

На правах рукописи

ГУФРАНОВА РИЗИДА ГАЯЗОВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ
БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ**

14.00.13 – нервные болезни

14.00.36 – иммунология и аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Уфа – 2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор
Новикова Лилия Бареевна
доктор медицинских наук, профессор
Сперанский Владимир Васильевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Борисова Иннель Андреевна
доктор медицинских наук, профессор
Трофимов Валентин Андреевич

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита состоится 08 ноября 2007 г. в 9-00 часов на заседании диссертационного совета К 208.006.02. при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Автореферат разослан 06 октября 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Г.В. Бабушкина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Рассеянный склероз – это хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, которое поражает в основном лиц молодого возраста и почти с неизбежностью приводит к инвалидизации (Гусев Е.И. с соавт., 2002; Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2003). В структуре заболеваний ЦНС рассеянный склероз занимает четвертое место после острых нарушений мозгового кровообращения, эпилепсии и паркинсонизма, а в молодом возрасте – второе после эпилепсии (Томпсон А.Д., 2001).

В последние годы отмечается рост показателей заболеваемости рассеянным склерозом, что связано не только с улучшением диагностики заболевания, но и с абсолютным числом заболевших (Гусев Е.И., Демина Т.Л., 1997, 2000; Томпсон А.Д., 2001). Это заболевание стало чаще регистрироваться у детей, а также в географических регионах, где в недавнем прошлом рассеянный склероз диагностировался достаточно редко. В связи с этим в 1994 году было предложено выделять зоны высокого риска при распространенности РС более 50 случаев, среднего риска от 10 до 50 и низкого риска менее 10 случаев на 100000 населения (Lauer K., 1994). В настоящее время в мире насчитывается не менее 2,5 миллионов больных РС, в том числе в России – не менее 150 тысяч. Распространенность РС в большинстве регионов России составляет 35–70 случаев на 10 000 населения (Гусев Е.И. и др., 2002).

Трудоспособный возраст больных, значительные экономические затраты на их лечение и обслуживание, возможность развития тяжелых осложнений и неблагоприятные исходы определяют актуальность совершенствования способов прогнозирования и лечения данного заболевания.

В настоящее время рассеянный склероз рассматривается как мультифакториальное заболевание, развитие которого обусловлено взаимодействием факторов внешней среды и наследственной предрасположенности, реализуемой полигенной системой, включающей особенности иммунного ответа и определенного типа метаболизма (Столяров И.Д., Осетров Б.А., 2002). Отсюда, лечение

этой патологии предусматривает использование средств и методов иммунокоррекции и иммунотерапии (Жученко Т.Д., Завалишин И. А., 2000).

Важным аспектом проблемы терапии рассеянного склероза является прогнозирование течения болезни. Существующие подходы к оценке вероятности прогноза ремитирующего или непрерывно-рецидивирующего течения базируются лишь на клинической эффективности проводимого лечения и временном факторе до наступления рецидива. Концептуально технология его прогнозирования и лечения должна использовать существующий опыт, но в то же время она должна дополняться более новыми взглядами на патогенез и патогенетически ориентированную терапию. В этом отношении предпочтительным на наш взгляд для селективной иммуносупрессии при рассеянном склерозе просматривается использование известного иммуномодулятора – циклоспорина А в сочетании с корректором системного метаболизма – церулоплазмином и корректором церебрального метаболизма – церебролизатом, что составило предмет представляемых изысканий.

Цель исследования. Улучшение качества жизни больных рассеянным склерозом путем использования патогенетически ориентированного комбинированного метода лечения, включающего циклоспорин А, церулоплазмин и церебролизат.

Задачи исследования.

1. Изучить у больных рассеянным склерозом структуру заболеваемости, характер течения и скорость прогрессирования болезни.
2. Оценить интегральные критерии иммунного реагирования и их динамику при традиционном и комбинированном способах лечения.
3. Сравнить качество жизни больных рассеянным склерозом, получавших традиционное базовое лечение и комбинированную терапию, включающую циклоспорин А и корректоры системного и церебрального метаболизма (церулоплазмин, церебролизат) и исключая стероидные препараты.
4. Определить прогностически значимые клинико-иммунологические критерии течения заболевания.
5. Обосновать метод безстероидной терапии рассеянного склероза.

Научная новизна. Установлены взаимосвязи между показателями иммунограммы и клиническими проявлениями рассеянного склероза, которые позволяют использовать определение уровня HLA-DR+ мононуклеаров и индекса миграции лейкоцитов в качестве диагностических тестов контроля эффективности проводимой терапии.

Впервые предложен способ комплексного лечения рассеянного склероза циклоспорином А в сочетании с церулоплазмином и церебролизатом, что позволило улучшить результаты лечения и, тем самым, увеличить продолжительность ремиссии и отсрочить инвалидизацию (патент на изобретение № 2278687 РФ от 27.06.2006 г.). Впервые разработан способ прогнозирования течения рассеянного склероза (патент на изобретение № 2272292 РФ от 20.03.2006 г.)

