

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА НЕРВОВИХ ХВОРОБ

О. А. Козьолкін, А. В. Ревенько, С. О. Медведкова

Хронічні запальні захворювання нервової системи

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

для самостійної роботи лікарів-інтернів за спеціальністю «Неврологія»,
«Загальна практика – сімейна медицина», лікарів-неврологів, сімейних
лікарів

Запоріжжя
2021

УДК 616.8-002.2(075.8)

К 59

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ
(протокол № 5 від 27.05.2021 р.)*

та рекомендовано для використання в освітньому процесі.

Автори:

О. А. Козьолкін – д-р мед. наук, професор;

А. В. Ревенько – канд. мед. наук, доцент;

С. О. Медведкова – д-р мед. наук, професор.

Рецензенти:

Ю. Ю. Рябоконт – доктор медичних наук, професор кафедри дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету;

А. В. Демченко – доктор медичних наук, доцент кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології Запорізького державного медичного університету.

К59

Козьолкін О. А.

Хронічні запальні захворювання нервової системи: навч. посіб. для самостійної роботи лікарів-інтернів за спеціальністю «Неврологія», «Загальна практика – сімейна медицина», лікарів-неврологів, сімейних лікарів / О. А. Козьолкін, А. В. Ревенько, С. О. Медведкова. - Запоріжжя: ЗДМУ, 2021. – 109 с.

©Козьолкін О.А., Ревенько А.В., Медведкова С.О., 2021.

©Запорізький державний медичний університет, 2021

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА.....	5
ІНФЕКЦІЯ ТА МУЛЬТИФАКТОРІАЛЬНІ ХВОРОБИ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ З ХРОНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ.....	7
РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ.....	7
Епідеміологія.....	7
Класифікація.....	8
Етіологія.....	9
Патогенез.....	12
Клінічна картина.....	14
Діагностика.....	20
Диференціальна діагностика.....	25
Лікування.....	27
Патогенетична терапія.....	27
Симптоматична терапія.....	35
БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ.....	38
Епідеміологія.....	38
Етіологія та патогенез.....	40
Клінічна картина.....	44
Лабораторна діагностика.....	53
Критерії діагнозу.....	56
Диференціальна діагностика.....	57
Лікування.....	59
Патогенетична терапія.....	59
Симптоматична терапія.....	65
Реабілітація і догляд за хворими.....	68
ХРОНІЧНА ЗАПАЛЬНА ДЕМІЄЛІНІЗУЮЧА ПОЛІНЕЙРОПАТІЯ.....	70
Епідеміологія.....	71
Етіологія.....	73
Клінічні прояви.....	73

Алгоритм діагностики ХЗДП	76
Диференційна діагностика.....	83
Лікування.....	86
ВИРІШЕННЯ ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ	94
ВИРІШЕННЯ КЛІНІЧНИХ ЗАДАЧ	106
РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА	108
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	109

ПЕРЕДМОВА

Проблема хронічних нейроінфекцій, незважаючи на певні успіхи в профілактиці та лікуванні гострих форм, зберігає свою актуальність. Відзначається патоморфоз відомих нейроінфекцій та поява нових. Відбувається зміна імунологічного статусу людської популяції за рахунок збільшення частки людей з різним ступенем імунодефіциту, що обумовлено необгрунтовано широким застосуванням антибіотиків, поширенням серед населення нутритивного дефіциту вітамінів та мікроелементів, дисбіозів у зв'язку зі зміною характеру харчування і способу життя, високим рівнем гострого і хронічного психоемоційного стресу, значним навантаженням на системи адаптації організму в умовах мегаполісу і кліматичних змін, а також збільшенням числа хворих з великою кількістю вогнищ хронічних інфекцій, метаболічними та дисгормональними розладами.

Розширюється спектр неврологічних проявів, що викликаються конкретним інфекційним агентом. З'являється нетипова для певної інфекції клінічна картина ураження. Збільшується число пацієнтів з поєднаним ураженням периферичної та центральної нервової системи. Також зростає число хворих з хронічними формами інфекцій, що виникають при тих захворюваннях, при котрих раніше вони не описувалися. Підвищується частота ураження нервової системи і летальність, різко ускладнюються питання лікування, можлива поява лікарсько-стійких форм. По-новому розглядається і значення хронічних інфекцій у розвитку соматичних і неврологічних захворювань, в тому числі аутоімунних (розсіяний склероз) та нейродегенеративних (бічний аміотрофічний склероз), що відкриває нові перспективи їх лікування. Останнім часом у зв'язку з появою нових діагностичних можливостей особливо зростає інтерес до ролі інфекцій у розвитку демієлінізуючих процесів. Знову стала актуальною теорія, що в етіології розсіяного склерозу велике значення має персистуюча інфекція, яка запускає процес хронічно перебігаючого аутоімунного запалення у

схильних осіб. Особливу значущість в сучасних умовах набуває проблема хронічних нейроінфекцій. Пацієнти з хронічними формами нейроінфекції звертаються до лікувальних установ загального профілю і спостерігаються у фахівців з різними діагнозами. Тривалий перебіг з закономірним приєднанням аутоімунного компоненту створює елементи системності, що викликає серйозні труднощі при діагностиці таких захворювань. Як правило, втрачається причинний та тимчасовий зв'язок між впливом збудника і клінічною картиною, яка частіше формується поступово - від астеничних проявів, поліневропатії і симптомів пірамідної недостатності до симптомів очевидного органічного ураження нервової системи, від симптомів роздратування до симптомів випадання. Проблема верифікації хронічних форм нейроінфекцій, на жаль, зараз далека від вирішення. Дуже часто лікар, припускаючи наявність хронічної форми тієї чи іншої інфекції, виявляється не в змозі підтвердити діагноз за допомогою лабораторних методів. Це пов'язано як з великим числом серонегативних форм в даній групі пацієнтів, так і, мабуть, з недосконалістю лабораторних методів діагностики і об'єктивною складністю виявлення персистуючих в тканинах збудників.

Даний посібник, що відображає сучасний стан проблеми, буде корисним лікарям загальної практики, неврологів та інфекціоністів і допоможе в діагностиці та лікуванні найбільш складних форм нейроінфекцій, підвищить якість надання спеціалізованої медичної допомоги.

ІНФЕКЦІЯ ТА МУЛЬТИФАКТОРІАЛЬНІ ХВОРОБИ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ З ХРОНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ

В даному розділі обговорюються деякі хронічні захворювання нервової системи, в етіології яких поряд з ендогенними причинами певну роль грають екзогенні фактори, в тому числі й інфекції. Вважається, що останні на певному генетичному фоні у деяких осіб можуть мати каузальне значення в механізмах їх виникнення. У цю групу з різною часткою ймовірності можуть бути включені розсіяний склероз (РС), бічний аміотрофічний склероз (БАС), хронічна запальна демієлінізуюча поліневропатія (ХЗДП) та синдром хронічної втоми (СХВ). Звертає на себе увагу, що в разі переважного ураження ЦНС, більше значення надається вірусній інфекції, а при ураженні периферичної нервової системи - бактеріальній.

РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Розсіяний склероз (РС) - хронічне прогресуюче демієлінізуюче захворювання переважно з ураженням ЦНС.

Епідеміологія

В більшості випадків РС дебютує у віці від 20 до 40 років, але зустрічається у дітей та осіб старшого віку. Серед хворих переважають жінки. Ризик розвитку захворювання вище в країнах з помірним кліматом в порівнянні з тропіками та субтропіками - поширеність захворювання зростає пропорційно відстані від екватора. За даними популяційних досліджень, виділяються зони з низькою, середньою та високою поширеністю РС, при цьому всі зони з високим та середнім ступенем ризику розвитку РС припадають на регіони переважно з білою популяцією. Найвища поширеність РС (більш 50 випадків на 100 тис. населення) реєструється в північній та центральній частині Європи, північних районах США, на півдні Канади та Австралії, в Новій Зеландії, середня (від 10 до 50 випадків на 100 тис. населення) - в Південній Європі, на півдні США та

півночі Австралії, низька (менше 10 випадків на 100 тис. населення) - в Південній Америці, Азії, Африці та Океанії. Захворюваність РС збільшується в середньому з 2,0-2,2 до 3,4 випадків на 100 тис. населення в рік, при цьому зростання захворюваності відзначається не тільки в традиційних для РС областях.

Смертність від РС в середньому становить 2 випадки на 100 тис. населення в рік. У 50% випадків причина смерті при РС - такі ускладнення, як пневмонія та інфекції сечовивідних шляхів (уросепсис). Серед хворих РС значно вище (в 4,0-7,5 рази) суїцидальна смертність в порівнянні із загальною популяцією. У групі хворих старше 60 років основні причини смерті при РС не відрізняються від загальної популяції (злоякісні утворення, інсульт, інфаркт міокарда).

Класифікація

РС підрозділяється по характеру перебігу патологічного процесу, В останні роки запропоновано критерії, що визначають перебіг РС (Lublin F.D., Reingold S.C., 1996). Основними варіантами розвитку хвороби є ремітуючий, вторинно- та первинно-прогресуючий перебіг.

Ремітуючий перебіг (85-90% пацієнтів на ранніх стадіях захворювання) характеризується чітко вираженими загостреннями з подальшим повним або частковим відновленням порушених функцій без ознак прогресування в періоди ремісій.

При *вторинно-прогресуючому РС* ремітуючий характер змінюється поступовим наростанням неврологічної симптоматики з рідкісними загостреннями або без них, з незначними періодами стабілізації або ремісії. Подібна трансформація спостерігається через 10 років від початку захворювання майже у 50% пацієнтів, а через 25 років - у 80% хворих.

При *первинно-прогресуючому РС* (10-15%) прогресування відзначається з самого початку з рідкісними періодами стабілізації та тимчасовим незначним покращенням.

Виділяються і більш рідкісні варіанти перебігу РС. При *прогресуючеремітуючому* РС прогресування симптоматики з самого початку захворювання поєднується з чітко вираженими загостреннями з повним відновленням або без нього. Періоди між загостреннями характеризуються неухильним наростанням симптомів. *Транзиторно-прогресуючий перебіг* відрізняється одиничним загостренням або ремісією, які спостерігаються за деякий час до або після прогресування захворювання.

При доброякісному РС типові багаторічні ремісії з майже повним регресом неврологічної симптоматики та відсутністю помітної інвалідизації навіть через 10-15 років від початку хвороби. Злоякісний РС характеризується швидко прогресуючим перебігом, що призводить до вираженої інвалідизації або летального завершення хвороби за відносно короткий період часу (гіперкінетичний варіант при ураженні зубчасточервоноядерних шляхів або варіант Марбурга). Також виділяється псевдотуморозний варіант РС.

Етіологія

В даний час загальноприйнятою є теорія про мультифакторіальну етіологію РС, згідно з якою розвиток захворювання обумовлений взаємодією чинників зовнішнього середовища (вірусу або іншого інфекційного агента та географічних чинників) і спадкової схильності, що реалізується полігенною системою, що включає особливості імунної відповіді та певного типу метаболізму.

Підтвердження ролі вірусів в етіології РС - описані епідемічні спалахи хвороби, зв'язок дебюту або загострення захворювання з перенесеною вірусною інфекцією, створення різних вірус-індукованих моделей експериментального алергічного енцефаломієліту, ідентифікація вірусів та противірусних антитіл у хворих.

В останні роки велика увага приділяється асоціації РС з двома типами вірусів: вірусами герпесу та ендегенними ретровірусами. Епідеміологічні дані та імунологічні результати вивчення антитіл в плазмі

крові та СМР свідчать про зв'язок РС з вірусами герпесу, зокрема ВПГ, ВГ6, вірусами Епштейна-Барр і ВВЗ, а також про зв'язок реактивації вірусів герпесу з прогресуванням РС.

Вплив вірусів герпесу при РС може бути опосередковано поруч прямих або непрямих механізмів, включаючи:

- взаємодію з ендogenous ретровірусами та можливу їх активацію;
- інфікування клітин ЦНС, що приводить до цитопатичного ефекту, включаючи апоптоз;
- зміну цитокін- або хемокін-опосередкованої трансмісії;
- поліклональну активацію В-клітин зі збільшенням продукції антитіл;
- взаємодію з іншими компонентами імунної відповіді, зокрема активацію системи комплементу;
- молекулярну мімікрію.

Вперше гіпотеза про можливу потенційну участь молекулярної мімікрії в ініціації аутоімунного процесу була висловлена на початку 1980-х років. Було показано, що вірусні або бактеріальні пептиди мають схожість послідовностей або структури з аутопептидами, що може стимулювати аутореактивну імунну відповідь, приводячи до продукції аутоантитіл, в тому числі у ЦНС. Було виявлено, що якщо інфекція викликана вірусами, що мають епітопи, які перехресно реагують з аутодетермінантами білків мієліну, то вона може активізувати аутореактивні Т-лімфоцити, приводячи до аутоімунного ураження ЦНС.

При РС можливість молекулярної мімікрії показана між різними білками ЦНС та багатьма вірусними або бактеріальними агентами.

Була висунута гіпотеза, що вірусні протеїни, які мають молекулярну мімікрію з аутопротеїнами ЦНС, можуть активізувати аутоімунне ураження ЦНС через активацію ЦНС-специфічних Т-лімфоцитів у

генетично схильних пацієнтів. Однак, одиночної вірусної інфекції може бути недостатньо для активації необхідної для індукції запалення в ЦНС кількості аутореактивних Т-лімфоцитів. Другий «випадковий» вірус може пригнічувати або підвищувати існуючу імунну відповідь. Інфікування одним вірусом, наприклад, вірусом лімфоцитарного хориоменингіту (*lymphocytic choriomeningitis virus, LCMP*), викликає продукцію ІФН- α і ІФН- β та призводить до супресії аутоімунних змін. Інфікування іншими вірусами, наприклад, мишачим цитомегаловірусом (*murine cytomegalovirus, MCMV*), може активувати природні кілери, НКТ-клітини (мають характеристики класичних НК- і Т-лімфоцитів), дендритні клітини, що призводить до продукції ІЛ-12 та ІФН- γ . Дані цитокіни викликають «випадкову» активацію аутореактивних Т-лімфоцитів, що призводить до запального ураження ЦНС, як при РС.

Інфекції можуть також позитивно впливати на аутоімунітет за рахунок модулювання балансу між Th1- і Th2-імунними відповідями, що захищають від бактеріальних та вірусних інфекцій, багатьох паразитарних захворювань. Експозиція в ранньому дитячому віці різних інфекційних агентів призводить до формування широкого спектру дії імунних клітин, включаючи регуляторні. Подібний вплив менш характерний для індустріальних країн (у зв'язку з кращою профілактикою інфекційних захворювань), що можна порівняти з епідеміологічними даними поширеності РС.

Докази впливу чинників навколишнього середовища на виникнення захворювання – дані міграційних досліджень, які показали, що особи, які переїхали із зони високого ризику у зону низького ризику до 15-річного віку, хворіють РС значно рідше. Навпаки, у осіб, що мігрували після 15 років, захворюваність РС зберігається на тому ж рівні, як і в місцевості їх попереднього проживання. При цьому обговорюється роль кліматичних, токсичних, соціальних та культурних чинників. На ризик розвитку РС чинить вплив і належність до певної раси та етнічної групи.

Результати міграційних та епідеміологічних досліджень, включаючи вивчення сімейних форм РС (2-10%), свідчать про можливість генетичної схильності до даного захворювання. В якості факторів ризику розглядають маркери, що впливають на імунну відповідь. В першу чергу це антигени HLA, а саме HLA-A3, B7, DR2, DW2, DQ6 для країн Європи та Північної Америки. Також для РС характерні певні генотипи ланцюгів Т-клітинного рецептора, константних і варіабельних регіонів імуноглобулінів та молекул адгезії.

В останні роки основне завдання генетичних досліджень - виділення генів, що не тільки обумовлюють схильність до захворювання, а й впливають на патогенетичні механізми, що визначають клінічний фенотип та завершення хвороби.

Патогенез

На даний момент концепція патогенезу РС включає виділення початкової запальної фази, що супроводжується фазою демієлінізації, а потім фазою нейродегенерації. Ініціація імунопатологічних механізмів - активації анергічних, неактивних CD4⁺ -лімфоцитів - відбувається поза ЦНС при взаємодії відповідного рецептора Т-лімфоцитів та аутоантигена, пов'язаного з молекулами головного комплексу гістосумісності II класу на антиген-презентуючих клітинах, що сприяє проліферації Т-лімфоцитів. Після презентації антигену відбувається диференціація Т-лімфоцитів в Т-хелпери 1-го та 2-го типів, що секретують про- та протизапальні цитокіни відповідно. Тип Т-хелперів визначається впливом антигену, ко-стимуляції, а також цитокіновим профілем в навколишньому середовищі. Секреція прозапальних цитокінів сприяє активації інших імунних клітин - В-лімфоцитів, макрофагів та інших Т-лімфоцитів, що підсилює імунну відповідь. Також цитокіни даного профілю індукують експресію молекул адгезії.

Проникнення активованих CD4⁺ -лімфоцитів через ГЕБ в ЦНС здійснюється за участю хемокінів, молекул адгезії, протеаз і відбувається в

кілька етапів. На початкових етапах більше значення мають хемокіни, тоді як в подальшому взаємодія різних типів молекул адгезії, що експресуються як на поверхні Т-лімфоцитів, так і на ендотеліальних клітинах, сприяють міграції клітин через ГЕБ за участю матриксних металопротеїназ.

У ЦНС відбувається реактивація Т-лімфоцитів антиген-презентуючими клітинами (макрофаги та мікроглія). Проникнувши в ЦНС, аутореактивні Т-лімфоцити, вдруجه активовані макрофаги та мікроглія також секретують прозапальні цитокіни (ІФН, ФНП-а, лімфотоксин), що в ще більшому ступені індукує та підтримує запальні реакції, підсилює порушення проникності ГЕБ.

Активація імунних клітин, включаючи макрофаги та плазмоцити, призводить до руйнування мієлінової оболонки та загибелі олігодендрогліоцитів. В подальшому в процес залучаються неспецифічні механізми - фагоцитоз і проліферація гліальних елементів. Фагоцитоз пошкоджених ділянок мієліну макрофагами здійснюється за участю цитотоксичних медіаторів, таких як ФНП-а, активних форм кисню та метаболітів оксиду азоту. Результат зазначених процесів – формування вогнищ демієлінізації.

Імунозапальні зміни та процеси демієлінізації супроводжуються нейродегенеративними змінами та загибеллю аксонів, які спостерігаються вже на ранніх стадіях захворювання та грають ключову роль в прогресуванні РС і розвитку необоротної інвалідизації пацієнтів.

В якості ймовірної причини безпосередньої деструкції аксонів при РС розглядається експресія на них молекул головного комплексу гістосумісності I класу, що робить їх уразливими до цитотоксичного впливу CD8+ -лімфоцитів. Пошкодження аксонів може бути пов'язано із запальними реакціями - збільшенням позаклітинного тиску при набряку, ексайтотоксичним пошкодженням в результаті впливу збудливої амінокислоти глутамату або дегенеративними змінами при впливі оксиду азоту. Однак, аксональне ушкодження можливо і за рахунок порушень

трофіки, в тому числі при зміні експресії трофічних факторів, а також при хронічному демієлінізуючому процесі за рахунок порушення трофічного впливу олігодендрогліоцитів та мієлін-аксональних взаємодій.

При первинно-прогресуючому РС обговорюються інші патогенетичні механізми - первинне ураження олігодендрогліоцитів, вторинна демієлінізація при відсутності ремієлінізації та ознак запалення і дифузна аксональна патологія.

Під час обговорення формування неврологічного дефіциту при РС все більша увага приділяється балансу між деструктивними та репаративними процесами. В якості механізмів формування ремісії розглядають пригнічення імунopatологічних реакцій (монофазність системної активації Т-лімфоцитів, елімінація аутореактивних Т-лімфоцитів та їх апоптоз), зростання продукції протизапальних цитокінів, зниження проникності ГЕБ.

Регрес клінічних симптомів також може бути обумовлений ремієлінізацією та поліпшенням проведення нервового імпульсу за рахунок перерозподілу натрієвих каналів в демієлінізованих аксонах. Ще одним фактором, що обумовлює відновлення тих чи інших функцій при незворотному пошкодженні мієліну і аксонів при РС, вважається кортикальна реорганізація.

Таким чином, такий відомий феномен, як пластичність головного мозку, обумовлений декількома субстратами (включаючи збільшення аксональної експресії натрієвих каналів, синаптичні зміни, рекрутмент паралельних провідних шляхів або «латентних» зв'язків, реорганізацію віддалених областей, як, наприклад, субкортикальних ядер, що проєктуються на кору), може мати адаптивне значення в обмеженні функціональних проявів аксонального пошкодження при РС.

Клінічна картина

Клінічні прояви РС відрізняються надзвичайним поліморфізмом. При цьому патогномонічні ознаки, характерні для цього захворювання,

відсутні. Різноманіття неврологічних симптомів обумовлено множинністю вогнищ демієлінізації та їх різноманітної анатомічної локалізації як в головному, так і спинному мозку. Необхідно також враховувати можливість наявності безсимптомних вогнищ.

При РС можна виділити кілька патернів неврологічного дефіциту:

- оборотні порушення функцій;
- стійка або прогресуюча симптоматика;
- короткочасні минущі симптоми:
 - пароксизмальні порушення;
 - симптоми при різних провокуючих впливах (тепловий вплив, симптом Лермітта при згинанні шиї).

Початок захворювання може бути як моно-, так і полісимптомним. У дебюті можуть відзначатися рухові, чутливі та зорові порушення. Рідше РС починається з координаторних та тазових порушень.

В розгорнутій стадії хвороби в різній комбінації виявляються рухові, мозочкові, чутливі, зорові порушення різного ступеня виразності, а також симптоми ураження черепних нервів і стовбура головного мозку, розлади функцій тазових органів.

Рухові порушення - один з найбільш частих симптомів РС (до 90%), а також одна з основних причин інвалідизації. В залежності від локалізації вогнищ демієлінізації спостерігаються моно-, гемі-, пара- та тетрапарези. При цьому найчастіше зустрічається нижній спастичний парапарез. Типовий розвиток спастичності в ногах з підвищенням м'язового тону при пасивних рухах, обмеженням обсягу активних рухів за рахунок скутості та мимовільними рефлексорними м'язовими спазмами. При цьому часто в положенні лежачи м'язова гіпертонія менш інтенсивна, ніж у вертикальній позі.

