

Ф.А. Хабиров
Т.И. Хайбуллин

**РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ:
современные принципы
диагностики и лечения**



Казань «Медицина» 2017

УДК 616.832-004.2

ББК 56.127, 40

X-12

*Печатается по решению ученого совета КГМА — филиала
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
от 15 марта 2017 г. (протокол № 3)*

*Авторы выражают искреннюю признательность за участие в работе над книгой
Г.М. Ахмедовой, Л.А. Аверьяновой, Н.Н. Бабичевой, Е.В. Гранатову, С.Р. Шакирзяновой.*

Рецензенты

Е.Г. Менделевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии и реабилитации
ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России;

Р.А. Якупов, д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии, рефлексотерапии с курсом
остеопатии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Хабиров, Ф.А.

X-12 Рассеянный склероз: современные принципы диагностики и лечения: монография / Ф.А. Хабиров, Т.И. Хайбуллин. — Казань: Медицина, 2017. — 90 с.

ISBN 978-5-7645-0595-4

В монографии обобщены данные современной и зарубежной литературы и собственный опыт сотрудников кафедры неврологии и мануальной терапии КГМА, а также врачей Республиканского центра по демиелинизирующим заболеваниям МЗ РТ по основным аспектам проблемы рассеянного склероза и патогенетически близких демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. Акцент сделан на особо значимых для практической деятельности аспектах, а именно на вопросах ранней диагностики, современной терапии и реабилитации пациентов с рассеянным склерозом.

Авторы надеются, что монография окажется востребованной и полезной для целевой аудитории — в первую очередь врачей-неврологов, но также и врачей смежных специальностей.

ISBN 978-5-7645-0595-4

© Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., 2017

© КГМА, 2017

Оглавление

| | |
|---|----|
| Список сокращений..... | 5 |
| Введение. Историческая справка..... | 6 |
| Глава 1. Эпидемиология, этиология и патогенез рассеянного склероза..... | 11 |
| Глава 2. Клиническая картина рассеянного склероза..... | 19 |
| 2.1. Клинические синдромы в дебюте рассеянного склероза..... | 19 |
| 2.1.1. Оптический (ретробульбарный) неврит..... | 20 |
| 2.1.2. Миелит..... | 20 |
| 2.1.3. Стволовые синдромы..... | 20 |
| 2.1.4. Двигательные нарушения..... | 20 |
| 2.1.5. Сенсорные нарушения..... | 21 |
| 2.1.6. Мозжечковые нарушения..... | 21 |
| 2.1.7. Другие синдромы..... | 21 |
| 2.2. Клинические синдромы в развернутой стадии рассеянного склероза..... | 22 |
| 2.2.1. Поражение черепных нервов..... | 25 |
| 2.2.2. Поражение пирамидных путей..... | 26 |
| 2.2.3. Поражение сенсорных путей..... | 26 |
| 2.2.4. Мозжечковые нарушения..... | 27 |
| 2.2.5. Тазовые нарушения..... | 27 |
| 2.2.6. Когнитивные и психоэмоциональные расстройства..... | 27 |
| 2.3. Типы течения и клинические фенотипы рассеянного склероза..... | 28 |
| 2.3.1. Рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз..... | 28 |
| 2.3.2. Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз..... | 28 |
| 2.3.3. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз..... | 28 |
| 2.3.4. Прогрессирующе-рецидивирующий рассеянный склероз..... | 28 |
| 2.4. Временные стадии развития рассеянного склероза..... | 29 |
| 2.5. Особые фенотипы рассеянного склероза..... | 32 |
| Глава 3. Диагностика рассеянного склероза..... | 33 |
| 3.1. Общие принципы диагностики рассеянного склероза..... | 33 |
| 3.2. Магнитно-резонансная томография..... | 33 |
| 3.3. Нейрофизиологические методы..... | 37 |
| 3.3.1. Зрительные вызванные потенциалы..... | 37 |
| 3.3.2. Акустические стволовые вызванные потенциалы коротколатентные..... | 39 |
| 3.3.3. Соматосенсорные вызванные потенциалы..... | 39 |

