

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации
ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития России



Кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО

Реферат

«Рассеянный склероз»

Выполнила:

Посохова Екатерина Дмитриевна

Ординатор 2 года

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	2
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	3
ЭТИОЛОГИЯ.....	4
ГЕНЕТИКА.....	4
ПАТОГЕНЕЗ.....	5
КЛИНИКА.....	7
КЛАССИФИКАЦИЯ.....	9
ДИАГНОСТИКА.....	11
МРТ В ДИАГНОСТИКЕ РС.....	13
ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ В ДИАГНОСТИКЕ РС.....	14
ЛЕЧЕНИЕ.....	15
ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ.....	17
ПИТРС.....	18
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.....	19
СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	20
ПРОГНОЗ.....	21
ЛИТЕРАТУРА.....	21

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное заболевание, при котором поражается миелиновая оболочка нервных волокон головного и спинного мозга. Хотя в

разговорной речи «склерозом» часто называют нарушение памяти в пожилом возрасте, название «рассеянный склероз» не имеет отношения ни к старческому «склерозу», ни к рассеянности внимания. «Склероз» в данном случае означает «рубец», а «рассеянный» означает «множественный», поскольку отличительная особенность болезни при патологоанатомическом исследовании — наличие рассеянных по всей центральной нервной системе без определённой локализации очагов склероза — замены нормальной нервной ткани на соединительную. РС впервые описал в 1868 году Жан-Мартен Шарко.

Заболевание возникает в молодом и среднем возрасте (15 — 40 лет). На данный момент известны случаи постановки этого диагноза у детей трёх лет и старше. Особенностью болезни является одновременное поражение нескольких различных отделов нервной системы, что приводит к появлению у больных разнообразных неврологических симптомов. Морфологической основой болезни является образование так называемых бляшек рассеянного склероза — очагов разрушения миелина (демиелинизация) белого вещества головного и спинного мозга. Размеры бляшек, как правило, от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, но при прогрессировании заболевания возможно образование крупных слившихся бляшек. У одного и того же больного специальными методами исследования можно выявить бляшки различной степени активности — свежие и старые.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В мире насчитывается около 2 млн больных рассеянным склерозом, в России — более 200 тыс. В ряде регионов России заболеваемость рассеянным склерозом довольно высокая и находится в пределах 20 — 40 случаев на 100 тыс. населения. В крупных промышленных районах и городах она выше.

Рассеянный склероз обычно возникает в возрасте около тридцати лет, но может встречаться и у детей. Первично-прогрессирующая форма чаще встречается в возрасте около 50-ти лет. Как многие аутоиммунные заболевания, рассеянный склероз чаще встречается у женщин и начинается у них в среднем на 1—2 года раньше, в то время как у мужчин преобладает неблагоприятная прогрессирующая форма течения заболевания. У детей распределение по полу может достигать до трёх случаев у девочек против одного случая у мальчиков. После 50-летнего возраста соотношение страдающих рассеянным склерозом мужчин и женщин приблизительно одинаковое.

Распространение рассеянного склероза зависит от географической широты. До недавнего времени было принято выделять три зоны, различающиеся по степени заболеваемости рассеянным склерозом:

- Высокого риска — 30 и более случаев на 100 тыс. населения, сюда относятся регионы, расположенные севернее 30-й параллели на всех континентах;
- Среднего риска — от 5 до 29 случаев на 100 тыс. населения;
- Низкого риска — менее 5 случаев на 100 тыс. населения.

Риск развития рассеянного склероза связан не только с местом проживания, но и принадлежностью к определённой расе, этнической группе. В большей степени болезнь распространена среди людей европеоидной расы. Рассеянный склероз редко встречается в Японии, Корее, Китае: от 2 до 6 случаев на 100 тыс. населения.

В последние годы наблюдается увеличение числа больных рассеянным склерозом как за счёт истинного роста заболеваемости, так и за счёт повышения качества диагностики и расширения возможностей терапии. Улучшение качества жизни и медико-социальной адаптации привело к увеличению продолжительности жизни больных, что также обуславливает рост показателей распространённости рассеянного склероза, сглаживаются границы зон высокого, среднего и низкого риска, однако, «градиент широты» (распространение заболевания увеличивается с юга на север) в целом сохраняется.

По некоторым данным встречаются существенные различия эпидемиологических показателей в близко расположенных регионах или в пределах одного региона.

ЭТИОЛОГИЯ

Причина возникновения рассеянного склероза точно не выяснена. На сегодняшний день наиболее общепринятым является мнение, что рассеянный склероз может возникнуть в результате взаимодействия ряда неблагоприятных внешних и внутренних факторов.

К неблагоприятным внешним факторам относят вирусные и/или бактериальные инфекции; влияние токсических веществ и радиация (в том числе солнечная); особенности питания; геоэкологическое место проживания, особенно велико его влияние на организм детей; травмы; частые стрессовые ситуации.

Генетическая предрасположенность к рассеянному склерозу, вероятно, связана с сочетанием у данного индивидуума нескольких генов, обуславливающих нарушения прежде всего в системе иммунорегуляции.

ГЕНЕТИКА

РС не считают наследственным заболеванием. Однако показано, что некоторые генетические изменения увеличивают риск развития заболевания. Риск возникновения РС выше у родственников больного по сравнению с общей популяцией, особенно в случае сиблингов, родителей и детей. Семейный рассеянный склероз встречается в 2–10% всех случаев в зависимости от популяции (в России — не более 3%). У монозиготных близнецов степень конкордантности составляет примерно лишь 35% и снижается до 5% у сибсов и ещё ниже у полусибсов.

В некоторых этнических группах РС встречается чаще, чем в других.

У каждого человека в регуляции иммунного ответа принимает участие одновременно несколько генов. При этом количество взаимодействующих генов может быть большим. Гены, связанные с функционированием иммунной системы, расположены на разных хромосомах. Например, на 6-й хромосоме локализуются локусы генов I и II класса главного комплекса гистосовместимости, гены фактора некроза опухолей, комплемента, транспортных белков, цитохрома 450, гены миелолигандного гликопротеина (МОГ). На 7-й хромосоме — гены b-цепи Т-клеточного рецептора; на 14-й хромосоме — гены a-цепи Т-клеточного рецептора, гены константных и вариабельных цепей иммуноглобулинов. На 2-й хромосоме — гены рецептора интерлейкина 1, на 18-й — гены основного белка миелина.