Однак симптоми ураження кортико-спинального тракту можуть бути мінімальними та обмежуватися тільки рефлексорними змінами. У більшості випадків відзначається підвищення сухожильних і періостальних

рефлексів з розширенням рефлексогенних зон, відсутність або зниження поверхневих черевних рефлексів, стопні та кистьові патологічні рефлекси, клонус стоп, рідше надколінків.

Типові ознаки РС, обумовлені ураженням мозочка та його зв'язків, - статична та динамічна атаксія, основні прояви якої - порушення рівноваги, ходи, дисметрія, інтенційний тремор, дісдіадохокінез, скандована мова, асинергія, зниження м'язового тону. У ряді випадків може спостерігатися денторубральний тремор, який носить характер гіперкінезу, відрізняється великорозмашистим характером, різко посилюється при цілеспрямованому русі, у важких випадках поширюється на голову та тулуб.

У більшості хворих (до 90%) виявляються порушення чутливості, в тому числі й суб'єктивні (парестезії, біль різної локалізації). Серед об'єктивних змін домінує зниження вібраційної та пропріоцептивної чутливості, переважно в ногах. При цьому розлади суглобово-м'язового почуття можуть бути причиною появи або посилення існуючих у хворого проблем з підтриманням пози та координацією, призводити до розвитку псевдоатетозу. Рідше страждає температурна та поверхнева чутливість, при цьому можуть спостерігатися різні патерни порушень, частіше за провідниковим типом.

Специфічний симптом порушення чутливості при РС - симптом Лермітта - короткочасне відчуття проходження електричного струму вниз по спині та кінцівках, що зазвичай виникає при згинанні шиї.

Больовий синдром при РС може бути як гострим, так і хронічним.

Основні причини:

- пароксизмальний біль:
 - тригемінальна невралгія;
 - біль при русі очей при оптичному невриті;
- хронічний нейрогенний біль:
 - радикулярний біль;

- невралгії, частіше відзначаються в нижніх кінцівках;
- суглобово-м'язовий біль:
 - біль при артритах, обумовлених контрактурами;
 - м'язові спазми;
- головний біль:
 - головний біль напруги;
 - періорбітальний головний біль при оптичному невриті;
 - біль по типу гемікранії;
- біль в паховій та надлонній області при порушенні спорожнення сечового міхура;
- інший біль.

Зорові порушення при РС зустрічаються у 60% пацієнтів, проявляються зниженням гостроти та нечіткістю зору, скотомами, погіршенням сприйняття кольору (особливо червоного кольору). Розлади зору частіше протікають по типу гострих оптичних невритів, рідше у вигляді прогресуючих одно- або двосторонніх уражень.

Досить часто при РС зустрічаються симптоми ураження інших черепних нервів і стовбура головного мозку. Один з типових симптомів (до 70%) - різні типи ністагму (горизонтальний, вертикальний, ротаторний, монокулярний) в залежності від локалізації вогнищ демієлінізації. Частота виникнення головокружіння як самостійного симптому при РС досягає 50%. Його розвиток пов'язаний, як правило, із загостренням хвороби. Серед окорухових порушень частіше відзначаються парези VI, рідше III та IV пари черепних нервів, досить характерний синдром меж'ядерної офтальмоплегії. Порушення чутливості в зоні іннервації однієї, двох або трьох гілок трійчастого нерва можуть спостерігатися без симптомів тригемінальної невралгії та проявлятися як гіпалгезією, так і гіперестезією. Ураження лицьового нерва може протікати як по центральному, так і периферичному типу, часто поєднуючись з іпсілатеральним ураженням відповідного нерва та зниженням слуху. Також можливий розвиток

блефароспазму та лицьової міокімії. Кохлеарні порушення носять одно- або двосторонній характер, частіше пов'язані з ураженням стовбура головного мозку, поєднуються з запамороченням, диплопією та атаксією, однак описані випадки коркової глухоти. У низки пацієнтів розвиваються дизартрія та дисфагія, в тому числі в рамках псевдобульбарного паралічу з виявленням рефлексів орального автоматизму, явищами насильницького сміху та плачу. У ряді випадків ураження стовбура головного мозку при РС супроводжується дихальними порушеннями різного ступеня тяжкості.

Порушення функції тазових органів представлені розладами сечовипускання (порушення утримання сечі, порушення спорожнення сечового міхура або їх комбінація), дефекації (запори, рідше нетримання калу) і статевої функції (еректильна, еякуляторна дисфункція, зниження лібідо, аноргазмія). Порушення функції тазових органів не типові для дебюту захворювання (менше 5%), але в подальшому на різних етапах захворювання відзначаються у 80% пацієнтів.

СХВ - виснаження працездатності та загальна стомлюваність без зв'язку з депресією та м'язовою слабкістю, що відзначається у 80% хворих РС. Цей стан проявляється необхідністю частого відпочинку, зниженням мотивації, утрудненням при виконанні повторних дій, сонливістю, зниженням здатності до концентрації.

У більшості хворих виявляються легкі когнітивні розлади, які характеризуються перш за все порушенням пам'яті, уваги, швидкості обробки інформації, емоційною лабільністю. Також можуть спостерігатися різні нейропсихологічні та психічні порушення. Відповідно з переважаючим типом розладів виявляються неврозоподібні прояви (астенічний синдром, істеричні та істероформні реакції, obsесивні порушення), афективні порушення (депресивний та маніакально-депресивний синдром, ейфорія), деменція. Дуже рідко у даних хворих спостерігаються гострі шизофреноподібні психози.

При РС значно (в Зрази) частіше щодо загальної популяції відзначаються порушення сну, які можуть бути обумовлені больовим синдромом, порушеннями сечовипускання та м'язовими спазмами в нічний час, а також депресією.

Менш ніж у 5% хворих РС відзначаються епілептичні напади, викликані в 50% випадків безпосередньо патологічним процесом при РС (розташування вогнищ демієлінізації в скроневій частці, юстакортикальна локалізація вогнищ на межі сірої та білої речовини). Однак дані симптоми можуть бути обумовлені і іншими причинами.

Іноді можуть спостерігатися екстрапірамідні симптоми - паркінсонізм, гемібалізм, хореїчні гіперкінези, «синдром неспокійних ніг».

Рідко відзначаються локальні атрофії м'язів, в генезі яких надається значення залученню в процес відповідних мотонейронів спинного мозку.

Ознаки залучення в процес ПНС- радикулопатія та полінейропатія.

При РС можуть з'являтися різні пароксизмальні симптоми, які зазвичай раптово починаються, короткочасні (від декількох секунд до декількох хвилин), раптово припиняються та не супроводжуються змінами на електроенцефалограмі. Спостерігаються наступні пароксизмальні симптоми (ізольовано або в комбінації): атаксія, дизартрія, запаморочення, тригемінальна невралгія, симптом Лермітта, біль, парестезії, дизестезії, односторонні порушення зору, транзиторна слабкість в кінцівках, тонічні спазми, спастичність, акінезія, двоїння, хореоатетоз.

Нерідко відзначається своєрідна реакція хворих на тепловий вплив (підвищення температури тіла при фізичних вправах, на сонці, в гарячій ванні) у вигляді погіршення стану за рахунок короткочасної появи нових симптомів або посилення вже існуючих (феномен Утхоффа). Деякі автори раніше надавали діагностичну вагомість «тесту гарячої ванни» при РС, але на даний час використовуються більш специфічні дослідження.

Діагностика

В даний час при РС загальноприйнятими є критерії постановки діагнозу, запропоновані W. McDonald та співавт. в 2001р., уточнені в 2005 р., а потім переглянуті у 2010 р., 2017р.

Алгоритм діагностики РС

Критерії Мак-Дональда - це набір клінічних, радіологічних і лабораторних даних, виконаних для встановлення діагностики діапазону розсіяного склерозу.

Постановка діагнозу розсіянного склерозу може бути виконана при збереженні будь-яких з п'яти нижчеперелічених груп критеріїв, залежних від кількості клінічних випадків:

Критерії Мак-Дональда 2017 року

<p>≥2 клінічних атаки</p> <ul style="list-style-type: none">• ≥2 осередка та наявність об'єктивних клінічних симптомів• додаткових даних не потребується.
<p>≥2 клінічних атаки</p> <ul style="list-style-type: none">• 1 осередок, наявність наявних об'єктивних клінічних визнань та анамнез, що свідчить про наявності старих осередків• додаткових даних не потребується.
<p>≥2 клінічних атаки</p> <ul style="list-style-type: none">• 1 осередок, наявність об'єктивних клінічних симптомів без

<p>анамнезу, що свідчить про наявність попередніх осередків</p> <ul style="list-style-type: none"> • наявність диссемінації в просторі при МРТ
<p>1 клінічна атака (напр. клінічно ізольований синдром)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 осередка та наявність об'єктивних клінічних симптомів • наявність диссемінації часу та наявність олігоклональних СМЖ-специфічних антитіл
<p>1 клінічна атака (напр. клінічно ізольований синдром)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 осередок, наявність об'єктивних клінічних симптомів • наявність диссемінації в просторі при МРТ • наявність диссемінації часу при МРТ або наявність олігоклональних СМЖ-специфічних антитіл

Диссемінація в просторі

Диссемінація в просторі вимагає наявності ≥ 1 T2-гіперінтенсивного осередку (≥ 3 мм по довгій осі), симптоматичних та / або асимптоматичних, типових для розсіяного склерозу, в двох або більше з наступних локалізацій:

- перевентрикулярно (≥ 1 осередок, якщо пацієнт старший 50 років, рекомендується шукати більше кількість прихильників)
- кортикально або юстакортикально (≥ 1 осередок)
- інфратенторіально (≥ 1 осередок)
- спинного мозку (≥ 1 осередок)

Примітно, що T2-гіперінтенсивні враження зорового нерва, наявні у пацієнтів з оптикомієлітом зрітого нерва, не можуть використовуватись у критеріях McDonald з 2017 року [5].

Диссемінація у часі

Диссемінація часу може бути відновлена з двох способів:

- новий T2-гіперінтенсивний або накопичуючий парамагнетичний контраст осередок, у порівнянні з попереднім МР дослідженням (не залежно від давності)
- одночасна наявність накопичуючих парамагнетичний сигнал осередків та ненакопичуючих парамагнетичний сигнал осередків гіперінтенсивного по T2-VI на будь-якому МР скануванні

Первинно прогресуючий розсіяний склероз

Критерії Мак-Дональда так само визначають встановлення діагнозу первинно-прогресуючого розсіяного склерозу. Постановка діагнозу вимагає наявності:

- ≥ 1 рік прогресивної хвороби, що може визначати проспективно або ретроспективно
- наявність двох з 3-х наступних ознак:
 - ≥ 1 T2-гіперінтенсивного видовища в одній або декількох областях: перивентрукулярна, кортикальна або юкстокортикальна, або інфратенторіально
 - ≥ 2 T2-гіперінтенсивних осередків у спинному мозку
 - наявність в СМЖ специфічних олігоклональних антител (олігоклональні полоси)
- **МРТ:**

Типові ознаки МРТ-вогнищ при РС в спинному мозку наступні:

- Розташовуються на протязі 1 або 2 сегментів.
- Діаметр – не менше 3 мм, але не займає весь поперечник спинного мозку (зазвичай в області задніх та бокових канатиків).
- В меншій мірі контрастуються гадолінієм.
- Відсутня набряклість спинного мозку.

- **Викликані потенціали**

Викликані потенціали є найбільш інформативним методом при субклінічному перебігу захворювання, дослідження виправдано для підтвердження дисемінації у просторі та випадках, коли зміни на МРТ незначні або сумнівні.

- **Дослідження ліквору**

Спинномозкова пункція проводиться з метою підтвердження діагнозу та проведення диференціальної діагностики с іншими захворюваннями (інфекційними, запальними та ін.). Визначають рівень олігоклонального IgG та індекс IgG.

- **Офтальмологічне дослідження**

Офтальмологічне дослідження є обов'язковим при діагностиці РС, особливо при дебюті РС.

- **Консультація психолога та психіатра**

За наявності виражених когнітивних та емоційно-афективних розладів може бути необхідна консультація психіатра.

Алгоритм диференціальної діагностики

- ⇒ пухлини головного та спинного мозку;
- ⇒ компресійні ураження спинного мозку;
- ⇒ енцефаліти;
- ⇒ аномалія Арнольда-Кіарі.

Деякі захворювання (цереброваскулярні захворювання, спинноцеребеллярні дегенерації, недостатність вітаміну В₁₂, лейкоенцефалопатії, червоний системний вовчак, антифосфоліпідний синдром, вузликівий періартеріт, гострий розсіяний енцефаломієліт та ін.) можуть нагадувати РС як за симптоматикою, так і за змінами на МРТ.

Примітка.

Атака (загострення, екзацербация) визначається як описані пацієнтом або об'єктивно спостережувані ознаки, типові для гострого запального демієлінізуючого ураження ЦНС, поточні або анамнестичні, тривалістю не менш ніж 24 години при відсутності лихоманки або інфекції. При цьому необхідне одночасне їх підтвердження при неврологічному огляді. Пароксизмальні симптоми (анамнестичні або поточні) повинні включати множинні епізоди, тривалістю не менш ніж 24 години. Перед постановкою діагнозу РС щонайменш 1 атака повинна бути підтверджена змінами неврологічного статусу, змінами зорових ВП у пацієнтів, що відмічали попередні зорові порушення, або МРТ-даними, що підтверджують демієлінізуюче ураження областей ЦНС, відповідними анамнестичними неврологічними симптомами.

Клінічний діагноз, що оснований на об'єктивних клінічних даних двох атак, більш достовірний. За відсутністю документованих об'єктивних неврологічних даних відповідні відомості про одну попередню атаку можуть бути основані на анамнестичних даних про симптоми та еволюційні характеристики попереднього запального демієлінізуючого епізоду; однак, щонайменш 1 атака повинна бути підтверджена об'єктивними даними.

Бажано, щоб діагноз РС був виставлений із залученням нейровізуалізації, основується на даних критеріях. Якщо нейровізуалізаційні або інші дані (наприклад, ЦСР) негативні, необхідна крайня обережність перед постановкою діагнозу РС, виключення альтернативних діагнозів. За відсутністю інших причин об'єктивні дані можуть бути оцінені у підтримку діагнозу РС.

Наявність контрастуючих вогнищ не потребується; симптоматичні вогнища не беруться до уваги у пацієнтів зі ствольними або спинальними синдромами.

Диференціальна діагностика

Постановка діагнозу РС, як правило, не викликає складності у пацієнтів молодого віку з характерною клінічною картиною та типовими даними додаткових методів дослідження. Однак, в ряді випадків необхідна диференціальна діагностика з інфекційними, судинними, дисметаболічними, спадковими та нейродегенеративними захворюваннями, системними хворобами сполучної тканини, пухлинами ЦНС і вертеброгенною патологією.

При диференціальній діагностиці з гострим розсіяним енцефаломієлітом необхідно враховувати, що дане захворювання розвивається, як правило, після перенесеної інфекції або вакцинації, частіше визначається у дітей і супроводжується лихоманкою, головним болем та менінгізмом.

В ендемічних зонах подібна до РС клінічна картина з розвитком спастичного парапарезу, мозочкових порушень, ураження черепних нервів та багатовогнищевих уражень за даними МРТ може спостерігатися при ЛБ. В даному випадку необхідно враховувати наявність гострої фази з головним болем, міалгіями та мігруючою еритемою. Специфічний лабораторний тест при ЛБ - виявлення антитіл до антигенів *Borrelia burgdorferi* в плазмі крові та СМР. При диференціальній діагностиці з іншими інфекційними захворюваннями з ураженням ЦНС (ВІЛ-

асоційоване ураження ЦНС, мієлопатія, викликана *Human T-lymphotropic virus*, нейросифіліс) також необхідно враховувати дані серологічного дослідження. ПМЛ розвивається при імунодефіцитних станах, при електронній мікроскопії біоптатів вогнищ виявляються поліомавіруси.

Деякі аутоімунні захворювання (СЧВ, вузликовий поліартеріїт, синдром Шегрена, хвороба Бехчета) мають подібні з РС неврологічні симптоми. Відмінні особливості в даному випадку - наявність системних проявів, а також специфічні імунологічні дані. У ряді випадків необхідне дослідження біоптатів. Розвиток різноманітної неврологічної симптоматики та багатовогнищового ураження головного мозку за нейровізуалізаційними даними у пацієнтів молодого віку з переважанням ремітуючого перебігу можливо і при антифосфоліпідному синдромі. При цьому також беруться до уваги наявність системних проявів та результати імунологічного дослідження.

При диференціальній діагностиці РС з паранеопластичними синдромами враховуються дані імунологічного дослідження, а також результати виявлення первинної пухлини.

При виключенні підгострої комбінованої дегенерації спинного мозку необхідне дослідження рівня цианокобаламіну (вітаміну В₁₂).

Для адреномієлонеуропатії, окрім неврологічних проявів, характерні також ознаки надниркової недостатності та підвищення рівня довголанцюжкових жирних кислот в плазмі крові.

Певні складнощі можуть виникати при диференціальній діагностиці зі спадковими спиноцеребеллярними синдромами, хворобою Штрюмпеля та первинним бічним склерозом. В даній ситуації велике значення мають результати МРТ.

Характерні для РС результати нейровізуалізаційних досліджень також допомагають виключити судинні захворювання, артеріовенозні мальформації, пухлини ЦНС, аномалію Арнольда-Кіарі, цервікальну вертеброгенну мієлопатію.

Лікування

Основні напрямки лікарського лікування РС - купірування загострень, модулювання перебігу хвороби та підбір симптоматичної терапії. В даний час розроблений «Протокол ведення хворих. Розсіяний склероз », чітко визначаючий тактику лікування пацієнтів з РС в залежності від варіанту перебігу хвороби.

Патогенетична терапія

Стандартним підходом при лікуванні загострень РС є проведення пульс-терапії метилпреднізолоном, що позитивно впливає на швидкість відновлення неврологічних порушень. Для купірування важких загострень РС з розвитком вираженого неврологічного дефіциту, особливо при порушенні вітальних функцій, а також при злюккісному варіанті РС (варіант Марбурга), відсутності ефекту від пульс-терапії метилпреднізолоном та наростанні неврологічного дефіциту метод вибору - плазмаферез в поєднанні з внутрішньовенним введенням метилпреднізолону. Найкращий результат спостерігається при проведенні плазмаферезу протягом перших 4-6 тижнів після появи симптомів; терапевтичний ефект відзначається зазвичай після 3 сеансів.

У ряді випадків для лікування загострень РС також можливе застосування дексаметазону для парентерального введення. При збереженому неврологічному дефіциті після закінчення пульс-терапії метилпреднізолоном можливе подальше короткочасне призначення преднізолону всередину.

Основні завдання модулюючої терапії - зменшення ризику розвитку загострень, стабілізація стану, запобігання трансформації в прогресуючий варіант при ремітуючому РС, а також зниження частоти загострень та уповільнення темпу наростання інвалідизації при вторинно-прогресуючому РС. До засобів першої лінії з подібною дією відносяться препарати ІФН- β : ІФН- β 1b, ІФН- β 1a для підшкірного введення та ІФН- β 1a для внутрішньом'язового введення, а також глатирамера ацетат.

Для кожного з цих препаратів при ремітуючому РС проведені мультицентрові дослідження. При цьому варіанті перебігу захворювання зазначені імуномодулюючі препарати позитивно впливають на активність патологічного процесу як за клінічними, так і за нейровізуалізаційними даними, а також сприяють уповільненню темпів прогресування захворювання.

При вторинно-прогресуючому РС проведено подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження ефективності ІФН- β 1a для підшкірного введення та ІФН- β 1b, що продемонстрували зниження числа загострень та зменшення вираженості імунозапальних реакцій за результатами МРТ. Також при призначенні ІФН- β 1b показано уповільнення темпів наростання інвалідизації пацієнтів (за шкалою EDSS) незалежно від вихідного ступеня неврологічних порушень та наявності загострень до або під час дослідження. При використанні ІФН- β 1a для підшкірного введення відзначено зниження кількості пацієнтів з прогресуванням симптомів при наявності загострень протягом останніх 2 років (на відміну від хворих без загострень).

Досвід застосування зазначених імуномодулюючих препаратів свідчить про ефективність та безпеку лікування при тривалому їх використанні.

Незважаючи на суперечливі дані про роль нейтралізуючих антитіл при терапії ІФН- β , не можна виключити зниження клінічної ефективності лікування під їх впливом, особливо у пацієнтів з постійно високим титром нейтралізуючих антитіл. В зв'язку з цим обговорюється необхідність регулярного моніторингу їх рівня, а також припинення лікування в разі дворазового виявлення високих титрів нейтралізуючих антитіл з переходом на альтернативну терапію. У разі клінічної неефективності терапії ІФН- β для початку лікування іншим імуномодулюючим препаратом повторне проведення тесту на нейтралізуючі антитіла не вимагається. Необхідно відзначити, що, за даними ряду авторів, на фоні застосування

препаратів ІФН- β нейтралізуючі антитіла виявляються з різною частотою, при цьому найменш імуногенним є ІФН- β 1а для внутрішньом'язового введення.

В даний час не існує загальноприйнятої стратегії для ефективного та стійкого зниження виникнення нейтралізуючих антитіл. Однак результати рандомізованого дослідження комбінації ІФН- β 1b з щомісячним введенням метилпреднізолону (1000 мг) продемонстрували зниження їх вироблення. Інша альтернатива - переведення пацієнтів з терапії ІФН- β на лікування глатирамера ацетатом, що сприяє ефективному зниженню числа загострень.

На початку 2015 р. збільшилось число препаратів першої лінії для лікування ремітуючого РС у результаті реєстрації нових імуномодуляторів: терифлуноміда (абажио) та лахінімода (нервентра). Обидва препарати приймаються всередину у вигляді таблеток та капсул відповідно. Ефективність цих засобів в плані запобігання загострень РС та відповідно уповільнення наростання ступеня інвалідизації доказана у процесі контрольованих мультицентрових досліджень.