| | |
|--|-----------|
| 3.3.4. Транскраниальная магнитная стимуляция | 39 |
| 3.3.5. Мигательный рефлекс | 40 |
| 3.3.6. Транскортикальные длиннотентные рефлексy | 41 |
| 3.4. Исследование ликвора | 42 |
| 3.5. Диагностические критерии рассеянного склероза: эволюция и современное состояние | 44 |
| Глава 4. Дифференциальная диагностика при рассеянном склерозе | 48 |
| Глава 5. Лечение больных рассеянным склерозом | 55 |
| 5.1. Общие принципы терапии при рассеянном склерозе | 55 |
| 5.2. купирование обострения | 55 |
| 5.3. Патогенетическая терапия | 56 |
| 5.4. Симптоматическая терапия и реабилитация | 60 |
| <i>Литература</i> | 68 |
| <i>Приложения</i> | 73 |
| Приложение 1. Шкала EDSS (расширенная шкала инвалидизации при рассеянном склерозе) и функциональные системы по Куртцке | 73 |
| Приложение 2. Терминологический словарь | 77 |
| Приложение 3. Диагностические критерии рассеянного склероза | 78 |
| Приложение 4. Рекомендации Всероссийского общества неврологов для проведения курса лечения препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), в типичных случаях | 81 |
| Приложение 5. Лекарственные препараты, наиболее часто применяемые для симптоматической терапии рассеянного склероза | 83 |

Список сокращений

АСВП — акустические стволовые вызванные потенциалы

АФС — антифосфолипидный синдром

ВП — вызванный потенциал

ВП РС — вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

ВЦМП — время центрального моторного проведения

ГЭБ — гематоэнцефалический барьер

ДЛР — длиннотентный рефлекс

ИФН — интерферон

ИЭФ — изоэлектрофокусирование

КИС — клинически изолированный синдром

КЛР — короткотентный рефлекс

КРВ — корковое релейное время

МВП (ДВП) — моторный (двигательный) вызванный потенциал

ОРЭМ — острый рассеянный энцефаломиелит

ПегИФН-1a — пегилированный интерферон бета-1a

ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

ПМЛ — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

ПП РС — первично-прогрессирующий рассеянный склероз

РБН — ретроульбарный неврит

РР РС — рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз

РС — рассеянный склероз

СКВ — системная красная волчанка

ССВП — соматосенсорные вызванные потенциалы

ТКМС — транскраниальная магнитная стимуляция

CADASIL (ЦАДАСИЛ) — cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией)

Введение. Историческая справка

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся развитием рассеянных во времени и в пространстве очагов воспалительной демиелинизации, что клинически проявляется различными неврологическими нарушениями с вовлечением практически всех функциональных систем нервной системы. На начальных стадиях для наиболее распространенного варианта РС — рецидивирующе-ремиттирующего характерно волнообразное течение заболевания с обострениями и ремиссиями, в последующем, как правило, сменяется на неуклонно прогрессирующее с развитием тяжелой инвалидизации больного.

РС относят к группе демиелинизирующих заболеваний, морфологиче-

скую основу которых составляет поражение белого вещества центральной нервной системы с разрушением миелиновых оболочек (рис. 1).

Среди демиелинизирующих заболеваний выделяют две большие группы: миелинопатии — наследственные болезни, обусловленные генетически детерминированными дефектами закладки и развития миелиновых структур, которые включают обширную группу лейкодистрофий и сходных с ними синдромов, и миелинокластии — болезни, характеризующиеся разрушением уже синтезированного миелина под действием тех или иных патогенных факторов.