Для обозначения локусов генов используется специальная унифицированная номенклатура Всемирной организации здравоохранения. По этой номенклатуре локусы генов обозначаются латинскими буквами. Наиболее изученной при аутоиммунных заболеваниях является HLA — система (человеческие лейкоцитарные антигены), а именно — три локуса А, В, С I класса и целый ряд локусов генов II класса, объединённых в области: DR, DQ и DP.

Отмечаются некоторые различия в сочетании частоты экспрессии генов MLA-системы I и II класса в зависимости от этнической принадлежности больных. Например, в США установлена повышенная связь возникновения рассеянного склероза с наличием у больных антигенов В7, DR2, в Центральной России — с локусами А3 и В7, в Сибири — А1, А9, В7.

У европейских народов при рассеянном склерозе наиболее часто определяется гаплотип DR2 (DW2) DRB1*1501 — DQA1*0102 — DQB1*0602 MLA-системы II класса.

В то же время имеются сообщения об отсутствии у больных рассеянным склерозом локусов, выявляемых у здоровых людей, так называемых протективных локусов. Установлено также присутствие и различное сочетание тех или иных генетических маркеров, что может предопределять не только возможность возникновения заболевания, но и отражаться на особенностях патогенеза, иммунорегуляции у больных рассеянным склерозом типа клинического течения болезни. Например, наличие маркеров DR3 и ФНО α 9 связано с неблагоприятным течением рассеянного склероза, ФНО α 7 — с клинически более мягким проявлением заболевания.

ПАТОГЕНЕЗ

Исследованиями последних лет подтверждено обязательное участие иммунной системы — первичное или вторичное — в патогенезе рассеянного склероза. Нарушения в иммунной системе, как уже упоминалось, связаны с особенностями набора генов, контролирующих иммунный ответ. У больных рассеянным склерозом разных национальностей и этнических групп это генетическое своеобразие может обуславливать особенности дебюта заболевания, клинических форм типа лечения, длительности и исхода заболевания.

Для того, чтобы понимать патогенез рассеянного склероза, а также целесообразность и смысл назначения иммуномодулирующих препаратов, необходимо понимать некоторые положения о строении и функционировании иммунной системы.

Иммунная система организма человека и животных служит для защиты от проникновения и влияния внешних или образующихся в самом организме чужеродных структур, называемых антигенами. Конечной функцией иммунной системы является нейтрализация или удаление антигенов посредством целого ряда сложных иммунных реакций, включающих такие этапы, как специфическое своевременное распознавание антигена, выработка в ответ специальных белковых молекул, называемых иммуноглобулинами или антителами, взаимодействие этих антител с антигеном и удаление его из организма. Иммунный ответ может быть немедленным или отсроченным на определённый период времени, необходимый для выработки и накопления антител.

Иммунная система представляет собой сложную систему, объединяющую так называемые первичные лимфоидные органы — костный мозг и тимус (вилочковая железа)- и множество вторичных лимфоидных органов. В костном мозге происходит созревание лимфоцитов, превращение недифференцированных стволовых клеток в В-лимфоциты. Тимус представляет собой орган, обеспечивающий специфическую дифференциацию.

К периферическим лимфоидным органам относятся лимфатические узлы, пейеровы бляшки кишечника, белая пульпа селезенки и клетки крови — лимфоциты, макрофаги, антитела, а также специализированные клетки, сходные с макрофагами и расположенные в ряде других внутренних органов. В периферических или вторичных органах иммунной системы происходит антигенспецифическая стимуляция и активация лимфоцитов. Активированные иммунокомпонентные клетки — лимфоциты проникают в место нахождения антигена, они выделяют ряд растворимых веществ, называемых цитокинами, лимфокинами или монокинами, посредством влияния которых на антиген и другие клетки иммунной системы запускается целый каскад сложных иммунных реакций, направленных на инактивацию или разрушение антигена. Когда отпадает необходимость разрушения антигена, включается другая регуляторная система, активирующая механизмы прекращения иммунной реакции.

Но в иммунологическом анализе крови больного должно быть отражено содержание и процентное соотношение иммунокомпетентных клеток и их субпопуляций. Анализ должен оцениваться клиническим иммунологом.

Важное значение в аутоиммунных реакциях имеют медиаторы иммунного ответа или цитокины. Эти вещества вырабатываются иммунокомпетентными клетками в процессе иммунного ответа. К ним относятся интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α), интерфероны: альфа, бета, гамма, факторы роста и другие. В настоящее время в повседневной медицинской практике исследование этих показателей используется мало, в основном определение продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками является предметом научных исследований. Считается, что повышение продукции таких цитокинов, как ФНО-α, интерферон, ИЛ-1, 2 и 6 является признаком активации патологического процесса при рассеянном склерозе. А интерлейкины ИЛ-4, 10 ТРФ являются протективными цитокинами.

Наибольшее распространение получила аутоиммунная теория возникновения рассеянного склероза. Несомненно, в развёрнутой стадии болезни аутоиммунные реакции играют ведущую роль. Однако до сих пор нет ответа на вопрос: первичны или вторичны эти реакции. Если воспаление в ткани мозга и демиелинизация являются следствием иммунологической реакции на антигены мозга, можно говорить о первичном аутоиммунном заболевании, аналогичном ревматизму, ревматоидному артриту и др.

В том случае, когда сенсибилизация иммунокомпетентных клеток к антигенам мозга происходит в результате воспаления и разрушения миелина, проникновения через повреждённый гематоэнцефалический барьер в кровь мозговых антигенов и последующего развития всего комплекса иммунопатологических реакций, говорят о вторичности аутоиммунного компонента в патогенезе рассеянного склероза.

На сегодняшний день пока нельзя считать рассеянный склероз полностью первичным аутоиммунным заболеванием. Но тем не менее, учитывая ведущую роль

иммунологических нарушений, лечение этого заболевания в первую очередь основывается на коррекции иммунных нарушений.

