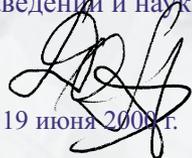


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СОГЛАСОВАНО

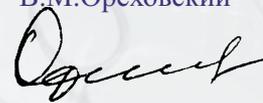
Заместитель начальника
Главного управления кадровой политики,
учебных заведений и науки Н.И. Доста



19 июня 2000 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель
министра здравоохранения
В.М.Ореховский



23 июня 2000 г.
Регистрационный № 86-0006

**ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ,
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ
И РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ
РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ**

Минск 2000

[Перейти к оглавлению](#)

Учреждение-разработчик: Белорусская медицинская академия последипломного образования

Авторы: проф. Н.Ф. Филиппович, канд. мед. наук А.Н. Филиппович, В.П. Лучко

Рецензент: проф. В.В. Евстигнеев

Методические рекомендации разработаны на основе анализа историй болезней 685 больных рассеянным склерозом, находившихся на лечении в неврологических отделениях и кабинетах поликлиники Минской областной клинической больницы. В рекомендациях детально описаны клинические особенности заболевания с учетом стадии активности демиелинизирующего процесса, даны диагностические критерии, подходы к ведению и реабилитации больных.

Методические рекомендации предназначены для невропатологов, врачей-реабилитологов, специалистов по ЛФК.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа.

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ АКТИВНОСТИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕГО ПРОЦЕССА	8
КТ, МРТ головного и спинного мозга в оценке активности демиелинизации	9
Определение активности демиелинизации по уровню МТА сыворотки крови и спинномозговой жидкости	10
Оценка активности демиелинизирующего процесса по динамике аутоиммунных нарушений и МТА сыворотки крови	11
Оценка активности демиелинизирующего процесса по динамике фракций фосфолипидов и МТА сыворотки крови	14
Оценка активности демиелинизирующего процесса с учетом динамики гормональных нарушений и МТА сыворотки крови	15
Дифференциальная диагностика демиелинизирующих и ишемических поражений головного мозга	17
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ С УЧЕТОМ АКТИВНОСТИ ПРОЦЕССОВ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ	19
Показания к применению гормональной терапии	19
РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ	25

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на многочисленные исследования, проблема диагностики, лечения и реабилитации больных рассеянным склерозом (РС) далека от своего разрешения. Свидетельством этому является рост заболеваемости РС как у нас в стране, так и за рубежом (Томпсон А.И. и др., 1994; Гордеев Я.Я. и соавт., 1998; Курман В.И., 1999; Poser С.М. et al., 1983; Souberrielle В. et al., 1995). Весьма актуальным является вопрос своевременной диагностики РС и особенно определения активности демиелинизирующего процесса в регионах с повышенным риском заболеваемости. Диагностика РС в начальной стадии будет способствовать своевременному применению патогенетической терапии, позволит изменить характер течения заболевания, а также наметить пути проведения основных реабилитационных мероприятий. Вместе с тем, на ранней стадии заболевания процент диагностических ошибок весьма высок и достигает 70–90% (Леонович А.Л., 1990; Гордеев Я.Я. и соавт., 1998; Гусев Е.И. и соавт., 1999). Это подтверждает необходимость разработки новых методов диагностики, которые позволили бы не только выявить наличие демиелинизирующего процесса на субклинической стадии, но и оценить его активность.

Значительные успехи достигнуты в разработке и внедрении в клиническую практику различных параклинических методов диагностики РС (офтальмоневрологических, отоневрологических, электрофизиологических, биохимических, рентгенологических), но выявление активности демиелинизирующего процесса до настоящего времени представляет большие трудности. Основным критерием обострения заболевания является клиническое обследование больного с оценкой динамики оптических, пирамидных, мозжечковых и других симптомов. Наиболее информативным среди дополнительных методов исследования является магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга, которая позволяет выявить одновременно в T-1W- и T-2W-режимах очаги (1–3 мм) увеличения и снижения интенсивности сигнала, локализующиеся преимущественно перивентрикулярно, а также в ножках мозга и других отделах ЦНС. Однако МРТ дает возможность с высокой точностью и объективностью констатировать преимущественно наличие очагов демиелинизации. Что же касается активности демиелинизирующего процесса, по данным МРТ трудно оценить его динамику, так как бляшки длительное время остаются в головном и спинном мозге без существенных изменений и зачастую невозможно отличить хроническую бляшку от острой (Хорченко В.П. и др., 1999; Vranes J. et al., 1989).