Поражения белого вещества при миелинокластиях могут быть обусловлены множеством этиологических факторов — токсическими и метабо-

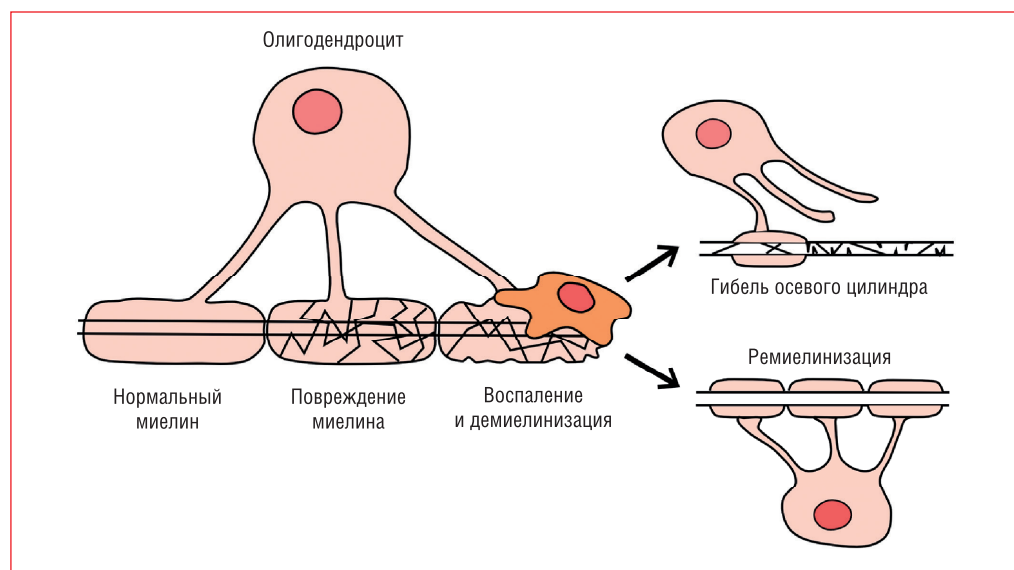


Рис. 1. Схематический процесс повреждения и восстановления миелиновой оболочки ЦНС

лическими, травматическими, гипоксически-ишемическими и др. (Van der Кнаар М., Valk J., 2005). Одну из наиболее значимых подгрупп составляют неинфекционные воспалительные заболевания, также называемые идиопатическими демиелинизирующими заболеваниями, из которых, в свою очередь, наиболее распространенным и практически важным является РС.

Ранее считали, что РС характеризуется только демиелинизацией проводящих путей ЦНС. В настоящее время доказано, что уже на ранних стадиях болезни происходит повреждение не только миелиновой оболочки, но и осевого цилиндра нервных волокон, поэтому РС рассматривают как демиелинизирующе-дегенеративное заболевание. В большинстве случаев воспалительная активность сохраняется на протяжении всей жизни больного, что подтверждается появлением новых очагов демиелинизации. Однако на развернутых стадиях заболевания

ведущее значение приобретают процессы нейродегенерации, отражением которой клинически является прогрессирующая инвалидизация, а на МРТ — нарастающая атрофия головного мозга (Hartung Н.-Р., Aktas О., Menge Т., Kieseier В.С., 2014] (рис. 2).

С учетом того, что заболевание наиболее распространено среди лиц молодого и трудоспособного возраста, РС имеет большое социальное и экономическое значение, причиняя огромный ущерб.

Случаи заболеваний, напоминающих РС, известны очень давно. Так, Т.Д. Murray (2005) приводит ряд описаний субъектов из летописей и прочих источников, относящихся к эпохам Средневековья и Нового времени, страдавших каким-то хроническим заболеванием ЦНС, которое характеризовалось чередованием периодов появления разнообразных симптомов со стороны глаз, глазодвигательных структур, чувствительности, двига-