Коротко суммируя многочисленные работы творческих коллективов разных стран, посвящённых изучению патогенеза рассеянного склероза, можно сказать следующее: возникновение рассеянного склероза связано со случайным индивидуальным сочетанием неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов риска. К эндогенным факторам прежде всего следует отнести комплекс локусов генов HLA II класса и, возможно, генов, кодирующих ФНО-α, обуславливающих генетическую несостоятельность иммунорегуляции. Среди внешних факторов могут иметь значение: зона проживания в детском возрасте, особенности питания, частота вирусных и бактериальных инфекций и др. Следует подчеркнуть, что ни один взятый изолированно фактор не может иметь значение в возникновении рассеянного склероза, только определённое сочетание ряда факторов. В организме, имеющем генетически обусловленную несостоятельность регуляторных систем иммунитета, происходит активация иммунной системы одним из неспецифических провоцирующих факторов, например, вирусной инфекцией, травмой, стрессовой ситуацией. При этом антиген-стимулированные макрофаги и активированные Т-хелперы фиксируются на клетках эндотелия гемато-энцефалического барьера (ГЭБ). Цитокины, выделяемые фиксированными клетками, экспрессируют на поверхности ГЭБ антигены основного комплекса гистосовместимости I и II класса (для представления антигена), а также молекулы клеточной адгезии.

КЛИНИКА

Существует мнение, что на ранних стадиях болезни, когда у больного уже имеются бляшки рассеянного склероза в мозге, объективные и субъективные неврологические симптомы могут не выявляться. Это связано с тем, что при поражении небольшого количества нервных волокон функция полностью компенсируется здоровыми (интактными) нервными волокнами, и лишь когда процент поражённых волокон приближается к 40 — 50 %, появляются очаговые неврологические симптомы. Об этом нужно помнить в тех случаях, когда больной обращается к невропатологу по поводу случайно выявленного при МРТ-исследовании очагового поражения мозга, но у самого больного ни одного проявления заболевания не было. В этих случаях требуется особенно тщательное наблюдение невропатолога.

Клинические проявления рассеянного склероза связаны с очаговым поражением нескольких различных отделов головного и спинного мозга. Для оценки неврологических проявлений чаще всего используется шкала состояния функциональных систем (FSS - Functional System Score) и расширенная шкала оценки инвалидизации (EDSS - Expanded Disability Status Scale) по J.Kurtzke. Шкала FSS подразумевает оценку в баллах от 0 до 6 по степени выраженности симптомов поражения различных проводящих систем мозга, а шкала EDSS оценивает общую степень инвалидности в баллах от 0 до 10. Эта шкала используется в случаях, когда необходима количественная оценка неврологических расстройств (при проведении клинических испытаний лекарственных средств и при наблюдении за пациентом в динамике). Однако сложность и большая затрата времени для ее использования делают эту шкалу мало применимой в повседневной практике неврологов.

Симптомы поражения пирамидного пути могут выражаться повышением сухожильных, периостальных и появлением патологических пирамидных рефлексов без

снижения или с незначительным снижением мышечной силы либо появлением утомляемости в мышцах при выполнении движений, но при сохранении основных функций; в более тяжёлых случаях выявляется умеренный или выраженный моно-, геми-, пара-, три- или тетрапарез.

Симптомы поражения мозжечка и его проводников проявляются незначительной или выраженной атаксией туловища и конечностей, интенционным тремором, дисметрией при выполнении координационных проб. Степень выраженности этих симптомов может варьировать от минимальной вплоть до невозможности выполнения каких-либо движений из-за атаксии. При оценке нарушений функций мозжечка необходимо помнить, что невозможность выполнить задание может быть связана с наличием у больного пареза конечностей (3 балла и менее по шкале ASIA). Типичной для поражения мозжечка является мышечная гипотония.

У больных рассеянным склерозом могут выявляться центральные и периферические параличи черепных нервов, наиболее часто — глазодвигательных нервов, тройничного, лицевого, подъязычного нервов. Очаги в надъядерных отделах кортиконуклеарного тракта могут привести к развитию псевдобульбарного синдрома, а очаги в стволе мозга — к появлению бульбарных симптомов. У 50 — 70 % больных рассеянным склерозом выявляется вертикальный и горизонтальный нистагм.

Симптомы нарушения глубокой и поверхностной чувствительности выявляются у 60 % больных. Это могут быть: снижение вибрационной суставно-мышечной болевой, тактильной чувствительности или чувство давления на одной или нескольких конечностях, а также мозаичное или без чёткой локализации. Наряду с этим могут выявляться дизестезия, чувство покалывания и жжения в дистальных отделах пальцев рук и ног, которое в последующем может распространяться в проксимальном направлении и на туловище.

Частыми симптомами рассеянного склероза являются нарушения функций тазовых органов: императивные позывы, учащения, задержки мочи и стула, на более поздних стадиях — недержание. Возможно неполное опорожнение мочевого пузыря, что часто бывает причиной урологической инфекции. У некоторых больных могут возникать проблемы, связанные с половой функцией, которые могут совпадать с нарушением функции тазовых органов или быть самостоятельным симптомом. По данным Н.Livins и соавторов, изменения в сексуальной жизни происходят у 91 % больных рассеянным склерозом мужчин и 72 % женщин.

У 70 % больных выявляются симптомы нарушения зрительных функций: снижение остроты зрения одного или обоих глаз, изменение полей зрения, появление скотом, нечёткость изображения предметов, потеря яркости видения, искажение цветов, нарушение контрастности.

Нейропсихологические изменения при рассеянном склерозе включают снижение интеллекта, нарушение поведения, изменение высших корковых функций. Выделяют неврозоподобные симптомы, аффективные нарушения и своеобразное органическое слабоумие. Неврозоподобные расстройства могут выражаться в виде астенического синдрома, истерических и истероформных реакций. Аффективные нарушения чаще проявляются депрессией или эйфорией, нарушением контроля за эмоциями. Чаще у больных рассеянным склерозом преобладает депрессия, причем она может быть связана не только с органическим поражением мозга, но и быть обусловлена реакцией на

информацию о диагнозе, возникновением проблем в быту и на работе. При рассеянном склерозе эйфория часто сочетается со снижением интеллекта, недооценкой тяжести своего состояния, расторможенностью поведения. Около 80 % больных рассеянным склерозом на ранних стадиях заболевания имеют признаки эмоциональной неустойчивости с многократной резкой сменой настроения за короткий промежуток времени.

