

20. Kobelt G., Jonsson L., Mattiasson A. Cost-effectiveness of new treatments for overactive bladder: the example of tolterodine, a new muscarinic agent: a Markov Model. // *Neurourology and Urodynamics* – 1998 – v.17 – p.599-611.
21. Kobelt G., Jonsson L., Miltenburger C., Jonsson B. Cost-utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis using natural history disease data. // *Int. J. Technol.* – 2002 – v.18 (1) – p.127 –138.
22. Lublin F.D., Reingold S.C. The National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Guidelines for clinical trials of new therapeutic agents in multiple sclerosis. // *Neurology* – 1997 – v.48 – p. 572-574.
23. Mancardi G.L., Sardanelli F., Parodi R.C. et al. Effect of copolymer-1 on serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing-remitting multiple sclerosis. // *Neurology*. – 1998 – v.50 – p.1127-1133.
24. McDonald W.I., Compston A., Edan G., et al. Recommended diagnostic Criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. // *Annals of Neurology*.- 2001 – v.50 – No.1 – p.121-127.
25. Molyneux P.D., Kappos L., Polman C., et al. The European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. // *Brain*. – 2000 – v.123 – p. 2256-2263.
26. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: and overview. // *Neurology*. – 2002 – Vol.59 – Suppl.3 – p.1-31
27. Sela M., Teitelbaum D. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2001 – v.2 – p.1149-1165.
28. Strasser-Fuchs S., Fazekas F., Deisenhammer F., et al. The Austrian Immunoglobulin in MS (AIMS) study: final analysis. // *Multiple sclerosis: clinical and laboratory research*. – 2000. - Vol. 6. – Suppl. 2. – p. 9-12.
29. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. // *Neurology* – 1993 – Vol.43 – pp. 655-661.
30. Weinshenker B.G. Plasma exchange for acute attacks of demyelinating diseases. // *Therapeutic Apheresis*. – 2000 – v.4 – p.187-189.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

С.В.Котов, В.Ю.Лиждвой, Т.П.Оспельникова

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского

Рассеянный склероз – хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, поражающее преимущественно лиц молодого возраста с высоким процентом инвалидизации больных. Патогенез заболевания в настоящее время изучен недостаточно. Ведущее значение в развитии патологического процесса придается иммунопатологическим нарушениям. С воздействием на иммунологические процессы и связывают разработку наиболее перспективных лекарственных препаратов, применяемых при лечении больных рассеянным склерозом. Наиболее эффективным в настоящее время для лечения ремиттирующей и вторично-прогрессирующей формы рассеянного склероза оказался бета-интерферон. Положительные результаты бета-интерферона при рассеянном склерозе связаны со снижением уровня продукции гамма-интерферона и фактора некроза опухоли альфа, а также – индуцированной этими цитокинами экспрессии молекул антиген-представления и адгезии, что приводит к снижению ответа Т-клеток на антигены.

В неврологическом отделении МОНИКИ с 2004 года изучалось применение препарата Ребиф в дозе 22 мкг (6 млн МЕ) у больных рассеянным склерозом.

Ребиф (рекомбинантный человеческий интерферон бета-1а) представляет собой природную аминокислотную последовательность бета интерферона человека, полученную методами генной инженерии с использованием культуры клеток яичника китайского хомячка. Ребиф обладает иммуномодулирующими, антивирусными и антипролиферативными свойствами.

Для отбора больных использовались следующие критерии :

клинически достоверный или лабораторно подтвержденный рассеянный склероз по критериям Позера,

ремиттирующее или вторично-прогрессирующее течение рассеянного склероза с обострениями, не менее двух в течение последних двух лет,

пациент должен иметь балл по шкале инвалидизации EDSS от 0 до 5,0,

имеющиеся у больного симптомы не должны быть связаны с каким-либо другим неврологическим заболеванием.

возраст 16 лет и старше,

если пациент – женщина, следует исключить беременность и лактацию.

Ребиф в дозе 22 микрограмма (0,5 мл) назначался 3 раза в неделю подкожно. В группу вошло 51 больной рассеянным склерозом с ремиттирующим течением в стадии ремиссии и 15 – с вторично-прогрессирующим течением, из них мужчин – 14 и женщин – 52. Возраст больных колебался от 16 до 52 лет. На фоне лечения оценивали динамику выраженности неврологического дефицита по шкале инвалидизации EDSS и количества обострений в течение 1 года в сравнении с исходными данными.

В группе больных с ремиттирующим течением в стадии ремиссии EDSS до лечения составило $2,4 \pm 0,1$ балла, после лечения $2,4 \pm 0,1$, среднее количество обострений за 1 год снизилось с $1,8 \pm 0,1$ до $0,3 \pm 0,1$, т.е. на 84 %. В группе больных с вторично-прогрессирующим течением EDSS до лечения составило $4,4 \pm 0,9$ балла, после лечения $4,5 \pm 0,2$, среднее количество обострений за 1 год уменьшилось с $1,8 \pm 0,2$ до $0,7 \pm 0,2$, т.е. на 62 %.