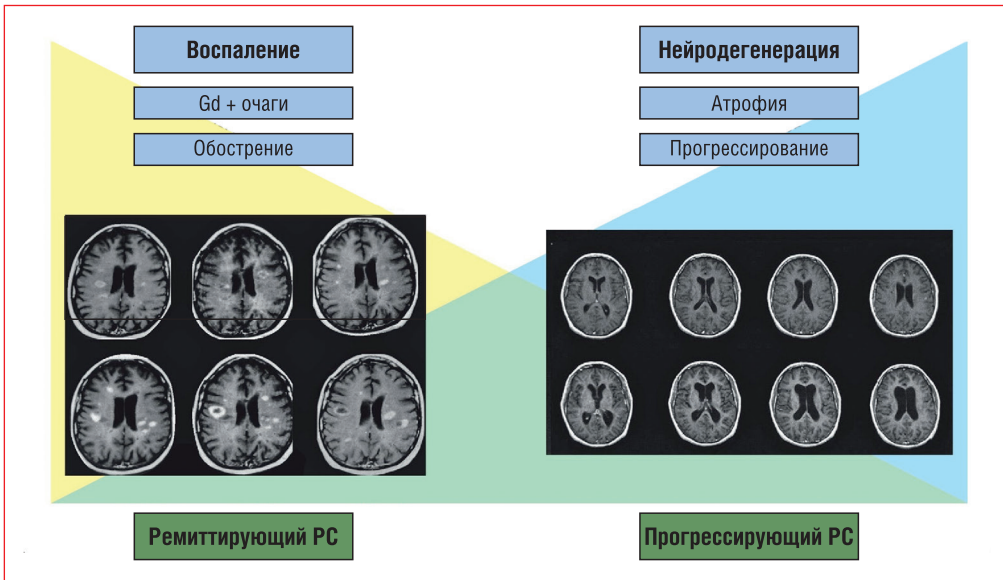


Рис. 2. С современной точки зрения рассеянный склероз — не только аутоиммунное воспалительное, но и нейродегенеративное заболевание (Адапт. по: Lassmann Н., 2006)

тельной сферы. Подобные нарушения могли полностью или частично исчезать, но затем возникать вновь, в конечном итоге приводя к полной обездвиженности субъекта и/или его смерти. Несмотря на явное сходство подобных случаев с классическим рецидивирующе-ремиттирующим РС, однозначная нозологическая интерпретация подобных описаний, конечно же, невозможна, тем более что известно множество неврологических заболеваний с аналогичным или идентичным РС типом течения.

Исходя из этого, принято считать, что одно из первых медицинских описаний РС, по всей видимости, принадлежит профессору патологической анатомии Роберту Карсвеллу (R. Carswell, 1793—1857), который зарисовывал в цвете демонстрируемые на занятиях анатомические и патоморфологические препараты. Его рисунки в дальнейшем (1837) были изданы в виде атласа. На одном из этих рисунков представлены спинной и продолговатый мозг, а также мост мозга, на поверхности которых заметны многочисленные беспорядочно расположенные бляшки. Указанный препарат был описан Карсвеллом как *«особое болезненное состояние спинного мозга и варолиева моста, сопровождающееся их атрофией...»*.

Приблизительно в то же время сходное состояние было описано Жаном Крювелье (J. Cruveilhier, 1791—1874). Описание случая относится к 1835 г., однако публикация о нем была не ранее 1841 г. Автор дал заболеванию название «серая дегенерация» и отметил, что для него характерно появление поверхностных «пятен» (или «островков») на белом веществе, которые распространяются вглубь и иногда

его полностью замещают («sclerose en taches»): *«...эта новая ткань отличается плотностью — много большей, чем у спинного мозга. Я не могу сравнить ее с какой-либо иной патологической тканью из тех, что мне известны»*.

Крювелье принадлежит бесспорный приоритет в клиническом описании РС. Пациентка Крювелье, 54-летняя женщина, в течение последних 10 лет жизни находившаяся в Сальпетриере, была практически полностью обездвижена из-за *«утраты волевого контроля над мышцами»* (грубый тетрапарез), которые *«испытывали властное влияние какой-то произвольной причины, и конфликт между волей и какой-то произвольной причиной приводил к появлению некоординированных движений, наподобие тех, что возникают при хорее»* (по всей видимости, тремор Холмса). Описание Крювелье примечательно еще и тем, что он задолго до классических описаний флексорных пирамидных стопных знаков обратил внимание на часто возникающее у больной выраженное сгибание пальцев стоп.

