

7. Andersson S., Krogstad J., Finset A. *Psychological Medicine*. — 1999, V. 29, 447-456.
 8. Finset A., Andersson S. *Brain Inj.* — 2000. — V. 14 (10). — P. 887-905.
 9. Kucharska K. *Psychological Medicine*. — 2003. — V. 33 — P. 739-745.
 10. Lipsey J., Robinson R., Pearson G., Rao K., Price T. *Br. J. Psychiatry*. — 1983. — V. 143. — P. 266-273.

11. Mandal M., Mohanty A., Pandey R. *Int J Neurosci.* — 1996. — V. 84 (14). — P. 87-95.
 12. Rao V., Lyketsos C. *Psychosomatics*. — 2000. — V. 41, № 2 — P. 95-103.
 13. Treccani B., Torri T., Cubelli R. *Neuropsychologia* — 2005. — V. 43. — P. 598-608.
 14. Wais M. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* — 1982 — V. 50 (7). — P. 203-206.

Применение иммуноглобулина нормального для внутримышечного введения у больных в дебюте рассеянного склероза

И. Ф. ХАФИЗОВА, Т. В. МАТВЕЕВА, Л. Е. ЗИГАНШИНА.

Республиканский клиничко-диагностический центр по рассеянному склерозу, г. Казань.

Кафедра неврологии и нейрохирургии ФПДО КГМУ.

Кафедра фармакологии и фармакотерапии КГМА.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание ЦНС, поражающее молодых людей трудоспособного возраста. Решающее значение для прогноза данного заболевания имеют первые 2-5 лет течения болезни. Исследования последних лет показывают терапевтическую эффективность при дебюте РС таких иммуномодулирующих препаратов, как бета-интерферон-1а для подкожного (Ребиф) и внутримышечного введения (Авонекс). Целью нашего исследования явилось изучение эффективности применения иммуноглобулина для внутримышечного введения (ВМИГ) для профилактики обострений и прогрессирования патологического процесса у больных в дебюте РС. В исследование были включены 22 пациента с клинически изолированным синдромом. Основную группу составили больные, получавшие ВМИГ в течение 1 года. В группу сравнения вошли пациенты, не принимавшие терапии иммуноглобулином. На фоне терапии выявлено значимое снижение скорости прогрессирования РС и тенденции к снижению частоты обострений у больных, получавших терапию иммуноглобулином. При лечении ВМИГ вероятность постановки достоверного РС, согласно критериям МакДональда, снизилась на 28,6%.

Рассеянный склероз (РС) — заболевание молодых людей, ведущих активную трудовую и социальную жизнь. Согласно современным данным уже на ранних стадиях заболевания у больных РС обнаруживаются аксональная дегенерация и атрофия головного мозга [24; 20; 26; 16; 25]. Как показывают многочисленные исследования, решающее значение для прогноза данного заболевания имеют первые 2-5 лет течения болезни. Скорость прогрессирования заболевания в этот период определяет прогноз РС на все последующие годы и, соответственно, требует приложения наиболее эффективных методов лечения, способных позитивно изменить течение болезни [22; 19; 27; 15; 23; 13, 12]. В настоящее время считается, что максимальный терапевтический эффект иммуномодулирующей терапии может быть достигнут именно при раннем ее назначении у пациентов в дебюте РС [2].

Имеется несколько препаратов, эффективность которых доказана в рандомизированных испытаниях на ранних стадиях РС. Это бета-интерферон-1а для подкожного (Ребиф, исследование ETOMS) и внутримышечного введения (Авонекс, исследование CHAMPS). В настоящее время обсуждается вопрос о возможности использования иммуноглобулинов для профилактики обострений и прогрессирования заболевания. Успешно с этой целью апробировано внутривенное введение иммуноглобулинов [1].

Терапевтический эффект иммуноглобулина для внутримышечного введения (ВМИГ) с обсуждаемой целью до настоящего момента не исследовался. В ряде исследований продемонстрированы иммуномодулирующие свойства иммуноглобулина G. При этом иммуноглобулин может действовать, в отличие от других классов иммуноглобулинов, как в сосудистом, так и во внесосудистом пространстве и способен проходить через межклеточное пространство [1].

