся в указанных условиях.

Целью настоящего исследования являлся анализ особенностей поведенческой активности и иммунной системы животных, формирующихся в условиях многократного переноса разных доз клеток от сингенных животных с определенным уровнем ОИП.

Методы: Исследование выполнено на 614 мышам-самцах гибридах первого поколения (СВАхС57BL/6)F1 различного возраста, из которых 469 составили группу «доноры» (379 мышей 3-месячного возраста и 90 мышей 4–5 недельного возраста) и 145 группу «реципиенты» 4–5 недельного возраста. Донорам и реципиентам (в 10–12 недель жизни) проводилось определение уровня (ОИП) в тесте «open field» с регистрацией: а) горизонтальной активности (периферической и центральной); б) вертикальной активности (пристеночные и свободные стойки); в) эмоционального напряжения. По характеру поведения животные подразделялись на три группы: с высоким, средним и низким уровнем ОИП. Реципиентам с 4–5 недельного возраста проводилась трехкратная трансплантация спленоцитов (в/в, $5,0$ и $10,0 \times 10^6$ клеток в $0,4$ мл RPMI) от мышей 3х месячного возраста с высоким (группы 1) и низким (группа 2) уровнем ОИП, а также от мышей, соответствующего реципиентам возраста (группа 3). Контрольной группе (группа 4) по аналогичной схеме вводилось $0,4$ мл RPMI. Функциональная активность спленоцитов выявлялась в тесте спонтанной, а также Con-A (Pharmacia Fine Chemicals, в концентрации 3 мкг/мл) и LPS (DIFCO LABORATORIES, в концентрации 5 мкг/мл) индуцированной пролиферации. Пролиферативную активность клеток оценивали через 48 часов по включению ^3H -тимидина в нуклеотидные фракции клеток.

Результаты. Было установлено, что в группах мышей, получавших в процессе развития разное количество ($5,0$ и $10,0 \times 10^6$) клеток от доноров с определенным уровнем ОИП, доли животных со сформировавшимся аналогичным уровнем поведенческой активности достоверно не различались. Не было выявлено значимых различий по отдельным характеристикам ориентировочно-исследовательского поведения во 2 группах животных, получавших разное количество клеток от доноров с низким уровнем ОИП. В 3 группах, выросших в условиях трехкратного переноса клеток от доноров аналогичного им возраста, была определено увеличе-

ние пристеночных стоек ($6,96 \pm 6,4$ vs. $4,5 \pm 3,4$; $p=0,02$), а также суммарной вертикальной активности ($7,6 \pm 7,4$ vs. $5,1 \pm 4,1$; $p=0,04$) в ответ на введение $5,0 \times 10^6$ клеток относительно группы, получившей большую дозу ИКК, что свидетельствует о более выраженной активации исследовательской активности у данных животных. Наиболее выраженные различия в поведенческой активности между группами, различающимися по количеству вводимых клеток, были определены в 1 группах, получавших клетки от доноров с высоким уровнем ОИП. В частности, более высокие показатели параметров горизонтальной ($143,6 \pm 75,7$ vs. $110,3 \pm 66,2$; $p=0,01$) и вертикальной активности ($8,8 \pm 6,5$ vs. $5,9 \pm 4,7$; $p=0,005$) были получены в ответ на меньшее количество трансплантируемых клеток. Следует отметить, что уровень эмоционального напряжения, определяемый по числу фекальных болюсов, не выявил различий между группами. В процессе анализа функциональных показателей иммунной системы групп реципиентов, получивших клеточный трансплантат от доноров с определенным уровнем ОИП, была установлена прямая зависимость выраженности пролиферативной активности от количества вводимых клеток. В частности, эта закономерность была характерна для 1 группы реципиентов — при сравнении параметров Con-A индуцированной пролиферации в подгруппах, получивших дозу ИКК в количестве $5,0$ и $10,0 \times 10^6$, соответственно ($15714,3 \pm 4877,7$ vs. $27594,8 \pm 13937$; $p=0,0005$). Во 2 группе — не только для Con-A индуцированной ($10454,9 \pm 4349,7$ vs. $19233,1 \pm 6496,9$; $p=0,0001$), но и спонтанной пролиферации ($228,5 \pm 101,8$ vs. $1482,1 \pm 1095$; $p=0,0001$). 3 группа реципиентов также достоверно различалась по параметрам LPS — индуцированной пролиферации ($9345,6 \pm 686,2$ vs. $15558,3 \pm 4447,4$; $p=0,008$) при увеличении числа вводимых клеток.