В дальнейшем подробное патоморфологическое и клиническое описание РС привел Фридрих Фрерихс (F. Frierichs) в 1849 г., отметивший начало заболевания в молодом возрасте, его постепенное прогрессирование с чередованием эпизодов обострений и ремиссий, преобладание двигательных симптомов над сенсорными, раньше возникающее и более выраженное поражение нижних конечностей, а также ряд других особенностей.

Тем не менее заслуга выделения РС в отдельную нозологию принадлежит Ж.М. Шарко (Jean Marten Shako, 1825—1893), до работ которого заболевание практически не диф-

ференцировали от спинной сухотки, сирингомиелии и других заболеваний спинного мозга. В серии публикаций 1860—1870-х гг. Шарко привел детальную характеристику симптоматики и патоморфологии спинальной, церебральной и цереброспинальной форм заболевания, описал классическую триаду развернутой стадии цереброспинальной формы РС (нистагм, интенционный тремор, скандированная речь), отметил относительную сохранность осевых цилиндров и высказал предположение об эндогенной природе болезни в противовес господствующему тогда мнению о вторичности РС.

В диссертации ученика Шарко Леопольда Орденштайна (L. Ordenstain, 1835—1902) в 1862 г. РС впервые был дифференцирован от дрожательного паралича. В формировании классических представлений о симптоматике РС большой вклад также внесли Х. Оппенхайм (H. Oppenheim), подробно охарактеризовавший сенсорные нарушения при данном заболевании; Э.А.Г. Штрюмпель (E.A.G. Strümpell), изучивший состояние рефлексов и обративший внимание на раннее исчезновение поверхностных брюшных рефлексов; В. Ухтофф (W. Uhthoff), опубликовавший в 1899 г. подробную монографию о глазных симптомах РС, в том числе о ретробульбарном неврите (Murray T.J., 2005).

С самых первых этапов изучения РС сформировались различные точки зрения на этиологию и патогенез РС. Оппенгейм сформулировал токсическую теорию происхождения РС, Штрюмпель высказал предположение о существовании врожденной предрасположенности к РС, а П. Мари рассматривал РС как инфекционную патологию. В первой половине XX в.

доминировала именно инфекционная теория развития РС, однако начатые Буллоком (Bullock), Куном (Kuhn) и Штайнером (Steiner) поиски возбудителя РС (первый сообщил в 1913 г. о возможности передачи заболевания от человека кроликам; вторые обнаружили в 1920 г. в ликворе больных РС спирохеты) не увенчались успехом. Изучение роли инфекционных факторов не потеряло актуальности и в настоящее время, хотя роль вирусов и других микроорганизмов, естественно, понимается в ином аспекте, нежели в начале XX в. В свою очередь, представления Штрюмпеля о врожденных особенностях тканей ЦНС как первопривине РС получили свое развитие в современных представлениях о полигенном наследовании предрасположенности к развитию заболевания.

Теория инфекционно-аллергического происхождения РС, составляющая основу современных представлений об аутоиммунном патогенезе заболевания, была сформулирована в 1970—1980-х гг., что стало возможным благодаря изучению аллергического энцефаломиелита, впервые экспериментально вызванного Томасом Ривером в 1933 г. и ставшего классической животной моделью РС. В изучении роли инфекционных и аллергических факторов патогенеза РС существенная роль принадлежит отечественным ученым — Н.В. Коновалову, М.С. Маргулису, В.Д. Соловьеву, А.К. Шубладзе, А.Г. Панову, А.П. Зинченко, Д.А. Маркову, О.А. Хондкариану и др.