Поиск методов объективизации активности демиелинизирующего процесса продолжается. При этом важное значение придается динамике клинических симптомов — появлению новых признаков поражения нервной системы и усугублению имеющихся с фиксацией их в течение 7–10 дней при одновременном учете субъективных ощущений больного (онемение, парестезии, нарушение функции мочевого пузыря). Наряду с этим проводится изучение накопления контрастного вещества (флуоресцина) в ткани зрительного нерва с выходом в перипапиллярную область. На визоконтрастограммах выявляется снижение контрастной чувствительности («пика РС») с положительной пробой на сердечные гликозиды. Большое значение придается увеличению содержания основного белка миелина в спинномозговой жидкости в динамике. Однако, учитывая частую смену субъективных ощущений у больных РС, изменения их нервно-психического состояния, хроническое течение процесса, по клиническим критериям зачастую весьма трудно оценить активность и динамику демиелинизирующего процесса, особенно у больных с медленным прогрессирующим течением РС. Вышеперечисленные дополнительные методы являются косвенными в диагностике активности РС, а оценка содержания основного белка миелина в спинномозговой жидкости в динамике весьма ограничена из-за необходимости проведения повторных люмбальных пункций, которые плохо переносятся больными РС.

Нами усовершенствован и впервые применен в клинической практике прямой метод определения миелинотоксической активности (МТА) сыворотки крови и спинномозговой жидкости. Мы пришли к выводу, что определение активности демиелинизирующего процесса с высокой точностью и достоверностью можно проводить только при исследовании МТА сыворотки крови, учитывая высокую проницаемость гематоэнцефалического барьера у больных РС. Было проведено углубленное исследование с оценкой активности демиелинизирующего процесса путем изучения корреляций между содержанием МТА сыворотки крови, аутоиммунными, гормональными, липидно-фосфолипидными нарушениями, данными КТ, МРТ головного и спинного мозга, результаты которого послужили основанием для разработки методов дифференцированного лечения и реабилитации больных РС и написания настоящих методических рекомендаций.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ АКТИВНОСТИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕГО ПРОЦЕССА

Основными критериями в диагностике активности демиелинизирующего процесса являются: тщательное изучение анамнеза с выявлением преходящих оптических (двоение, туман, сетка перед глазами, снижение остроты зрения вплоть до светоощущения), мозжечковых, пирамидных симптомов, а также исследование в динамике неврологического статуса пациента и использование дополнительных методов исследования (МРТ головного и спинного мозга, определение в динамике уровня МТА сыворотки крови, а также иммунологических, гормональных и липидно-фосфолипидных нарушений).

КТ, МРТ головного и спинного мозга в оценке активности демиелинизации

Сравнительный анализ компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга у 127 больных РС свидетельствует, что диагностическая значимость КТ и МРТ в оценке раннего периода РС неоднозначна. Изолированные, чаще перивентрикулярные очаги снижения интенсивности сигнала в T-1W-режиме на МРТ выявляются в 42,6% случаев, на КТ — в 9,4%. Расширение желудочков мозга, подпаутинного пространства с наличием очагов снижения интенсивности сигнала в T-1W и увеличения интенсивности сигнала в T-2W-режимах на МРТ дополнительно визуализируются у 38,0% больных РС. В спинном мозге в T-1W-режиме очаги демиелинизации практически не видны, а в T-2W-режиме в 72,1% случаев выявляются множественные очаги увеличения интенсивности сигнала. Диагностическая значимость КТ головного мозга в ранней диагностике РС составляет 62,9%, а МРТ — 94,1%. Данный метод позволяет с высокой точностью и объективностью констатировать наличие демиелинизирующего процесса, с меньшей точностью — его динамику, особенно при медленном, прогрессирующем течении заболевания, так как бляшки в головном и спинном мозге длительное время остаются без существенных изменений. Даже при усилении их контрастирования с применением гадолиния визуализация бляшек может выражаться по-разному: циркулярный тип усиления может означать реактивацию старой бляшки, а узловое однородное усиление указывает на новую бляшку (Pettersson H. et al., 1996). Поэтому для ранней диагностики РС, наряду с динамикой клинической картины, наиболее оправданной является оценка данных МРТ головного, спинного мозга и МТА сыворотки крови и спинномозговой жидкости.

Определение активности демиелизации по уровню МТА сыворотки крови и спинномозговой жидкости

Для оценки стадии активности и тяжести демиелинизирующего процесса применяется прямой метод определения МТА сыворотки крови и спинномозговой жидкости (Коновалов Т.В. и соавт., 1981), усовершенствованный для клинических исследований (Филиппович Н.Ф. и др., 1995). Иммунологические показатели крови оценивались по методу Р.М. Петрова и соавт. (1994), фракции фосфолипидов — по методу В.С. Данильчика.

У доноров МТА сыворотки крови колеблется в пределах $3,98 \pm 0,82$ усл. ед. Несколько повышена МТА у больных с пояснично-крестцовым радикулитом (5–8 усл. ед.), ишемическим инсультом (8–9 усл. ед.), черепно-мозговыми травмами (легкой и средней степени тяжести) (6–7 усл. ед.), дисциркуляторной атеросклеротической энцефалопатией (9–10 усл. ед.), нейроинфекциями (арахноидиты, менингоэнцефалиты) (7–8 усл. ед.), опухолями головного мозга (8–19 усл. ед.).