Наряду с органическими симптомами поражения различных проводящих путей выделяют некоторые особенности проявления заболевания, характерные для рассеянного склероза, так называемые типичные симптомокомплексы. Они обусловлены либо особенностями расположения бляшек, либо особенностями проведения импульсов в демиелинизированных проводниках, очень чувствительных к изменениям гомеостаза. К таким синдромам относят синдром клинического расщепления, описанный Д. А. Марковым и А. Л. Леонович. Это несоответствие между объективными симптомами поражения проводящих путей и субъективными ощущениями больного. Например, снижение мышечной силы в ногах у больного до 2 — 3 баллов сочетается с тем, что больной свободно, без посторонней помощи может пройти более 2 км. Синдром «клинической диссоциации» или «непостоянства клинических симптомов», например, у больного при повышенных сухожильных рефлексах и наличии патологических рефлексов определяется мышечная гипотония, которая обусловлена одновременным поражением мозжечка. Известен "симптом горячей ванны" или феномен Утхоффа - временное усиление симптомов рассеянного склероза после приема горячей ванны, при высокой температуре окружающей среды или при лихорадке, связанной с любыми другими причинами. Ухудшение состояния пациента при повышении температуры окружающей среды связано с повышенной чувствительностью демиелинизированных проводников к изменению электролитного баланса: температурный коэффициент для инактивации Na^+ и активации K^+ выше, чем для активации Na^+ .

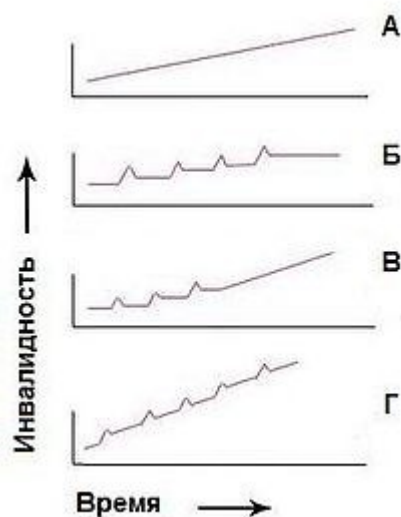
В редких случаях у больных рассеянным склерозом могут выделяться симптомы поражения периферической нервной системы и различные варианты пароксизмальных состояний: болезненные тонические спазмы в мышцах туловища и конечностей, приступы атаксии, акинезии, дизартрии, спазмы половины лица, гемиатаксия с противоположной парестезией, хореоатетоз при движении, нарколепсия, приступообразный кашель, нистагм, разнообразные сенсорные приступы — зуд, парестезии, онемение, боль, жжение.

У части больных может наблюдаться боль: головная боль, боль по ходу позвоночника и межрёберных промежутков, в виде «пояса», мышечные боли, вызванные спастическим повышением тонуса.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Клинико-патоморфологические варианты:

- Диффузный миелинокластический склероз Шильдера
- Болезнь Марбуга
- Концентрический склероз Бало
- Острый рассеянный энцефаломиелит
- Оптикомиелит (болезнь Девика)



Варианты течения рассеянного склероза. А — первично-прогрессирующий, Б — рецидивирующий ремиттирующий, В — вторично-прогрессирующий, Г — прогрессирующий с обострениями

Течение заболевания хроническое, выделяют 4 типа течения болезни:

1. Ремиттирующий-рецидивирующий - самый частый

- Периоды обострения сменяются периодами полного восстановления или частичного улучшения
- Нет нарастания симптомов (т.е. прогрессирования) между обострениями

2. Вторично-прогрессирующий

- Ремиттирующе-рецидивирующее течение болезни часто сменяется вторичным прогрессированием
- Болезнь прогрессирует с обострениями или без них

3. Первично-прогрессирующий

- Прогрессирование с самого начала болезни
- Изредка возможны периоды небольшого улучшения

4. Прогрессирующий с обострениями - самый редкий

- Прогрессирование в начале болезни
- Развитие явных обострений на фоне медленного прогрессирования

В Российской неврологии принято также выделять следующие клинические формы заболевания: цереброспинальную, спинальную мозжечковую, стволовую, оптическую. Эта классификация основана на преобладании поражения одного из отделов нервной системы. Тип течения заболевания, длительность ремиссий,

обострений, ответ на лечение, избирательность возникновения бляшек рассеянного склероза в мозге чрезвычайно индивидуальны. Не бывает двух больных с одинаковым течением заболевания и идентичной симптоматикой. Поэтому диагностика рассеянного склероза требует индивидуального подхода к каждому больному, тщательной оценки объективных симптомов и жалоб.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика рассеянного склероза основывается на данных анамнеза, неврологического осмотра и результатах дополнительных методов обследования. Удачным является определение главного критерия диагностики рассеянного склероза: «диссеминация симптомов в месте и времени». Этот термин подразумевает хроническое волнообразное течение заболевания с вовлечением в патологический процесс нескольких проводящих систем.

Классическими клиническими критериями диагностики рассеянного склероза являются клинические диагностические критерии достоверного рассеянного склероза (G. Schumacher и соавт., 1965). К ним относятся:

1. Наличие объективных свидетельств поражения нервной системы.
2. На основании данных неврологического осмотра или анамнеза должны быть выявлены признаки по крайней мере двух отдельно расположенных очагов.
3. Неврологические симптомы должны свидетельствовать о преимущественном поражении белого вещества, головного и спинного мозга, то есть проводников.
4. Клинические симптомы должны иметь преходящий характер, выполняя одно из следующих требований:
 1. должно быть два или более эпизода ухудшения, разделённых периодом не менее 1 мес и продолжительностью не менее 24 ч.
 2. должно быть медленное, постепенное прогрессирование процесса на протяжении по крайней мере 6 мес.
5. Заболевание начинается в возрасте от 10 до 50 лет включительно.
6. Имеющиеся неврологические нарушения не могут быть более адекватно объяснены другим патологическим процессом (это заключение может сделать только врач, компетентный в клинической неврологии).