При вторинно-прогресуючому та ремітуючому РС, швидкому прогресуванні захворювання та неефективності засобів першої лінії, змінюючих перебіг захворювання, використовують цитостатичний препарат другої лінії - мітоксантрон з метою зниження частоти та тяжкості загострень, уповільнення темпу прогресування захворювання. Однак, при використанні мітоксантрону необхідно враховувати можливість розвитку побічних ефектів, зокрема мієлосупресії та кардіотоксичності, що вимагає ретельного відбору пацієнтів і моніторингу відповідних клінічних та лабораторних показників.

Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group розробила рекомендації, спрямовані на попередження розвитку побічних ефектів при використанні мітоксантрону:

- зниження максимальної кумулятивної дози до 80 мг / м²;
- проведення ЕхоКГ перед кожним введенням мітоксантрону;
- продовження курсу препарату тільки в разі чутливості пацієнта до проведеного лікування та збереженні ознак активності захворювання.

Незважаючи на те, що з цитостатичних препаратів при РС частіше призначається мітоксантрон, в ході порівняльного дослідження ефективності та безпеки мітоксантрону та циклофосфаміду при ремітуючому і вторинно-прогресуючому РС при порівнянності загального профілю переносимості лікування не виявлено суттєвих тимчасових відмінностей до настання першого загострення, в той час як період до прогресування хвороби був декілька коротшим при використанні мітоксантрону.

При ремітуючому РС при поганий переносимості ІФН-β і глатирамера ацетату, а також хворим дитячого віку та пацієнткам, які планують вагітність, у період лактації може бути рекомендований імуноглобулін людини нормальний, який знижує частоту та вираженість загострень РС, уповільнює прогресування інвалідизації хворого.

За останній час суттєво розширився перелік препаратів для лікування РС другої лінії за рахунок впровадження в практику наталіумаба (тізабрі) та фінголімода (гіленія). Не дивлячись на відносно невеликий строк їх використання у нашій країні, склалась загальна думка про достатньо високу ефективність цих засобів в плані зниження частоти загострень хвороби та гальмування формування інвалідності. Профіль безпеки цих препаратів задовільний. У наших дослідженнях не відмічено таких серйозних відхилень, як ПМЛ, у осіб, які отримували наталіумаб, та серцево-судинних порушень у пацієнтів, що використовували фінголімод.

Досить великий вибір препаратів, модулюючих перебіг захворювання, визначає необхідність їх індивідуального призначення. У зв'язку з цим в даний час обговорюються дві принципово різні схеми: ескалаційна (зростаюча) та індукційна.

Ескалаційна схема передбачає початок лікування з більш безпечних препаратів з переходом в разі їх неефективності до більш агресивних. При цьому підході до препаратів першої лінії відносяться ІФН- β і глатирамера ацетат, другої лінії - імунодепресанти (мітоксантрон і циклофосфамід), наталіумаб та фінголімод, третя лінія включає комбінацію даних препаратів, четверта - інтенсивну імуносупресію (трансплантацію аутологічного кісткового мозку, високі дози циклофосфаміду). При цьому в разі неефективності першого лікарського препарату існує можливість вибору між призначенням іншого препарату цієї ж лінії або переходу до більш агресивних препаратів наступної лінії.

Передумовами до вироблення індукційної схеми з'явилися докази того, що прогноз захворювання визначається вже на ранніх стадіях хвороби. Оскільки всі дозволені до широкого застосування препарати, модулюючі перебіг РС, впливають на імунозапальний компонент патогенезу, переважаючий на початкових етапах, доцільно сконцентрувати терапевтичні зусилля саме на даній стадії. Індукційний підхід має на увазі спочатку більш агресивну дію на імунну систему препаратами **другої лінії (фінголімод, наталіумаб, мітоксантрон та циклофосфамід)**. Однак, використання даного виду лікування може бути обмежене можливістю розвитку цілого спектра побічних ефектів.

При виборі цих двох схем лікування необхідний індивідуальний підхід. На ранніх етапах хвороби можливе призначення імуномодуляторів першої лінії, в той час як на більш пізніх стадіях захворювання потрібне використання більш агресивною індукційної терапії з ризиком розвитку небажаних явищ, або ескалаційного підходу з

переходом від препаратів першої лінії до більш агресивних методів лікування.

Перед початком імунотерапії слід чітко інформувати пацієнта про очікуваний терапевтичний ефект, механізми дії препарату та можливі побічні ефекти. Обов'язково динамічне спостереження кожні 3 міс протягом першого року лікування, в подальшому - кожні 6 міс. Імунотерапію рекомендується продовжувати в разі видимого терапевтичного ефекту (чітке зменшення кількості загострень та їх тяжкості в порівнянні з періодом до початку терапії, зменшення прогресування хвороби при регулярних неврологічних оглядах) та відсутності важких побічних ефектів, що знижують якість життя пацієнта. Допустимим вважається також поступове припинення імуномодуючої терапії при вираженому бажанні пацієнта після мінімум 3 років стабільного стану (відсутність загострень, клінічного прогресування хвороби, стабільні дані МРТ). Однак, в подальшому необхідні клінічне спостереження та періодичний МРТ-контроль для своєчасного виявлення повторної активності захворювання.

Ключовою проблемою терапії, модулюючої перебіг РС, на даний час вважається вироблення критеріїв її неефективності з метою своєчасного переходу на інший вид терапії до того, як перебіг патологічного процесу стане незворотним. Розвиток загострень протягом першого року лікування, підтверджене прогресування неврологічного дефіциту за шкалою EDSS, збереження або наростання активності патологічного процесу за даними МРТ можуть бути розцінені як комплекс ознак часткової або повної неефективності лікування.

Ідентифікація біомаркерів чутливості та нечутливості до тієї чи іншої терапії з метою збільшення ефективності, схильності хворих до лікування та поліпшення фармакоекономічного профілю - основний напрямок досліджень по фармакогеноміці РС.

При більш загальноприйнятому ескалаційному підході при виборі імуномодуючих препаратів першої лінії (ІФН- β та глатирамера ацетату) досить актуальним є зіставлення їх клінічної ефективності. В ході проведеного в Науковому центрі неврології РАМН порівняльного аналізу імуномодуючої терапії РС за 3 роки лікування 400 хворих ІФН- β 1b, ІФН- β 1a для підшкірного введення в дозі 22 мкг або глатирамера ацетатом показана однаково висока ефективність досліджуваних препаратів щодо зниження числа екзацербаций як при ремітуючому, так і при вторинно-прогресуючому РС. Продемонстровано попередження наростання вираженості неврологічних порушень при ремітуючому РС у всіх трьох терапевтичних групах, при вторинно-прогресуючому РС - при використанні ІФН- β 1b для підшкірного введення та глатирамера ацетату. На фоні лікування глатирамера ацетатом відзначена менша частота виникнення побічних ефектів на всьому протязі лікування в порівнянні з підгрупами, які отримували ІФН- β .

Отримані дані узгоджуються з результатами завершених мультицентрових досліджень. Так, при зіставленні ефективності ІФН- β 1a для підшкірного введення та глатирамера ацетату при ремітуючому РС (REGARD) через 96 тижнів лікування не виявлені відмінності первинно оцінюваного показника (часу до настання першого загострення) та вторинних нейровізуалізаційних критеріїв (кількість та зміна об'єму активних вогнищ в режимі T2 за даними МРТ, зміни об'єму вогнищ, що накопичують контрастну речовину). В іншому дослідженні (BEYOND) при аналізі первинного критерію (ризик розвитку загострень) за 2 роки лікування також не виявлено відмінностей при використанні ІФН- β 1b і глатирамера ацетату.

Обговорюючи питання терапії, модулюючої перебіг РС, необхідно відзначити, що велика увага приділяється ранньому призначенню подібного лікування. Ряд проведених досліджень показав терапевтичну ефективність ІФН- β 1a для підшкірного та внутрішньом'язового введення,

ІФН- β 1b і глатирамера ацетату при клінічно ізольованому синдромі. Також хороші результати при ранньому призначенні відзначаються не тільки при використанні імуномодуляторів, але й імунодепресантів.

Одне з активно розроблюваних нових напрямків в лікуванні РС - використання моноклональних антитіл, що взаємодіють зі специфічними антигенами. Антитіла до молекул адгезії можуть пригнічувати один з основних етапів патогенезу РС - взаємодію з ендотеліальними клітинами та міграцію лімфоцитів через ГЕБ. Один з таких препаратів, які пройшли дослідження при РС, - наталізумаб, що зв'язується з α_4 субодиницею $\alpha_4 \beta_1$ та $\alpha_4 \beta_7$ інтегрин, компонента *VLA-4* (*very late antigen-4*) лейкоцитів. Зв'язування наталізумабу з *VLA-4* блокує його взаємодію з лігандом *VCAM* (*vascular cell adhesion molecule*) на поверхні ендотеліальних клітин ГЕБ, що зменшує міграцію лімфоцитів і моноцитів з венул та капілярів в запальні вогнища. Ефективність наталізумабу доведена відносно зниження показників активності (зниження щорічної частоти загострень у порівнянні з плацебо; за МРТ - зниження кількості вогнищ, що накопичують контрастну речовину, кількості нових вогнищ або вогнищ, що збільшуються) та покращення параметрів тяжкості хвороби (уповільнення прогресування непрацездатності) при ремітуючому РС. Однак, необхідно враховувати підвищений ризик розвитку ПМЛ і можливе підвищення ризику інших опортуністичних інфекцій. На даний момент наталізумаб рекомендується в якості монотерапії при ремітуючому РС без ознак вторинного прогресування та неефективності препаратів першої лінії (ІФН- β , глатирамера ацетат).

Перспективною вважається можливість використання при РС інших досліджуваних моноклональних антитіл (даклізумабу, що пригнічує активацію Т-лімфоцитів за допомогою блокади рецептора ІЛ-2, алектумумабу та ритуксимабу, взаємодіючих з лейкоцитами та В-лімфоцитами, відповідно).

Розробляється концепція нейропротекції та нейрорегенерації. В якості можливих підходів вивчаються перспективи використання блокаторів натрієвих каналів, інгібіторів матриксних металопротеїназ, антагоністів NMDA-рецепторів.

При створенні нових, особливо іммуноселективних, лікарських препаратів необхідно враховувати можливість розвитку не тільки найближчих, а й віддалених ускладнень. Обов'язковий досить тривалий період спостереження для остаточного висновку про безпеку використання того чи іншого підходу до лікування РС. У зв'язку з цим відзначимо, що в 2011 році був аносований цитостатик кладрибін для лікування прогресуючих форм РС, зареєстрований у Європі. У процесі контрольованих досліджень цей препарат ефективно стримував прогресування хвороби при задовільному профілі безпеки. Однак, при його широкому застосуванні в Європі у пацієнтів стали реєструватися злоякісні новоутворення. У зв'язку з чим застосування цього препарату було припинено.

Симптоматична терапія

Для лікування спастичності, болісних м'язових спазмів та дизестезій призначають антиспастичні препарати (баклофен, тізанідин, толперизон). Баклофен може бути рекомендований також при пароксизмальних станах, детрузорній гіперрефлексії. Слід враховувати, що препарати цієї групи можуть посилювати м'язову слабкість в паретичних кінцівках, погіршуючи функціональні можливості пацієнта.

При локальній інвалідизуючій спастичності в м'язах, що приводять стегна (аддукторного спазму) у лежачих хворих може бути використаний ботулотоксин. Лікування проводять тільки фахівці, що пройшли підготовку за способом введення препарату, в стаціонарних умовах. При цьому необхідна регулярна оцінка дії ботулотоксину та його побічних ефектів.

При порушеннях сечовипускання підбір препаратів проводиться в залежності від типу розладів. При порушенні утримання сечі призначаються антихолінергічні препарати (м-холіноблокатори). Препарати вибору - оксibuтинін та толтеродин.

При порушенні спорожнення сечового міхура використовуються холіноміметичні та антихолінестеразні засоби (дистигміну бромід, неостигміну метилсульфат, пірідостигміну бромід). При цьому рекомендується регулярне вимірювання залишкової сечі в зв'язку з ризиком розвитку рефлюксу та пієлонефриту при порушенні розслаблення сфінктера сечового міхура.

Для розслаблення сфінктера уретри при лікуванні порушень спорожнення сечового міхура можуть бути використані α_1 -адреноблокатори (тамсулозин, теразозин, доксазозин), які призначаються тільки при неефективності анксиолітиків та антиспастичних засобів. При прийомі α_1 -адреноблокаторів необхідно постійно контролювати артеріальний тиск у зв'язку з можливістю розвитку артеріальної гіпотензії та ортостатичного колапсу. Слід пам'ятати, що гіпотензивний ефект α_1 -адреноблокаторів посилюється при поєднанні з антидепресантами, анксиолітиками, снодійними, антиспастичними та судинорозширювальними засобами.

При нічному нетриманні сечі рекомендується десмопресин. Під час застосування препарату необхідний регулярний контроль електролітів крові (через можливий розвиток гіпонатріємії) та артеріального тиску (через ризик розвитку артеріальної гіпотензії). Хворим показана дієта з обмеженням рідини.

При запорах призначають бісакодил, лактулозу, гліцерин.

При лікуванні СХВ рекомендуються курси амантадину (препарат приймається тільки в ранковій та денній годині для попередження безсоння). При емоційній лабільності СХВ ефективний метіоніл-глутаміл-гістиділ-фенілаланіл-пролил-гліцил-пролін.

При СХВ, когнітивних порушеннях показано внутрішньовенне або внутрішньом'язове введення церебролізину. Однак, препарат протипоказаний хворим з епілептичними нападами, порушеннями сну, тривожністю та пароксизмальними станами. Для покращення когнітивних функцій, зменшення координаторних порушень, хронічної втоми рекомендоване застосування психостимуляторів та ноотропних препаратів.

При тривожних станах, невротичних реакціях і порушеннях сну призначають анксиолітики, в основному препарати бензодіазепінової групи (діазепам, алпразолам, лоразепам, клоназепам). При лікуванні цими препаратами може спостерігатися виражений седативний ефект, що сприяє посиленню слабкості в паретичних кінцівках та СХВ.

У лікуванні депресій та хронічної втомлюваності використовуються селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (флуоксетин, сертралін). Трициклічні антидепресанти та інші препарати гетероциклічної структури (амітриптилін, тразодон, іміпрамін) застосовують також при депресіях, тривожності, емоційній лабільності, больових синдромах та болісних дизестезіях, порушенні функції тазових органів і пароксизмальних розладах. Перед початком лікування трициклічними антидепресантами необхідне проведення ЕКГ для виключення порушень ритму.

При запамороченнях та інших вестибулярних порушеннях призначають бетагістин.

У лікуванні епілептичних нападів при РС використовуються протисудомні препарати: карбамазепін, вальпроева кислота, ламотриджин, примідон. Карбамазепін також основний препарат для лікування тригемінальної невралгії та інших пароксизмальних станів.

При вираженому мозочковому або підкірковому треморі рекомендований праміпексол, при прийомі якого необхідний моніторинг АТ в положенні лежачи, сидячи або стоячи в зв'язку з ризиком розвитку ортостатичної гіпотензії. Праміпексол слід призначати з обережністю

особам літнього віку в зв'язку з ризиком розвитку галюцинацій та артеріальної гіпотензії.

При психотичних порушеннях застосовуються нейролептики. Препарати вибору - галоперидол, алімемазин, тіоридазин.

Крім лікарського лікування не меншу увагу слід приділяти проведенню комплексу фізіотерапевтичного лікування, всебічній підтримки пацієнта з РС та його сім'ї неврологами, психотерапевтами, нейропсихологами, медичними сестрами, товариствами хворих РС, а також трудової та соціальної реабілітації.

БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

Бічний аміотрофічний склероз (БАС) - хронічне, прогресуюче захворювання ЦНС, що характеризується ураженням сегментарно-ядерних (нижніх) мотонейронів спинного мозку та мозкового стовбура, коркових (верхніх) рухових клітин і пірамідних трактів, а також неухильно прогресивним перебігом з неминучим летальним результатом.

Епідеміологія

На підставі результатів клінічних, епідеміологічних та генетичних досліджень виділяють три самостійні форми БАС:

- спорадичну;
- сімейну;
- західно-тихоокеанську (зустрічається в трьох ендемічних регіонах - Маріанські острови, переважно острів Гуам, півострів Кію в Японії та західне узбережжя Нової Гвінеї).

Західно-тихоокеанська форма, часто поєднується з комплексом «паркінсонізм-деменція», виділена як Гуам-тип.

Спорадична форма БАС представляє особливий інтерес у зв'язку з найбільшою захворюваністю (до 90-95% від усіх випадків БАС), однаковим повсюдним поширенням в світі (1-5 випадків на 100 000 населення). У США цих хворих близько 20 000, в Європейському союзі -

28 000, в тому числі 5000 в Англії . В Україні налічується близько 10 000 подібних пацієнтів. Разом з тим в різних країнах спостерігається деяке зростання числа хворих, встановлене в результаті динамічних епідеміологічних досліджень з інтервалом 10-20 років. Автори пов'язують цю обставину з різними зовнішніми факторами: близьким розташуванням хімічних виробництв до джерел водопостачання та приналежністю до сільськогосподарських професій в зв'язку з широким використанням мінеральних добрив та пестицидів.

В літературі обговорюється можливе поєднання БАС з іншими екзогенними факторами, зокрема з особливостями дієти, травмами та електротравмами, курінням.

Пік захворюваності спорадичним БАС доводиться на 50-70 років, проте в окремих випадках БАС реєструється як у молодих людей у віці 20 років, так і у хворих старше 80 років. В останні роки ряд авторів відзначають збільшення числа хворих молодого віку (до 45 років). До 65 років, за даними різних авторів, чоловіки хворіють частіше жінок в співвідношенні від 1,4: 1 до 2,5: 1. Співвідношення чоловіків та жінок старше даного віку вирівнюється (1: 1). Остання обставина в літературі поки не знайшла свого пояснення. Разом з тим, за нашими даними, є зв'язок статі та віку пацієнтів при їх зіставленні з окремими формами БАС. У процесі досліджень встановлено, що якщо в зрілому віці чоловіки хворіють частіше жінок, то в інволюційному віці бульбарна форма хвороби у жінок реєструється в 3 рази частіше, ніж у чоловіків. Крім того, серед хворих у віці до 30 років - в основному чоловіки, а в рідкісних випадках виникнення БАС у молодих жінок поява перших симптомів, як правило, була пов'язана з вагітністю та пологами. Ці дані дозволяють припустити певне значення гормонального фону в патогенезі цього захворювання.

Існує також думка, що спорадичний БАС частіше реєструється в осіб європеїдної раси на відміну від представників монголоїдної та негроїдної

рас. Даний факт, можливо, пов'язаний з малою кількістю епідеміологічних досліджень серед різних популяцій.

Необхідно відзначити, що, за нашими спостереженнями, захворювання нерідко розвивається у осіб з атлетичною статурою, що практично не хворіли протягом життя.

Тривалість життя при спорадичному БАС в середньому становить 3 роки, але в 5% випадків спостерігається більш тривалий перебіг хвороби - до 10 років та більше. В цілому, перебіг захворювання у хворих у віці до 50 років відрізняється більшою тривалістю у порівнянні зі старшою віковою групою.

Приблизно в 10% спостережень реєструються сімейні випадки БАС з аутосомно-домінантним або аутосомно-рецесивним типом успадкування.

Етіологія та патогенез

На сьогодні доведено, що БАС є мультифакторіальним захворюванням, в розвитку якого грають роль як екзогенні чинники, так і генетичні.

Існують дві основні концепції причин виникнення даного захворювання:

- інфекційно-токсична, пов'язана із зовнішніми факторами (віруси, токсини, важкі метали, дисбаланс макроелементів);
- ендогенно-абіотрофічна, що припускає генетично обумовлений дефект метаболізму рухової клітини, що призводить до функціональної неспроможності та подальшої загибелі як нижніх, так і верхніх мотонейронів.

Складність вивчення молекулярної біології мотонейронів обумовлена їх гетерогенністю не тільки в різних відділах ЦНС, але й на рівні одного сегмента або ядра. Мабуть, саме ця гетерогенність може визначати вибірковість ураження тієї чи іншої популяції нейронів і наявність різних форм та варіантів перебігу БАС.

Однак, які б чинники не викликали загибель нейрона, все більше очевидним стає наявність єдиних механізмів його пошкодження при різних патологічних станах - ексайтотоксичності та окисного стресу. Також в даний час обговорюються інші аспекти патогенезу БАС:

- запальний компонент (включаючи активацію мікроглії);
- порушення функції білків цитоскелету та аксонального транспорту;
- дефіцит нейротрофічних факторів;
- мітохондріальні порушення;
- дисрегуляція внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію;
- агрегування білків.

Вважають, що БАС – це нейродегенеративне захворювання, яке є «кінцевим шляхом» каскаду загальнопатологічних реакцій, що запускаються різними невідомими або відомими тригерами. У частині випадків БАС пов'язаний з мутацією в гені супероксиддисмутази-1. Припускають, що основний патогенетичний фактор при мутаціях в гені супероксиддисмутази-1 – цитотоксична дія дефектного ферменту, а не зниження його антиоксидантної активності. Мутантна супероксиддисмутаза-1 здатна накопичуватися між шарами мітохондріальної мембрани, порушувати аксональний транспорт, взаємодіяти з іншими білками, викликаючи їх агрегацію та порушуючи деградацію. Спорадичні випадки захворювання, вірогідно, пов'язані з впливом невідомих тригерів, які (як і мутантна супероксиддисмутаза-1) реалізують свої ефекти в умовах підвищеного функціонального навантаження на мотонейрони, що призводить до їх селективної вразливості, пов'язаної з підвищеними енерговитратами, високою потребою у внутрішньоклітинному кальцію, з низькою експресією кальцій-зв'язуючих білків, глутаматних рецепторів типу AMPA, деяких антиоксидантів та антиапоптотичних факторів. Посилення функцій мотонейронів обумовлює підвищений викид глутамату, глутаматної ексайтотоксичності, накопичення надлишку внутрішньоклітинного

кальцію, активацію внутрішньоклітинних протеолітичних ферментів, виділення надлишку вільних радикалів з мітохондрій, пошкодження ними мікроглії та астроглії, а також самих мотонейронів з наступною дегенерацією.