Индивидуальный анализ в группе больных с ремиттирующим течением выявил стабилизацию неврологического статуса у 45 человек, улучшение неврологической симптоматики у 3 и ухудшение также у 3, в то время как в группе с вторично-прогрессирующим течением стабилизация неврологического статуса отмечена у 11 человек и ухудшение у 4.

Наиболее часто отмечаемые побочные эффекты при применении бета-интерферонов – это гриппоподобные симптомы (головная боль, лихорадка, озноб, мышечные и суставные боли, тошнота) и реакции в месте укола (покраснение, припухлость, болезненность). В нашем наблюдении гриппоподобный синдром, чаще незначительно выраженный, отмечен у 45 больных (68,1%) из 66 и сохранялся в течении 1 – 2 месяцев. Местные реакции выявлялись у 59 (89,3%) пациента. Значительно реже отмечены другие нежелательные эффекты, такие как диарея (N=2), повышение печеночных ферментов (N=1), декомпенсация функции щитовидной железы (N=1) и генерализованная аллергическая реакция (N=1) .

Интерфероновый (ИФН) статус определяли в лаборатории аллергодиагностики НИИВР им. И.И.Мечникова РАМН 2 раза :до и после лечения. При исследовании ИФН-статуса определяли следующие показатели:

способность к продукции ИФН-α после стимуляции клеток цельной крови стандартным индуктором – вирусом болезни Ньюкасла,

способность к продукции ИФН-γ после индукции клеток цельной крови стафилококковым энтеротоксином,

уровень ИФН в сыворотке крови.

В таблице 1 представлена динамика показателей ИФН-статуса при лечении больных рассеянным склерозом.

В группе больных рассеянным склерозом с ремиттирующим течением, получавших иммуномодулирующую терапию содержание ИФН в сыворотке крови до лечения в среднем составило 4,9+0,5 ед/мл, после лечения – 6,3+0,8 ед/мл, т.е. отмечено улучшение показателя на 27% . В группе пациентов с вторично-прогрессирующим течением также отмечена положительная динамика данного показателя: увеличение с 4,2+0,7 ед/мл до 5,1+0,9 ед/мл, т.е. на 18,2%.

Продукция ИФН-α до лечения в 1ой и 2ой группах составляла 252,3+43,5 ед/мл и 211,5+27,3 ед/мл соответственно. После лечения продукция ИФН-α в 1ой группе улучшилась на 24,9% и составила 326,7+34,1 ед/мл, во 2-ой группе = на 20,8% и составила 266,7+34,3 ед/мл.

Таблица 1. Динамика показателей ИФН-статуса при лечении больных рассеянным склерозом

Показатель		Тип течения рассеянного склероза	
		РТ	ВПТ
Среднее количество Обострений за 1 год	до лечения	1,8+0,1	1,8+0,2
	после лечения	0,3+0,1	0,7+0,2
EDSS, балл	до лечения	2,4+0,1	4,4+0,9
	после лечения	2,4+0,1	4,5+0,2
Сывороточный ИФН, ед/мл	до лечения	4,9+0,5 (норма: 2 – 8)	4,2+0,7
	после лечения	6,3+0,8	5,1+0,9
Титры ИФН-α, ед/мл	до лечения	252,3+43,5 (норма: 640-1280)	211,5+27,3
	после лечения	326,7+34,1	266,7+34,3
Титры ИФН-γ, ед/мл	до лечения	74,1+17,3 (норма: 128-256)	64,1+15,4
	после лечения	32,1+6,5	53,1+6,5

При анализе продукции ИФН-γ в 1 группе больных рассеянным склерозом отмечено снижение этого показателя с 74,1+17,3 ед/мл до 32,1+6,5 ед/мл, т.е. на 56,9%. При анализе продукции ИФН в 2 группе отмечено также снижение показателя с 64,1+15,4 ед/мл до 53,1+6,5 ед/мл, т.е. на 17,7%.

Таким образом, у больных рассеянным склерозом, как с ремиттирующим течением, так и с вторично-прогрессирующим течением, получавших иммуномодулирующую терапию препаратом «Ребиф» выявлено улучшение показателей ИФН-статуса, таких как сывороточный ИФН и ИФН-α, которое способствовало стабилизации неврологического статуса и снижению частоты обострений. Лечение препаратами бета-интерферона необходимо начинать в более ранние сроки демиелинизирующего заболевания. Также следует отметить, что применение препарата следует строго контролировать при наличии сопутствующей патологии (заболеваниях щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта, печени и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. И.А. Завалишин и соавт. Российский опыт применения Ребифа 22 мкг. Ж. Нейроиммунология, том 1, № 4, 2003

2. Noronha A, Toscas A, Jensen MA. Interferon β decreases T cell activation and interferon γ production in multiple sclerosis. J. Neuroimmunol 1993, 46

3. D.S. Goodin Disease-modifying therapy in MS: a critical review of the literature. J. Neurology V251, s 5, 2004

4. H.P. Hartung, A. Bar-Or, Y. Zoukos . What do we know about the mechanism of action of disease-modifying treatments in MS? J. Neurology V251, s 5, 2004