Таким образом, многократный перенос ИКК от взрослых животных с определенным уровнем ОИП сингенным неполовозрелым реципиентам в ювенильный период развития, определяет у них вектор взаимодействия нервной и иммунной систем. При этом направление развития указанных систем находятся в различной зависимости от количества трансплантируемых клеток.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

*Бабичева Н. Н., Хабиров Ф. А., Гранатов Е. В.,
Хайбуллин Т. И., Аверьянова Л. А., Ахмедова Г. М.*

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

Введение

Согласно современным представлениям рассеянный склероз (РС) относится к мультифакториальным заболеваниям. Течение РС характеризуется существенными индивидуальными вариациями и непредсказуемо. Следует отметить, что не только распространённость, но клиническая картина, течение, прогноз РС имеют осо-

бенности в зависимости от региона, популяции, и меняются со временем. Это объясняет, почему проблемы эпидемиологии остаются одни из наиболее обсуждаемых аспектов заболевания и обуславливают изучение региональных и временных особенностей РС.

Цель

На основании изучения данных официального регистра больных РС Республики Татарстан (РТ) изучить социально-демографические и клинико-эпидемиологические характеристики больных РС.

Материалы и методы

Работа выполнена в Республиканском клинико-диагностическом центре по демиелинизирующим заболеваниям Министерства здравоохранения Республики Татарстан (РКДЦ ДЗ МЗ РТ, www.rkbvl.ru), где с 2008 г. внедрена система электронной диспансеризации больных РС «Парацельс». Из базы данных указанной системы были выкопированы основные демографические (возраст, пол, социальный статус, место проживания) и клинические (возраст начала заболевания, клинические проявления в дебюте, продолжительность и тип течения РС, степень инвалидизации по шкале EDSS) всех пациентов с РС, проживающих в РТ. Всем больным осуществлялась оценка неврологического статуса по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale). Для оценки тяжести течения РС определяли показатель по шкале MSSS (multiple sclerosis severity scale). Статистический анализ данных осуществляли на IBM PC-совместимом компьютере с использованием ПО StatSoft Statistica 7.0 и Excel из пакета MS Office 2003.

Результаты и заключение

На ноябрь 2014 г. заболеваемость РС в РТ составила 3,49 случаев на 100 000 населения в год, распространённость — 42,52 случаев на 100 000 населения, что сопоставимо с большинством соседних регионов РФ с умеренно высоким риском РС. Заболеваемость РС в РТ увеличивалась в 2010–2012 гг. с 2,81 до 3,76, в 2013–2014 гг. остаётся относительно стабильной 3,49–3,50 на 100 000 в год. Отмечены сезонные колебания заболеваемости с наибольшим количеством новых случаев в апреле-июне. Распространённость в 2010–2014 гг. продемонстрировала стабильную тенденцию к росту с 30,21 до 42,51 на 100 000. Средний возраст больных, впервые заболевших РС, составил 34,28 лет, соотношение женщины/мужчины — 2,28. В дебюте заболевания наиболее частыми синдромами были ретробульбарный неврит (16,32%) и синдром поперечной миелопатии (20,36%), прослеживается относительно высокая частота дебюта после 50 лет (12,27%) и низкая — до 15 лет (0,48%).

Средний возраст больных РС в РТ составил 43,44 лет, соотношение женщины/мужчин — 2,36, преобладающий тип течения — ремитирующий (47,28%), медиана оценки по шкале EDSS составила 4 [2,5; 6,0], по шкале MSSS — 5,24 [3,34; 7,18]. На семейные случаи РС пришлось 2,8% (45 пациентов). Прослеживается сравнительно высокая доля пациентов пожилого возраста (старше 45 лет — 50%) с большой длительностью заболевания (более 15 лет у 35%). Отмечено, что факторами риска скорейшего достижения тяжёлой ин-

валидации (EDSS 6 баллов) в популяции пациентов с РС в РТ являются более старший возраст в дебюте заболевания (более 35 лет), поражение 2 функциональных систем и более в первый год заболевания и наличие в дебюте заболевания мозжечковой симптоматики. Также среди больных РС молодого возраста повышен риск суицидов, в связи с чем оправдан рутинный скрининг на определение степени когнитивных нарушений, депрессивные расстройства и суицидальную настроенность.