Ендогенно-абіотрофічна концепція етіології БАС тісно пов'язана з сучасними уявленнями про механізми загибелі мотонейронів, розвитком мітохондріальних мутацій та окисного стресу в процесі старіння. В рамках даної концепції на сьогоднішній час інтенсивно вивчається локалізований в 21-й хромосомі ген Cu / Zn супероксиддисмутази-1, точкові мутації якого виявлені не тільки в сімейних (20%), але і в спорадичних випадках БАС (5%).

Крім мутацій супероксиддисмутази-1 при деяких сімейних аутосомно-домінантних формах БАС виявлені мутації і інших генів:

- SETX (сенатаксин) - ALS4;
- VAPB (мембранний білок B, пов'язаний з синаптобrevіном та внутрішньоклітинними везикулами) - ALS8;
- DCTN 1 (динактин 1) - прогресуюча хвороба нижніх мотонейронів.

Також описані генетичні мутації, що призводять до розвитку спорадичного БАС:

- ангиогенін (14q11.2);
- судинний ендотеліальний ростковий фактор (6p12);
- фактор виживання мотонейронів (5q12.2-q13.3);
- нейрофіламентний протеїн (22q12.2).

З метою визначення факторів генетичної схильності при БАС досліджувалися різні біологічні маркери імунітету та метаболізму у таких хворих.

В рамках даного напрямку були вивчені особливості розподілу HLA у хворих БАС. Встановлено, що у хворих БАС антиген В18 зустрічається частіше, а антигени В8 та В7 рідше, ніж у здорових. Зроблено висновок про те, що антиген В18 можна розглядати в якості детермінанти ризику, а

антигени В8 та В7 - антиризику БАС. Однак характер розвитку БАС пов'язаний з антигенами В27 та ВW35. Результати інших досліджень виявилися інакшими. На великій кількості спостережень серед корінних жителів Білорусії було показано, що розподіл HLA в групі хворих істотно не відрізнявся від контрольної групи. Однак, ці відмінності виявлені при аналізі окремих клінічних варіантів БАС. У спостереженнях з переважанням симптомів ураження пірамідних трактів на відміну від контрольної групи частіше відзначався антиген В16, та, навпаки, не виявлено антиген В27. У хворих з переважанням симптомів ураження мотонейронів спинного мозку не спостерігалось детермінанти В8. Це дозволяє зробити висновок про імуногенетичний поліморфізм БАС.

Поряд з системою HLA досліджуються й інші генетичні маркери. З цією метою використовується визначення за допомогою фармакологічних речовин активності двох найважливіших метаболічних систем організму - ацетилювання та цитохром Р-450 залежної монооксигеназної системи. Це пов'язано з тим, що є експериментальні дані, які свідчать про зчепленість зазначених систем та генетичну детермінованість їх активності. Для хворих БАС характерний генетично детермінований повільний тип ацетилювання та швидкий тип окислювальних реакцій. Зазначений метаболічний фон ймовірно має відношення не тільки до можливості виникнення БАС, але в певній мірі - до особливостей перебігу захворювання.

Виходячи із зв'язку БАС зі статтю та віком хворих, досліджено рівень статевих та тиреоїдних гормонів в плазмі крові хворих. Було встановлено різке зниження концентрації естрадіолу у жінок і чоловіків, невелике зниження вмісту тестостерону у чоловіків та незначне його підвищення у жінок. Рівень лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів був знижений у жінок та підвищений у чоловіків. Вивчення рівня тиреоїдних гормонів показало, що у всіх хворих була знижена концентрація тироксину. Зміст тиреозв'язуючого глобуліну був

нормальним, так що коефіцієнт ефективності тирозину у хворих був підвищений. Рівень тиреотропного гормону та трийодтироніну у хворих не змінювався. Виявлені зміни з боку гормонального статусу близькі за характером до інволюційних. У зв'язку з вищесказаним можна допустити, що гормональні порушення у даних хворих служать фактором, існуюючим на преморбідному фоні та схильним до виникнення БАС, а також певною мірою визначальним клінічні варіанти розвитку захворювання.

Наведені дані дозволяють зробити висновок, що спадкова схильність при БАС реалізується полігенною системою, але питома вага кожного з цих генів в зазначеному процесі, мабуть, не однакова.

Відкриття ретровірусів (ВІЛ та Т-клітинного лімфотропного вірусу людини) і пов'язаних з ними неврологічних синдромів - СНІД-деменції та тропічної спастичної параплегії, створення ретровірусної моделі ураження рухових нейронів у мишей з тривалим латентним періодом і неухильно прогресуючим плином стали підставою припускати можливу роль ретровірусів в етіології БАС.

Залучення нижніх мотонейронів у 10% хворих ХКЯ, наявність атипової її форми, що відрізняється більш м'яким перебігом та низькою трансмісивністю, а також випадки деменції у хворих з високою формою БАС, дозволяють припускати також пріонну етіологію захворювання.

В останні роки з'явилася третя концепція етіології БАС - мультифакторіальна, яка зближує перші дві. Ймовірно, як і при інших хронічних захворюваннях ЦНС, в етіології БАС має значення поєднання кількох генетичних та зовнішніх чинників, причому екзогенні причини можуть бути різними для спорадичної, сімейної та західно-тихоокеанської форм захворювання.

Клінічна картина

Основний клінічний синдром при БАС - спастико-атрофічний парез, який обумовлений ураженням рухових систем спинального або церебрального рівнів. До симптомів ураження нижніх мотонейронів

відносяться загальна або локальна м'язова слабкість, селективні аміотрофії, фасцикуляції та фібриляції, зниження сухожильних рефлексів і м'язового тону. Ознаки залучення в процес верхніх мотонейронів - спастичність, високі сухожильні та надкісткові рефлекси, патологічні рефлекси розгинального та згинального типів, м'язова слабкість, псевдобульбарні симптоми.

На різних стадіях захворювання уражаються рухові ядра черепних нервів, головним чином каудальної групи (XII, X, IX пари), рідше VII, V і XI пари. Слід зазначити, що при БАС навіть на пізніх стадіях не спостерігається патології окорухових нервів.

Стан рефлекторної сфери та м'язового тону при БАС залежить від ступеня ураження структур передніх рогів і провідникових систем, при переважанні пірамідних порушень рефлекси різко погашені, м'язовий тонус підвищений. У міру наростання аміотрофії рефлекси та м'язовий тонус знижуються.

При БАС є деякі клінічні особливості пірамідного синдрому, який характеризується тривалим збереженням шкірних черевних рефлексів, відсутністю розладів функції тазових органів, більш частою реєстрацією патологічних рефлексів згинального типу в порівнянні з розгинальним.

Нерідко у хворих відзначається біль, який носить корінцевий та суглобовий характер. Суглобовий біль, як правило, є наслідком гіподинамії кінцівок в результаті спастичних або атрофічних парезів. Причиною болю також можуть бути м'язові спазми, які супроводжуються короткочасними, але різкими больовими відчуттями. Об'єктивні порушення як поверхневої, так і глибокої чутливості відзначаються рідко.

Порушення психіки реєструються у пацієнтів з БАС при стовбуровій та над'ядерній локалізації патологічного процесу. Дані хворі нерідко стають замкнутими, безініціативними, розсіяними, можуть допускати помилки в роботі. По мірі прогресування основного процесу поглиблюються порушення психіки - розвивається зниження пам'яті та

критики, значно змінюється емоційно-вольова сфера, тобто виявляється картина не грубого вираженого недоумства. Іноді в початковому періоді хвороби у цих пацієнтів може з'явитися алексія, аграфія, акалькулія.

Екстрапірамідні порушення при спорадичному БАС відзначаються рідко та завжди супроводжуються псевдобульбарним синдромом.

В результаті ретроспективного аналізу великих груп хворих БАС виділені продромальні симптоми хвороби, які можуть передувати першим її клінічним ознакам за кілька місяців. До цих ознак належать: безпричинна втрата ваги, холодний парез кистей, м'язові спазми, посмикування в м'язах, тягнучий біль в ногах, особливо в литкових м'язах. При ретельному аналізі анамнезу хворих, що передують розвитку виражених нуклеарних і супрануклеарних симптомів, вдалося встановити, що більшість пацієнтів за 6-12 місяців до початку захворювання скаржилися на скороминушу дизартрію, посилені, неадекватні, часом навіть болісні позіхання. Приблизно в той же період у хворих на тлі загальної астенизації відзначалася підвищена афективна нестійкість - легко виникаюча посмішка, рідше плач за незначними приводами.

Перші ознаки хвороби, з приводу яких хворі звертаються до лікаря, - локальні аміотрофії, частіше в дистальних відділах кінцівок, загальна слабкість, зниження сили в кистях, утруднення тильного згинання стопи, дизартрія та поперхування, фасцикуляції, м'язові спазми, скутість в ногах, в рідкісних випадках - порушення дихання.

Розгорнута стадія БАС характеризується локальними аміотрофіями дистальних або рідше проксимальних відділів кінцівок, а також язика. При цьому фасцикуляції визначаються не тільки в уражених, але і в клінічно збережених м'язах. Слід зазначити, що аміотрофії мають тенденцію до поширення, головним чином на сусідні м'язи. Для даної стадії також характерні сухожильна гіперрефлексія, спастичність, патологічні рефлексії та рефлексії орального автоматизму. При стовбуровій локалізації процесу, крім дисфагії та дизартрії, спостерігається підвищене слиновиділення.

У фінальній стадії захворювання спостерігається подальша генералізація патологічного процесу з розвитку паралічів та парезів м'язів кінцівок і тулуба при збереженні характерного для БАС мозаїчного типу розподілу атрофічних парезів в різних м'язових групах. У міру прогресування хвороби симптоми ураження нижніх мотонейронів поступово перекривають ознаки пірамідної недостатності. У цей період більшість хворих зберігають певну рухову активність. Однак, саме на цій стадії у хворих з'являються спочатку минуці, а потім і постійні порушення дихання, які є головною причиною летального результату. Дихальна недостатність настає внаслідок паралічів і парезів дихальних м'язів, перш за все діафрагми, а також глософарингеальних м'язів, і являє собою обструктивно-рестриктивний тип порушення легеневої вентиляції.

Протягом останніх 20-25 років розвиток медичних технологій уможливив виділити стадію продовженого життя при БАС, коли з метою підтримки дихальних функцій використовуються апарати штучної вентиляції легенів, в тому числі портативні. Однак, цьому етапу хвороби в літературі присвячено мало робіт. В них описуються, як правило, окремі спостереження. Це пов'язано з комплексом морально-етичних, медичних і фінансових проблем. Найбільше дослідження проведено Л.М. Поповою (1998), яка протягом 30 років в НДІ неврології РАМН спостерігала 12 хворих БАС, що знаходилися на штучній вентиляції легенів від 1,5 до 172 міс.

Даний період хвороби характеризувався прогресуванням ступеня неврологічного дефіциту з залученням практично всіх мотонейронів, включаючи рухові клітини ядер черепних нервів, з розвитком глософарингеального паралічу та паралічу дихальних м'язів, головним чином діафрагми, з необхідністю ентерального харчування через назогастральний зонд або гастростому. При цьому ураження ядер лицьових та трійчастих нервів спостерігалось пізніше, а окорухові функції в основному були збережені, хоча в окремих хворих відзначалося невелике

обмеження руху очних яблук в сторони, а також неможливість за командою швидко зімкнути повіки. Поряд з атрофічними парезами відзначалися симптоми ураження верхніх мотонейронів, особливо при бульварній та шийно-грудний формі захворювання. При попереково-крижовій формі вони були виражені мінімально.

В кінцевому періоді стадії продовженого життя при БАС розвивався синдром деєфферентації або тотального млявого паралічу з повним припиненням власного дихання, виключенням функції черепних нервів, крім окорухових. Причина смерті даних пацієнтів – бронхолегенева патологія.

На підставі багаторічного вивчення в НДІ неврології РАМН розроблена класифікація БАС, яка є найпоширенішою в нашій країні. Згідно з цією класифікацією в залежності від первинної локалізації патологічного процесу

виділяють шість форм БАС (шийно-грудна, попереково-крижова, бульбарна, висока, первинно-генералізована, шийна) та три варіанти перебігу (з переважанням симптомів ураження передніх рогів, пірамідної симптоматики та змішаний).

Бульбарна форма. Бульбарна форма БАС реєструється приблизно у 25% хворих. Більшість цих пацієнтів складають жінки, які у віці до 50 років хворіють так само часто, як і чоловіки. Однак, у старшій віковій групі, особливо після 60 років, число жінок, хворих БАС, за результатами клінічних досліджень, різко зростає, перевищуючи число чоловіків більш ніж в 4 рази.

Дана форма характеризується початком хвороби частіше з прогресуючою дизартрії, пізніше приєднується дисфагія. Рідше бульбарна форма БАС дебютує розладами ковтання. Іноді дизартрія та дисфагія в якості перших ознак з'являються одночасно. У патологічний процес залучуються рухові ядра IX, X і XII пар, рідше V, VII і XI пар черепних нервів. Одним з тяжких проявів хвороби є підвищена саливація. Швидко

приєднуються розлади дихання. Патологічний процес може поширюватися на спинний мозок, в основному на його шийно-грудне потовщення.

При бульбарній формі в клінічній картині переважають симптоми ураження нижніх мотонейронів у вигляді атрофічного парезу язика з фібриляціями, парезу м'якого піднебіння, атрофії жувальних м'язів, парезу мимічної мускулатури. У меншій мірі при цьому виражені ознаки ураження верхніх мотонейронів – поживлення нижньощелепного рефлексу, рефлексів орального автоматизму, поживлення рефлексів з м'якого піднебіння та задньої стінки глотки. Незважаючи на поширення патологічного процесу на спинний мозок, в клінічній картині провідним залишається бульбарний синдром аж до летального результату. Дані пацієнти, як правило, протягом всієї хвороби зберігають здатність до самообслуговування.

Шийно-грудна форма. Шийно-грудна форма БАС зустрічається у 35-44% хворих. Співвідношення чоловіків і жінок при даній формі становить 4:1. На початку хвороби частіше уражається одна рука, рідше - дві. Процес переважно починається з кисті, але іноді з проксимального відділу руки. Відзначаються аміотрофії кисті або плеча з розвитком в них слабкості, фасцикуляцій, в тому числі в клінічно збережених м'язах, підвищення сухожильних та надкісткових рефлексів, спастичність в м'язах ніг і в меншому ступені в м'язах рук. Надалі патологічний процес поширюється на стовбур мозку та попереково-крижове потовщення спинного мозку.

Попереково-крижова форма. Попереково-крижова форма БАС складає до 27% спостережень. Найчастіше уражається одна нога, рідше - дві. Більшість серед цих хворих становлять чоловіки, що перевищують число жінок в 2 рази. Захворювання починається зі слабкості та наростаючої атрофії м'язів ніг, які здійснюють, головним чином, тильне згинання стопи. Фасцикуляції при цьому можуть мати більш поширений характер. На перших етапах патологічного процесу відзначається

підвищення сухожильних рефлексів, але потім вони знижуються та навіть згасають, особливо ахілловий. Надалі процес приймає висхідний напрямок, поширюючись на шийно-грудне потовщення спинного мозку. Однак, іноді спочатку уражається стовбур мозку, а тільки потім - шийно-грудне потовщення.

Важливо, що у хворих зі спинальними формами хвороби (шийно-грудною та попереково-крижовою) клінічна картина різниться залежно від первинної локалізації аміотрофій в проксимальних або дистальних відділах кінцівок.

При дебюті захворювання з аміотрофій та парезів м'язів проксимальних відділів рук і ніг в клінічній картині переважають сегментарні порушення у вигляді атрофічних парезів та паралічів переважно даних відділів верхніх і нижніх кінцівок. Пірамідні розлади при цьому виражені мінімально. Відзначається швидке зниження сухожильних рефлексів не тільки з відповідних атрофованих, але і з гіпотрофічних та навіть клінічно повністю збережених м'язів.

У випадку початку хвороби з атрофій та парезів кистей і стоп у більшості пацієнтів спостерігається схильність патологічного процесу до генералізації з глибоким ураженням мотонейронів не тільки спинного мозку, але і стовбура мозку, а також пірамідних шляхів, включаючи їх супрануклеарну частину. Необхідно відзначити, що при первинному ураженні дистальних відділів нижніх кінцівок пірамідні порушення виражені в меншій мірі, ніж у випадку початку захворювання з верхніх кінцівок.

Висока форма. Висока (церебральна) форма БАС відзначається у 4% хворих. Співвідношення чоловіків і жінок при цій формі становить 1,5:1. Клінічно характеризується спастичним тетрапарезом з грубим над'ядерним синдромом, при цьому можуть відзначатися екстрапірамідні симптоми та порушення психіки, але симптоми ураження передніх рогів виражені

порівняно не різко. В межах даної форми БАС виділяють три клінічних варіанти:

- I - різко виражений спастичний тетрапарез з над'ядерним синдромом та помірною аміотрофією;
- II - крім симптомів, характерних для першого варіанту, додатково включає екстрапірамідні симптоми;
- III - крім симптомів, характерних для другого варіанту, додатково включає не грубі порушення психіки.

Первинно-генералізована форма - одна з найбільш злоякісних, характеризується одночасним ураженням нижніх мотонейронів декількох рівнів цереброспинальної вісі в дебюті хвороби, при цьому частіше визначається поєднане залучення до процесу рухових клітин передніх рогів шийного та поперекового потовщень, а також безпосередньо самого спинного мозку та ядер черепних нервів каудального відділу мозкового стовбура.

Дана форма реєструється приблизно у 3% хворих, однаково часто у чоловіків і жінок старше 40 років. При будь-якому дебюті захворювання патологічний процес швидко генералізується. Клінічно у цих хворих переважають симптоми ураження нижніх мотонейронів у вигляді аміотрофій, фасцикуляцій, зниження сухожильних і періостальних рефлексів. Симптоми ураження верхніх мотонейронів виражені мінімально. Характерний швидкий розвиток дихальної недостатності за рахунок ураження мотонейронів ядер діафрагми, що є причиною смерті. Тривалість перебігу первинно-генералізованої форми БАС становить 10-12 міс.

Шийна форма. Випадки первинної локалізації патологічного процесу в шийних сегментах спинного мозку (C_{III} –C_V) відрізняються від інших форм БАС прогресуючим парезом діафрагми з розвитком симптомів дихальної недостатності. У літературі є лише окремі повідомлення про дихальну недостатність у даних хворих з її розвитком в якості першого

симптому. Ці пацієнти доставлялися до відділень інтенсивної терапії з діагнозом дихальної недостатності неясної етіології. Після ендотрахеальної штучної вентиляції легенів, як правило, наступало поліпшення. Хворих екстубували та виписували зі стаціонару. Однак, через 2-3 тижні хворих знову госпіталізували з тим же діагнозом. Слід зазначити, що на даному етапі захворювання всі пацієнти спостерігалися фахівцями, які пов'язували задишку з емфіземою, пневмосклерозом або серцевою недостатністю. Діагноз БАС в цих випадках був встановлений із запізненням по мірі формування характерного неврологічного дефіциту.

Тільки після появи типових симптомів неврологічного дефіциту (атрофії, фасцикуляції) стає зрозумілим, що дихальна недостатність в цих випадках - перший симптом БАС, При цьому патологічний процес насамперед поширюється на шийне потовщення спинного мозку. На даній стадії хвороби, як правило, пацієнти вже потребують штучної вентиляції легенів. При природному перебігу хвороби хворі не доживають до стадії генералізації та гинуть протягом 1-1,5 років після появи перших ознак дихальної недостатності.

Сімейний БАС. Як правило, БАС - спорадичне захворювання.

За даними НДІ неврології РАМН, сімейні випадки хвороби складають 1% спостережень. У цих сім'ях початок хвороби відзначено, головним чином, в пізньому віці (50-68 років) і лише в одній сім'ї у віці 30-32 років. В основному у всіх хворих виявлено бульбарну форму БАС з швидким прогресуванням патологічного процесу. У більшості сімей хвороба реєструвалася в двох поколіннях, але в одній - в трьох поколіннях (Хондкаріан О.А. та ін., 1978). Клінічно сімейний БАС нічим не відрізняється від спорадичного. Цей діагноз виставляється на підставі виявлення випадків хвороби в двох та більше поколіннях родичів. Деякі автори відзначають в ряді випадків ураження задніх стовпів, стовпів Кларка та дорзальних спинноцеребеллярних шляхів. У 20% хворих з аутомно-домінантною формою виявляються множинні (більше 100)

мутацій гена ферменту цитозольної Cu / Zn супероксиддисмутази (Cu / Zn СОД1), розташованого на 21-й хромосомі, при цьому характер мутацій впливає на перебіг патологічного процесу.

Лабораторна діагностика

Найбільш важливе значення для діагнозу БАС мають електрофізіологічні методи. За допомогою електроміографії (ЕМГ) виявляють ранні симптоми ураження мотонейронів передніх рогів спинного мозку та ядер мозкового стовбура, а також ознаки генералізації патологічного процесу. Транскраніальна магнітна стимуляція дозволяє оцінити функціональний стан пірамідних трактів.

Одні з останніх редакцій електрофізіологічних показників, які мають значення в діагностиці БАС, - *Airlie House Criteria*. Відповідно до цих критеріїв виділяють не тільки ознаки, характерні для БАС, але і показники, що дозволяють диференціювати його з іншими захворюваннями.

ЕМГ-критерії ураження нижніх мотонейронів включають ознаки активної денервації (потенціали фібриляції та позитивні гострі хвилі), фасцикуляції та ознаки хронічної часткової денервації. До останніх відносять:

- потенціали рухових одиниць підвищеної тривалості та амплітуди з високою представленістю поліфазних потенціалів;
- обмежений стереотип інтерференції, зазвичай з високою частотою залпів (вище 10 Гц);
- нестабільність потенціалів рухових одиниць.