Результаты исследования дополнили теоретические сведения об иммунопатогенезе рассеянного склероза.

Практическая значимость. Предложенный способ комплексного лечения рассеянного склероза циклоспорином А (сандиммун) в сочетании с церулоплазмином и церебролизатом позволяет улучшить результаты лечения и способствует смягчению неврологического дефицита, наступлению более длительной ремиссии и, следовательно, улучшить качество жизни больных.

Доказано, что комплексная терапия циклоспорином А в сочетании с церулоплазмином и церебролизатом наиболее оправдана у больных с ремитирующим течением рассеянного склероза.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. Предлагаемый комбинированный способ безстероидной терапии рассеянного склероза не уступает по эффективности влияния на качество жизни больных существующему стандартному, а по отдельным признакам превосходит его.

2. Прогностически значимыми, относительно рецидива болезни и неэффективности проводимого лечения, клинико-иммунологическими признаками являются динамика уровней HLA-DR+ Т-лимфоцитов и иммуноглобулина М, миграционная способность лейкоцитов.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в клиническую практику неврологических отделений больницы скорой медицинской помощи, ГКБ № 10, 13 г. Уфы, клиники БГМУ, включены в лекции и практические занятия кафедры неврологии и нейрохирургии ИПО ГОУ ВПО «БГМУ Росздрава».

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на Республиканской научно-практической конференции «Современные диагностические и лечебные технологии в неврологии» (Уфа, 2004), научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической медицины» (Уфа, 2005), IV конференции иммунологов Урала (Уфа, 2005), Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной 100-летию основания филиала «Иммунопрепарат» ФГУП НПО «Микроген» МЗ и СР РФ (Уфа, 2005), X Всероссийском научном форуме «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2006), V Всемирном конгрессе по иммунопатологии и аллергии (Москва, 2007), XVI Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Нейроимидж» (Санкт-Петербург, 2007), на совместном заседании кафедр неврологии и нейрохирургии ИПО, нервных болезней с курсами нейрохирургии и медицинской генетики и центральной научно – исследовательской лаборатории ГОУ ВПО «БГМУ Росздрава» (октябрь 2007).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, включает 16 таблиц и 12 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 105 отечественных и 80 зарубежных источников.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе – 1 в журнале, определенном ВАК, имеется 2 патента Российской Федерации на изобретение (№ 2272292 от 20.03.2006 г.; № 2278687 от 27.06.2006 г.), методическое руководство.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы исследования. В основу работы положены результаты комплексного обследования 147 больных РС, находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Уфы в период с 2003 по 2006 гг. Диагноз заболевания устанавливался согласно критериям McDonald et al. (2001) с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Во всех случаях диагноз РС был подтвержден магнитно-резонансной томографией.

Из исследования были исключены пациенты:

- моложе 18 лет;
- имеющие другие тяжелые неврологические или системные заболевания;
- тяжесть состояния которых не позволяла провести исследование;
- имеющие выраженные когнитивные расстройства;
- не желающие принимать участие в исследовании и не понимающие ее целей.

Возраст больных РС колебался от 18 до 50 лет (средний возраст $37,1 \pm 10,3$ лет), из них – 136 женщин (92,5%) и 11 мужчин (7,5%).

Контрольную группу составили 36 здоровых лиц без жалоб со стороны нервной системы (31 женщина и 5 мужчин) в возрасте от 22 до 47 лет (средний возраст $34,6 \pm 8,7$ лет).

Все обследованные дали информированное согласие на участие в исследовании и лечении.

Методы исследования. Всем больным проводили тщательный сбор анамнеза. Обращено внимание на начало и длительность заболевания, субъективные симптомы, динамику их развития.

Неврологический статус и степень функциональной недостаточности у больных оценивали с помощью шкалы функциональных систем (FS) и шкалы инвалидизации (DSS), составленных на основе шкал Kurtzke. Для оценки типа течения заболевания использовали понятие «скорость прогрессирования» (СП), которая определялась отношением показателя степени инвалидизации по DSS в

баллах к длительности болезни в годах. Для оценки тяжести депрессии была использована госпитальная шкала тревоги и депрессии EDSS.

Анализ качества жизни (КЖ) проводили с использованием короткой версии опросника здоровья (SF-36). Исследовали следующие показатели: физическое функционирование (ФФ), физическо-ролевое функционирование (РФФ), физическая боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизненная сила (Ж), социальное функционирование (СФ), эмоционально-ролевое функционирование (РЭФ), ментальное (психическое) здоровье (ПЗ).

Магниторезонансную томографию проводили на томографе фирмы «Signa Infiniti» фирмы «GE» напряжением магнитного поля 1,0 Тл с прилагаемой компьютерной программой, которая позволяла проводить исследование головного и спинного мозга на любом уровне и в любом сечении.