При «вероятном» или «возможном» рассеянном склерозе, а эти термины были введены для диагностики клинически сложных, вызывающих сомнение случаев, необходимо детальное обследование больного с привлечением дополнительных методов диагностики, с помощью которых возможно выявление субклинического поражения проводников нервной системы. К сожалению, каких-либо специфичных для рассеянного склероза лабораторных тестов в настоящее время пока не существует. На сегодняшний день наиболее информативными дополнительными методами исследования при диагностике рассеянного склероза принято считать магниторезонансную томографию (МРТ) головного и спинного мозга, а также наличие олигоклональных иммуноглобулинов в ликворе больных.

В настоящее время наиболее широко используются критерии, рекомендованные Международной экспертной группой (2001), известные также как **критерии Макдональда**, уточненные в 2005 году (см. таблицу) и в 2010 году. Эти критерии для доказательства «диссеминации очагов в месте и времени» учитывают как клинические

проявления, так и данные МРТ головного и спинного мозга, а также наличие олигоклональных иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости пациента.

Клиническая картина	Необходимые дополнительные данные
Два или более обострений, клинические проявления двух и более очагов	Не требуется никаких дополнительных данных (если проводится МРТ, данные не должны исключать рассеянный склероз) «Диссеминация в пространстве», доказанная с помощью МРТ или
Два и более обострений, объективные данные о наличии 1 очага	Два и более очагов, обнаруженных при МРТ и характерные изменения ЦСЖ или Ожидание следующего обострения с вовлечением новых мест поражения
Одно обострение и объективные признаки 2 и более очагов	«Диссеминация во времени», доказанная с помощью МРТ или Ожидание второго обострения
Одно обострение, клинические данные о наличии 1 очага (моносимптомное проявление, клинически изолированный синдром)	«Диссеминация в пространстве» по данным МРТ или 2 и более очагов на МРТ в сочетании с характерными изменениями ЦСЖ и «Диссеминация во времени» (доказанная с помощью МРТ или при развитии второго обострения)

Последнее уточнение критериев Макдональда опубликовано в 2011 году (Критерии Макдональда 2010). В эти уточненные критерии предложено внести синдромы, позволяющие установить диагноз как можно раньше, поскольку настоящее время значительно улучшились возможности лечения, особенно на ранних стадиях:

- *Клинически изолированный синдром*
- *Радиологически изолированный синдром*

МРТ В ДИАГНОСТИКЕ РС

МРТ — метод диагностики, основанный на том, что из-за особенностей белково-липидного строения мембран миелина вода располагается в определённом порядке между слоями миелиновой оболочки. Этот порядок нарушается при демиелинизации, когда высвобождается часть воды. А так как вода имеет более длительное время релаксации в магнитном поле, участки демиелинизации выявляются как участки пониженной плотности в режиме T1 и как участки повышенной плотности на T2-взвешенных изображениях.

Метод МРТ постоянно совершенствуется: вводятся варианты математического подсчета количества, объёма, общей площади очагов. Одним из последних достижений является применение парамагнитного контраста (омнескан, магневист, другие препараты на основе гадолиния — Gd-DTPA), усиливающего сигнал от зоны воспаления и отёка на T1-взвешенных изображениях. Этот метод позволяет дифференцировать степень зрелости очагов: в активных свежих очагах происходит накопление контраста, увеличение размеров старого очага сопровождается накоплением контраста по периферии очага.

Применение МРТ с контрастированием позволяет объективизировать активность патологического процесса, особенно при использовании этого метода в динамике у одного и того же больного. При рассеянном склерозе выявляются множественные разнообразных размеров и форм очаги в различных отделах вещества головного и спинного мозга.

Существуют разные диагностические критерии данных МРТ:

- **Критерии Фазекас** : для рассеянного склероза характерно не менее трёх областей с повышенной интенсивностью сигнала, две из них должны быть в перивентрикулярном пространстве и по крайней мере один — супратенториально; размеры очагов должны быть не более 5 мм в диаметре.
- **Критерии Пати** : должно быть не менее четырёх очагов гиперинтенсивности на T2 изображениях, размерами более 3 мм, или три очага, один из которых расположен перивентрикулярно.

Для упрощения диагностики рассеянного склероза на ранних стадиях предложены уточненные и упрощенные МРТ критерии для подтверждения диссеминации в месте и времени:

А. Диссеминация в месте подтверждается наличием ≥ 1 T2 очага как минимум в 2 из 4 отделах мозга (при этом не требуется наличия очагов, накапливающих парамагнитный контраст):

- *Перивентрикулярно* (вблизи желудочков головного мозга)
- *Юкстакортикально* (вблизи коры головного мозга)
- *Инфратенториально* (в мозговой структуре, расположенных под наметом мозжечка)
- *Спинном мозге* (если у пациента имеются симптомы поражения ствола мозга или спинного мозга, эти очаги исключаются из подсчета)

Б. Диссеминация во времени подтверждается:

- При появлении *новых T2 и/или чагов, накапливающих парамагнитный контраст* на повторных томограммах в сравнении с предыдущими, независимо от того, когда предыдущие/исходные томограммы были сделаны
- *Одновременно выявляются накапливающие и ненакапливающие парамагнитный контраст очаги* на томограммах, независимо от времени, когда они были сделаны.

В соответствии с этими критериями диагноз рассеянного склероза может быть установлен лишь на основании данных МРТ, что получило название «Радиологически изолированный синдром». Например, если на МРТ выявляются одновременно накапливающие и ненакапливающие контраст очаги в областях мога, типично поражающихся при рассеянном склерозе, диагноз может быть установлен даже при отсутствии симптомов болезни.

ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ В ДИАГНОСТИКЕ РС

Вызванные потенциалы (ВП) являются методом, характеризующим степень сохранности некоторых проводящих путей. Кривая слуховых вызванных потенциалов характеризует проведение импульса от слухового нерва до коры головного мозга; соматосенсорные ВП — проведение импульса от стимулированного периферического нерва (например, срединного или малоберцового) до коры; зрительные ВП — проведение импульса по зрительным проводникам от сетчатки до затылочной доли.