Слід зазначити, що хронічна часткова денервація може бути виявлена і іншими методами (ЕМГ одиничного волокна, макро-ЕМГ, зворотним амплітудним аналізом, кількісним аналізом потенціалів рухових одиниць, визначенням числа рухових одиниць).

До симптомів, пов'язаних з ураженням верхніх мотонейронів, відносять підвищення часу центрального рухового проведення більш ніж

на 30%, а також низьку залпову частоту потенціалів рухових одиниць при нарузі.

Відповідно до *Airlie House Criteria*, реєстрація деяких електрофізіологічних феноменів ставить під сумнів діагноз БАС і дозволяє припускати можливість інших захворювань.

До цих феноменів відносять:

- наявність рухового блоку проведення;
- зниження швидкості проведення по рухових волокнах більш ніж на 70% нижньої межі норми;
- підвищення дистальної рухової латентності більш ніж на 30% верхньої межі норми;
- порушення швидкості проведення по чутливих нервах, за винятком випадків одночасної наявності тунельного синдрому або інших захворювань периферичних нервів;
- підвищення латентності F-хвилі або H-рефлексу на 30% вище норми;
- зниження потенціалу рухової одиниці більш ніж на 20% при повторній стимуляції;
- збільшення латентності соматосенсорних викликаних потенціалів більш ніж на 20% від норми;
- патологічні знахідки при дослідженні вегетативних функцій або при електроністагмографії;
- повний інтерференційний стереотип потенціалу рухової одиниці в клінічно паретичному м'язі.

W.F. Brown і K.M. Chan справедливо уточнюють *Airlie House Criteria*, вказуючи, що при БАС електрофізіологічні симптоми, що відображають не тільки ознаки денервації, але й реіннервації, повинні реєструватися з двох або більше областей іннервації, що не перекриваються, включаючи стовбур мозку (жувальні, мимічні м'язи або

м'язи язика), шийний відділ спинного мозку (шийні або різні м'язи плечового пояса і рук), грудний відділ спинного мозку (параспинальні, міжреберні або м'язи верхнього відділу черевного пресу) і попереково-крижовий відділ спинного мозку (параспинальні м'язи, м'язи нижньої частини черевного пресу та м'язи нижніх кінцівок).

На пізніх стадіях хвороби можуть негрубо змінюватися максимальна швидкість моторного проведення та дистальна рухова латенція, а також зменшуватися амплітуда потенціалу дії чутливого нерва і незначно подовжуватися корковий викликаний потенціал.

Ознаки ураження верхніх мотонейронів ці автори доповнюють наступними положеннями:

- неможливість довільного залучення рухової одиниці, яка може бути активована стимуляцією аксона;
- виявлення Н-рефлексу в м'язах, в яких в нормі він не виявляється;
- значне підвищення інтерполірованої відповіді перемикання під час максимального довільного скорочення;
- неможливість потенціювання Н-рефлексу або пізньої М2-відповіді.

Відзначаються також ознаки нестабільності нервово-м'язової або аксональної трансмісії:

- варіабельність форм і розмірів потенціалів дії рухових одиниць, що генеруються специфічними моторними одиницями;
- зниження розмірів потенціалів дії рухових одиниць у відповідь на повторну стимуляцію, часто на частотах 1 Гц;
- підвищення jitter та блок імпульсу;
- аксональний блок.

Ознакою зниження активності та втрати рухових одиниць автори вважають розмір максимальної складової м'язового потенціалу дії.

В останні роки для об'єктивізації ураження верхніх мотонейронів у хворих БАС використовують різні модифікації МРТ.

Критерії діагнозу

Клінічна картина БАС в типових випадках досить характерна і відрізняється локальними або поширеними руховими порушеннями в залежності від стадії патологічного процесу. Відповідно до *Airlie House Criteria* для діагностики БАС необхідна наявність ряду показників:

- ознак дегенерації нижнього мотонейрона за результатами клінічного, електрофізіологічного або патологоанатомічного досліджень;
- ознак ураження верхнього мотонейрона за клінічними даними;
- прогресування моторного дефіциту в межах м'язового регіону або регіонів, виявленого(их) в процесі динамічного спостереження за пацієнтом.

Діагноз БАС виключається в разі, якщо електрофізіологічні та морфологічні симптоми ураження верхніх і нижніх мотонейронів можуть бути обумовлені патологічним процесом іншої етіології, а також при виявленні в ході нейровізуалізаційних досліджень захворювань, здатних дати подібні до БАС прояви як за клінічними, так і за електрофізіологічними даними.

Виділяють 4 ступеня достовірності клінічного діагнозу БАС:

- достовірний;
- ймовірний;
- ймовірний лабораторно підтверджений;
- можливий.

Достовірний діагноз БАС характеризується клінічними ознаками ураження верхніх і нижніх мотонейронів на бульварному рівні і, щонайменше, двох спінальних рівнях або ознаками ураження верхніх

мотонейронів на двох рівнях та нижніх мотонейронів на трьох спінальних рівнях.

Ймовірний діагноз БАС ставлять при наявності клінічних ознак ураження верхніх і нижніх мотонейронів, щонайменше, на двох спінальних рівнях. При цьому рівень ураження верхніх мотонейронів частково повинен бути розташований ростральніше рівня залучення нижніх мотонейронів.

Ймовірний лабораторно підтверджений діагноз БАС ставлять у випадках, коли за результатами клінічних, електрофізіологічних і нейровізуалізаційних досліджень виключаються інші причини захворювання. При цьому у пацієнта клінічно виявляються ознаки ураження верхніх та нижніх мотонейронів тільки одного рівня цереброспінальної вісі або ураження верхніх мотонейронів одного регіону та нижніх мотонейронів, в тому числі і за ЕМГ-даними, принаймні, двох кінцівок.

Можливий діагноз БАС ставлять при виключенні інших захворювань у разі наявності симптомів ураження верхніх і нижніх мотонейронів на одному рівні, верхніх мотонейронів на двох або більше рівнях або нижніх мотонейронів ростральніше рівня ураження верхніх мотонейронів.

Слід зазначити, що дані критерії не спрямовані на діагностику БАС на ранніх стадіях патологічного процесу. Вони, скоріше, розраховані на реєстрацію атипових варіантів хвороби. Що стосується ранньої ідентифікації типового БАС, то в умовах дефіциту специфічних лабораторних маркерів питання може бути вирішене тільки в процесі динамічного спостереження в терміни, як правило, що не перевищують 6 міс за умови повторних ЕМГ-досліджень.

Диференціальна діагностика

Диференціальна діагностика БАС проводиться з низкою захворювань, які клінічно можуть мати подібні прояви. Від сирингомієлії

БАС відрізняється прогресивним перебігом, відсутністю дисоційованих розладів чутливості та порушень трофіки. При пухлині спинного мозку відзначаються порушення чутливості, білково-клітинна дисоціація в СМР. При атрофіях м'язів сифілітичного походження є вказівки на сифіліс в анамнезі, позитивні серологічні реакції, характерний сприятливий перебіг. Від спадкових захворювань м'язів БАС відрізняється швидким перебігом, наявністю спастичних парезів. Кліщовий енцефаліт характеризується гострим початком, доброякісним перебігом в пізньому періоді, поліпшенням в результаті лікування. У ряді випадків слід проводити диференційну діагностику з шийною мієлопатією при остеохондрозі хребта. В даному випадку необхідне проведення КТ або МРТ шийного відділу хребта.

У разі необхідності диференціальної діагностики з ХЗДП або полірадикулопатією слід провести ЕНМГ-дослідження та аналіз СМР. При підозрі на мультифокальну рухову невропатію, крім ЕНМГ, необхідний аналіз крові на анти-GM1 антитіла. Парапротеїнемічну невропатію виключають в процесі нейрофізіологічного дослідження та електрофорезу білків біологічних рідин.

Міопатія з тільцями включень виключається при ЕНМГ, вивченні вмісту креатинфосфокінази, в окремих випадках проводиться біопсія м'язів.

Для виключення міастенії досліджуються антитіла до ацетилхолінових рецепторів, а також проводиться ЕНМГ, включаючи міастенічну реакцію. При підозрі на інтоксикацію важкими металами визначають їх вміст у плазмі крові та сечі. В окремих спостереженнях подібна до БАС картина може зустрічатися при гіпертиреозі та гіперпаратиреозі. У першому випадку необхідне дослідження вмісту в плазмі крові гормонів щитовидної залози (Т₃, Т₄) і ТТГ, у другому - концентрації кальцію в плазмі крові та сечі, лужної фосфатази та

паратиреоїдного гормону в плазмі крові, а також проведення рентгенографії.

Бульбоспинальна аміотрофія Кеннеді виключається в процесі дослідження САG-повторів андрогенного рецептора, а дефіцит гексозамінідази А - при дослідженні даного ферменту. В окремих випадках мультиінфарктні стани можуть дати картину високої форми БАС. У даній ситуації дозволяють встановити правильний діагноз КТ або МРТ головного мозку. Іноді БАС доводиться диференціювати з паранеопластичним синдромом, постполіомієлітичною аміотрофією, хворобою Лайма, радіаційною мієлопатією.

Лікування

Ведення пацієнтів з БАС більшою мірою, ніж при інших нейродегенеративних захворюваннях, вимагає узгодженості між самим пацієнтом, його сім'єю та медичними працівниками для забезпечення найбільш адекватного лікування.

Патогенетична терапія

В останні роки активно розробляється такий напрямок патогенетичного лікування БАС, як пригнічення ексайтотоксичного впливу глутамату за рахунок зниження його синтезу, пригнічення вивільнення з нервових терміналій, підвищення зворотного захоплення, блокування постсинаптичних NMDA і інших рецепторів глутамату, а також пригнічення внутрішньо-і позаклітинних біохімічних каскадів, ініційованих при стимуляції рецепторів. В даний час єдиним лікарським препаратом з цієї групи, дозволеним для лікування БАС, є рилузол (2-аміно-6-тріфлуорометоксі-бензотіазол), боризол.

У зв'язку з тим що нейротрофічні фактори відіграють ключову роль в підтримці життєдіяльності нейронів, розглядалася можливість їх терапевтичного використання. В останні роки випробуваний ряд нейротрофічних факторів при БАС. Якщо застосування циліарного нейротрофічного фактора (CNTF) не показало чіткої ефективності, то при

використанні **мозкового** нейротрофічного фактору (BDNF) в одному дослідженні невелика кількість пацієнтів і дизайн роботи не дозволили зробити висновок про його ефективність, а в іншому - відзначено поліпшення функції зовнішнього дихання. Крім цього, за результатами проведеного аналізу рекомбінантний інсуліноподібний фактор росту I (IGF I) може бути ефективним при БАС, проте на теперішній час кількість даних не достатня для остаточного висновку, необхідні подальші дослідження.

При використанні ксаліпродена, що збільшує експресію гена фактора росту нервів (NGF), ніхто не виявив статистично значущої ефективності, виявлено лише невеликий вплив на клінічні параметри прогресування БАС.

З огляду на передбачувану участь імунних механізмів в патогенезі БАС, була зроблена спроба використання **ІФН-РІА** в лікуванні даного захворювання з оцінкою його впливу на прогресування хвороби. Однак даний препарат виявився неефективним. Дослідження іншого імуномодулюючого препарату, що має також нейропротективний вплив, - **глацирамеру ацетат**, з оцінкою імунологічного профілю та безпеки лікування свідчить про необхідність проведення подальших досліджень з метою визначення ефективності і підбору дози .

Незважаючи на позитивний вплив креатину, стабілізуючого функцію мітохондрій, показаного на трансгенній моделі БАС у щурів, його терапевтична ефективність не виявлена щодо виживання і прогресування хвороби у пацієнтів з БАС.

Дослідження ефективності та безпеки застосування пентоксіфіліну (крім інших механізмів дії є також інгібітором ФНП-а) у хворих БАС, які отримують лікування боризолом, дозволило зробити висновок не тільки про відсутність позитивного лікувального ефекту, а й про необхідність уникати його призначення при лікуванні пацієнтів з БАС боризом. Досвід застосування міноцикліна, що володіє нейропротекторним впливом, та

пригнічує гліальну активацію, активацію каспазт і, за рахунок даних впливів, зменшує запальні реакції, за даними ряду авторів, свідчить про необхідність його подальших досліджень як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з рилузолом.

Перспективний напрямок патогенетичної терапії БАС – використання препаратів з нейротрофічною дією, в останні роки випробуваний ряд нейротрофічних препаратів, але очікуваного ефекту не отримано, незважаючи на позитивні результати, встановлені в ході виконання експериментальної частини дослідження. Проте ці роботи дозволяють зробити висновки, які можуть мати значення в перспективі.

Наприклад, при одночасному введенні гліопохідного нейротрофічного фактора {glial derived neurotrophic factor, GDNF) і циліарного нейротрофічного фактора {ciliary neurotrophic factor, CNTF) на моделі «танцюючих щурів» спостерігається майже повна зупинка прогресування захворювання. Тим часом ні CNTF ні BDNF окремо не запобігають в даній мутантній лінії дегенерацію холінацетилтрансфераза-позитивних мотонейронів.

Нейротрофін-3 {neurotrophin-3, NT-3) - інший представник сімейства нейротрофінів, вважається унікальним фактором для регенерації верхніх мотонейронів. Нещодавно було показано, що аденовірусний генний носій нейротрофіну-3 надає значний лікувальний ефект на моделі прогресуючої рухової нейронопатії, але кращі результати спостерігаються при його одночасному введенні з аденовірусним вектором CNTF.

Синергічний ефект нейротрофічних факторів може бути обумовлений:

- стимуляцією двома нейротрофічними факторами одних сигнальних шляхів;
- стимуляцією різних сигнальних шляхів, що індукує більш виражену клітину відповідь;

- існуванням субпопуляцій мотонейронів з різною чутливістю до нейротрофічних факторів.

Застосування нейротрофічних факторів з лікувальною метою пов'язане з проблемою їх транспортування в ЦНС і, отже, вимагає розробки нових методів введення, що забезпечують доступ до мотонейронів і зменшують ризик системних побічних ефектів, у випробуванні нейротрофічних факторів мозкового походження (brain derived neurotrophic factor, BDNF) його надходження в спинномозкову рідину забезпечувалося через помповий насос. також описана інтратекальна імплантація полімерінкапсульованих клітин, що виділяють CNTF. Перевага даного методу – постійне виділення невеликих кількостей даної речовини в безпосередній близькості від мотонейронів і запобігання імунологічних реакцій за рахунок введення полімеру. При необхідності капсула може бути легко видалена.

Накопичується досвід генної терапії з використанням в якості вектора різних вірусів. Введення аденоасоційованого вірусу, експресуючого IGF-I, в м'язи кінцівок і дихальну мускулатуру у G93A C0D1 трансгенних щурів призводило до уповільнення прогресування захворювання. Ін'єкційне введення **лентевірусного** вектору, експресуючого судинний ендотеліальний паростковий фактор, що володіє також нейропротекторним впливом, знижувало темпи прогресування хвороби у C0D1 трансгенних щурів. Даний вектор збільшував тривалість їх виживання на 30% без токсичних ефектів, що відображає один з найбільш ефективних терапевтичних підходів на експериментальній моделі за останнім часом. Інтратекальне введення рекомбінантного судинного ендотеліального росткового фактора у трансгенних G93A C0D1 щурів також подовжувало їх виживання.

Вірусні вектори можуть використовуватися і для переносу гена, спрямованого на мутантний ген або на взаємодію з РНК.

Досліджено перше в світі застосування генної терапії БАС. У м'язи рук і ніг хворих вводився аденоасоційований вірус, експресуючий судинний ендотеліальний ростковий фактор і ангіогенін. Отримані попередні дані свідчать про деяке продовження життя хворих.

Слід зазначити, що в останні роки широке обговорення можливості застосування стовбурових клітин при різних захворюваннях призвело до дослідження їх ефективності при БАС. Однак в проведених дослідженнях чітких даних про ефективність даного підходу при БАС ніхто не виявив.

З урахуванням виявлених порушень в системі трофічної підтримки нейронів при БАС особливий інтерес представляє використання існуючих препаратів, що мають нейропротекторну дію, останнім часом опубліковано ряд робіт по вивченню ефективності застосування високих і дуже високих доз одного з таких препаратів - церебролізину - при ряді захворювань нервової системи: ішемічному інсульті, судинній деменції, деменції типу Альцгеймера і екстрапірамідних порушеннях.

Можливість застосування церебролізину, особливо у високих дозах, при БАС теоретично пояснюється декількома вірогідними механізмами дії даного препарату.

Перш за все, церебролізін володіє прямими мультимодальними нейротрофічними ефектами - підвищує ефективність аеробного енергетичного метаболізму, покращує внутрішньоклітинний синтез білків і функції іонних насосів, позитивно впливає на пластичність нейрональних мембран. При цьому відомо, що даний вплив церебролізину на метаболізм специфічний тільки для нервової системи.

Церебролізін здатний захищати нейрони від двох загальних механізмів пошкодження - ексайтотоксичності і оксидантного стресу, участь яких в патогенезі нейродегенеративних захворювань, в тому числі і БАС, відзначається більшістю дослідників.

Наведені дані послужили теоретичним обґрунтуванням для лікування хворих БАС великими дозами церебролізину. Ця робота проводилася в рамках відкритого дослідження протягом 5 років.

В процесі даного дослідження відзначалися позитивні результати використання церебролізину у хворих БАС. У зв'язку з цим необхідно коротко зупинитися на його результатах, оскільки будь-який, навіть мінімальний поступ вперед в плані лікування цього важкого захворювання, на думку всіх дослідників, привертає дуже пильну увагу з боку не тільки фахівців, але також хворих і їх близьких.

Лікування великими дозами церебролізину проводилося більшості хворих, які були госпіталізовані в нейроінфекційні відділення НДІ неврології Російської АМН в період з 1995 по 1999 рік (понад 100 пацієнтів). Церебролізін вводили в / в крапельно по 30 мл (з поступовим збільшенням дози з 10 мл до максимальної) в 300 мл розчину натрію хлориду щодня.

Проводили 10-15 маніпуляцій. При оцінці стану хворих виходячи зі скарг, результатів неврологічного огляду і дослідження життєвої ємності легень. Всі хворі добре переносили препарат.

В результаті лікування у більшості хворих, особливо на ранніх стадіях БАС, спостерігалася стабілізація патологічного процесу протягом 1-2 міс як суб'єктивно, так і за об'єктивними ознаками, але потім знову зазначалося прогресування захворювання.

Важливо, що при початковій бульбарній формі БАС на тлі лікування церебролізином у хворих спостерігалася деяке поліпшення ковтання і мови. Пацієнти відзначали покращення ковтання і поліпшення дикції, до того ж на останню обставину їхні родичі самі звертали увагу в процесі телефонних розмов. Помітно зменшувалася інтенсивність слиновиділення. При огляді у окремих хворих відзначалося деяке зменшення ступеня дизартрії, збільшення обсягу рухів язика і ступеня скорочення м'якого піднебіння при фонації. Однак в цілому дана динаміка

була в значній мірі суб'єктивна, так як не могла бути оцінена за допомогою шкали ALS functional rating scale.

Дослідження життєвої ємності легень до і після лікування церебролізином не виявляє негативної динаміки, особливо на ранніх етапах захворювання, що може служити об'єктивним показником результату лікування даного неухильно прогресуючого захворювання.

Таким чином, використання великих доз церебролізину при лікуванні БАС може бути доцільним на ранніх етапах захворювання, особливо при бульбарній формі. Подібні курси можна повторювати й надалі, в тому числі і в комбінації з іншими препаратами (загальнозміцнюючими і симптоматичними).

Симптоматична терапія

Слиноотеча. З ефективних препаратів, які використовуються для лікування слинотечі – трициклічні антидепресанти (Амітриптилін, докsepін®, іміпрамін в дозі 25-100 мг / добу) пригнічують нейрональне захоплення серотоніну і норепінефрину і мають холіноблокуючу дію, яке викликає сухість у роті, зменшуючи слиноотечу. У більшості пацієнтів, особливо похилого віку, прийом цих препаратів рекомендується починати з невеликих доз (10-25 мг) на ніч з поступовим збільшенням дози протягом декількох днів. Але необхідно враховувати і такі побічні ефекти препаратів, як седативний, гіпотензивний та аритмогену дію.

При наявності протипоказань до прийому трициклічних антидепресантів можливе використання атропіну або інших антихолінергічних препаратів. Однак їх застосування також вимагає обережності з урахуванням побічних ефектів (тахікардія, запори, утруднення сечовиділення, мідріаз, фотофобія, параліч акомодатії). Атропін у вигляді 0,1% розчину можна вводити по 0,3-0,5 мл разом з кров'ю в процесі аутогемотерапії. Перші ін'єкції роблять щодня, потім через день. Тривалість курсу - 3-4 тижні. Блокатор Н1 -гістамінових рецепторів - дифенгідрамін – теж можна використовувати для зменшення

слинотечі. Найбільш частий побічний ефект - сонливість, яка зменшується після прийому препарату протягом декількох днів.

Можливі й інші, радикальніші, підходи до лікування слинотечі, а саме транстимпанічна невректомія і опромінення привушних слинних залоз.

Псевдобульбарний синдром. Для зменшення емоційної лабільності найчастіше використовується амітриптилін (50-150 мг / добу) або інші трициклічні антидепресанти. Також можливо застосування літію карбонату (по 300 мг 4 рази на добу) та леводопи (По 25 мг 3 рази на добу).

Крамп (м'язові спазми). Для зменшення даного симптому рекомендуються як фізичні методи (теплові компреси), так і терапевтичне лікування. Можливе призначення антиконвульсантів - фенітоїну (300 мг / добу) і карбамазепіну (по 200 мг 2 рази на добу), але доза повинна підбиратися індивідуально, виходячи з терапевтичної концентрації в крові. Також використовують препарат бензодіазепінового ряду - діазепам (по 2-10 мг 2 рази на добу), основний побічний ефект якого, особливо в осіб похилого віку, - сонливість,

Фасцикуляції. Доведено, що препарати з групи бензодіазепінів з коротким періодом дії, як, наприклад, лоразепам, крім анксиолітичної дії, також зменшують інтенсивність фасцикуляцій. Аналогічним ефектом володіє карбамазепін.