В целом за анализируемый период с 2010 по 2014 гг. прослеживается снижение летальности у пациентов с РС с 14,21 до 9,36 на 1000, что, по всей видимости, объясняется повышением эффективности оказания своевременной медицинской помощи. В частности для наиболее полного выявления пациентов с РС в РТ продемонстрировала свою эффективность система активной диспансеризации, предусматривающая выезды в районы РТ с частотой 2 (при населении до 50 000) или 3 раза (при населении более 100 000) в год, позволяющая увеличить постановку диагноза РС на ранних стадиях на 16%, а своевременное назначение более активных ПИТРС первой линии, либо ПИТРС второй и третьей линии, снижает частоту обострений РС и скорость прогрессирования заболевания, а также увеличивает продолжительность жизни больных.

К ФАРМАКОЛОГИИ ЗВЕРБОЯ ПРОДЫРЯВЛЕННОГО HYPERICUM PERFORATUM

Барнаулов О.Д.

Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН,
Санкт-Петербург

Звербой (Зв) является одним из наиболее популярных лекарственных растений. Он послужил источником более 100 препаратов в различных странах. В Казахстане это «джербай» — целитель ран, в англоязычных странах — «трава святого Джона», у славян — «трава от 99 болезней», «самое главное лекарственное растение из всех известных» (Носаль М.А., Носаль И.М., 1960). Многовековой опыт наружного и энтерального применения Зв не только как средства, оптимизирующего процессы регенерации, но эффективного при болезнях неврологического профиля (неврозы, параличи, невриты, эпилепсия, нейроинфекции), почему-то не учтен отечественными фармакологами и неврологами. Поскольку в собственной практике систематически включаю Зв в поликомпонентные, индивидуально подобранные сборы при лечении больных рассеянным склерозом (РС) и цереброваскулярной болезнью (ЦВБ), рационально привести тому экспериментальные подтверждения. Опуская цифровой материал, но оперируя только статистически достоверными данными, отмечу следующее:

1. Нормальное безусловно-рефлекторное, исследовательское поведение мышей в «открытом поле», павловский рефлекс «что такое?», полностью до адинамии подавленный электротравмой или коразолом, быстрее восстанавливается у тех животных, которые были подготовлены курсовым 7-дневным энтеральным введе-

Результаты и обсуждение.

Тяжесть состояния пациентов по шкале EDSS колебалась от 2,0 до 6,0 баллов, а средний балл составил $3,7 \pm 1,5$. В группе больных с РРС средний балл EDSS был в два раза меньше ($2,8 \pm 1,7$), чем в группе больных с ВПРС ($5,6 \pm 1,2$).

В ходе оценки нейропсихологического статуса были выявлены следующие изменения. Когнитивные нарушения были выявлены у 80,6% пациентов. При поступлении пациентов в стационар было отмечено умеренное снижение когнитивных функций по шкале MoCA: у пациентов с РРС средний балл при поступлении составлял — 22 балла, а у пациентов с ВПРС — 20 баллов. После проведения больным противорецидивной пульс-терапии метилпреднизолоном (курсовая доза 5000 мг.), плазмафереза (от 3 до 5 сеансов) и нейропротекции церебролизинем ($5,0$ – $10,0$ мл внутривенно струйно или на $200,0$ мл физиологического раствора) у них отмечалось улучшение когнитивных функций.

Так, у пациентов по шкале MoCA с РРС средние показатели улучшились до варианта нормы (норма — $26/30$) — $27 \pm 0,4$ баллов, а у пациентов с ВПРС — лишь до $24 \pm 0,3$ баллов, что объясняется более выраженными когнитивными нарушениями у данного контингента больных. У пациентов с ВПРС уровень когнитивных нарушений оказался хуже, чем у пациентов с РРС.

При проведении скрининга на деменцию (с использованием батареи лобных тестов) у трех пациентов была выявлена деменция, что составило 12,5%. Данные пациенты страдали ВПРС, а длительность заболевания у них составила более 20 лет. При оценке когнитивных функций (батарея лобных тестов) средний балл у пациентов составил $15 \pm 0,5$. Установлено, что у пациентов с ВПРС лобная дисфункция более выражена, чем у пациентов с РРС. Примечательно, что у пациентов обеих групп на фоне проведенной терапии отмечается значительное улучшение когнитивных функций.