С помощью специального прибора регистрируются кривые ВП. Оцениваются пики и интервалы между пиками кривых. Наиболее информативно исследование всех трех видов ВП. При этом можно зарегистрировать субклинические нарушения проведения импульсов в зрительных путях, стволе мозга и спинном мозге.

Однако можно выбрать и одну из трех модальностей ВП. Например, если у больного клинически выявляются симптомы поражения всего лишь одного или двух проводников нервной системы, а при МРТ — менее трёх очагов гиперинтенсивности, необходимо добавить к обследованию больного одной или двух модальностей ВП, для объективизации нарушения проведения импульса в той системе, которая в настоящее время клинически никак себя не проявляет.

В отличие от двух предыдущих методов исследование олигоклональных иммуноглобулинов в ликворе для диагностики рассеянного склероза имеет меньшую значимость, хотя многие авторы считают положительный тест важным моментом диагностики.

Учитывая ведущую роль иммунологических реакций в патогенезе рассеянного склероза, особенно важное значение для наблюдения за активностью и развитием патологического процесса при данном заболевании приобретает регулярное исследование у больных иммунологического анализа крови (иммунологический мониторинг).

На основании данных многолетнего исследования иммунитета у больных рассеянным склерозом, можно констатировать, что, во-первых, иммунологические изменения опережают клинические; во-вторых, иммунопатологический процесс

динамичен, в ходе развития болезни изменяется и реакция иммунной системы на болезнь, происходит истощение ряда компенсаторных и параллельно развивается ряд новых защитных реакций.

Вследствие этого иммунная система больного рассеянным склерозом функционирует на ином уровне, чем у того же человека до болезни, и тем более, чем у здорового.

Вот почему важен иммунологический мониторинг: он необходим для сравнения показателей иммунитета с предыдущими показателями того же больного, но не здоровых людей контрольной группы.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение рассеянного склероза зависит от течения болезни:

1. Ремиттирующий тип:

1.1. Лечение обострений

1.2. Профилактика обострений и замедление (вероятно) перехода в стадию вторичного прогрессирования.

1.3. Симптоматическое лечение депрессии, болевых симптомов, нарушений мочеиспускания, синдрома хронической усталости и др.

2. Вторично-прогрессирующий тип:

2.1. Замедление прогрессирования болезни.

2.2. Симптоматическое лечение проявлений болезни.

3. Первично-прогрессирующее течение:

3.1. Симптоматическое лечение.

Лечение больного рассеянным склерозом включает следующие обязательные принципы:

1. Индивидуальный подход. Врач должен максимально приблизиться к пониманию того, в какой стадии заболевания в данный момент находится больной — активной, неактивной, стабилизации или при переходе из одной стадии в другую.
2. Для того, чтобы приблизиться к пониманию этого, необходимы определённые обследования больного в динамике: а) МРТ головного и при необходимости спинного мозга 1 раз в год, при частых обострениях — 1 раз в 6 мес; при этом следует помнить, что для формирования бляшек рассеянного склероза, визуализируемых с помощью МРТ, нужно время. Сразу на высоте обострения бляшка этому методу недоступна даже при введении контрастного препарата. Средний срок морфологического формирования бляшки — около 6 нед. Из этого следует, что ранее чем через 2 нед от начала обострения проводить МРТ нецелесообразно.

При МРТ-исследовании новые томограммы сравниваются с предыдущими. Анализируются расположение и количество уже имевшихся ранее очагов, так как

некоторые «старые» очаги могут уменьшаться в размерах и даже исчезать. Наряду с этим оценивается состояние новых бляшек: накапливают ли контраст, какова форма распределения контраста внутри самой активной бляшки. Из полученных таким образом сведений делается вывод о степени активности процесса у больного на момент обследования.

Иммунологический анализ крови должен производиться в соответствующей лаборатории и оцениваться врачом-иммунологом. При ведении больных рассеянным склерозом иммунологический статус играет ведущую роль в оценке активности патологического процесса. Иногда он может служить основанием для прогнозирования ухудшения или улучшения состояния больного.

Иммунологические показатели совместно с клиническими и данными МРТ позволяют иметь информацию о степени активности процесса у больного в данный момент времени и решать вопрос о назначении, длительности применения, возможности отмены активных иммуносупрессоров, таких как стероидные гормоны, цитостатики и др.

Совокупность этих трёх методов является контролем за проводимым лечением.

Наряду с тремя главными, дополнительными методами диагностики и контроля за лечением больной должен быть обследован с помощью электрофизиологических методов: электромиография, а также зрительные, слуховые и соматосенсорные вызванные потенциалы мозга. Эти методы дадут информацию в динамике, по ним можно будет судить об уровне и степени повреждения проводящих путей нервной системы. Кроме того, изменения, выявленные с помощью этих методов, служат дополнительным критерием объективизации достоверности диагноза рассеянного склероза. Уровень поражения помогает в выборе тактики и определении локализации воздействия при лечении такими методами, как точечный массаж, точечная акупунктура, и другими методами, основанными на рефлекторном воздействии. Частота исследования — 2 раза в год и при обострении рассеянного склероза.

В процессе лечения больных рассеянным склерозом с симптомами поражения зрительного пути целесообразно постоянное (2 — 4 раза в год) наблюдение у окулиста.

Большое значение имеет обследование больного нейропсихологом и там, где это требуется, применение методов психотерапевтического лечения и профилактических мероприятий больным и часто членам их семей.

Таким образом, для успешного лечения больного рассеянным склерозом необходим постоянный контакт этого больного с рядом специалистов: невропатологом, иммунологом, электрофизиологом, нейропсихологом, нейроофтальмологом, урологом.