Спастичність. Для лікування спастичності в основному використовуються три групи препаратів - бензодіазепіни (найчастіше діазепам), баклофен і дантролен.

Міорелаксуюча дію діазепаму пов'язана з його взаємодією з ГАМК-рецепторами нейронів спинного мозку і збільшенням нейрональної гіперполяризації. При призначенні даного препарату рекомендується поступове збільшення дози, починаючи з 2 мг 3 рази на добу.

Баклофен - аналог ГАМК, так само як і діазепам, зменшує спастичність на спінальному рівні. Лікування починають з 5 мг 3 рази на

добу з поступовим підвищенням дози до 30-75 мг / сут. Можливо також призначення комбінації баклофена і діазепаму для забезпечення більшого терапевтичного ефекту при менших дозах препаратів,

Тизанідин (сирдалуд *), на відміну від діазепаму і баклофену, діє на більше число нейрофізіологічних і нейрохімічних механізмів, що беруть участь у формуванні спастичності. Даний препарат має центральну міорелаксуючу дію - збуджує (А-адренергічні рецептори в основному на рівні спинного мозку, знижує викид збуджуючих амінокислот з проміжних нейронів спинного мозку і вибірково пригнічує полісинаптичні механізми, що відповідають за м'язовий гіпертонус. Тизанідин впливає на спінальну і церебральну спастичність, знижує рефлекси розтягування і хворобливі м'язові спазми. Необхідно відзначити, що даний препарат не тільки не знижує м'язову силу, але і певною мірою підвищує її. До побічних ефектів відносять сухість у роті, сонливість, гіпотензія і запаморочення, препарат застосовують по 1-2 мг 3 рази на добу, дозу можна збільшувати до 4 мг і більше за один прийом.

З інших антиспастичних препаратів використовується толперизон (Мідокалм *) - центральний міорелаксант, який надає гальмівну дію на каудальну частину ретикулярної формації і має н-холінолітичні властивості. Застосовують по 150-450 мг 3 рази на добу.

Дартролен® зменшує вивільнення кальцію з саркоплазматичного ретикулума, попереджаючи скорочення міофібрил. Так як даний препарат викликає слабкість пропорційно зменшенню спастичності, він рідко застосовується при БАС. Початкова доза становить 25 мг з поступовим збільшенням до 100 мг 4 рази на добу.

Больовий синдром. Рухові порушення (парези, спастичність) часто призводять до іммобілізації плечових суглобів і розвитку в них капсуліту, бурситу і тендиніту. Крамп і підвищення м'язового тону теж спричиняють дискомфорт. неможливість змінити положення тіла призводить до постійного тиску на шкіру, кістки і суглоби, що також

викликає больовий синдром. Біль може локалізуватися в шиї, спині, кінцівках і носить тупий, пекучий характер або нагадує проходження електричного струму.

Основний метод лікування больового синдрому - фізіотерапія.

З лікарських засобів призначають анальгетики, включаючи нестероїдні протизапальні засоби, антиконвульсанти і трициклічні антидепресанти. Особливо ефективна комбінація даних препаратів.

Страх, тривога, депресія. Діагноз БАС - стресова ситуація для пацієнтів, що може призводити до розвитку таких симптомів як страх, тривога, депресія. В першу чергу в такій ситуації потрібна психологічна підтримка як з боку медичного персоналу, так і з боку родичів хворих.

Часто призначають препарати з групи бензодіазепінів, так як у них менше ризик розвитку лікарської залежності і подальшого синдрому відміни. Пацієнтам з домінуючим депресивним синдромом рекомендується прийом антидепресантів.

Препарати вибору, особливо в осіб похилого віку, - селективні інгібітори захоплення серотоніну (в зв'язку з відсутністю антихолінергічної, антигістамінергічної, антиадренергічної і кардіотоксичної дії). Однак при призначенні даної групи препаратів (наприклад, флуоксетин по 20 мг / добу) терапевтичний ефект досягається тільки через 2-4 тижні після початку лікування. Якщо поряд з депресивним станом відзначаються дратівливість і безсоння, рекомендується призначення трициклічних антидепресантів (амітриптилін, імінрамін).

Для попередження побічних ефектів трициклічних антидепресантів альтернативою є призначення комбінації селективних інгібіторів захоплення серотоніну з препаратами бензодіазепінового ряду.

Реабілітація і догляд за хворими

Основне завдання реабілітації пацієнтів з БАС - максимальне продовження активності та можливості обслуговувати себе хворим. При цьому використовують різні типи вправ для підтримки м'язової сили,

витривалості, можливості ходьби, а також фізіотерапевтичні методи, наприклад теплові процедури для усунення больового синдрому та електричну стимуляцію нервів. Застосовують різне допоміжне адаптаційне обладнання для фіксації певних ділянок тіла (наприклад, гомілковостопного або променезапястного суглобів), для збільшення можливості пересування (палиця, крісло-каталка), і пристосування для самообслуговування (наприклад, застібання гудзиків, їжі, письма).

При розвитку дизартрії на початкових етапах нечіткість мови може бути компенсована умисним уповільненням темпу мови і запланованими періодами відпочинку. Надалі рекомендується використовувати записні блокноти, таблички з буквами або синтезатори мови.

Спостереження пацієнта з БАС вимагає обов'язкового контролю за диханням для своєчасного виявлення ознак дихальної недостатності. Найчастіше з спірометричних показників для визначення функції зовнішнього дихання використовується обсяг форсованого видиху - зниження даного показника до 50% від норми часто супроводжується появою симптомів дихальної недостатності, в першу чергу в нічний час. Об'єм форсованого видиху менше 1 л (25-.30% від норми) відображає істотний ризик розвитку зупинки дихання, який може підвищуватися при наявності респіраторної інфекції і аспірації їжі.

Для відсрочки розвитку дихальної недостатності рекомендується комплекс заходів щодо запобігання аспіраційної пневмонії та інших респіраторних інфекцій. Аспірацію можна зменшити за рахунок модифікації техніки ковтання (згинання підборіддя) і зміни консистенції їжі, при тривалій аспірації вирішується питання про годування через назогастральний зонд або про накладення гастростоми. Для запобігання респіраторних інфекцій всім пацієнтам з БАС рекомендується проводити вакцинацію проти пневмококової інфекції та грипу. У зарубіжній літературі також описано використання інексуфлятора - приладу, який, створюючи позитивний тиск, наповнює легені повітрям, а при негативному

тиску відсмоктує з легень секрет. Необхідно розумне призначення лікарських засобів, оскільки такі препарати, як блокатори кальцієвих каналів, аміноглікозиди, стероїди і бензодіазепіни, можуть зменшувати компенсаторні механізми у відповідь на гіпоксію і гіперкапнію і тим самим посилювати хронічну альвеолярну гіповентиляцію.

При зниженні обсягу форсованого видиху менше 50% від норми може обговорюватися питання про проведення неінвазивних методів вентиляції, а потім і ШВЛ через трахеостому. Однак застосування цих методів при БАС, враховуючи характер захворювання, має більше етичне, ніж практичне значення.

Таким чином, ведення хворих БАС вимагає мультидисциплінарного підходу. Оптимальним вважається спостереження пацієнта різними фахівцями, в тому числі неврологом, терапевтом, дієтологом, логопедом, пульмонологом, фізіотерапевтом, а також патронажними медичними сестрами та соціальними працівниками.

ХРОНІЧНА ЗАПАЛЬНА ДЕМІЄЛІНІЗУЮЧА ПОЛІНЕЙРОПАТІЯ

Хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія (ХЗДП) - набуте аутоімунне захворювання периферичної нервової системи, яке зазвичай починається поступово і характеризується повільним прогресуючим перебігом з формуванням основного симптомокомплексу за кілька тижнів або найчастіше кілька місяців. При відсутності лікування в ряді випадків відзначаються тимчасові поліпшення стану і навіть ремісії.

Захворювання описано понад 100 років тому, коли у хворих з рецидивуючими та прогресуючими полінейропатіями вперше були виявлені зміни аксонів нервових корінців і великих нервових стовбурів. У наступному з'явився ряд досліджень, в яких було проаналізовано перебіг даної патології, обговорювалися диференційно-діагностичні питання, у

тому числі відмінності ХЗДП від синдрому Гієна-Барре, а також була доведена ефективність застосування глюкокортикоїдів.

Довгий час основним методом діагностики ХЗДП залишалась біопсія нерву, при якій виявлялися ознаки ураження нервових волокон з порушенням цілісності мієлінової оболонки, проліферацією шваннівських клітин, гіпертрофічними змінами нервових волокон по типу «цибулинних головок», що свідчать про хронізацію процесу. З кінця 1960-х років на перше місце в підтвердженні діагнозу вийшла ЕМГ. Термін ХЗДП був введений в 1975 році Р. Дуск, який вперше підсумовував клінічні та нейрофізіологічні характеристики, зміни в спинномозковій рідині і патоморфологічні зміни периферичних нервів у 53 хворих. Було виявлено, що ХЗДП найчастіше - змішана сенсомоторна нейропатія, але важливо, що при цьому зустрічаються ізольовані сенсорні і моторні форми.

Епідеміологія

Точних даних про поширеність ХЗДП немає, що пов'язано з різними критеріями відбору пацієнтів, що використовувались у невеликій кількості досліджень. В Японії поширеність ХЗДП становить 0,81 на 100000 населення, в Англії - 1,24, в Австралії - 1,9.

Описано наступні варіанти природного перебігу ХЗДП:

- багатофазовий;
- прогресуючий;
- ремітуючий.

Багатофазовий перебіг характеризується наявністю єдиного загострення з наростанням симптомів не менше 8 тижнів (7-28% випадків).

Прогресуючий перебіг проявляється неухильним наростанням вираженості симптомів захворювання (28-74% випадків).

При наявності двох і більше загострень з достовірними періодами поліпшення стану діагностується ремітуючий характер перебігу ХЗДП (14-45% випадків).

Вважається, що захворюваність серед жінок і чоловіків однакова, хоча останнім часом ХЗДП частіше виявляється у чоловіків. Захворювання може виникати у будь-якому віці, але в дитинстві - досить рідко. Описані випадки ХЗДП при народженні і на першому-другому році життя.

Як правило, ХЗДП у дітей проявляється моторною поліневропатією, яка частіше дебютує порушеннями ходи і характеризується підгострим початком з подальшим рецидивуюче – ремітуючим перебігом. Терапевтичний ефект і загальний прогноз зазвичай хороші, зі значними коливаннями в тривалості лікування.

Пік захворюваності припадає на п'яте десятиліття життя. При аналізі поширеності ХЗДП по віковим групам, найбільша захворюваність відзначена у віці 70-79 років і становить 6,7 на 100 000 населення, причому для чоловічої статі вона більш висока і досягає 9,5 на 100 000 населення. Найчастіше ХЗДП зустрічається у віці 50-70 років і характеризується монофазним прогресуючим перебігом. ХЗДП з рецидивуюче-ремітуючим перебігом відзначається в основному в осіб молодого віку, у яких лікування в кінцевому підсумку виявляється більш ефективним. Рецидивуючий перебіг захворювання зустрічається рідко, і загальний прогноз в даному випадку буває менш сприятливим.

Сьогодні не існує єдиної точки зору, є ХЗДП окремою нозологічною формою або синдромом. це ускладнює створення єдиної класифікації. У літературі виділяється кілька варіантів ХЗДП, що відрізняються за своїми клінічними проявами і вимагають різного лікування.

Клінічні варіанти ХЗДП:

- Типова форма, включаючи ХЗДП з гострим початком (20%).
- Атипові форми ХЗДП:
 - ізольована моторна ХЗДП;
 - ізольована сенсорна ХЗДП;
 - синдром Левіса-Самнера;
 - ХЗДП з ураженням ЦНС.

Етіологія

В окремих дослідженнях останніх років є вказівки на перенесені грипоподібні стани за 3 -6 міс до появи перших неврологічних симптомів, як провокуючі фактори також розглядалися перенесені хірургічні втручання. Є свідчення про те, що дебют або загострення ХЗДП у жінок часто пов'язані з настанням вагітності або раннім післяпологовим періодом, що може пояснюватися настанням гестаційної імуносупресії.

Клінічні прояви

Типові випадки ХЗДП характеризуються поступово прогресуючими сенсорними або моторними порушеннями в руках і ногах. Більшість пацієнтів описують рухові і чутливі розлади як в проксимальних, так і в дистальних відділах рук і ніг. Часто спостерігається зміна ходи - спотикання аж до падінь, утруднення при підйомі по сходах, вставання з положення навпочіпки або низького стільця. У міру прогресування хвороби з'являється слабкість і незручність в руках, почуття оніміння. Погіршується письмо, можливість точних рухів пальцями, хворі перестають пересуватися на великі відстані, починають використовувати допоміжні засоби. Сенсорні порушення домінують лише у 5-8% хворих. Розлади глибокої чутливості проявляються порушенням координації і рівноваги при ходьбі, особливо за відсутності візуального контролю, в окремих випадках спостерігається тремор кінцівок, обумовлений як порушенням пропріорецепції, так і безпосередньо м'язовою слабкістю.

Рухові порушення переважають над чутливими і проявляються різним ступенем слабкості м'язів проксимальних і дистальних відділів, найчастіше симетричною. Слабкість в дистальних відділах рук і ніг зазвичай переважає над зміною сили в проксимальних відділах. Атрофії (гіпотрофії) не є рідкістю, причому можуть відзначатися вже на самих ранніх стадіях захворювання. Сухожильні рефлекси часто відсутні або помітно знижені. Вітчизняні неврологи приділяють недостатню увагу оцінці вібраційного почуття, хоча даний вид чутливості страждає в значно

більшою мірою, ніж тактильне і м'язово-суглобове. Втрата глибокої чутливості часто призводить до сенситивної атаксії. Залучення III, VII, IX, X і XII пар черепних нервів виявляється приблизно в 15% випадків. Залучення дихальної мускулатури спостерігається досить часто. Дизуричні розлади відзначаються в 25% випадків і, в основному, пов'язані з порушенням чутливості сечового міхура і арефлексією детрузора.

Таблиця 1. Основні характеристики ХЗДП за даними літератури

	Dyck P. et al., 1975	McCombe et al., 1987	Barohn R. et al., 1998	Hattori N. et al., 2001	Said G., 2002	Koski C. et al., 2009	Власні дані (опубл. вперше, 2009)
Число пацієнтів	53	92	60	124	100	106	48
Вік дебюту							
Діапазон (роки)	2-70	2-72	10-77	2-90	10-82	11-60	13-74
Чол/Жін	2/1	1.6/1	1.5/1	2/1	2/1	53%/47%	54%/46%
Рухові порушення							
Слабкість руки = ноги	85%	94%	100%	72%	83%	75%	91%
Слабкість руки > ноги	Дані відсутні	Дані відсутні	Дані відсутні	28%	10%	Дані відсутні	16%
Сенсорні порушення							
Оніміння/парестезії	79%	64%	86%	71%	89%	91%	91%

Спонтанний біль	17%	20%	Дані відсутні	Дані відсутні	8%	Дані відсутні	40%
Моторні та сенсорні симптоми	84%	72%	86%	72%	72%	80%	91%
Втягнення черепних нервів	10%	16%	16%	7%	22%	15%	8%
Бульбарний синдром	10%	6%	Дані відсутні	Дані відсутні	2%	Дані відсутні	8%
СМР: білок >45 мг/дл	90%	Дані відсутні	95%	100%	86%	69%	62%
Перебіг рецидивуючий / прогресуючий, %	36/64	65/35	47/53	15/85	Дані відсутні	23/77	43/57

Важливо, що при тривалій ХЗДП, особливо при відсутності лікування, скарги можуть нагадувати такі при стенозі поперекового відділу хребта і дисфункції кінського хвоста – залежний від пози радикулярний біль в попереку, сексуальні розлади і тазові порушення, залежний від фізичного навантаження транзиторний сенсомоторний дефіцит. При проведенні МРТ виявляється виражена гіпертрофія нервових корінців, що призводить до їх здавлення в дурального мішку і спинномозковому каналі. Компресійні зміни спинного мозку за рахунок гіпертрофії інтрадуральних

нервових корінців на рівні шийного та грудного відділів в рідкісних випадках є причиною виникнення симптому Бабінського у хворих з ХЗДП. У цих випадках може розглядатися питання про проведення хірургічної декомпресії і дуральної пластики.

Вегетативні розлади для ХЗДП не характерні. Найчастіше спостерігається ортостатична гіпотензія, гіпергідроз долонь і стоп. У рідкісних випадках внаслідок ураження парасимпатичних волокон можлива недостатня реакція зіниць на світло.

Наявність ХЗДП не виключає ураження ЦНС, що виявляється у 3-50% пацієнтів. Інтерпретація даних МРТ при ХЗДП завжди утруднена, так як основну групу хворих становлять особи старше 50 років, у яких виявлене вогнищеве ураження головного мозку може бути пов'язано з супутнім судинним ураженням головного мозку. Зміни при МРТ необхідно зіставляти з виразністю клінічних проявів.

Алгоритм діагностики ХЗДП

Діагноз ХЗДП ґрунтується на анамнезі, результати неврологічного огляду, детального нейрофізіологічного обстеження моторних і сенсорних нервів кінцівок і підвищенні білку в спинномозковій рідині. З огляду на відсутність в даний момент біологічних діагностичних маркерів, в разі підозри на ХЗДП необхідне проведення обстеження для виключення всіх можливих причин, здатних викликати хронічне прогресуюче ураження периферичних нервів. Необхідно виключити поліневропатію при цукровому діабеті, системних захворюваннях, парапротеїнеміях, дефіциті вітамінів групи В і амлоїдозі.

Незалежно від відсутності єдиних діагностичних критеріїв, в сучасній літературі існують основні ознаки, що дозволяють діагностувати ХЗДП:

- Симетрична слабкість в проксимальних і дистальних м'язах рук і ніг; наростаюча протягом більше 8 тижнів,

- Наявність як рухових, так і чутливих генералізованих порушень. Можливе залучення в патологічний процес черепних нервів. Сухожильні рефлекси, як правило, пригнічені.

- Прогресуючий і / або рецидивуючий перебіг захворювання.

Для підтвердження діагнозу необхідні наступні зміни в лабораторних даних:

Збільшення рівня білка в спинномозковій рідині при нормальному цитозі (кількість лімфоцитів менше 10 в 1 мл).

Електрофізіологічні докази наявності демієлінізації (збільшення дистальних латентностей М-відповіді), хронодисперсія, блоки проведення, уповільнення швидкості поширення збудження по рухових і чутливих волокнах, випадіння або збільшення латентності F-хвиль).

Виявлення сегментарної демієлінізації і ремієлінізації, ендоневральної мононуклеарної інфільтрації, можливо з вторинним пошкодженням аксонів при біопсії (зазвичай литкових або поверхневого малогомілкового нервів).

Позитивний ефект адекватного за тривалістю лікування глюкокортикоїдами в оптимальній дозі - непряме підтвердження правильно поставленого діагнозу.

Різні неврологічні школи використовують різні діагностичні критерії ХЗДП. Їх порівняльна характеристика представлена в табл. 2.

Таблиця 2. Діагностичні критерії ХЗДП [P.Dyck., Thomas P., 2005]

	Barohn R. et al. (1998)	AAN	Saperstein D. et al (2001)
Обов'язкові клінічні прояви			
Паттерн клінічного ураження	Симетрична проксимальна та дистальна слабкість	Моторна та/або сенсорна дисфункція більш ніж у одній кінцівці	Великі: симетрична проксимальна та дистальна

			слабкість Малі: виключно дистальна слабкість або сенсорні порушення
Рефлекси	Арефлексія або гіпорексія	Арефлексія або гіпорексія	Арефлексія або гіпорексія
Тривалість	Не менше 2 міс.	Не менше 2 міс.	Не менше 2 міс.
Лабораторні дані			
ЕНМГ	Швидкість поширення збудження по моторним волокнам знижена (<70% від нижньої межі норми)	Див. табл.3	Див. табл.3
СМР	Білок >45 мг/дл	Обов'язкові: цитоз <10/мм ³ *, негативні тести на венеричні захворювання. Додаткові: підвищення білка	Обов'язкові: білок >45 мг/дл Додаткові: цитоз <10/мм ³
Біопсія нерва	Переважно ознаки дем'єлінізації. Запалення	Чіткі ознаки дем'єлінізації та рем'єлінізації	Переважно ознаки дем'єлінізації. Запалення
Вимоги до діагностичних критеріїв			
Достовірні	Клінічна картина,	Клінічна картина,	Клінічна

ХЗДП	ЕНМГ, СМР та біопсія	ЕНМГ, СМР та біопсія	картина, ЕНМГ, СМР (біопсія не обов'язкова)
Вірогідна ХЗДП	Клінічна картина у поєднанні з 2 із 3 лабораторних показників	Клінічна картина, ЕНМГ, СМР	Великі клінічні ознаки, ЕНМГ, біопсія або Великі клінічні ознаки, СМР, біопсія
Можлива ХЗДП	Клінічна картина у поєднанні з 1 із 3 лабораторних показників	Клінічна картина, ЕНМГ	Великі клінічні ознаки і 1 із 3 лабораторних показників або малі клінічні ознаки і 2 із 3 лабораторних показників

Атипові форми:

Синдром Левіса-Самнера - мультифокальна моторно-сенсорна нейропатія з блоками проведення. У дебюті захворювання спостерігається прогресуюча асиметрична м'язова слабкість рук (70% випадків). Також можливі випадки ізольованих порушень чутливості. Характерний прогресуючий перебіг і тільки в 30% випадків - ремітуючий. Значно рідше в порівнянні з ХЗДП захворювання має хвилеподібний перебіг. Частіше хворіють чоловіки в віці 40-50 років. Чутливі порушення пацієнти описують як поколювання, оніміння, а також нейропатичні болі по ходу

стовбурів окремих нервів (частіше за все серединного, променевого, ліктьового і литкового). Незалежно від відсутності клінічно значущих розладів в інших кінцівках ЕНМГ зазвичай виявляє зміни декількох нервів, що підтверджує генералізований характер ураження периферичної нервової системи. Хвороба може дебютувати лише в одній руці, але при тривалому спостереженні в процес втягується й інша, В 22% випадків при синдромі Левіса-Самнера уражаються нижні кінцівки. У 18% випадків можливе залучення зорового, окорухового, трійчастого і лицьового нервів.