Итак, структура когнитивных нарушений при РС многогранна и разнообразна. Она включает в себя снижение интеллекта, снижение ассоциативной памяти и нарушение выполнения последовательности простых и сложных действий, что в свою очередь приводит к снижению работоспособности, соответственно, и происходит снижение качества жизни пациентов. У некоторых больных снижение когнитивной функции выходит на первый план уже в дебюте заболевания, при минимальном неврологическом дефиците, что существенно ухудшает последующую социальную адаптацию данных пациентов.

Таким образом, у пациентов с РС необходимо учитывать когнитивную дисфункцию, а при их обследовании необходимо проводить нейропсихологическое тестирование (по шкале MoCA, батарея лобной дисфункции), а с пациентами данной группы необходимо обязательно проводить дополнительную психологическую коррекцию, а по показаниям — и психотерапию.

ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ

*Хабиров Ф. А., Гранатов Е. В., Хайбуллин Т. И.,
Аверьянова Л. А., Бабичева Н. Н.*

Республиканский клиничко-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Министерства здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань

Введение

Частота эпилептических приступов при рассеянном склерозе (РС) варьирует по данным различных исследователей от 0,89 до 8,6%. Патогенез эпилептических приступов при РС может варьировать. Возможно случайное сочетание двух независимых заболеваний, РС может служить триггерным фактором латентной эпилепсии, либо причиной развития эпилепсии, наконец, возможна и коморбидность РС и эпилепсии. Рассматриваются несколько гипотетических причин развития эпилепсии при РС. По одной версии острый или хронический очаг демиелинизации становится фокусом эпилептической активности; по другой — общие метаболические нарушения или изменения церебрального микроокружения из-за хронического воспаления активизируют существующий латентный фокус эпиактивности или индуцируют его формирование *de novo*. Следует отметить, до настоящего времени многие аспекты эпилептических состояний при РС остаются недостаточно изученными, в особенности это касается распространенности, клинических вариантов, показателей МРТ-ЭЭГ и эффективности противоэпилептической терапии, что и послужило основанием настоящего исследования.

Цель

Провести клиническую, нейрофизиологическую и нейровизуализационную характеристику случаев РС с пароксизмальными эпилептическими состояниями.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Республиканского клиничко-диагностического центра по демиелинизирующим заболеваниям Министерства здравоохранения Республики Татарстан (РКДЦ ДЗ МЗ РТ, www.rkbvl.ru). Исследуемая выборка включала 21 больного РС (диагноз выставлен в соответствии с диагностическими критериями МакДональда 2005/2010) с эпилептическими состояниями. Демографические показатели сравнивали с таковыми общей популяции больных РС ($n=1610$), находящихся на диспансерном наблюдении в РКДЦ ДЗ МЗ РТ. Больным РС с эпилептическими состояниями осуществляли регистрацию ЭЭГ с последующей обработкой данных с применением программного обеспечения BrainLoc («Нейрософт», Россия), проводили МРТ головного мозга с силой магнитного поля 3 Тесла, при этом для визуализации кортикальных демиелинизирующих очагов использовали DIR последовательность (Siemens magnetom verio 3T tim+dot system, Германия). Статистический анализ данных осуществляли на IBM PC-совместимом компьютере с использованием ПО StatSoft Statistica 7.0 и Excel из пакета MS Office 2003.

Результаты

Среди больных РС с эпилепсией соотношение мужчины/женщины составило 6/15 (28,6/71,4) (в общей популяции РС в РТ — 29,5/70,5), средний возраст — 39,3 [10,0] лет (в общей популяции — 43,8 [12,9] лет). Распространенность случаев РС с эпилепсией в исследуемой популяции составила 1,3%. В 19% случаев эпилепсия клинически проявлялась до дебюта РС, приступы возникали вне связи с течением РС. В 29% случаев эпилепсия начиналась как первое проявление РС или при очередном обострении, приступы ассоциировались с обострениями РС. В 52% случаев эпилепсия развивалась после дебюта РС (при трансформации во вторично-прогрессирующее течение РС), при этом эпилептические приступы не ассоциировались с обострениями РС. Средний возраст больных, у которых дебютировал РС с эпилепсией, составил 22,8 (6,7) лет [в общей популяции — 28,31 (13,22) лет]. По типу течения у больных РС с эпилепсией преобладал ремитирующий (57,1%) и вторично-прогрессирующий (42,9%), первично-прогрессирующего течения в исследуемой выборке не отмечено (в общей популяции — 41,1%, 50,1% и 8,8% соответственно). По степени инвалидизации по шкале EDSS среди больных с РС и эпилепсией с оценкой до 3 баллов было 24% больных, от 3 до 6,5 баллов — 57% больных, от 7 до 9,5 баллов — 19%.