Анализ содержания общего белка миелина в сыворотке крови проводили с использованием иммуноферментного метода.

Для выполнения иммунограммы использовали иммунологические методы исследования. Определяли функциональную активность лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, фагоцитов, секреторную миелопероксидазную активность, содержание CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, HLA-DR+ положительных клеток, уровни иммуноглобулинов G, A и M, циркулирующие иммунные комплексы, комплементарную активность.

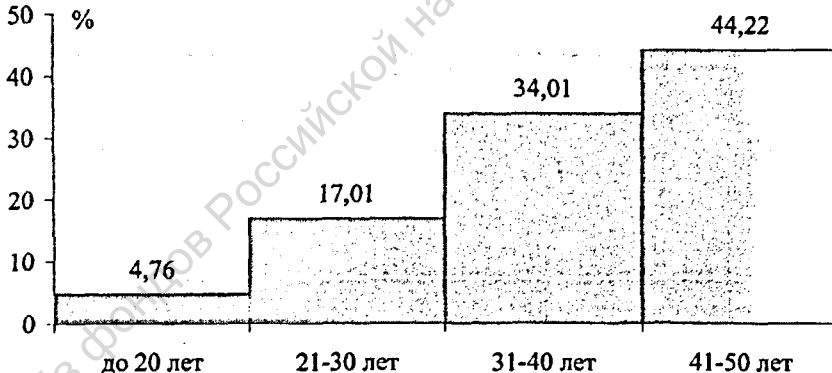
В зависимости от метода лечения больные были разделены на 2 группы. первую группу составили 46 больных РС (31,3%), получавших лечение по оригинальной методике с применением сандиммуна в дозе 25 мг 2 раза в день в течение месяца, церулоплазмину по 100 мг в/в капельно №10 через день, церебролизата по 10,0 в/м № 10 ежедневно. Во вторую группу – группу сравнения вошли 101 пациент с РС (68,7%), получавшие медикаментозное лечение метилпреднизолоном по 500 мг в/в капельно 2 раза в день № 5, затем per os по 10–20 мг в день с постепенным снижением дозы, процедуры плазмафереза № 5–7. В качестве симптоматической терапии РС все больные получали ноотропы, вазоактивные препараты, дезагреганты, витамины группы B, PP.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу и клинико-неврологической характеристике. В динамике проводилось клинико-неврологическое исследование, оценка серологических и иммунологических показателей.

Статистическая обработка полученных результатов проведена на ПК «Pentium IV–2,40GHz» с использованием стандартной программы «Microsoft Excel-98» и пакета стандартных статистических программ «Statistika for Windows» с установлением достоверности различий между группами с помощью t-критерия Стьюдента, а также методом χ^2 . Коэффициенты корреляции рассчитывались методом непараметрической статистики Спирмена. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Установлено, что среди больных рассеянным склерозом преобладают женщины (136 человек – 92,5%), тогда как количество мужчин составило 11 человек – 7,5%, т. е. в 12,4 раза меньше.



При изучении характера течения заболевания (Яхно Н.Н., Штульман Д.Р., 2001) выявлено преобладание ремитирующего течения (74,1%), первично и вторично-прогрессирующего течения составило, соответственно, 7,5 и 13,6%. Среди обследованных пациентов наиболее редко встречалось прогрессирующе-рецидивирующее течение РС (4,8%).

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Показатель		Значение
Число пациентов, всего		147
в т.ч.	мужчины, абс. (%)	11 (7,5%)
	женщины, абс. (%)	136 (92,5%)
Длительность РС, год (Me)		4,5 (1 ÷ 8)
Возраст дебюта РС, год (Me)		37,1 (18 ÷ 50)
Характер течения	ремитирующее, абс., (%)	109 (74,1%)
	первично-прогрессирующее, абс., (%)	11 (7,5%)
	вторично-прогрессирующее, абс., (%)	20 (13,6%)
	прогредиентно-рецидивирующее, абс., (%)	7 (4,8%)
Скорость прогрессирования, балл/год		0,43 (0,26÷0,6)
Форма РС	цереброспинальная, абс. (%)	106 (72,1%)
	церебральная, абс. (%)	36 (24,5%)
	спинальная, абс. (%)	5 (3,4%)