При дослідженні СМР відзначається підвищення білка в 37-82% випадків. Нерідко виявляються аутоантитіла до гангліозид GM1 (До 48% випадків).

Сенсорна форма ХЗДП зустрічається в 5-15% випадків. Щодо класичної ідіопатичною ХЗДП дана форма вважається атиповою і зустрічається в осіб похилого віку, з піком захворюваності в 60-65 років. Зазвичай пацієнти скаржаться на нестійкість при ходьбі, обумовлену сенситивною атаксією і порушенням глибокої чутливості. Досить часто відзначається оніміння в дистальних відділах рук і ніг, в ряді випадків супроводжується нейропатичними болями. Майже у 90% пацієнтів виявляється зниження температурної і больової чутливості. Найчастіше захворювання має монофазний прогресуючий перебіг. Описано випадки залучення в патологічний процес моторних нервів на більш пізніх стадіях, які проявляються дистальною слабкістю.

У 93% випадків в спинномозковій рідині виявляється підвищення рівня білка. У зв'язку з переважною локалізацією патологічного процесу в задніх корінцях стандартна оцінка дистальних сенсорних відповідей не виявляє відхилень від норми. Тільки дослідження соматосенсорних викликаних потенціалів може виявити патологію в найбільш проксимальних ділянках. При постановці діагнозу атипової сенсорної ХЗДП необхідно виключати наявність придбаної демієлінізуючої

полінейропатії з IgM моноклональною секрецією з або без анти-MAG активності.

Ізольована моторна форма ХЗДП зустрічається в 10-20% випадків. Клінічна картина в дебюті захворювання характеризується як асиметричною, так і симетричною слабкістю в руках без подальших чутливих порушень навіть при тривалому спостереженні. Потім до процесу залучаються і ноги, також без чутливих порушень. У початковій стадії розвитку хвороби її легко переплутати з мультифокальною моторною невропатією з блоками проведення (ММНБП). Так само як при ММНБП, при ізольованій моторній ХЗДП спостерігається зазвичай хороша відповідь на застосування IgG або плазмаферезу і погіршення при призначенні глюкокортикоїдів. На відміну від ММНБП при ізольованій моторній ХЗДП НЕ виявляються аутоантитіла до гангліозиду GD1a.

Наявність випадків ХЗДП з ознаками демієлінізації в ЦНС ставить питання про можливе поєднанні різних рівнів ураження при загальному патогенезі. Загальна кількість таких випадків вкрай мала, і продовжує обговорюватися можливість їх розгляду в якості поєднання ХЗДП і РС. Однак більшість дослідників схиляються до можливості поєданого ураження периферичних нервів і ЦНС при ХЗДП. Правомірність виділення комбінації ХЗДП з ураженням ЦНС як атипової форми ХЗДП підтверджується спостереженнями відстроченого розвитку клінічних ознак ураження ЦНС, характерних для РС у 3 хворих з типовим грубим ураженням периферичної нервової системи, характерним для ХЗДП, в дебюті захворювання.

При диференційній діагностиці ХЗДП особливу увагу слід приділяти випадкам ХЗДП з гострим початком. Відомо, що у 16-20% пацієнтів з ХЗДП захворювання починається гостро з швидко наростаючого тетрапареза, що робить це захворювання невідмінним від синдрому Гієна-Барре. Саме в цих випадках не виключена ймовірність розвитку бульбарного синдрому і слабкості дихальної мускулатури.

Клінічних критеріїв, що дозволяють на ранніх стадіях диференціювати гостру запальну поліневропатію і ХЗДП з гострим початком в даний час не існує.

Однак дана проблема актуальна, оскільки пізніє призначення імуносупресивної терапії хворим з ХЗДП призводить до стійкості до стандартного лікування та інвалідизації потенційно виліковних хворих.

В даний час призначення глюкокортикоїдів при гострій запальній аутоімунній поліневропатії (СГБ) вважається грубою помилкою. Тим часом в 1980-1990-і роки для лікування СГБ використовувалися глюкокортикоїди, застосування яких іноді було успішним. Не виключено, що випадки СГБ, при яких був відзначений позитивний ефект глюкокортикоїдів, насправді слід було віднести до ХЗДП з гострим початком. Згідно загальноприйнятим критеріям діагностики, будь-який пацієнт з гострою аутоімунною поліневропатією перші 4 тижні від початку захворювання розглядається як хворий з СГБ. Це призводить до того, що незалежно від форми хвороби, включаючи і випадки ХЗДП з гострим початком, проводиться стандартне для СГБ лікування, що володіє обмеженим у часі ефектом. При наявності дійсної СГБ лікування надає позитивний ефект, а при ХЗДП з гострим початком може розвиватися рецидив.

Вважається, що в гострому періоді прогнозувати перебіг захворювання у хворого з аутоімунною поліневропатією, ґрунтуючись на окремих клінічних, імунологічних або нейрофізіологічних показниках, не виявляється можливим. Лікарі змушені змінювати діагноз СГБ на ХЗДП з гострим початком не менше ніж через 8 тижнів від початку хвороби.

Був проведений аналіз 7 випадків хворих, що надійшли в стаціонар в перші 2 тижні захворювання з діагнозом СГБ, який в подальшому змінений на ХЗДП з гострим початком. Анамнез захворювання, попередні події, які потенційно могли бути пусковим фактором аутоімунного процесу, нічим

не відрізнялися від класичної картини, що спостерігається зазвичай у хворих з СГБ.

На підставі аналізу історій хвороби виділено кілька відмінних ознак ХЗДП з гострим початком:

- жіноча стать;
- розвиток м'язової слабкості в проксимальних відділах кінцівок в дебюті захворювання;
- відсутність рубих розладів чутливості;
- наявність проксимальних блоків проведення при стимуляції в точці Ерба;
- випадіння F-хвиль як ознака блоку проведення по проксимальним відділам корінців;
- розвиток денерваційних змін м'язових волокон в перші 2 тижні після появи неврологічних симптомів.

Зміна діагнозу СГБ на ХЗДП з гострим початком не може вважатися помилкою первинної діагностики, а лише підкреслює патогенетичний поліморфізм аутоімунних поліневропатій.

Диференційна діагностика

ХЗДП вимагає проведення диференційної діагностики з цілим рядом захворювань периферичної нервової системи, які можуть супроводжуватися розвитком хронічної прогресуючої поліневропатії.

Типові випадки ХЗДП не вимагають диференційної діагностики з СГБ, але завжди слід пам'ятати про можливий розвиток ХЗДП з гострим початком.

ММНБП - повільно прогресуюча ізольована моторна невропатія з блоками проведення. На відміну від ХЗДП при ММНБП найчастіше виявляється асиметрична дистальна слабкість з випадінням сухожильних рефлексів в зоні ураження. Характерно ураження одного або декількох нервів за типом множинної мононевропатії. На пізніх стадіях з'являються атрофії, обмежені зоною іннервації залученого в патологічний процес

нерву. Перебіг ММНБП неухильно прогресує, без спонтанних ремісій. Чутливі порушення нетипові. У 40% випадків хворі скаржаться на м'язові посмикування (фасцикуляції) в зоні ураження, що в першу чергу дозволяє запідозрити патологію мотонейрона. Основний метод диференціювання ураження мотонейрона і ММНБП - ЕМГ. Виявлення блоків проведення поза зонами анатомічних звужень, а також відсутність дисфункції чутливих нервових волокон - вирішальні чинники в постановці діагнозу ММНБП. При імунологічному дослідженні виявляються аутоантитіла до гангліозиду GDI а, який локалізується в передніх корінцях і пресинаптичній мембрані. Диференціальний діагноз ММНБП з ХЗДП, особливо з її моторною формою, вкрай важливий у зв'язку з тим, що на відміну від ХЗДП хворі з ММНБП стійкі до лікування глюкокортикоїдами. У разі виявлення ММНБП показано призначення препаратів імуноглобулінів класу G в дозі 0,4 г / кг на добу протягом 3-5 днів. Рідше застосовуються цитостатики (циклофосфан).

У ряді випадків ХЗДП важко відрізнити від хронічних демієлінізуючих поліневропатій, пов'язаних з моноклональною гаммапатією інеясного генезу (MGUS). Дані стани характеризуються патологічною гіперсекрецією імуноглобулінів класів A, G або M. В останніх випадках додатково можуть виявлятися аутоантитіла до мієлін-асоційованого глікопротеїну (anti-MAG). Найбільш часто моноклональні гаммапатії незасованого генезу виявляються у чоловіків старшого віку. Клінічно спостерігаються повільно прогресуючі розлади чутливості в ногах з залученням в патологічний процес провідників глибокої чутливості.

Характерні спонтанні болі в ногах по типу поколювання голками або повзання мурашок, а також часті трофічні порушення - синюшного відтінку або мармуровість шкіри нижніх кінцівок.

Пізніше приєднуються нижній млявий парепарез і ураження дистальних відділів рук. Захворювання, на відміну від ідіопатичної ХЗДП,

прогресує повільніше, але ефект від проведеної імуносупресивної терапії гірше.

Хронічне ураження периферичних нервів також спостерігається при лімфопроліферативних захворюваннях, мієломної хвороби, лімфомі, макроглобулінемії Вальденстрема, хвороби Кастлемана, кріоглобулінемії або придбаному амілоїдозі. Саме тому при підозрі на ХЗДП обов'язкове проведення імунологічного і гематологічного дослідження з кількісною оцінкою рівня імуноглобулінів в плазмі крові, імунохімічного дослідження білків плазми крові і сечі, рентгенівського дослідження скелета, включаючи довгі кістки, і морфологічного дослідження кісткового мозку.

Значні труднощі виникають при діагностиці ХЗДП у хворих, які страждають на цукровий діабет. На відміну від хронічної діабетичної поліневропатії для ХЗДП на тлі цукрового діабету характерні скарги на слабкість проксимальних відділів ніг в поєднанні з сенсорними порушеннями та атаксією, що нещодавно з'явилася і підгостро розвивається. Значну допомогу в даному випадку надає ЕМГ, що виявляє типове зниження швидкості розповсюдження збудження, наявність дисперсії М-відповіді та блоків проведення. Виявлення блоку проведення більш ніж в одному нерві у хворого з цукровим діабетом дозволяє запідозрити наявність у нього ХЗДП.

Ідіопатичну ХЗДП слід диференціювати з демієлінізуючою поліневропатією у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

В даному випадку інформативно виявлення плеоцитоза в спинномозковій рідині більше 50. При ВІЛ-асоційованій ХЗДП ефективна звичайна імуносупресивна терапія.

За захворювання, з якими слід диференціювати ідіопатичну ХЗДП:

- ВІЛ-інфекція;
- лімфома;
- остеосклеротична мієлома;
- синдром РОEMS;

- хвороба Кастлемана;
- моноклональна гаммапатія невизначеного генезу;
- хронічний активний гепатит, гепатит С;
- запальні захворювання кишечника;
- хвороби сполучної тканини (ВКВ, васкуліти);
- трансплантація кісткового мозку і органів;
- демієлінізація ЦНС;
- нефротичний синдром;
- цукровий діабет;
- спадкова невропатія;
- тиреотоксикоз.

Лікування

Перед розробкою тактики лікування необхідно обговорити з пацієнтом діагноз, пояснити хронічну природу захворювання, варіабельність відповіді на лікування та можливі коливання (погіршення) стану в процесі підбору терапії. Важливо психологічно налаштувати хворого на тривале лікування, попередити про всі можливі ризики і ускладнення, необхідності чіткого дотримання передбачених рекомендацій і контролю окремих лабораторних показників.

Мета лікування - зниження чутливості патологічної імунної відповіді шляхом тривалої супресії поточного активного захворювання. Чітких алгоритмів первинного лікування ХЗДП НЕ існує. Порядок використання того чи іншого препарату залежить від тяжкості основного захворювання та наявності супутньої патології, а також ймовірності прогнозованих ускладнень лікування. Ефект може бути досягнутий як на тлі монотерапії, так і при використанні комбінації препаратів.

Загальноприйнятий спосіб лікування ХЗДП - призначення глюкокортикоїдів, проведення плазмаферезу і внутрішньовенне введення препаратів імуноглобулінів класу G. Ефективність перерахованих методів доведена контрольованими дослідженнями, вірогідність позитивного

ефекту в даному випадку становить 70-90%. При відносно рівній ефективності перерахованих методів кожен з них має свої переваги і недоліки, серед яких не останню роль відіграє вартість лікування, при виборі виду терапії обговорюються протипоказання для кожного з них. Цитостатики та інтерферони - резервні препарати, що застосовуються при резистентних формах ХЗДП.

Краща тактика ранньої, своєчасної і агресивної імуносупресивної терапії. В цьому випадку перспективи поліпшити стан хворого хороші, однак ризик загострення в будь-якому випадку зберігається протягом усього життя. Пізній початок адекватного лікування призводить до формування стійкого неврологічного дефіциту, незворотної аксональної дегенерації і атрофії м'язів, а також до формування стійкості до ліків.

Глюкокортикоїди. Призначення глюкокортикоїдів при встановленні діагнозу ХЗДП довгий час було одним з основних способів лікування. При призначенні глюкокортикоїдів лікуючий лікар завжди стикається з низкою запитань:

- якою має бути початкова доза;
- яку схему прийому (щодня або через день) краще вибрати;
- як оцінити ефективність максимальної дози;
- як довго тримати максимальну дозу;
- як швидко знижувати препарат і до якої підтримуючої дози;
- як довго продовжувати приймати підтримуючу дозу.

Глюкокортикоїди застосовуються при ХЗДП досить давно, але контрольовані дослідження, що підтверджують їх ефективність, нечисленні.

Більшість авторів рекомендують призначати преднізолон в один прийом вранці щодня по 1-1,5 мг / кг, курс - 2 -4 тижнів. При досягненні ефекту через 2 -4 тижні пацієнта переводять на прийом препарату за схемою через день, для чого знижують дозу в певні дні на 10 мг / тиждень до повної відміни препарату. У подальшому, при наявності стабільного

стану, приступають до зниження дози наступного дня по 5 мг кожні 3-4 тижні до дози в 50 мг. Таким чином пацієнт отримує преднізолон по 50 мг через день. Подальше зниження проводять більш повільно - по 2,5 мг / міс до досягнення підтримуючої дози 10-20 мг через день, яка може утримуватися значний час в залежності від стану хворого. В середньому час досягнення позитивного ефекту глюкокортикоїдів становить 1,5-2 міс (від кількох тижнів до 5 міс), а час досягнення максимального клінічного ефекту - $6,6 \pm 5,4$ міс, про що слід пам'ятати при прогнозуванні тривалості прийому преднізолону.

Розроблена й інша схема, яка пропонує призначати глюкокортикоїди по 120-200 мг через день протягом 1 тижня з подальшим зниженням дози по 20 мг / тиждень до досягнення 20 мг через день, після чого темп уповільнюють, знижуючи дозу по 5 мг / тиждень до досягнення 5 мг через день, після чого дозу знижують по 2,5 мг / тиждень аж до повного скасування препарату.

Були спроби використання пульс-терапії в лікуванні ХЗДП – в/в вводили дексаметазон по 40 мг / добу протягом 4 днів, потім 1 раз на місяць в тій же дозі протягом 6 міс. даний спосіб лікування не набув поширення у зв'язку з розвитком виражених побічних ефектів (нудоти, блювоти) або загострення основного захворювання. Серед побічних ефектів при внутрішньовенному введенні глюкокортикоїдів також спостерігалися безсоння, загальне занепокоєння і тахікардія під час введення, підвищення артеріального тиску.

Ретроспективний аналіз показав, що внутрішньовенне введення глюкокортикоїдів в порівнянні з прийомом всередину рідше призводить до появи синдрому Кушинга.

При тривалому прийомі таблетованих глюкокортикоїдів може розвиватися:

- гіперглікемія;
- гіпертензія;

- гастрит та кишкові кровотечі;
- остеопороз з патологічними переломами;
- глаукома;
- катаракта;
- стероїдна міопатія;

Призначення або швидкий перевод пацієнта на прийом преднізолону по схемі через день в більшості випадків дозволяє попередити багато із перерахованих побічних реакцій. Також велике значення в попередженні розвитку побічних реакцій на тлі прийому глюкокортикоїдів набувають наступні міри:

- призначення антацидів
- забагачення калієм і білком низьковуглеводна дієта.

Регулярно підлягають контролю результати ЗАК і ЗАС, АТ і рівень глікемії. Частота побічних реакцій на глюкокортикоїди, за нашими даними, представленні в таблиці 3.

Таблиця 3. Дослідження лікування ХЗДП (Завалішин І.А. з соавт.)

Побічні реакції	К-ть пацієнтів (%), n=30	Незворотність побічних реакцій
Відсутні	7 (23%)	-
Місяцеподібне обличчя	15 (50%)	-
Вугровий висип	10 (33%)	-
Гіперглікемія	5 (16%)	2
Гіпертензія	8 (26%)	2
Загострення гастриту	4 (13%)	-
ШКК	0	-
Остеопороз з патологічними переломами	3 (10%)	3
Глаукома/катаракта	0	-

Прибавка у вазі до 5 кг	15 (50%)	8
Прибавка у вазі >5 кг	4 (13%)	-
Порушення сну	1	1
Депресія	3	1
Гіпертрихоз у жінок	3/8 жінок (38%)	-
Гіпокаліємія	8	-
Дисменорея	4/6 жінок (66%)	-

Досвід лікування пацієнтів з ХЗДП глюкокортикоїдами показав, що найчастіше спостерігалася зміна рис обличчя за типом місяцеподібним (50%) і збільшення у вазі (63%). На тлі зниження дози преднізолону і повного його скасування багато побічних ефектів виявилися зворотними або піддаються корекції. Стійка артеріальна гіпертензія і гіперглікемія після відміни глюкокортикоїдів спостерігалася у невеликого числа хворих (2 і 2 відповідно). Слід зазначити, що це були пацієнти з обтяженим по артеріальній гіпертонії і цукровим діабетом анамнезом. З 19 хворих, що додали у вазі на тлі лікування, тільки у 8 збереглося підвищення маси тіла по порівняно з вихідною, але у всіх не більше ніж на 5 кг. Найбільш важким і незворотнім побічним ефектом було посилення наявного у хворих остеопорозу з розвитком патологічних переломів кісток у 3 пацієнтів. Ускладнень з боку очей, порушень сну не спостерігалось в жодному разі, так само як утворення стероїдних виразок або шлунково-кишкових кровотеч.

Перед застосуванням глюкокортикоїдів рекомендується обов'язково проводити езофагогастродуоденоскопію, денситометрію кісток і визначення рівня глюкози крові. Для профілактики остеопорозу та патологічних переломів призначають біфосфонати в разі, якщо при денситометрії отримані значення <1 SD. При гіпокаліємії призначають компенсуючі препарати. Обов'язковою вважається проведення діагностики

та лікування пневмоцисної пневмонії, якщо пацієнт отримує преднізолон в дозі 15 мг на добу більше 8 тижнів. в цих випадках призначають кортимоксазол. Доза і тривалість прийому глюкокортикоїдів можуть бути скорочені при проведенні додаткового лікування.

Людські імуноглобуліни класу (IgG). Ефективність внутрішньовенного імуноглобуліну доведена в 5 основних рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях. Однак далеко не у всіх пацієнтів дане лікування надає позитивний ефект. Препарат призначають по 0,4 г / кг протягом 5 днів. Можливо введення всієї курсової дози протягом 1-2 днів, що в більшій мірі залежить від ваги пацієнта. У дітей продемонстрована велика ефективність введення імуноглобуліну в одноразовій дозі 2 г/кг за 1 день в порівнянні з введенням 0,4 г/кг протягом 4 днів. Час напіврозпаду імуноглобуліну складає 18-32 діб, після чого можливе повторне введення підтримуючої дози препарату - зазвичай 0,5 г/кг кожні 2 тижні. підтримує режим багато в чому залежить від ефективності першого курсу. введення доз препарату, менше зазначених вище, необгрунтовано і погіршує ефективність лікування і прогноз пацієнта.

При внутрішньовенному введенні імуноглобуліну в 1-5% випадків описані побічні ефекти - нудота, міалгії, відчуття холоду, головний біль, різні вазомоторні реакції. Дані явища, як правило, зникають після закінчення введення препарату. Багато в чому описані ефекти можна знизити, зменшивши швидкість введення препарату. При їх значній стійкості або вираженості рекомендується ввести 50-100 мг гідрокортизону. Також ефективно введення дифенгідраміну.

Одне з небажаних ускладнень внутрішньовенного введення імуноглобуліну - тромбоз з розвитком інфаркту міокарда, інсульту, тромбозу центральної ниркової вени, глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії. Ризик тромбозу невисокий і складає 0-3%. Анафілактичний шок можливий у пацієнтів з різними видами

імунодефіциту і особливо в разі селективного дефіциту IgA, тому перед призначенням даного виду лікування рекомендується дослідження гуморального імунітету.

Плазмаферез. Ефективність плазмаферезу при ХЗДП також доведена в рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях. Позитивний результат, особливо на ранніх стадіях хвороби, досягається в 70-80% випадків. За один сеанс видаляють не менше 30-40 мл/кг плазми, процедури проводять 2-3 рази в тиждень. Курс лікування - 4-6 тижнів. Навіть при значній ефективності не рекомендується використовувати плазмаферез як єдиний метод лікування, так як це призводить до підвищення ризику загострення хвороби в порівнянні з внутрішньовенним введенням імуноглобуліну, терапією глюкокортикоїдами або циклофосфаном. Найчастіше, плазмаферез комбінують з подальшою імуносупресивної терапією. Серед побічних явищ найбільш часто зустрічаються тромбофлебіт глибоких вен, артеріальна гіпотензія, порушення електролітного балансу, гіпоальбумінемія.

Цитостатики (азатиоприн, циклоспорин, циклофосфамід) - препарати другого ряду в лікуванні ХЗДП.