Таким образом, у ряда больных с неврологической патологией имеет место небольшая МТА сыворотки крови (до 10 усл. ед.). Это согласуется с изменениями на магнитно-резонансных томограммах, где выявляются лишь единичные очаги демиелинизации (ишемические, посттравматические, воспалительные и др.), в отличие от больных РС, у которых на МРТ визуализируются множественные очаги демиелинизации в головном и спинном мозге. У 12,6% больных РС выявляется низкая МТА (7–9 усл. ед.), у 36,1% — умеренно выраженная (22–30 усл. ед.), у 34,9% — выраженная (40–50 усл. ед.) и у 16,4% — высокая (55–80 усл. ед.).

МТА спинномозговой жидкости при низкой активности демиелинизации колеблется в пределах 12–15 усл. ед. Она достоверно возрастает при медленном, вялом течении РС (25–35 усл. ед.), обострении РС (56–70 усл. ед.) и быстром прогрессировании неврологических симптомов (80–105 усл. ед.). Определение МТА сыворотки крови и спинномозговой жидкости имеет высокую диагностическую значимость и позволяет оценить в комплексе с клиническими данными активность демиелинизирующего процесса. Дополнительное исследование аутоиммунных, гормональных, липидно-фосфолипидных нарушений в совокупности с МТА сыворотки крови позволяет с высокой достоверностью оценить активность демиелинизирующего процесса.

Оценка активности демиелинизирующего процесса по динамике аутоиммунных нарушений и МТА сыворотки крови

С учетом динамики клинической картины, уровня МТА сыворотки крови, аутоиммунных нарушений выделены четыре клинко-иммунологические стадии РС: 1-я — без клинических признаков обострения процесса (латентное течение заболевания); 2-я — вялое, медленно прогрессирующее течение РС; 3-я — явное обострение РС и 4-я — быстрое прогрессирование неврологических симптомов. Для каждой стадии РС характерными являются уровень МТА сыворотки крови и иммунологические критерии. Латентное течение РС отличается не только повышением МТА до 7–9 усл. ед. (доноры — $3,9 \pm 0,82$ ед.), но и снижением в крови больных Т-лимфоцитов на 7–8% по сравнению с группой доноров ($62,15 \pm 0,13\%$), ЕМ-РОК — на 34,6% (доноры — $9,56 \pm 0,81\%$), антигенов СД4⁺Т-хелперы — на 18,3% (доноры — $40,1 \pm 2,4\%$), CD8⁺Т-супрессоры — на 57,4% (доноры — $21,1 \pm 1,4\%$).

Содержание цитокинов воспаления (ФНО- α) снижено по сравнению с группой доноров ($23,4 \pm 1,2$ пг/мл) в 3,2 раза, ИЛ-8 — в 31 раз (доноры — $158,4 \pm 3,9$ мг/мл). Наиболее значимым в этой группе исследуемых является увеличение Т-лимфоцитов на 48,6% по сравнению с группой доноров ($28,0 \pm 2,9\%$), CD22⁺ — в 4,3 раза (доноры — $9,56 \pm 0,81\%$) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — на 31,5% (доноры — $69,32 \pm 4,28$ усл. ед.).

Следовательно, при латентном течении демиелинизирующего процесса наиболее значимыми маркерами являются: снижение в крови антигенов CD4⁺ Т-хелперы, CD8⁺ Т-супрессоры при явном увеличении ЦИК.

Вялотекущий демиелинизирующий процесс с умеренно выраженным распадом миелина ($22,1 \pm 0,86$ ед.) отличается от 1-й группы больных РС достоверным снижением в сыворотке крови Т-лимфоцитов на 29,6%, субпопуляций лимфоцитов с моноклональными антителами (CD22⁺) — на 78,1%, Т-хелперов (CD4⁺ Т-хелперы) — на 31,9%, ЦИК — на 9,4% при одновременном повышении Т-супрессоров в 1,3 раза со слабо выраженной индукцией цитокинов воспаления (ФНО- α) у 87,3%, ИЛ-8 — у 3,9% больных.

Патологические реакции со стороны иммуногенеза при выраженной МТА сыворотки крови 3-й группы больных более значимы по сравнению с 1-й и 2-й группами. Они отличаются достоверным повышением в сыворотке крови антигенов CD8⁺ и Т-супрессоров, интерлейкинов (ИЛ-2P⁺), иммуноглобулинов G, A, M, а также ЦИК при одновременном снижении Т-лимфоцитов ($50,8 \pm 1,57\%$; $p < 0,001$) и антигенов на лимфоцитах с ингибированным метаболизмом CD22⁺. При этом повышение ИЛ-2P⁺ сопровождается у 41,2–63,2% больных выраженным увеличением цитокинов воспаления (ФНО- α) и ИЛ-8. По сравнению со 2-й группой исследуемых в 3-й группе больных с выраженной МТА сыворотки крови имеют место характерные нарушения иммуногенеза с повышением в сыворотке крови антигенов CD4⁺ Т-хелперы, ИЛ-2P⁺, цитокинов воспаления (ФНО- α), ИЛ-8, IgG, IgA, IgM при снижении антигенов CD8⁺ Т-супрессоры.