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности применения ВМИГ для профилактики обострений и прогрессирования патологического процесса у больных в дебюте РС.

Материал и методы. В исследование были включены 22 пациента с клинически изолированным синдромом, в дебюте заболевания. Постановка диагноза соответствовала критериям McDonald, 2001 г. [18].

У 18 больных из 22 обнаруживались очаги демиелинизации при МРТ-исследовании. У 4 пациентов изменения на МРТ отсутствовали. Диагноз вероятного РС в данном случае выставлялся на основании наличия одного документированного обострения в анамнезе и клинически определяемых очагов. Двум из них при диагностике заболевания помогли данные вызванных потенциалов (зрительных и акустических), которые

обнаруживали нарушение проведения сенсорных импульсов по соответствующим проводящим путям, характерные для демиелинизирующего процесса. Сомнительные данные были получены на МРТ-изображениях у одной из пациенток — выявлялось множество (4-5) мелкоокруглых очагов в белом веществе и в области семиовального центра, что заставляло проводить дифференциальный диагноз между воспалительным и демиелинизирующим процессами. Характерное клиническое течение заболевания в этом случае позволило остановиться на диагнозе вероятного РС.

Условием отбора больных в группу испытания была длительность заболевания, не превышающая 6 месяцев. Основную группу составили больные, получавшие ВМИГ в дозе 0,03 мл/кг с частотой 2 раза в неделю в течение 1 года (11 женщин, 3 мужчины). 8 больных вошли в группу сравнения (женщин 5, мужчин 3), которым на протяжении 1 года иммуноглобулин не назначался. Исходные характеристики больных основной и контрольной групп не имели достоверных различий ($p > 0,05$) (табл. 1).

Контрольный осмотр больных с вероятным диагнозом РС производился перед вступлением в исследование, через 6 месяцев от начала наблюдения и при его завершении. Критериями оценки эффективности использования ВМИГ являлись: частота обострений в течение срока наблюдения и оценка неврологического статуса по функциональным системам FS (Functional Systems) с определением степени инвалидизации по бальной шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale).

Статистический анализ. Достоверность выборочной разности определялась по критерию Стьюдента, в связи с тем, что значения эксцесса и коэффициента асимметрии количественного показателя (балл степени инвалидизации по шкале EDSS) приближались к нулю, а медиана (Me), мода (Mo) и средние арифметические имели приблизительно равные значения. [4; 5; 8]. Достоверность различий в количестве случаев неблагоприятного исхода (увеличение частоты ежегодных рецидивов) в сравниваемых группах определялась посредством четырехпольной таблицы с вычислением непараметрического критерия Фишера [7; 9]. Изменения частоты обострений заболевания анализировались посредством опреде-

Табл. 1. Исходные характеристики больных в дебюте РС, завершивших исследование

	ВМИГ (n=14)	Контроль (n=8)
Средний возраст (годы)	26,8±4,9	21,5±3,5
Средняя продолжительность РС (месяцы)	2,4±1,1	2,7±1,8
Средняя исходная EDSS (балл)	2,1±0,4	2,2±0,5
Сумма баллов по шкале ОФС	3,9±1,3	4,3±1,2

ления абсолютного, относительного рисков и снижения абсолютного и относительного рисков возникновения эксацербаций [6; 10; 11]. Абсолютные показатели относительного риска неблагоприятного исхода представлялись вместе с 95% доверительным интервалом (ДИ) [10].

Результаты. Все пациенты переносили препарат хорошо без каких-либо побочных эффектов. При вступлении в исследование больные из испытываемых групп имели равнозначные средние значения степеней инвалидизации (табл. 1).

Степень инвалидизации в конце срока наблюдения снизилась в обеих группах, но изменение среднего балла EDSS в контрольной группе не имело достоверности (от 2,2±0,5 (Me=2, Mo=2) до 2,1±0,6 (Me=2, Mo=2) балла, $p > 0,05$), в группе же пациентов, получавших ВМИГ, разница между исходным и конечным показателем инвалидизации была значима, $p < 0,02$ (от 2,1±0,4 (Me=2, Mo=2) до 1,6±0,2 (Me=2, Mo=2))

балла). При сравнении средних значений балла EDSS в группе принимавших иммуноглобулин и в контроле после завершения исследования была получена достоверная разница между степенями инвалидизации ($p \leq 0,05$), что подтверждало эффективность применения иммуноглобулина у больных в дебюте РС (рис. 1).