Найчастіше азатиоприн призначається у випадках недостатньої ефективності або наявності виражених побічних ефектів глюкокортикоїдів, що вимагають зниження дози або відміни, середня доза азатиоприна становить 100-150 мг, але може доходити до 200 мг/сут. Мультицентрових рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень його ефективності не проводилося, але лікарі досить часто використовують даний препарат у хворих з ХЗДП, Ефект від лікування азатиоприном настає через кілька місяців, у зв'язку з чим його призначають на тривалий термін. Побічні ефекти залежать від дози і пов'язані з пригніченням функції кісткового мозку, атакож з токсичним впливом на печінку. Протягом першого місяця проводиться щотижневий, а потім щомісячний

контроль клінічних аналізів крові і ферментів печінки. В якості побічних ефектів описані також анорексія, алопеція.

У нечисленних дослідженнях продемонстровано позитивний ефект таблетованого циклофосфаміда в дозі 2 мг/кг щомісяця протягом півроку. При стійкості до інших видів лікування циклофосфамід ефективний в дозі 200мг / кг в / в протягом 4 днів.

Потенційні дозозалежні ефекти - пригнічення функції кісткового мозку, азооспермія і підвищений ризик розвитку пухлин. Циклоспорин застосовують в дозі 3-7 мг / кг на добу з подальшою корекцією до підтримуючої дози 2-3 мг / кг протягом не менше 6 міс. Зазвичай переносимість препарату хороша, але необхідний контроль функції нирок, а також рівня артеріального тиску, так як можливе виникнення артеріальної гіпертензії.

У зарубіжній літературі обговорюється позитивний ефект мікофеіолата мофетила, ІФН-Р1А (в дозі 30 мкг 1 раз в тиждень ефект відзначений у 35% випадків), етанерцепта, ритуксимабу. В нашій країні досвіду застосування цих препаратів в лікуванні ХЗДП немає.

В даний час можна з упевненістю сказати, що прогноз при ХЗДП кардинально поліпшується при призначенні імуносупресивної терапії. При адекватному за тривалістю і дозі препаратів курсі лікування, призначеному в ранні терміни, регрес неврологічної симптоматики і стабілізація стану можуть бути досягнуті у 80% хворих. Більше половини хворих потребують в безперервному прийомі імунодепресантів в підтримуючої дозі.

Тільки 3% хворих потребують додаткової допомоги і максимум 6% - помирають. У літературі описано проспективне спостереження за пацієнтами протягом рекордного терміну - 18 років. аналіз історій хвороби показав, що у всіх хворих на тлі лікування в тій чи іншій ступеня спостерігалось поліпшення стану, але в кінцевому підсумку число повністю видужавших було вкрай мало.

ВИРІШЕННЯ ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ

1. Які зміни з боку зорового аналізатора характерні для розсіяного склерозу?

- A. зорова агнозія
- B. минуще зниження гостроти зору
- C. зорові галюцинації
- D ретробульбарний неврит зорового нерва
- *E. блідість скроневих половин дисків зорових нервів

2. Які зміни рухової сфери характерні для розсіяного склерозу?

- A. джексо́нівська епіле́сія
- *B. центральні парези
- *C. гіпертонія м'язів
- *D. наявність патологічних рефлексів
- E. периферичні парези

3. Вкажіть клінічні критерії діагностики розсіяного склерозу?

- A. гостре інфекційне захворювання з ураженням всіх відділів нервової системи
- B. хронічне захворювання з моносимптомним ураженням пірамідних шляхів
- *C. множинність ураження центральної нервової системи, хронічний перебіг
- D. гострий інсультподібний початок з поступовим зростанням симптоматики протягом тижня
- E. ураження периферичної нервової системи, включаючи зорові нерви

4. Які з нижчевказаних препаратів використовуються в період загострення розсіяного склерозу?

- *А. кортикостероїди
- *В. цитостатики
- С. сульфаніламід, антибіотики
- Д. коагулянти
- Е. імуномодулятори

5. У жінки через 3 місяці після пологів виникли зниження зору на праве око і відчуття затерпання в ногах. Ці скарги є типовими для дебюту якого захворювання?

- А. менінгіту
- В. ішемічного інсульту
- С. енцефаліту
- Д. полінейропатії
- *Е. розсіяного склерозу

6. У молодій жінки протягом двох діб різко погіршився зір на праве око. Окуліст діагностував ретробульбарний неврит правого зорового нерва. Об'єктивно: різко знижена гострота зору на праве око, відсутні черевні та підшвові рефлекси, глибокі рефлекси з кінцівок підвищені, знижена вібраційна чутливість на ногах до 3 сек. Яке захворювання запідозрите?

- А. пухлина головного мозку
- В. летаргічний енцефаліт
- *С. розсіяний склероз
- Д. оптико-хіазмальний арахноїдит
- Е. стовбуровий енцефаліт

7. Хворий з розсіяним склерозом скаржиться на похитування під час ходи, невпевненість при виконанні точних рухів, переривчасту мову.

Об'єктивно: горизонтальний ністагм, скандована мова, інтенційний тремор та мимопопадання при пальце-носовій та п'ятково-колінній пробах. Поверхнева та м'язово-суглобова види чутливості не порушені. Яка патологія у хворого?

- *А. мозочкова атаксія
- В. паркінсонізм
- С. сенситивна атаксія
- Д. хорія
- Е. міоклонії

8. Хвора на розсіяний склероз після двохрічної неповної ремісії почала скаржитись на швидке наростання слабкості у ногах, підвищену втомлюваність в них, двоїння при погляді в лівий бік, що було розцінено, як загострення захворювання. Які препарати і у яких дозах доцільніше призначати у такому випадку?

- *А. пульс-терапія кортикостероїдними препаратами
- В. кортикостероїдні препарати у малих дозах
- С. бетаферон по 8 млн МО через день
- Д. копаксон по 20 мг щоденно
- Е. вазоактивні препарати у великих дозах

9. У хворі 62 років поступово наростали слабкість і схуднення м'язів правої кисті, а через 2 місяці – лівої кисті. Через 4 місяці слабкість з'явилась і у м'язах ніг. Виявлені гіпотрофія м'язів обох кистей, особливо проміжку між I та II пальцями, тенара, фібрилярні посмикування в м'язах рук. Сухожильні та періостальні рефлекси з кінцівок підвищені, викликається симптом Россолімо на обох стопах. Позитивні рефлекси орального автоматизму, підвищений нижньощелепний рефлекс, дисфонія. Який попередній діагноз?

- А. поліомієліт

- *В. бічний аміотрофічний склероз
- С. розсіяний склероз
- Д. дисциркуляторна енцефаломієлопатія
- Е. дифтерійна полінейропатія

10. Хвора пред'являє скарги на порушення зору, слабкість і відчуття «повзання мурашок» в нижніх кінцівках. Захворювання пов'язує з перенесеною вірусною інфекцією. З анамнезу відомо, що хвора спостерігається у окуліста з приводу ретробульбарного невриту. Об'єктивно: сухожилкові рефлекси високі, знижені черевні рефлекси, позитивні патологічні пірамідні рефлекси, легкий нижній парапарез. Вібраційна чутливість знижена (2-3 сек). Попередній діагноз: Розсіяний склероз, цереброспінальна форма.

Який найбільш інформативний метод дослідження може бути рекомендований для підтвердження діагнозу?

- А. МРТ головного та спинного мозку.
- В. УЗДГ магістральних судин голови.
- С. Реоенцефалографія басейну хребетних і внутрішніх сонних артерій.
- Д. Люмбальна пункція.
- Е. Електроміографія.

11. У хворой виявлена мозочкова атаксія, нижній парапарез, порушення функцій тазових органів, високі рефлекси з кінцівок, черевні рефлекси відсутні. На ЯМР: кілька вогнищ демієлізації.

Призначте лікування.

- А. Ремієлінізуючі препарати, плазмаферез, кортикостероїди.
- В. Антибіотики, дезінтоксикаційні препарати, вітаміни.
- С. Вазоактивні препарати, дегідратація, ноотропи.
- Д. Антиагреганти, глюкокортикоїди, вітаміни.

Е. Антиоксиданти, діуретики, вітаміни.

12. У хворої виявлена мозочкова атаксія, нижній парапарез, порушення функцій тазових органів, високі рефлекси з кінцівок, черевні рефлекси відсутні. На ЯМР: кілька вогнищ демієлінізації.

Призначте лікування.

А. Ремієлінізуючі препарати, плазмаферез, кортикостероїди.

В. Антибіотики, дезінтоксикаційні препарати, вітаміни.

С. Вазоактивні препарати, дегідратація, ноотропи.

Д. Антиагреганти, глюкокортикоїди, вітаміни.

Е. Антиоксиданти, діуретики, вітаміни.

13. Хвора, 20 років, скаржиться на порушення зору, мови, зміну голосу, слабкість у правих кінцівках, утруднення сечовипускання. Хворіє близько 3-х років, 5 років тому перенесла ретробульбарний неврит. Об'єктивно: ністагм, атаксія, правобічний спастичний геміпарез, бульбарний синдром, зниження вібраційної чутливості, концентричне звуження полів зору.

Яке обстеження треба призначити?

А. ЯМР.

В. Люмбальна пункція.

С. КТ головного мозку.

Д. Електроенцефалографія.

Е. Реоенцефалографія.

14. Розсіяний склероз - одна з основних демієлінізуючих хвороб, що зустрічаються з частотою 1 на:

А. 100;

В. 500;

С. 1000;

Д. 5000;

E. 10000.

15. Діагностика розсіяного склерозу ґрунтується на нижчеперелічених симптомах, крім:

- A. повторних епізодів клоніко-тонічних нападів;
- B. підвищення вмісту гамма-глобуліну в лікворі;
- C. неврологічної картини багатоголищевої демієлінізації;
- D. повторних випадків неврити зорових нервів;
- E. прогресуючої дисфункції сечового міхура.

16. Магнітно-резонансне дослідження дозволяє виявляти демієлінізовані ділянки краще, ніж комп'ютерна томографія, тому що:

- A. мієлін щільніше сірої речовини;
- B. вміст води, а не щільність тканини змінюється при демієлінізації;
- C. у місцях демієлінізації розвивається відносна ішемія;
- D. магнітно-резонансне дослідження більш чутливо до змін білої речовини, ніж сірого;
- E. іонізуюче випромінювання, що використовується в комп'ютерній томографії, приводить до артефактів при дослідженні білої речовини.

17. При розсіяному склерозі в лікворі:

- A. вміст глюкози 20% від її рівня в сироватці;
- B. постійно підвищений білок;
- C. постійно підвищений імуноглобулін G;
- D. мононуклеарів більше 100 клітин в 1 мкл;
- E. еритроцитів більше 10 клітин в 1 мкл.

18. Олігоклональні смуги є:

- A. показником зміни частоти хвиль на ЕЕГ під час сну;
- B. маркуванням над райдужкою при хворобі Коновалова-Вільсона;

- C. патологічної знахідкою при хворобі Альцгеймера;
- D. хромосомним маркуванням при розсіяному склерозі;
- E. ознакою розсіяного склерозу, що визначається при імуноелектрофорезі ліквору.

19. Найменш значущий в діагностиці розсіяного склерозу діагностичний метод:

- A. огляд очного дна;
- B. електрофорез сироваткових білків;
- C. комп'ютерна томографія мозку з подвійним контрастом;
- D. магнітно-резонансне дослідження мозку;
- E. дослідження соматосенсорних потенціалів.

20. Застосування АКТГ рятує хворих з розсіяним склерозом від:

- A. постійної слабкості;
- B. втрати зору;
- C. великої тривалості загострення;
- D. спастичності кінцівок;
- E. сексуальної дисфункції.

21. Викликані відповіді, здебільшого аномальні при розсіяному склерозі, наступні:

- A. слухові мозкового стовбура;
- B. соматосенсорні далекого поля;
- C. зорові;
- D. міастенічні (реакція Жоллі);
- E. нейросенсорні (зміна провідності по сенсорних нервах).

22. При швидкому згинанні шиї вперед пацієнт з розсіяним склерозом відзначить:

- A. постуральне переміщення ніг;
- B. відчуття електричного розряду, що проходить уздовж спини в ноги;
- C. двостороннє опущення кистей;
- D. спонтанне сечовипускання і двосторонній підошовний рефлекс;
- E. швидко наступаючий біль у половині обличчя.

23. Цистометрографічне дослідження функцій сечового міхура у хворих з розсіяним склерозом і парапарезом дасть наступні дані, крім:

- A. передчасного випорожнення сечового міхура;
- B. недостатнього контролювання випорожнення сечового міхура;
- C. ненормально великої кількості сечі, що затримується в сечовому міхурі;
- D. зменшення об'єму сечового міхура;
- E. підвищення тонуру сечового міхура.

24. Етіологічним фактором розвитку РС є:

- A. Вірусна інфекція
- B. Спадкова схильність.
- C. Географічні фактори.
- D. Наявність певного типу метаболізму.
- E. * Все перелічене.

25. Умовами розвитку аутоімуного ушкодження при РС є:

- A. Активація алергічних аутореактивних клітин на периферії.
- B. Підвищений зміст дендритних клітин у крові.
- C. Зниження дендритних клітин, відповідальних за продукцію протизапальних цитокінів.
- D. Прогресуючий перебіг з загостренням.
- E. * Все перелічене.

26. Для РС характерний слідуєчий варіант перебігу:

- A. Ремітуючий.
- B. Первинно-прогресивний.
- C. Вторинно-прогресивний.
- D. Прогресуючий¹ перебіг з загостренням.
- E. * Все перелічене.

27. Запальний інфільтрат при демієлінізації (РС) характеризується присутністю:

- A. Макрофагів.
- B. Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів.
- C. Плазматичних клітин.
- D. Активованих астроцитів.
- E. * Все перелічене.

28. Дебют РС проявляється:

- A. Оптичними розладами.
- B. Руховими розладами.
- C. порушенням чутливості.
- D. порушенням функції стовбура головного мозку.
- E. * Все перелічене.

29. Характеристика епідеміології РС включає:

- A. Хворіють переважно особи європейської раси.
- B. наявність сімейного РС.
- C. Середній вік клінічного початку 20-40 років.
- D. Підвищення показників розповсюдженості РС.
- E. * Все перелічене.

30. Зовнішні чинники, що мають асоціацію з ризиком розвитку РС:

- A. Інфекційні (вірусні, інфекції, хронічні бактеріальні інфекції).
- B. Інтоксикації (органічні розчинники, ядохімікати, екологічні характеристики зони проживання).
- C. Харчування (недостатність вітамінів Д та Е, переважно тваринних жирів і білків, молочні продукти).
- D. Спосіб життя (хронічний стрес, контакт з домашніми тваринами, пізній вік батьків).
- E. * Все перелічене.

31. Руйнування мієліну при екзацербачії РС супроводжується:

- A. Оголенням аксональної мембрани з низькою щільністю натрієвих каналів.
- B. Вивільненням швидких K^+ каналів, знайдених під аксональною мембраною.
- C. Активацією Na^+ , K^+ каналів.
- D. Активацією ЛТФ-ази, яка локалізується у перехватах Ранв'є.
- E. * Все перелічене.

32. Диференціальна діагностика РС та інших демієлінізуючих захворювань включає:

- A. Хронічний нейробореліоз.
- B. Антифосфоліпідний синдром.
- C. Системні васкуліти.
- D. Підгострий склерозуючий лейкоенцефаліт Ван-Богарта.
- E. * Все перелічене.

33. Показники якості життя хворих з РС включають параметри:

- A. Фізіологічні параметри хвороби (змін виявлених методами нейровізуалізації та ін.).

- В. Клінічні параметри (частота загострень, смертність, тривалість стабілізації).
 - С. Параметри статусу здоров'я.
 - Д. Стан хворого зв'язане з якістю життя.
 - Е. * Все перелічене.
34. Варіанти природнього перебігу ХЗДП:
- А. Багатофазовий
 - В.Прогресуючий
 - С.Ремітуючий
 - Д. Швидко прогресуючий
 - Е. Злоякісний
35. Які клінічні варіанти характерні для перебігу ХЗДП?
- А. Типова форма з гострим початком
 - В. Ізольована моторна форма
 - С. Ізольована сенсорна форма
 - Д. ХЗДП з ураженням ЦНС
 - Е. Все перелічене вірно
36. Основними клінічними ознаками в діагностиці ХЗДП являються:
- А. Симетрична слабкість в проксимальних та дистальних відділах м'язів рук та ніг, наростаюча протягом більше 8 тижнів.
 - В.Наявність як рухових так і чутливих генералізованих порушень.
 - С. Можливе залучення в процес черепних нервів та пригнічення сухожилкових рефлексів.
 - Д.Прогресуючий і/або рецидивуючий перебіг захворювання.
 - Е. Все перераховане вірно.
37. Які необхідні дані допоміжних методів дослідження для підтвердження діагнозу ХЗДП?

- A. Збільшення рівня білку в СМР.
- B. Електрофізіологічні докази наявності демієлінізації; збільшення дистальних латентних М-відповідей.
- C. Виявлення сегментарної демієлінізації та ремієлінізації, ендоневральної мононуклеарної інфільтрації при біопсії.
- D. Позитивний ефект від адекватного та тривалого лікування глюкокортикоїдами в оптимальній дозі.
- E. Все перераховане вірно.

38. Загальноприйнятий спосіб лікування ХЗДП включає:

- A. Глюкокортикоїди
- B. Плазмаферез
- C. Внутрішньовенне введення препаратів імуноглобулінів класу G
- D. Цитостатики та інтерферони
- E. Все перераховане вірно

ВИРІШЕННЯ КЛІНІЧНИХ ЗАДАЧ

1. Через 6 місяців після пологів у жінки 22 років з'явилися імперативні поклики до сечовипускання та тяжкість в ногах. 2 роки тому у неї був випадок раптової втрати зору на праве око, яка після лікування в очному відділенні повністю пройшла. Під час огляду: нижній парапарез з підвищенням колінних та ахілових рефлексів, симптом Бабінського з обох боків, відсутні черевні рефлекси, зниження вібраційної чутливості на ногах до 2-3 сек, дрібний ністагм при погляді в обидва боки. На очному дні – атрофія скроневих половин дисків зорових нервів.

Дайте відповіді на такі запитання:

- а) які структури нервової системи і на якому рівні постраждали?
- б) який попередній клінічний діагноз?
- в) які додаткові методи дослідження підтвердять клінічний діагноз?
- г) яке лікування доцільно призначити?

2. Хвору 23 років турбують парестезії в ногах та в нижній половині тулуба, часті поклики до сечовипускання, під час яких хвора не може на тривалий час утримати випорожнення сечового міхура. Ці явища виникли поступово протягом 3 місяців. Під час огляду виявлено: горизонтальний ністагм при погляді в обидва боки, сила в кінцівках задовільна, глибокі рефлекси з кінцівок високі, з розширенням рефлексогенних зон, черевні рефлекси відсутні, симптом Бабінського з обох боків, вібраційна чутливість в ногах – 2-3 сек, в руках – 5-6 сек.

Дайте відповіді на такі запитання:

- а) що таке “парестезії”
- б) як зветься таке порушення сечовипускання
- в) ураженням яких структур нервової системи можна пояснити всі патологічні симптоми?
- г) який клінічний діагноз?

3. У хворого 46 років поступово з'явилися атрофії м'язів кистей, згодом передпліч, плечового пояса. Змінився голос, став гугнявим, незвучним, мова нерозбірливою. Хворий почав поперхуватися під час їди. Під час огляду виявлено: хворий погано ковтає, глотковий рефлекс відсутній, обмежена екскурсія м'якого піднебіння, гіпотрофія язика, фібрилярні посмикування на язиці, атрофії та фібрилярні посмикування в м'язах рук та плечового пояса, рефлекси з кінцівок високі, симптом Бабінського з обох боків, черевні рефлекси збережені, підвищений нижньощелепний рефлекс, виявляються рефлекси орального автоматизму. Захворювання прогресує.

Дайте відповіді на такі запитання:

- а) які синдроми виявлені у хворого?
- б) ураженням яких нервових структур пояснюється поява патологічних симптомів?
- в) який клінічний діагноз?
- г) який прогноз у разі такого захворювання?

РЕКОМЕНДОВАНА ЛИТЕРАТУРА

1. Гулевская Т. С. Морфологические изменения структурных элементов центральной нервной системы при нейродегенеративных заболеваниях позднего возраста и старении / Т. С. Гулевская, В. А. Моргунов. Нейродегенеративные болезни и старение. Москва, 2001. С. 277-354.
2. Гусев Е. И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е. И. Гусев, И. А. Завалишина, А. Н. Бойко. - Москва: Миклош, 2004. - 540 с.
3. Неврология. Национальное руководство / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, В. И. Скворцова, А. Б. Гехт. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 880 с.
4. Завалишин И. А. Хронические нейроинфекции / И. А. Завалишин. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 592 с.
5. Сравнительный анализ эффективности иммуномодулирующей терапии рассеянного склероза ребифом–22 мкг, бетафероном и копаксоном (результаты 3 лет лечения) / И. А. Завалишин, А. В. Переседова, Н. И. Стойда и др. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. - 2007. - Вып. 4. Рассеянный склероз. - С. 99-105.
6. Пирадов М. А. Синдром Гийена-Барре: диагностика и лечение / М. А. Пирадов, Н. А. Супонева. - Москва: МЕДпресс-информ, 2011. 208 с.
7. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом и дыхательной недостаточностью / Н. А. Супонева, М. А. Пирадов, С. С. Никитин, Д. М. Меркулова // *Атмосфера: Нервные болезни*, 2007. - С. 40-44.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Adams R. D., Asbury A. K., Michelson J. J. Multifocal pseudohypertrophic neuropathy. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 2018. N 90. P. 30-33.
2. Austin J. H. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment: with five-year observations of a placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone, and prednisone. *Brain.* 2017. Vol. 81. P. 157-161.
3. Barohn R. J., Saperstein D. S. Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory polyneuropathy. *Semin. Neurol.*, 2016. Vol. 18. P. 49-61.
4. Confavreux C., Vukusic S. Multiple sclerosis: a degenerative disease? *Bull. Acad. Natl. Med.* 2008. Vol. 192, Iss. 3. P. 483-491.
5. Coyle P.K. Early treatment of multiple sclerosis to prevent neurologic damage. *Neurology.* 2008. Vol. 71, Iss. 24, Suppl. 3. P. 3-7.