У больных РС с быстрым прогрессированием неврологических симптомов и очень высокой МТА сыворотки крови ($79,3 \pm 4,44$ усл. ед.) преобладают выраженные изменения иммуногенеза по сравнению с контролем и 1-й группой: повышение в сыворотке крови антигенов CD4⁺ Т-хелперы, CD8⁺ Т-супрессоры, ИЛ-2P⁺, IgG, IgA, IgM, ЦИК при одновременном снижении Т-лимфоцитов, антигенов CD22⁺. При этом существенно не меняется в крови соотношение розеткообразующих клеток (ЕМ-РОК). По сравнению с 3-й группой больных РС имеет место достоверное снижение антигенов CD8⁺ Т-супрессоры при повышении ЦИК.

Данные показатели, наряду с динамикой клинической картины и МТА сыворотки крови, могут служить дифференциально-диагностическими критериями очень высокой активности демиелинизирующего процесса.

Оценка активности демиелинизирующего процесса по динамике фракций фосфолипидов и МТА сыворотки крови

Процесс демиелинизации заключается в разрушении миелина с замещением его глиальной тканью. Липидный состав миелина представлен фосфолипидами (46%), галактолипидами (29%), холестерином (25%). Среди липидов основное место занимают фосфатидилэтаноламины. Содержание фосфолипидов в белом веществе в 4 раза выше, чем в сером веществе мозга. Весьма важным является их определение у больных РС в связи с основной демиелинизацией в белом веществе.

Фосфолипиды являются компонентами мембран. Они участвуют в обеспечении их избирательной проницаемости и активного транспорта. В митохондриальных мембранах фосфолипиды участвуют в окислительных процессах, стабилизируют обмен и транспорт липидов. В состав сложных фосфатидов входят следующие аминокислоты: серин, этаноламин, холин (триметилированное производное этаноламина). Таким же образом построены фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин (или кефалин), фосфатидилхолин (или лецитин). Фосфорилированные липиды носят общее название фосфолипидов. В четырех группах больных РС (низкая, умеренно выраженная, выраженная и очень высокая МТА сыворотки крови) имеет место достоверное снижение большинства фракций фосфолипидов по сравнению с контролем: фосфатидных кислот в 1,9–2,9 раза (доноры — $0,085 \pm 0,003$ ммоль/л), лизолецитина в 1,6–2 раза (доноры — $0,31 \pm 0,023$ ммоль/л), сфингомиелина в 1,5–2,2 раза (доноры — $0,054 \pm 0,006$ ммоль/л). Наряду с этим в 1, 2 и 3-й группах имеет место снижение в плазме крови уровня фосфотидилхолина в 2,1–4,2 раза (доноры — $0,20 \pm 0,03$ ммоль/л), фосфатидилсерина — в 1,4–1,8 раза (доноры — $0,25 \pm 0,019$ ммоль/л).

При высокой активности демиелинизирующего процесса, в отличие от других групп, повышено содержание фосфатидилнозитола в 3,3 раза уровень которого четко коррелирует с клиникой и является весьма важным дифференциально-диагностическим критерием высокой активности демиелинизации при РС. Снижение большинства фракций фосфолипидов у больных РС при повышении МТА сыворотки крови свидетельствует об активности демиелинизирующего процесса, а также о нестабильности процессов де- и ремиелинизации.

Следовательно, при РС имеет место четкая корреляция между уровнем МТА сыворотки крови больных, снижением основных фракций фосфолипидов и клинической картиной заболевания. Полученные данные свидетельствуют о необходимости коррекции липидно-фосфолипидного обмена у больных с данной патологией.

Оценка активности демиелинизирующего процесса с учетом динамики гормональных нарушений и МТА сыворотки крови

В патогенезе РС важное значение придается нарушению функции центральных регуляторных отделов вегетативной нервной системы: гипоталамо-лимбико-ретикулярного комплекса, который тесно связан с гормонообразующей функцией гипофиза, коры надпочечников, вилочковой железы, нейрогуморальными нарушениями и неспецифическим адаптационным синдромом организма.

Дефицит глюкокортикоидов, участвующих в осуществлении приспособительных реакций организма и регуляции ряда обменных процессов, является одним из важнейших компонентов неблагоприятных изменений иммунологической реактивности организма и хронического течения заболевания. Наличие частых обострений РС ведет к дальнейшему истощению и стойкому угнетению функции надпочечников, особенно у больных с выраженной тяжестью и большой давностью патологического процесса. Лечебное воздействие глюкокортикоидов свидетельствует о важной роли системы гипофиз — кора надпочечников в формировании патологических иммунных реакций.