Основные задачи лечения:

1. купировать обострение заболевания;
2. воздействуя на очаги аутоиммунного воспаления, стимулировать развитие или усиление компенсаторно-приспособительных механизмов;
3. предотвратить или отдалить во времени развитие новых обострений, либо уменьшить их выраженность и, следовательно, последующий неврологический дефицит у больного;

4. воздействовать на симптомы, затрудняющие возможность выполнять работу, вести привычный образ жизни (симптоматическое лечение);
5. выбрать мероприятия, позволяющие больному приспособиться к имеющимся последствиям болезни, чтобы максимально облегчить его жизнь. И хотя эта сфера в большей степени социальная, чем медицинская, чаще всего больной за советом по этому поводу обращается к врачу, и именно врач определяет время для выполнения тех или иных рекомендаций, исходя из возможностей больного и прогноза заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ

Поскольку не выявлен возбудитель заболевания, этиотропного лечения рассеянного склероза нет. Патогенетическое лечение должно быть направлено прежде всего на купирование активного иммуновоспалительного процесса, следствием которого является демиелинизация.

При лечении обострений и прогрессирующем течении рассеянного склероза применяют кортикостероидные (КС) препараты, АКТГ и его аналоги. Это преднизолон, метилпреднизолон, метипредмедрол, метилпреднизолона сукцинат Na, дексаметазон, кортизол. Указанные препараты сокращают длительность и выраженность воспалительного процесса, обладают иммуносупрессивным действием.

Механизмы иммуносупрессивного действия заключаются в уменьшении содержания активированных иммунокомпонентных клеток, влиянии на клеточный иммунитет, уменьшении образования аутоантител. Противовоспалительное действие связано прежде всего со снижением проницаемости сосудов и ГЭБ за счет торможения синтеза простагландинов. Вследствие снижения проницаемости эндотелия капилляров улучшается микроциркуляция и уменьшается экссудация лейкоцитов и других клеток в очаге воспаления. Описан антиоксидантный эффект КС (метилпреднизолон), который связан с подавлением перекисного окисления липидов. А это в свою очередь способствует стабилизации мембран миелиновой оболочки и клеток микрососудистого русла. АКТГ и его синтетические аналоги (Тетракозактид) обладают нейротрансмиттерным эффектом.

Оптимальный эффект КС и АКТГ достигается правильно подобранной схемой введения и дозой препаратов. Наиболее целесообразна пульс-терапия высокими дозами КС внутривенно с последующим постепенным снижением дозы. Длительное назначение высоких доз вызывает много побочных эффектов, связанных с минералкортикоидными свойствами КС. В связи с этим более предпочтительно лечение препаратами метилпреднизолона, так как он более активен в плане глюкокортикоидных эффектов и менее — в плане минералкортикоидной активности. Метилпреднизолон наиболее безопасен в отношении ulcerогенного воздействия, реже вызывает Синдром гиперкортицизма (синдром Кушинга) и психические расстройства, артериальную гипертензию, гипертрихоз. При лечении КС необходимо учитывать фармакодинамику. Период полураспада преднизолона и метилпреднизолона — 18 — 36 ч, дексаметазона — 36 — 72 ч. Необходимо также учитывать физиологический суточный ритм секреции КС. Прием препарата в утренние часы оказывает меньшее угнетение эндогенной секреции и в меньшей степени снижает функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, поэтому больной должен получать всю суточную дозу препарата между 6 и 10 ч утра через день.

Пульс-терапия преднизолоном или препаратами метилпреднизолона применяется по следующей схеме: 1000 мг препарата внутривенно капельно в 250,0 мл физиологического раствора через день, на курс 3 — 5 введений в зависимости от тяжести обострения. После этого целесообразно назначение препарата per os в дозе 1 мг на 1 кг массы тела больного в сутки. Эта доза принимается в утренние часы через день с постепенным снижением по 5 мг через день. Либо после внутривенного капельного введения метилпреднизолона лечение продолжается депо-медролом 80 мг внутримышечно 1 раз в неделю в течение 8 нед.

Существуют и другие схемы лечения рассеянного склероза КС.

Синтетический аналог АКТГ (тетракозактид) целесообразно назначать больным с обострением средней или легкой степени. Схема лечения: 1 мл препарата вводится внутримышечно 3 дня подряд, затем в той же дозе через 2 дня на 3-й. Общий курс лечения: 10 — 15 — 20 инъекций в зависимости от выраженности обострения и получаемого эффекта.

В ряде случаев при тяжелой эксацербации после курса лечения КС целесообразно назначение тетракозактида.

При первично или вторично прогрессирующем рассеянном склерозе наряду с КС применяют цитостатики, такие как азатиоприн, кладрибин, метотрексат, циклофосфамид. Однако, учитывая выраженные побочные действия этих препаратов, связанные с угнетением костномозгового кроветворения, их назначение оправдано при КС-резистентных формах рассеянного склероза. При тяжёлом, прогрессирующем течении заболевания возможно сочетание КС и цитостатиков.

ПИТРС

Рассеянный склероз считается хроническим прогрессирующим заболеванием, что подтверждается многими наблюдениями за течением этой болезни и считается естественным течением. В отличие от, например, простуды, до настоящего времени неизвестны достоверные случаи полного излечения от рассеянного склероза. Лишь в конце XX века были выпущены лекарственные средства, которые могут повлиять на отдаленный прогноз, замедляя прогрессирование болезни или уменьшая частоту обострений у пациентов под влиянием лечения в сравнении с теми, кто не лечился.

Для обозначения этой группы препаратов используются различные названия: препараты изменяющие течение заболевания (ПИТРС), препараты модифицирующей терапии (англ. Disease modifying therapy). Все они влияют тем или иным образом на иммунную систему пациента и относятся к патогенетической терапии, однако не являются средствами излечения или предотвращения развития болезни.

В настоящее время для патогенетического лечения рассеянного склероза в мире зарегистрированы шесть препаратов изменяющих течение заболевания (ПИТРС). Три из них относятся к группе интерферонов бета. Это интерфероны-бета 1а (Авонекс, производимый фирмой Биоген, Ребиф, производимый фирмой Мерк-Сероно), Бетфер –1а, производимой фирмой ОАО «Биофарма» и интерферон бета 1б (Бетаферон — фирма Байер-Шеринг Фарма и Бетфер –1б, производимой фирмой ОАО «Биофарма»). Кроме того, для лечения рассеянного склероза применяется синтетический полимер

четырёх аминокислот — глатирамера ацетат (Копаксон, фирмы Тева), цитостатик митоксантрон и препарат моноклональных антител к молекулам интегринов — натализумаб (коммерческое название Тисабри, фирма Биоген). В России зарегистрированы все эти препараты.