Феноменологическая характеристика эпилептических приступов при РС оказалась следующей: простые и/или сложные парциальные приступы отмечены в 33,3% случаев, вторично-генерализованные тонико-клонические приступы — 71,2% случаев, первично генерализованные тонико-клонические приступы — 23,8% случаев, недифференцированные приступы — 14,2% случаев.

По данным интериктальной ЭЭГ у пациентов с РС и эпилепсией в 42,8% исследований зарегистрирована регионарная эпилептиформная активность (или регионарная медленная активность). Генерализованная эпилептиформная активность отмечена в 9,5% исследований. Неспецифические патологические изменения выявлены в 28,5% проведенных регистраций ЭЭГ. Нормальные или пограничные показатели ЭЭГ отмечены в 19,0% исследований. В одном случае удалось осуществить регистрацию иктальной ЭЭГ вторично-генерализованного тонико-клонического эпилептического приступа, при этом регионарная эпилептиформная активность в лобных отведениях быстро перешла в генерализованную.

По данным клинико-ЭЭГ-МРТ сопоставления эпилептических приступов при РС тип приступа соответствовал паттерну и локализации эпилептиформной активности (или её эквивалента) и локализации кортикальных/околокортикальных очагов на МРТ в 23,8% случаев. В 2 случаях остается открытым вопрос сочетания генерализованной эпилепсии с РС, что может отражать либо случайное сочетание первичной миоклонической эпилепсии и демиелинизирующего заболевания (по данным МРТ выявлены очаги, подозрительные на РС), либо следует рассматривать как симптоматический кортикальный эпилептический миоклонус в рамках основного демиелинизирующего заболевания.

Полная медикаментозная ремиссия или удовлетворительный контроль приступов достигнуты у 18 пациентов (85,7%), при этом у 11 больных применяется монотерапия (карбамазепин, топирамат, вальпроевая кислота), у 7 больных — сочетание 2 препаратов (вальпроевая кислота + топирамат). Неудовлетворительная эффективность лечения, в том числе с развитием эпилептического статуса в 1 случае, отмечена у 3 пациентов (14,3%).

Заключение

Эпилептические состояния у больных РС в исследуемой популяции отличаются достаточно низкой распространенностью (что может быть обусловлено гиподиагностикой данного состояния), при этом эпилепсия чаще развивается среди лиц более молодого возраста, персистирует в группе больных в умеренно-выраженным неврологическим дефицитом и с ремитирующим/вторично-прогрессирующим течением РС. Обращает внимание полиморфность дебюта и клинических вариантов эпилептических приступов (преобладают вторично-генерализованные приступы). В некоторых случаях не исключается коморбидное сочетание идиопатической эпилепсии с РС или очаговой энцефалопатией. Назначаемая схема лечения как симптоматической формы эпилепсии оказывается достаточно удовлетворительной.

ГИРУДОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Хакимова С. З.

Самаркандский Государственный Медицинский институт

Актуальность исследования: Хронические нарушения мозгового кровообращения являются одной из самых частых патологий в практике врача. К ним относятся начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПКМ) и дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), которые представляют собой хроническую прогрессирующую недостаточность кровоснабжения головного мозга, сопровождающиеся диффузными и мелкоочаговыми изменениями, возникающими вследствие расстройств циркуляции. Они характеризуется когнитивными нарушениями, снижением жизненной активности, познавательных возможностей и памяти. Медицинскими пиявками пользовались египетские фараоны, упоминание о пиявках имеется и в Библии, и Коране. Позднее с помощью пиявок облегчали страдания пациентам великие врачи Гиппократ, Гален и Авиценна. Гирудин, содержащийся в слюне пиявок, улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию, нормализует обменные процессы в тканях, уменьшает гипоксию, повышает иммунитет, снижает артериальное давление. Преимущества, которые она имеет перед другими методами лечения это: отсутствие негативных последствий; отсутствие побочных эффектов; минимум противопоказаний. За один раз пиявка способна высосать около 5 мл крови. Сеанс длится до насыщения пиявки (20–60 мин), после него остаётся ранка, которая в норме выделяет кровь, лимфу и тканевую жидкость, до 6–16 ч. Количество вытекаемой крови 50–300 мл. Действие выражается в разгрузке регионального кровотока пиявками.