Нами выявлены определенные закономерности активности демиелинизирующего процесса и гормональных нарушений у больных РС. В стадии ремиссии при низкой МТА сыворотки крови в абсолютном большинстве случаев нет достоверного повышения содержания гормонов: T_3 , T_4 , ТСГ, кортизола, тестостерона, эстрадиола, прогестерона, эстриола, инсулина, пролактина. Лишь у 9,6% исследуемых наблюдается снижение эстриола, а также ТСГ (10,1%) или пролактина (13,3% мужчин).

Медленно прогрессирующее течение РС сопровождается гормональной дисфункцией (у 2,7–31,5% больных) с повышением содержания в крови T_3 , кортизола, тестостерона (у женщин), пролактина (у мужчин и женщин), при одновременном снижении T_3 , T_4 , ТСГ, эстриола, а также тестостерона, эстриола, прогестерона, пролактина (у женщин). Высокая активность демиелинизирующего процесса, отличается нарушением гормонального баланса (у 4,7–30,1% больных) с повышением в крови содержания кортизола и пролактина (у женщин) при снижении T_3 , T_4 , ТСГ, эстриола, а также эстрадиола, прогестерона (у женщин), пролактина (у мужчин и женщин).

При очень высокой активности демиелинизирующего процесса гормональные нарушения отличаются большими колебаниями показателей (5,3–82%). При этом наиболее значимое повышение в крови пролактина выявляется у женщин, при снижении ТСГ и прогестерона (у женщин) и пролактина (у мужчин). Выявленные у больных РС гормональные нарушения свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к назначению глюкокортикоидной иммунодепрессантной (дексаметазон, метилпреднизолон) и иммуностимулирующей (Т-активин, тималин, гистаглобулин и др.) терапии при различных стадиях активности демиелинизирующего процесса.

Дифференциальная диагностика демиелинизирующих и ишемических поражений головного мозга

Ранняя дифференциальная диагностика ишемических и демиелинизирующих поражений (стволового ишемического инсульта и РС) является в ряде случаев весьма затруднительной, даже при проведении МРТ головного мозга. У больных РС картина МРТ отличается расширением желудочков мозга, подпаутинного пространства с наличием очагов снижения интенсивности сигнала в T-1W и увеличения интенсивности сигнала в T-2W-режимах.

Однако часто даже с учетом данных МРТ трудно судить об активности демиелинизирующего процесса, так как невозможно отличить свежую бляшку от старой. Активность демиелинизирующего процесса, согласно полученным нами данным, можно объективно оценить с учетом динамики уровня МТА сыворотки крови и иммунного ответа на него при учете клинических данных и МРТ. При низкой активности демиелинизирующего процесса наиболее значимым дифференциально-диагностическим критерием является повышение МТА сыворотки крови в 1,9–2,6 раза по сравнению с группой доноров, при уменьшении в крови содержания Т-хелперов, Т-супрессоров (CD8⁺), а также повышении В-лимфоцитов и ЦИК.

Умеренно выраженная активность демиелинизирующего процесса определяется при увеличении МТА сыворотки крови до $22,1 \pm 0,86$ усл. ед. и снижении Т-лимфоцитов, CD22⁺, CD4⁺ и одновременном повышении CD8⁺, ЦИК. Высокая активность демиелинизации, т. е. подострый демиелинизирующий процесс констатируется при возрастании МТА сыворотки крови до $40,1 \pm 1,2$ усл. ед. с одновременным повышением CD8⁺, интерлейкинов (ИЛ-2P⁺), IgG, IgA, IgM, ЦИК. Острый, быстро прогрессирующий демиелинизирующий процесс определяется при высокой МТА сыворотки крови ($79,3 \pm 4,44$ усл. ед.) и высоком содержании ЦИК.

Таким образом, ранняя дифференциальная диагностика ишемических и демиелинизирующих поражений головного мозга с учетом динамики клинической картины, данных МРТ, уровня МТА сыворотки крови и характерных иммунологических показателей является возможной и доступной в клинической практике.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ С УЧЕТОМ АКТИВНОСТИ ПРОЦЕССОВ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ

До настоящего времени невропатологи настроены пессимистично в отношении возможности воздействия на демиелинизирующий процесс при РС. Имеет место необоснованное назначение большого количества препаратов, часто негативно воздействующих на течение заболевания и здоровье пациентов. Учитывая клинические особенности РС, его склонность к постоянному прогрессированию (рецидивно-ремиссионный, вторично прогрессирующий, первично прогрессирующий, прогрессирующе-рецидивный РС, по классификации Р.Т. Шапиро, M.S.Management, 1996), наиболее обоснованным является назначение патогенетической терапии с учетом динамики активности демиелинизирующего процесса по клиническим, иммунологическим критериям и данным МРТ на основе оценки уровня МТА сыворотки крови. Следует проводить этапное лечение с учетом определенных показаний для применения гормональной, иммуностимулирующей, сосудорегулирующей и общеукрепляющей терапии.