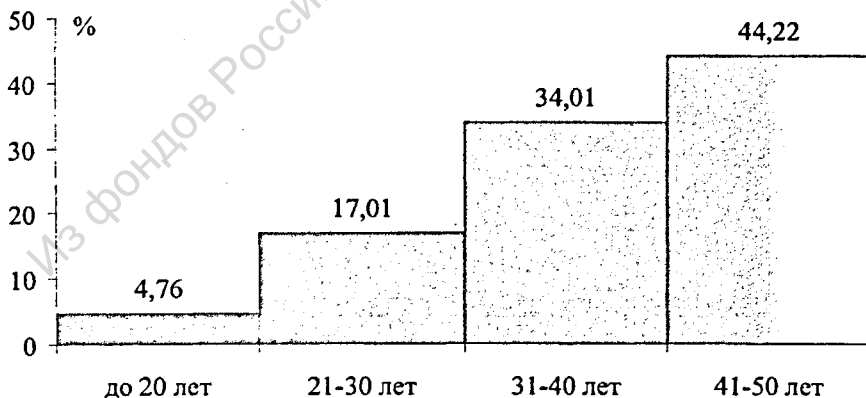


Рис. 1. Возрастная характеристика больных рассеянным склерозом

Длительность заболевания обследованных больных колебалась от полугода до 8 лет и в среднем составила $4,5 \pm 1,36$ года. Следует отметить, что в большинстве случаев (87,1%) она оказалась более 1 года (рис. 2). Средняя скорость прогрессирования РС была равна $0,43 \pm 0,07$ балла в год.

Анализ неврологических проявлений у больных рассеянным склерозом показал преобладание двигательных нарушений, связанных с поражением пирамидных, мозжечковых путей и задних канатиков спинного мозга (74,2%). Чаще эти нарушения были представлены в виде медленно прогрессирующего тетрапареза, более выраженного в ногах (вплоть до параплегии), вестибулоатактического синдрома.

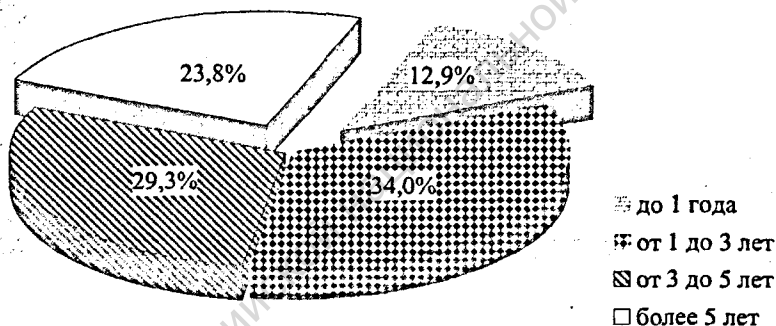


Рис. 2. Длительность заболевания рассеянным склерозом

Поражение черепных нервов характеризовалось вовлечением в процесс зрительного, глазодвигательного, лицевого и тройничного нервов (25,5%), чувствительные нарушения в виде гипестезии, парестезии, чувства онемения и жжения отмечались в 34,3% случаев. Часто отмечались тазовые расстройства в виде задержки или учащения мочеиспускания, аменореи, импотенции (49,0%). Нарушения высших корковых функций (когнитивные нарушения, депрессивное состояние, эйфория, ослабления критики) прослежены у 42,2% больных.

Для верификации диагноза рассеянного склероза была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга 137 больным, дополнительно

МРТ спинного мозга проведена 27 больным. во всех случаях были выявлены очаги демиелинизации в ЦНС, диссеминированные как во времени, так и в пространстве (рис. 3). Наиболее характерной локализацией очагов демиелинизации явилась перивентрикулярная зона (70,0%), подкорковые ядра, височные доли, мозжечок, ствол мозга, таламус. Реже очаги выявлены в шейном и грудном отделах спинного мозга (9,5%).

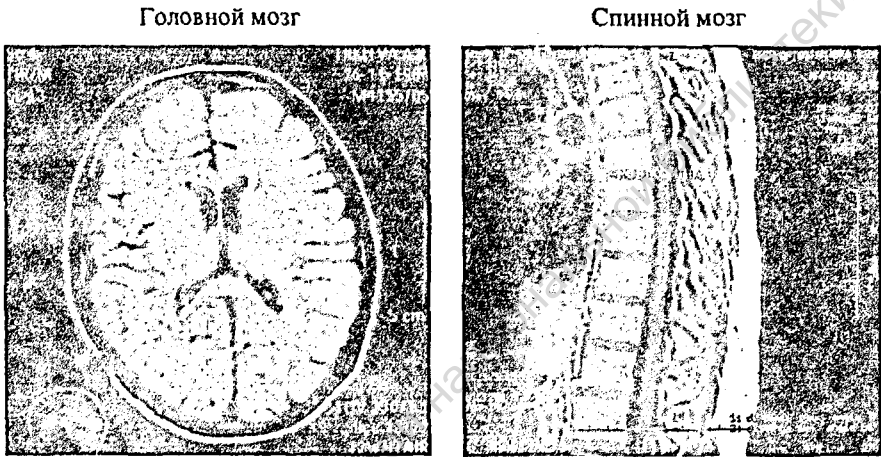


Рис. 3. МРТ-характеристика больных рассеянным склерозом

Оценка неврологического статуса показала, что у больных РС наблюдается развитие функциональной недостаточности, умеренная степень инвалидизации, прогрессирование заболевания, явления тревожности и депрессии (табл. 2). При этом у больных с ремитирующим течением заболевания уровень шкалы инвалидизации (DSS) существенно ниже (на 14,5%, $p < 0,05$) значений у пациентов с прогрессирующим течением. Показатель скорости прогрессирования заболевания (СП) в первой группе больных также были значимо ниже, чем в группе с прогрессирующим течением рассеянного склероза (на 30,8%, $p < 0,05$). Полученные результаты указывает на более тяжелую степень неврологического дефицита при прогрессирующем характере заболевания.

**СТЕПЕНЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ**

Показатели	Течение заболевания		Контроль (n = 38)
	ремитирующее (n = 109)	прогрессирующее (n = 38)	
FS	27,2 ± 1,46 ^a	29,9 ± 1,83 ^a	6,0 ± 0,32
DSS	5,3 ± 0,34 ^a	6,2 ± 0,37 ^{a,b}	1,8 ± 0,07
СП	0,54 ± 0,08 ^a	0,78 ± 0,09 ^{a,b}	0,00
EDSS	32,3 ± 1,74 ^a	33,7 ± 0,91 ^a	9,1 ± 0,84

Примечание: ^a – различие с контролем, ^b – с группой больных с ремитирующим течением РС, достоверно при p < 0,05

У большинства больных отмечалось снижение физического благополучия, которое характеризовалось затруднением при ходьбе (88,5%), замедлением физической активности (85,6%), нарушением координации движений (80,5%), а также утомляемостью (91,2%). Все это вызвало затруднения в ведении домашнего хозяйства (70,1%), ограничения трудовой деятельности (75,3%) и активности за пределами квартиры (67,8%). Нарушение психологического благополучия чаще проявлялось в виде депрессии (72,3%), повышенной тревожности (65,7%). Нарушение социального функционирования в виде ограничения в общении с друзьями наблюдалось у 71,1% больных, в виде неудовлетворенности поддержкой со стороны медперсонала – у 69,8% пациентов.

Таким образом, РС характеризуется снижением качества жизни по всем показателям, в первую очередь, ограничением физической активности, снижением уровня общего, психологического здоровья и социальной активности пациентов.

Анализ качества жизни больных рассеянным склерозом по короткой версии опросника SF-36 не выявил существенных различий между группами с разным течением заболевания. У всех обследованных пациентов отмечалось достоверное снижение значений исследованных показателей (табл. 3).

**ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
У БОЛЬНЫХ РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ**

Показатели	Течение заболевания		Контроль (n = 36)
	ремитирующее (n = 109)	прогрессирующее (n = 38)	
Физическое функционирование (ФФ)	36,1 ± 3,27 ^a	32,4 ± 2,83 ^a	61,39 ± 4,31
Физическо-ролевое функционирование (РФФ)	28,6 ± 1,59 ^a	30,4 ± 2,06 ^a	58,1 ± 2,11
Физическая боль (Б)	29,5 ± 1,84 ^a	29,1 ± 1,92 ^a	51,3 ± 0,40
Общее здоровье (ОЗ)	45,9 ± 3,67 ^a	49,1 ± 4,16 ^a	71,4 ± 3,73
Жизненная сила (Ж)	33,7 ± 1,59 ^a	37,6 ± 2,24 ^a	69,1 ± 3,43
Социальное функционирование (СФ)	39,3 ± 2,08 ^a	43,9 ± 3,46 ^a	52,2 ± 3,53
Эмоционально-ролевое функционирование (РЭФ)	37,1 ± 1,94 ^a	37,9 ± 1,87 ^a	65,1 ± 2,09
Психическое здоровье (ПЗ)	40,5 ± 2,36 ^a	42,6 ± 2,52 ^a	74,8 ± 4,11

Примечание: ^a – различие с контролем достоверно при $p < 0,05$

С целью получения представления о проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для основного белка миелина (ОБМ) и вероятности иммунного реагирования на него было исследовано наличие ОБМ в сыворотке крови больных РС. Обнаружено, что 21,1% больных были серопозитивными, т.е. ОБМ присутствовал в количествах более 0,08 ng/ml. Это свидетельствует о том, что ГЭБ проницаем для ОБМ, и системное иммунное реагирование макроорганизма

на него вполне реально, независимо какое оно – первичное или вторичное (ре-иммунное).

При анализе иммунограмм обнаружено, что у больных РС величина индекса индуцированной ФГА миграции лейкоцитов, равная $0,78 \pm 0,08$, была значительно ниже показателя в контрольной группе – $1,03 \pm 0,08$ (на 24,3%, $p < 0,05$). Концентрация иммуноглобулина класса М у пациентов с РС составила $2,24 \pm 0,47$ г/л, у здоровых лиц – $1,28 \pm 0,16$ г/л, т.е. в группе больных содержание IgM было существенно выше контроля (на 75,0%, $p < 0,001$).