Все препараты в контролируемых клинических исследованиях показали эффективность в плане уменьшения частоты обострений при ремитирующем рассеянном склерозе, кроме того, для Бетаферона и митоксантрона показана возможность замедлять нарастание инвалидизации при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе. Ни один из препаратов не оказывает значимого влияния на больных с первично-прогрессирующим типом течения. Бетаферон вводится подкожно через день, ребиф — подкожно три раза в неделю, авонекс — 1 раз в неделю внутримышечно, копаксон — подкожно ежедневно, тисабри — внутривенно 1 раз в месяц, митоксантрон — внутривенно по специальной схеме. Митоксантрон и тисабри являются более мощными иммунодепрессантами, чем копаксон и интерфероны бета и более эффективно могут подавлять воспалительные процессы в ЦНС при рассеянном склерозе, однако их применение лимитируется возможностью развития серьёзных побочных эффектов — кардиотоксичности для митоксантрона и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии для тисабри.

К основным побочным эффектам применения интерферонов бета относится гриппоподобный синдром (повышение температуры тела, ломота в мышцах, суставах, слабость, разбитость), а копаксона — местные реакции и генерализованная постинъекционная реакция (одышка, сердцебиение, коллаптоидное состояние).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Некоторые больные сообщают о положительном эффекте низких (до 5 мг в ночь) доз налтрексона, антагониста опиоидных рецепторов, который использовался для уменьшения симптомов спастичности, болей, усталости и депрессии. Одно из испытаний показало отсутствие значительных побочных эффектов низких доз налтрексона и уменьшение спастичности у больных первично-прогрессирующим рассеянным склерозом. В другом испытании также отмечено улучшение качества жизни по данным опросов пациентов. Однако слишком большое количество выбывших из исследований пациентов уменьшает статистическую мощность этого клинического испытания.

Патогенетически оправдано использование препаратов, снижающих проницаемость ГЭБ и укрепляющих сосудистую стенку (ангиопротекторы), антиагрегантов, антиоксидантов, ингибиторов протеолитических ферментов, препаратов, улучшающих метаболизм мозговой ткани (в частности, витаминов, аминокислот, ноотропов).

В 2011 году Минздравсоцразвитием планируется одобрения препарата для лечения рассеянного склероза Алемтузумаб, российское зарегистрированное название Кэмпас (Campath®, Alemtuzumab). Алемтузумаб в настоящее время используется для лечения хронического лимфолейкоза, это моноклональные антитела против клеточных рецепторов CD52 на Т-лимфоцитах и В-лимфоцитах. У пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза на ранних стадиях Алемтузумаб оказался более

эффективным, чем интерферон бета 1а (Ребиф), но при этом чаще наблюдались тяжелые аутоиммунные побочные эффекты, такие как иммунная тромбоцитопеническая пурпура, поражение щитовидной железы и инфекции.

На сайте Национального Общества больных Рассеянным Склерозом в США (National MS Society) регулярно публикуются сведения о клинических испытаниях и их результатах.

СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Для уменьшения спастичности больным индивидуально подбирают препарат и эффективные дозы. На сегодняшний день имеются следующие препараты, уменьшающие мышечную гипертонию: баклофен, лиоресал, толперизон, тизанидин. В тяжёлых случаях эффект может быть достигнут сочетанием этих препаратов, комбинацией одного из них с препаратами бензодиазепинового ряда или с немедикаментозными методами лечения (рефлексотерапия, гипербарическая оксигенация).

Для лечения гиперактивности мочевого пузыря применяют толтеродин-альфатартрат — антагонист мускариновых рецепторов, оксибутинин (антихоленергический препарат). Действие этих препаратов селективно для мочевого пузыря.

Показаниями для применения препаратов являются:

- частые позывы (более 8 раз в сутки);
- императивные позывы;
- неоднократное прерывание ночного сна, вызванное позывами к мочеиспусканию;
- неспособность вовремя добраться до туалета после позыва;
- большое количество мочи при каждом эпизоде недержания.

В ряде случаев удаётся добиться уменьшения степени выраженности двигательных пирамидальных нарушений введением препарата Легокарнитин внутривенно капельно.

Нарушения координации и мозжечковый тремор уменьшаются при длительном лечении глицином в сочетании с небольшими дозами β -блокаторов и трициклических антидепрессантов, витамином В6.

При снижении интеллектуально-мнестических функций назначают курсы лечения семаксом интраназально.

ПРОГНОЗ

В целом, средняя продолжительность жизни больных с РС существенно не отличается от здорового населения. Примерно 75% больных живут более 25 лет после дебюта заболевания, при чем у 50% качество жизни существенно не отличается от здоровых людей.

Благоприятное течение заболевания нужно ожидать, прежде всего тогда, когда в межприступный период наблюдается полный регресс патологических симптомов.

Следующие факторы могут свидетельствовать о благоприятном течении заболевания:

- возраст заболевшего до 40 лет;
- в тех случаях, когда заболевание начинается с чувствительных нарушений;
- ремитирующее течение;
- женский пол пациента.

О неблагоприятном течении болезни говорят, видимо, в случае полисимптоматического начала, в частности, после дебюта со спастических параличей и ретробульбарного неврита.

ЛИТЕРАТУРА

- 1) Гусев Е. И., Демина Т. Л., Бойко А. Н. «Рассеянный склероз».
- 2) Мартынов Ю.С. «Неврология».
- 3) Никифоров А. С., Коновалов А. Н., Гусев Е. И. «Клиническая неврология».
- 4) Завалишин И. А., Головкин В. И. «Рассеянный склероз, избранные вопросы теории и практики».
- 5) Карлов В. В., Макаров В. А., Селезнев А. Н. и др. «К клинике и лечению рассеянного склероза».
- 6) Н.И. Лисяный «Иммунология и иммунотерапия рассеянного склероза».