Показания к применению гормональной терапии

Показаниями к применению гормональной терапии являются высокая и очень высокая активность демиелинизирующего процесса в сочетании с явным клиническим обострением заболевания, а также появление новых клинических симптомов органического поражения мозга и утяжеление старых.

Наиболее эффективными средствами являются кортикостероиды (метилпреднизолон, дексаметазон) в сочетании с корректорами (фуросемид, аспаркам, витамины В₁ и В₆).

Метилпреднизолон сукцинат (урбазон, метипред, медрол) относится к группе синтетических глюкокортикоидов с выраженной и продолжительной противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью. Препарат хорошо проникает через клеточную мембрану, обеспечивая высокую фармакологическую активность по сравнению с преднизолоном ацетатом.

Форма выпуска: флаконы по 40, 250 и 500 мг, таблетки 0,004, 0,016, 0,032, 0,1 г. Проведение пульс-терапии метилпреднизолоном начинают с дозы 500 мг в 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно, максимальная доза 1000 мг, через день в течение 5 дней с дальнейшим приемом внутрь по 16 таблеток (0,004 г) с постепенным абдозированием (на 1/2 первоначальной дозы в течение 3–4 дней) и общим курсом лечения 3–4 недели до получения терапевтического эффекта. В отличие от традиционных схем лечения преднизолоном, проведение пульс-терапии метилпреднизолоном позволяет достигнуть быстрого положительного эффекта при минимальном количестве осложнений.

Применяемые ранее схемы лечения преднизолоном малоэффективны, провоцируют большое количество осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, зависимость от препарата, синдром Кушинга, стероидную миопатию и др.

Терапия дексаметазоном при высокой активности демиелинизирующего процесса является менее эффективной по сравнению с назначением метилпреднизолон.

Дексаметазон (дексазон, дексона) выпускается в ампулах (0,004–0,008 г) и таблетках по 0,0005 или 0,00075 г. Он хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, оказывает противовоспалительное, противоотечное и иммуносупрессивное действие. При высокой активности демиелинизирующего процесса начальная доза препарата с учетом веса больного: парентерально от 8 до 16 мг в сутки в течение 10–12 дней до получения стойкого терапевтического эффекта с дальнейшим приемом внутрь по 6–8 таблеток с абдозированием по нисходящей 3–4-суточной схеме. Курс лечения — 2–3 недели.

При невропатии зрительного нерва целесообразно дополнительное введение препарата в ретробульбарное пространство на стороне пораженного глаза. Лечение по вышеприведенным схемам у большинства больных сопровождается ежемесячным статистически достоверным снижением МТА сыворотки крови: 1-й месяц — до 34,26 усл. ед.; 2-й мес. — 22,57 усл. ед.; 3-й мес. — 18,37 усл. ед.; в отдаленном периоде (через 4–6 мес.) после окончания курса — 14,42 усл. ед. Наблюдается явное улучшение самочувствия больных, отстройка пирамидных, мозжечковых, оптических симптомов, улучшение показателей липидно-фосфолипидного обмена и иммунологического статуса (снижение повышенного содержания в крови антигенов CD4⁺ Т-хелперы, ИЛ-2P⁺, IgG, А, М, а также ЦИК).

Однако и при гормонотерапии метилпреднизолоном и дексаметазоном полной нормализации МТА сыворотки крови до цифр контрольной группы не наблюдается, что свидетельствует о низких компенсаторных возможностях, нестабильности процессов ремиелинизации у больных РС и указывает на необходимость проведения реабилитационных мероприятий.

При медленно прогрессирующем течении РС с выраженной МТА сыворотки крови ($40,2 \pm 1,2$ усл. ед.) назначение гормонов пролонгированного действия (синактен депо, новуктен депо и др.) с корректорами (фуросемид, аспаркам, витамины В₁, В₆, Е) в течение двух месяцев способствует улучшению общего самочувствия больных, ходьбы с регрессом координаторных, зрительных нарушений, улучшению показателей липидно-фосфолипидного обмена, иммунологического статуса. При этом в течение 1-го месяца с момента начала лечения происходит достоверное снижение уровня МТА сыворотки крови до 16,69 усл. ед. Однако в последующие 2-й и 3-й месяцы (19,37 усл. ед. и 20,71 усл. ед. соответственно) и при дальнейшем наблюдении через 4–6 мес. не отмечается достоверного снижения уровня МТА сыворотки крови (21,67 усл. ед.). Это свидетельствует о низкой эффективности данного вида терапии по сравнению с назначением дексаметазона или метилпреднизолона.

Противопоказания для приема глюкокортикоидов: активная форма туберкулеза, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, септические осложнения неврологической патологии, гипертоническая болезнь II и III стадии, декомпенсированный сахарный диабет.

Осложнения при приеме глюкокортикоидов: обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта, стероидная миопатия, синдром Кушинга. С учетом новых схем лечения в последние годы встречаются реже.