Уровни HLA-DR+ мононуклеаров – свидетелей текущей антигенной нагрузки, у серонегативных по ОБМ больных РС не отличались существенно от значений в контрольной группе – соответственно $26,6 \pm 3,72\%$ и $23,7 \pm 1,56\%$. В то же время у серопозитивных по ОБМ пациентов величина данного показателя, равная $34,5 \pm 4,28\%$, оказалась достоверно выше, чем у серонегативных по ОБМ больных (на 29,7%, $p < 0,01$) и у здоровых лиц (на 45,6%, $p < 0,01$).

Для того чтобы оценить клиническую эффективность предложенного нами способа иммунокорректирующей терапии рассеянного склероза, больные в зависимости от метода лечения были разделены на 2 группы. Основную группу составили 46 человек, получавших лечение по оригинальной методике с применением сандиммуна (циклоспорина А), церулоплазмина и церебролизата. Больным группы сравнения (101 человек) проводили традиционную терапию. Во всех группах исходные значения исследованных параметров были сопоставимы.

При оценке влияния каждого из этих методов лечения РС на параметры функциональной недостаточности существенные положительные сдвиги обнаружены у больных с ремитирующим течением заболевания, тогда как у пациентов с прогрессирующим течением РС различия показателей с исходными уровнями оказались незначимы (табл. 4). Среди больных с ремитирующим течением, получавших иммуномодулирующую терапию, отмечалось достоверное уменьшение показателей FS (на 21,4%, $p < 0,05$), DSS (на 26,7%, $p < 0,05$), EDSS (на 27,8%, $p < 0,05$). В то же время у больных с ремитирующим течением, получавших стандартную терапию, выявлено значимое снижение значений

только FS (на 19,5%, $p < 0,05$) и EDSS (на 25,4%, $p < 0,05$), тогда как величина DSS изменилась незначительно.

Таблица 4

**ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ
НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ**

	Основная группа (n = 46)				Группа сравнения (n = 101)			
	ремитирующее (n = 29)		прогрессирующее (n = 17)		ремитирующее (n = 80)		прогрессирующее (n = 21)	
	исход- но	ч/з 30 дней	исход- но	ч/з 30 дней	исход- но	ч/з 30 дней	исход- но	ч/з 30 дней
	1	2	3	4	5	6	7	8
FS	27,1 ± 1,38	21,3 ± 1,06 ^a	30,4 ± 1,72	26,6 ± 0,98 ^b	27,2 ± 1,36	21,9 ± 1,24 ^a	29,9 ± 1,68	28,1 ± 1,29 ^b
DSS	6,0 ± 0,46	4,4 ± 0,63 ^a	5,4 ± 0,46 ^b	4,9 ± 0,41	5,6 ± 0,27	4,9 ± 0,67	5,9 ± 0,34 ^b	5,7 ± 0,56
СП	0,61 ± 0,08	0,54 ± 0,02	0,68 ± 0,09 ^b	0,66 ± 0,04 ^b	0,58 ± 0,08	0,51 ± 0,18	0,74 ± 0,09 ^b	0,67 ± 0,05 ^b
EDSS	31,3 ± 1,37	22,6 ± 1,48 ^a	31,1 ± 0,89	26,4 ± 1,32 ^b	32,3 ± 1,64	24,1 ± 1,22 ^a	33,7 ± 0,91	27,8 ± 1,67

Примечание: ^a – различие между 1 и 2, 3 и 4, 5 и 6, 7 и 8; ^b – между 1 и 3, 2 и 4, 5 и 7, 6 и 8 достоверно при $p < 0,05$

Результаты сравнительного анализа показателей качества жизни также свидетельствуют о преимуществе предложенного метода лечения рассеянного склероза (табл. 5). У больных, получавших иммуномодулирующую терапию, отмечено достоверно более значимое, чем на фоне традиционной терапии, возрастание показателей физического функционирования (на 25,2%, $p < 0,05$), ролевого функционирования (на 18,5%, $p < 0,05$), общего здоровья (14,3%, $p < 0,05$), жизненной силы (17,9%, $p < 0,05$) и ментального (психического) здоровья (на 20,8%, $p < 0,05$).

**ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ
КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ**

Показатели	Основная группа		Группа сравнения	
	исходно	ч/з 4 нед.	исходно	ч/з 4 нед.
Физическое функционирование (ФФ)	32,0±3,47	63,2±5,63 ^{аb}	36,7±3,82	50,5±4,59 ^а
Физическо-ролевое функционирование (РФФ)	31,5±2,24	45,2±3,46 ^{аb}	28,9±2,06	38,1±3,17 ^а
Общее здоровье (ОЗ)	41,1±3,48	58,9±5,18 ^{аb}	44,1±3,52	51,6±5,24
Жизненная сила (Ж)	35,1±2,07	52,6±4,87 ^{аb}	32,9±1,96	44,6±4,37 ^а
Эмоционально-ролевое функционирование (РЭФ)	36,6±1,92	56,1±4,63 ^а	38,7±2,21	46,9±4,53 ^а
Психическое здоровье (ПЗ)	43,1±2,49	59,7±3,24 ^{аb}	41,3±2,37	49,4±4,51 ^а