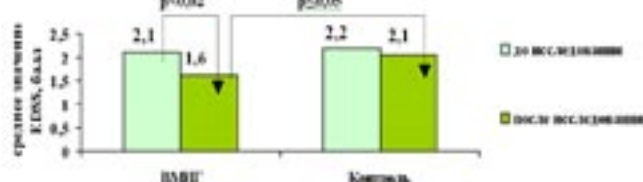


Рис. 1. Изменение среднего значения степени инвалидизации по шкале EDSS больных РС в сравниваемых группах

В основной группе больных в течение исследования повторные обострения были зафиксированы у 4 (28,6%), у остальных 10 испытуемых документированных рецидивов не наблюдалось. У одного больного через 5 месяцев терапии ВМИГ при МРТ исследовании были обнаружены единичные очаги демиелинизации в белом веществе темных областей. При этом очаг клинически не проявился, что согласуется с литературными данными, указывающими на возможность появления активных очагов демиелинизации по данным МРТ исследования без клинических признаков обострения [21]. В рассматриваемом случае диссеминация процесса во времени по данным МРТ подтверждала достоверность диагноза РС [18]. В контрольной группе за период наблюдения у 4 из 8 пациентов были зарегистрированы 1-2 обострения, соответственно абсолютный риск возникновения рецидива (АРОб) в данной группе составил 50%. При лечении ВМИГ относительный риск возникновения второй атаки составлял 71,4%. Соответственно, вероятность постановки достоверного РС, согласно критериям МакДональда, снижается на 28,6% (95% ДИ 0,25-0,77) относительно контрольной группы. Данные не имели достоверности по критерию Фишера ($G=0,99$). Выявленная тенденция к уменьшению вероятности подтверждения диагноза РС становится объяснимой, учитывая меньшую степень нарастания неврологического дефицита, снижение частоты обострений у больных, получавших терапию иммуноглобулином.

Выводы. Иммуноглобулин для внутримышечного введения (ВМИГ) эффективен при раннем его применении и способен приостановить прогрессирование РС. Терапия препаратом снижает выраженность неврологического дефицита, в то время как у нелеченных больных клиническая картина не претерпевает существенных изменений. Помимо этого, на фоне лечения ВМИГ наблюдается тенденция к снижению вероятности подтверждения диагноза РС.

Терапия ВМИГ больных в дебюте РС может являться эффективным методом предупреждения прогрессирования заболевания, и данное направление требует дальнейших, более глубоких исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Анастасиев В. В. Иммуноглобулин для внутривенного введения / В. В. Анастасиев. — Нижегородская медицинская академия. — Н. Новгород: НГМА. — 2000. — 167 с. ил. Библ. в конце глав.
- Быкова О. В. Ранние стадии развития рассеянного склероза: возможности патогенетического лечения // Рассеянный склероз / Под ред. Е. И. Гусева, И. А. Завалишина, А. Н. Бойко. — М.: Миклош, 2004. — С. 440-451. Библ. в конце глав.
- Гусев Е. И., Бойко А. Н. Патогенетическое лечение рассеянного склероза // Рассеянный склероз / Под ред. Е. И. Гусева, И. А. Завалишина, А. Н. Бойко. — М.: Миклош, 2004. — С. 356-384. Библ. в конце глав.
- Лисицын Ю. П., Полунина Н. В., Отдельнова К. А. и др. Социальная медицина и организация здравоохранения. — М: 1998. — 698 с.
- Мерков А. М., Поляков Л. Е. Санитарная статистика. — Л., 1974. — 384 с.

- Пальчун В. Т. Основные критерии доказательной медицины / В. Т. Пальчун // Вестник оториноларингологии. — 2005. — № 2. — С. 4-7. — Библ.: назв.

- Певницкий Л. А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями // Л. А. Певницкий. — 1988 г. — 43 с.

- Сепетлиев Д. А. Статистические методы в научных медицинских исследованиях / Д. А. Сепетлиев — М., 1968. — 419 с.

- Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. — 256 с.