За рубежом для продления сроков ремиссии после купирования эксацербации используются два препарата: интерферон бета-1b и кополимер-1.

Интерферон бета-1b (бетаферон) является рекомбинированным цитокином, антагонистом гамма-интерферона, одного из основных противовоспалительных и стимулирующих иммунную систему цитокинов. Механизм действия интерферона бета-1b до конца не раскрыт, однако установлена его эффективность при длительном применении (1–3 года), проявляющаяся у 50% больных продлением ремиссии.

Форма выпуска: флаконы 0,3 мг (9,6 МЕ) интерферона-1b, 15 мг декстрозы, 15 мг человеческого альбумина, 2 мл 0,54% раствора хлорида натрия. Лечение начинают после купирования обострения глюкокортикоидами. Содержимое флакона вводят подкожно в различные участки тела через день.

Возможны осложнения: гиперемия, отечность, зуд в месте введения, астеническое состояние, повышение температуры, суставные и мышечные боли.

Кополимер-1 (копаксон, фирма «Тева», Израиль) является синтетическим аналогом основного белка миелина. Состоит из четырех аминокислот: L-аланина, L-глутамина, L-лизина, L-тирозина. Выпускается в ампулах по 20 мг сухого препарата с дополнительными ампулами растворителя по 1 мл. Раствор готовится накануне введения. Вводят подкожно медленно, ежедневно в различные участки тела в течение 1–2 мин. Проведенные исследования показали, что ежедневные инъекции препарата могут действовать как «ловушка», отклоняющая иммунные клетки от миелиновых мишеней при РС. Стоимость годового курса лечения — свыше 10 тыс. долларов США. Длительный прием препарата может способствовать продлению ремиссий у 45–50% больных.

В группе больных с медленно прогрессирующим течением заболевания имеет место умеренно выраженная МТА сыворотки крови ($22,1 \pm 0,86$ ед.). Назначение иммуностимулирующей (Т-активин, тималин, гистаглобулин), сосудорегулирующей (трентал, актовегин, солкосерил) терапии, ноотропов и координаторной гимнастики сопровождается регрессом отдельных неврологических симптомов, улучшением иммунологических показателей и липидно-фосфолипидного обмена, а также уменьшением МТА сыворотки крови на 30–40%. Однако при длительном динамическом наблюдении в течение 4–6 мес. нормализации, полного прекращения МТА сыворотки крови не наблюдается, что свидетельствует о низкой эффективности данного вида терапии при РС.

При первоначально низкой МТА сыворотки крови ($12,6 \pm 1,2$ ед.) назначаются венотоники, ноотропы, сосудорегулирующие препараты, координаторная гимнастика, ЛФК. Под влиянием проводимой в течение 2–4 мес. патогенетической терапии имеет место регресс отдельных неврологических симптомов, улучшение иммунологических показателей и липидно-фосфолипидного обмена. При этом повышается в 1,5 раза содержание уровня общих фосфолипидов с одновременным снижением в 1,2–1,7 раза содержания ДК233, ДК278, СОД. Показатели фракций фосфолипидов существенно не изменяются до и в процессе лечения. Уровень МТА сыворотки крови в течение 1-го месяца достоверно снижается на 65,8% по сравнению с исходными данными. В течение последующих 2-го и 3-го месяцев МТА сыворотки крови держится на низких цифрах (5,1 и 6,2 усл. ед. соответственно), однако в последующие 4-й и 6-й месяцы достоверно повышается на 58,3–62,7%.

Иммунологические показатели отличаются повышением уровня содержания в крови Т-лимфоцитов, антигенов CD4⁺ Т-хелперы, при одновременном снижении повышенного уровня антигенов CD8⁺ Т-супрессоры и ЦИК.

Таким образом, в остром периоде РС и при его явном обострении с высокой МТА сыворотки крови наиболее оправданной является гормонотерапия. Иммуностимулирующая и общеукрепляющая терапия являются вспомогательными, способствуют положительной динамике отдельных симптомов, вызывают улучшение некоторых показателей иммунного статуса, липидно-фосфолипидного обмена, однако существенно не влияют на динамику МТА сыворотки крови. Это свидетельствует о необходимости проведения адекватных реабилитационных мероприятий у данной группы больных.

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Учитывая появившуюся возможность количественной оценки активности демиелинизирующего процесса по динамике МТА сыворотки крови и спинномозговой жидкости нами разработаны новые медикаментозные и физиотерапевтические реабилитационные комплексы, направленные на максимальное снижение процессов демиелинизации, стимуляцию ремиелинизации. Они включают применение препаратов, нормализующих липидно-фосфолипидный обмен (липостабил, фосфаден), а также немедикаментозные методы (кинезотерапия, сегментарно-рефлекторный массаж и низкочастотный ультразвук на шейно-грудные ($C_{III} — D_{VI}$) или нижнегрудные и пояснично-крестцовые ($D_x — S_v$) сегменты для нормализации повышенного или сниженного тонуса мышц рук, ног, улучшения артериального и венозного сегментарного спинального кровотока, увеличения силы в конечностях и повышения двигательной активности больных РС.