Примечание: ^а – различие с показателем до лечения, ^б – с группой сравнения достоверно при $p < 0,05$

Иммунологические показатели при предложенном комбинированном методе имели тенденцию к нормализации. Результатом терапии явилось то, что у серопозитивных по ОБМ больных основной группы содержание HLA-DR+ мононуклеаров существенно уменьшилось (на 31,2%, $p < 0,05$), соответствовало значениям у здоровых лиц и было ниже, чем у серопозитивных по ОБМ пациентов группы сравнения (на 24,6%, $p < 0,05$). Нормализация уровней HLA-DR+ мононуклеаров на фоне комбинированной терапии циклоспорином А, церулоплазмином и церебролизатом свидетельствует об индуцируемой лечением супрессии активации мононуклеаров (Т-лимфоцитов, моноцитов), необходимой для прерывания клеточно – опосредованного звена нейроиммунопатологической цепи генеза РС. Традиционная терапия такого результата не обеспечивала.

Проводимое лечение больных рассеянным склерозом не оказало значимого влияния на уровни иммуноглобулина М, которые, как и до лечения, существенно превышали значения контроля в основной группе – на 91,4% ($p < 0,001$), в группе сравнения – на 80,5% ($p < 0,001$).

У больных РС на фоне проводимого лечения отмечалось значимое возрастание до показателей у здоровых лиц миграционной активности лейкоцитов: в основной группе – на 58,2% ($p < 0,05$), в группе сравнения – на 25,6% ($p < 0,05$), что свидетельствует о мобилизации защитных резервов системы иммунитета, направленных также на снижение активности иммунопатологического процесса (рис. 4).



Рис. 4. Влияние иммуномодулирующей терапии на показатели индекса миграции лейкоцитов у больных рассеянным склерозом (мкг/мл)

Таким образом, использование патогенетически ориентированного комбинированного метода лечения, включающего циклоспорин А, церулоплазмин и церебролизат позволяет улучшить качество жизни больных рассеянным склерозом, пролонгировать трудоспособность, отдалить наступление инвалидизации.

ВЫВОДЫ

1. Структура больных с достоверно установленным диагнозом рассеянного склероза (больницы скорой медицинской помощи г. Уфы за период с 2003 по 2006 гг.) не отличается от показателей по Уральскому региону и г. Уфе и характеризуется превалированием женского пола, возрастом 35–50 лет, средним возрастом дебюта 35,5 лет, преобладанием ремитирующего течения заболевания (71,14%) и средней скоростью прогрессирования на 0,43 балла в год.

2. Комбинированная терапия, включающая циклоспорин А, корректоры системного и церебрального метаболизма (церулоплазмин, церебролизат), обеспечивает снижение активности нейроиммунопатологического процесса в виде нормализации показателей общего белка миелина в сыворотке крови, уровня HLA-DR⁺-лимфоцитов и более эффективна при ремитирующем течении рассеянного склероза.

3. Терапия циклоспорином А в сочетании с корректором системного метаболизма церулоплазмином и корректором церебрального метаболизма церебролизатом сопровождается повышением показателей качества жизни по шкалам физической активности, жизнеспособности и психической активности,

4. Показателями благоприятного прогноза течения заболевания являются нормализация уровня HLA-DR⁺ мононуклеаров и индекса миграции лейкоцитов крови. При отсутствии положительной динамики этих показателей прогнозируется непрерывно-рецидивирующее течение.

5. Терапия, включающая циклоспорин А в сочетании с корректором системного метаболизма церулоплазмином и корректором церебрального метаболизма церебролизатом, является патогенетически ориентированной, не уступает традиционной, не имеет негативных последствий, присущих стероидам и может быть рекомендована для лечения больных рассеянным склерозом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с ремитирующим и непрерывно-прогрессирующим течением рассеянного склероза оправдано применение циклоспорина А (сандиммун) по

25 мг 2 раза в день в течение месяца (иммуносупрессивное воздействие относительно клеточно-опосредованных иммунных реакций) в сочетании с внутривенным капельным введением церулоплазмина по 100 мг через день (корректор системного метаболизма с антиоксидантной направленностью действия и активатор генерации стволовых клеток) и внутримышечным введением церебролизата 10,0 ежедневно в течение 10 дней (корректор церебрального метаболизма), обеспечивающее более благоприятный фармакотерапевтический эффект.

2. Для прогнозирования течения рассеянного склероза целесообразно определение в периферической крови уровня HLA-DR⁺-лимфоцитов, индекса миграции лейкоцитов и содержание IgM: нахождение этих показателей после лечения в диапазоне физиологической нормы ассоциируются с ремитирующим течением заболевания, а отсутствие динамики содержания HLA-DR⁺-лимфоцитов, понижение индекса миграции лейкоцитов и повышенный уровень Ig M характерны для непрерывно-рецидивирующего течения болезни.