- Титов А. С. Показатели риска и этиологический анализ в эпидемиологическом исследовании / А. С. Титов, А. Ю. Широков // Профессиональный риск для здоровья работников. Под ред. Н. Ф. Измерова, Э. И. Денисова. — М.: Изд-во Травант, 2003. — 448 с.
- Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология (основы доказательной медицины). Пер. с англ. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 352 с., илл.

- Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis / R. Bergamaschi, C. Berzuini, A. Romani, V. Cosi // J. Neurol. Sci. — 2003. — Vol. 189. — P. 13-21.

- Brex P. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis / P. Brex, O. Ciccarelli, J. Oriordan // New Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 158-164.

- Comi G. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study / G. Comi, M. Filippi, F. Barkhof // Lancet. — 2001. — Vol. 357. — P. 1576-1582.

- Fazekas F. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis / F. Fazekas, F. Barkhof, M. Filippi // Neurology. — 1999. — Vol. 53. — P. 448-456.

- International Working Group for treatment Optimization in MS Treatment optimization in multiple sclerosis: report of an international consensus meeting // Eur. J. Neurol. — 2004. — Vol. 11. — P. 43-47.

- Jacobs L. D. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group / L. D. Jacobs, R. W. Beck, J. H. Simon // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 898-904.

- McDonald W. I. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis guidelines from the international Panel on the diagnosis of multiple sclerosis / W. I. McDonald, A. Compston, G. Edan // Ann. Neurol. — 2001. — Vol. 50. — P. 121-127.

- Runmarker B. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up / B. Runmarker, O. Andersen // Brain. — 1993. — Vol. 116. — P. 117-134.

- Soderstrom M. Multiple sclerosis: rationale for early treatment / M. Soderstrom // Neurol. Sci. — 2003. — Vol. 24, (Suppl 5). — S. 298-300.

- Thompson A. J. Pathogenesis and mechanisms of disability // Magnetic Resonance in Multiple Sclerosis / D. H. Miller, J. Kesselring, W. I. McDonald, D. W. Paty, A. J. Thompson. — Cambridge. — 1997. — P. 126-146.

- Thompson A. J. A clinical and laboratory study of benign multiple sclerosis / A. J. Thompson, M. Hutchinson, J. Brazil // Q. J. Med. — 1986. — Vol. 58. — P. 69-80.

- Tintore M. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS / M. Tintore, A. Rovira, L. Brieve // Am. J. Neuroradiol. — 2000. — Vol. 21. — P. 702-706.

- Trapp B. D. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis / B. D. Trapp, J. Peterson, R. M. Ransohoff // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 278-285.

- Vermersch P. Are the arguments for initiating an etiological treatment at onset of the first demyelinating episode? / P. Vermersch // Presse. Med. — 2004. — Vol. 33. — P. 180-186.

- Wender M. Early immunomodulatory treatment of multiple sclerosis: pros and cons / M. Wender // Neurol. Neurochir. Pol. — 2003. — Vol. 37. — P. 777-782.

- WHO MS Group. Multiple sclerosis and public health. Educational and management implications // World Health Organisation, Department of Mental Health, Neuroscience and Neurological Disorders. — 1999. — Vol. 2. — P. 1-11.

Абсцессы головного мозга

Т. В. МАТВЕЕВА, Р. Ф. МУЛЛАЯНОВА, Р. Х. КАРИМОВ, В. В. МАРКЕЛОВ, НАШЕР Абдулгани Али
Кафедра неврологии, нейрохирургии ФПДО КГМУ,
МУГЦ медико-социальной реабилитации «Санаторий Крутушка», БСМП.

Абсцесс головного мозга — редко встречающееся, трудно диагностируемое заболевание, возбудителем которого являются стрептококки, стафилококки, пневмококки, менингококки, грибы, *Proteus*, *Escherichia coli* и др.

В течении заболевания выделяют три стадии: энцефалитическую, скрытый период и стадию клинических проявлений. Трудность диагности-

ки обусловлена отсутствием у ряда больных локальной симптоматики. В остром периоде — малой выраженностью менингеального синдрома, в энцефалитической стадии — отсутствием изменений на МРТ.

Ниже приводится описание клинического случая, особенностью которого является позднее поступление пациентки, преобладание в клинике психопатологических нарушений, отсутствие симптомов неврологическо-