Липостабил является комплексным препаратом, выпускается в капсулах, содержащих 300 мг ненасыщенных жирных кислот (линоленовая, линолевая, олеиновая) и 50 мг 7- (В-гидрооксиэтил)- теofilлин. Содержимое ампулы для внутривенных инъекций составляет: 500 мг ненасыщенных жирных кислот, 4 мг пиридоксина гидрохлорида, 2 мг никотиновой кислоты и 2 мг аденозин-5-монофосфата (АМФ). Препарат назначается внутривенно по 10 мл 1 раз в сутки без дополнительного разведения, на курс 30 инъекций, затем в капсулах по 300 мг 3 раза в сутки в течение 4–5 мес. Липостабил используется с целью регуляции липидно-фосфолипидного обмена. При выраженном снижении уровня фосфолипидов в сыворотке крови больным дополнительно следует назначать 2% фосфаден (АМФ) в ампулах, 2 мл внутримышечно, 1 раз в сутки в течение 20–30 дней, а затем в таблетках по 0,05 г 2 раза в сутки в течение 4–5 мес как препарат метаболической терапии, нормализующий окислительно-восстановительные процессы, участвующий в биосинтезе порфиринов, обладающий сосудорасширяющим и антиагрегационными свойствами (Карлов В.А., 1995).

Среди немедикаментозных методов наиболее целесообразно использовать сегментарно-рефлекторный массаж нижнегрудной и пояснично-крестцовой областей от S_V до D_X с использованием релаксирующих приемов и лечебной гимнастики для купирования спастичности ног или сегментарно-рефлекторный массаж шейно-воротниковой области от C_{III} до D_{VI} с последующим классическим массажем рук при парезах верхних конечностей с пониженным мышечным тонусом (Пирогова Л.А., 1998).

Кинезотерапия при РС направлена на улучшение крово- и лимфообращения, обменных процессов в мышцах рук и других тканях, снижение спастичности, профилактику контрактур, увеличение силы мышц и объема движений в суставах, а также равновесия, точности и координации движений, формирование двигательного стереотипа и повышение физической работоспособности.

Низкочастотный ультразвук на шейно-воротниковую область от С_{III} до D_{VI} при парезах преимущественно верхних конечностей или от S_V до D_X при парезах ног применяется для нормализации мышечного тонуса и улучшения спинального кровотока. В итоге возникает реальная возможность для разрыва «порочного круга», когда двигательные расстройства ведут к гипоксии, а та, в свою очередь, к снижению силы, объема движений, скорости проведения нервного импульса и нарушению трофики тканей.

Полученные нами данные позволили сформулировать основные задачи программы реабилитации больных РС:

1. Коррекция процессов демиелинизации:

– при явном обострении демиелинизирующего процесса с высокой МТА сыворотки крови (40–79 усл. ед. и выше) показано проведение гормонотерапии (дексаметазон, метилпреднизолон) с корректорами (фуросемид, аспаркам, витамины В₁, В₆, Е) до явного клинического улучшения и снижения МТА сыворотки крови до низких или умеренных цифр (7–22 усл. ед.);

– при максимальном снижении процессов демиелинизации с умеренно выраженной и низкой МТА сыворотки крови целесообразно назначение препаратов, нормализующих липидно-фосфолипидный обмен (фосфаден, липостабил) в течение всего реабилитационного этапа.

2. Коррекция аутоиммунных и обменных нарушений с проведением общеукрепляющей и иммуностимулирующей терапии с целью стабилизации демиелинизирующего процесса.

3. Формирование оптимального двигательного стереотипа движений путем обучения больного приемам лечебной гимнастики для повышения силы мышц конечностей, позвоночника, шеи, передней брюшной стенки, специальным упражнениям, направленным на релаксацию мышц, координацию движений и дыхательную гимнастику, дозированную лечебную ходьбу, при возможности — занятия на велотренажерах с учетом толерантности к физическим нагрузкам.

4. При выраженной спастике мышц ног — назначение низкочастотного ультразвука паравертебрально на сегменты D_x — S_v .

Наш опыт реабилитации больных РС свидетельствует о том, что ремиелинизация при обострении процесса с восстановлением функционального состояния организма больных РС происходит не ранее, чем через 4–6 месяцев от начала лечения, а поддержание достигнутого уровня требует продолжения вышеперечисленных медикаментозных методов и кинезотерапии.

Программа реабилитации должна также предусматривать исключение вредных производственных факторов (перегревание, переохлаждение, неоптимальный двигательный стереотип, неудобная рабочая поза и др.). Это должно осуществляться путем трудоустройства больных по ВКК, а при возникновении профнепригодности и невозможности равноценного трудоустройства — путем направления на МРЭК и последующего проведения профессиональной реабилитации.