РС в настоящее время является одним из наиболее интенсивно изучаемых заболеваний нервной системы, тем не менее по-прежнему относится к неизлечимым. Однако разработка и внедрение в клиническую практику

современных иммуномодулирующих препаратов, совершенствование методов симптоматической терапии и реабилитации значительно улучшили его прогноз. Прогресс в понимании клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе поражения миелина и нейронов, позволяет надеяться на появление новых, эффективных подходов в терапии этого тяжелого заболевания.

Наиболее многообещающими представляются разработка индивидуализированной иммуномодулирующей терапии с учетом фармакогенетических аспектов и особенностей патогенеза заболевания у каждого пациента, создание методов коррекции нейродегенеративного процесса, стимуляции репарации и регенерации миелина и клеточных элементов нервной ткани ЦНС.

Глава 1

Эпидемиология, этиология и патогенез рассеянного склероза

Заболеваемость и распространенность РС зависит от расово-этнического состава популяции (особо подвержены люди европеоидной расы), географических факторов, степени развития медицинской помощи. Установлено, что распространенность РС увеличивается к северу и югу от экватора, что, в свою очередь, коррелирует с расположением развитых стран и населением преимущественно европеоидной расы (рис. 3). Также существует менее выраженный градиент с запада на восток. Зоны высокого риска, характеризующиеся наиболее высокой заболеваемостью и распространенностью РС, включают Канаду, северные регионы США, страны Северной и Центральной Европы, юг Австралии, Новую Зеландию. В этих регионах распро-

страненность РС значительно выше, чем 50 случаев на 100 000 населения, может достигать показателя более чем 200 больных на 100 000 населения. В зонах среднего риска (Южная Европа, Америка, Средиземноморье, юг США) распространенность РС составляет 10–50 случаев на 100 000 населения. В зонах низкого риска (Северо-Восточная Африка, Карибский бассейн, Мексика, Китай) — менее 10 случаев на 100 000 населения (Goodin D.S., 2014).

В Российской Федерации (РФ) распространенность РС в различных регионах варьирует от 30 до 60 случаев на 100 000 населения, при этом она выше в западных и центральных областях и несколько ниже в Сибири и на Дальнем Востоке. В Республике Татарстан (РТ) на конец 2016 г. зарегистрирова-

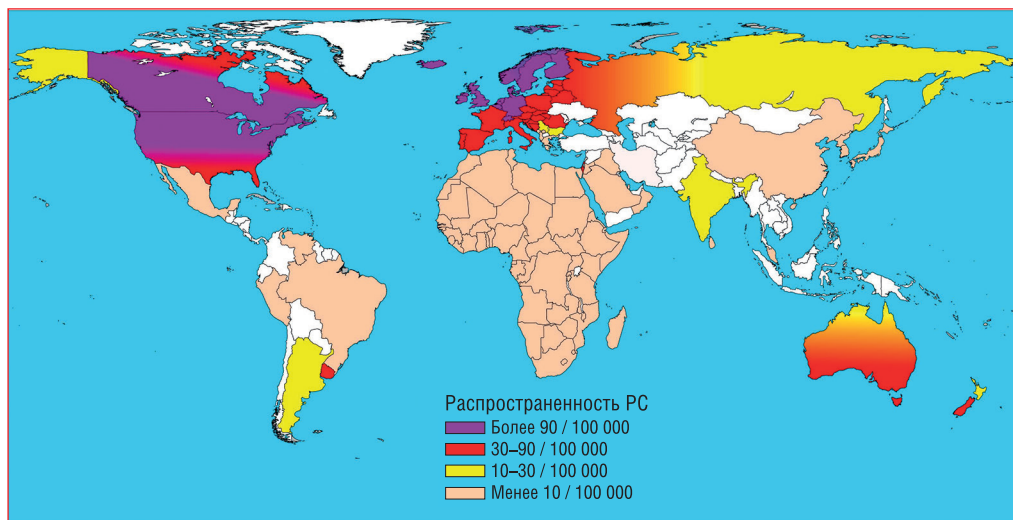


Рис. 3. Распространенность рассеянного склероза в разных регионах мира (зоны по Куртцке). (Адапт. по: Goodin D.S., 2014)