Список трудов, опубликованных по теме диссертации

1. Анализ заболеваемости рассеянным склерозом по данным неврологического отделения Больницы скорой медицинской помощи г. Уфы / Л.Б. Новикова, Р.Г. Гуфранова, Н.А. Нагаева, О.Э. Дмитриева // Здравоохранение Башкортостана. Спец. вып. : науч.-практ. журн. – 2004. – № 5 : Современные диагностические и лечебные технологии в неврологии: матер. Респ. науч.-практич. конф., посвящ. 80-летию профессора Н. А. Борисовой. – С. 81–82.

2. Гуфранова, Р.Г. Иммунокорректирующая терапия больных рассеянным склерозом / Р.Г. Гуфранова, Л.Б. Новиков, В.В. Сперанский // Медицинские иммунобиологические препараты в XXI веке: разработка, производство и применение: материалы Всероссийская науч. конф. с международным участием, посвящ. 100-летию со дня основания филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ и СР РФ (2005; Уфа), ФГУП НПО «Микроген» МЗ и СР РФ, Филиал «Иммунопрепарат»; ред. М.М. Алсынбаев. – Уфа: Иммунопрепарат, 2005. – Ч. 2. – С. 122–123.

3. Клинико-иммунологические особенности у больных рассеянным склерозом по данным неврологического отделения больницы скорой медицинской помощи / Л.Б. Новикова, Р.Г. Гуфранова, В.В. Сперанский [и др.] // Сборник материалов IV конференции иммунологов Урала. – Уфа, 2005. – С. 80–81.

4. Новикова, Л.Б. Иммунокорригирующая терапия в лечении больных рассеянным склерозом / Л.Б. Новикова, Р.Г. Гуфранова // Научный прорыв – 2002: сборник научных трудов конференции ученых Республики Башкортостан, посвященный Году Здоровья, 70-летию БГМУ и Дню Республики / Башкирский государственный медицинский университет, Общественная организация «Медики Башкортостана». – Уфа: БГМУ, 2002. – С. 103–104.

5. Новикова, Л.Б. К концепции патогенетически ориентированной терапии рассеянного склероза / Л.Б. Новикова, В.В. Сперанский, Р.Г. Гуфранова // Мед. Иммунология. – 2006. – Т. 8. – № 2-3. – С. 235.

6. Новикова, Л.Б. Прогнозирование течения рассеянного склероза / Л.Б. Новикова, В.В. Сперанский, Р.Г. Гуфранова // Дни иммунологии в Санкт-Петербурге: сборник материалов X Всероссийского научного форума им. академика В.И. Иоффе. – СПб., 2006. – С. 15–16.

7. Новикова, Л.Б. Рассеянный склероз: способ прогнозирования течения и иммунокорригирующая терапия: метод. рук-во / Л.Б. Новикова, В.В. Сперанский, Р.Г. Гуфранова. – Уфа, 2007. – 13 с.

8. Новикова, Л.Б. Фармакотерапевтическая альтернатива лечения рассеянного склероза / Л.Б. Новикова, В.В. Сперанский, Р.Г. Гуфранова // Нейроиммунология. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 113.

9. Новикова, Л.Б. Эффективность лечения больных рассеянным склерозом по данным неврологического отделения БСМП / Л.Б. Новикова, В.В. Сперанский, Р.Г. Гуфранова // Актуальные вопросы клинической медицины: сборник материалов юбилейной научно-практической конференции, посвященной 70-летию кафедры факультетской терапии БГМУ. – Уфа, 2005. С. 32–33.

10. Сперанский, В.В. К концепции использования резервных возможностей нейроориентированных эндогенных стволовых клеток (на примере рассеянного

склероза) / В.В. Сперанский, Л.Б. Новикова, Р.Г. Гуфранова // Сборник материалов V Всемирного конгресса по иммунопатологии и аллергии. – М., 2007. – С. 36.

Список патентов:

1. Способ прогнозирования течения рассеянного склероза: патент на изобретение № 2272292 РФ / Л.Б. Новикова, В.В. Сперанский, Р.Г. Гуфранова. – 20.03.2006.

2. Способ лечения рассеянного склероза: патент на изобретение № 2278687 РФ / Л.Б. Новикова, В.В. Сперанский, Р.Г. Гуфранова. – 16.06.2006.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

КЖ - качество жизни

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОБМ - основной белок миелина

РС - рассеянный склероз

СП - скорость прогрессирования

ЦНС - центральная нервная система

EDSS - expanded disability status scale (шкала инвалидизации Куртке)

FS - functional systems (scale)

HLA - human lymphocyte antigen

ГУФРАНОВА РИЗИДА ГАЯЗОВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ
БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.
ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»
450077, РБ, г. Уфа, а/я 1293; тел./факс (3472) 50-13-82.

Подписано в печать 02.10.2007 г.
Формат 60×84/16. Гарнитура Times New Roman.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.
Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,5.
Тираж 100. Заказ № 373

2007A
24776

B24776

Из фондов Российской национальной библиотеки