



УДК 616.832 - 004.2

В.Н. Карнаух, И.А. Барабаш

## ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

*Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск*

Рассеянный склероз (РС) характеризуется множественным асимметричным очаговым поражением головного и спинного мозга. Он занимает ведущее место среди большой группы демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. Согласно современным представлениям, РС является мультифакториальным заболеванием, в возникновении которого имеет значение вирусная инфекция, наследственная предрасположенность, реализуемая полигенной системой, ответственной за формирование иммунного ответа и определенного типа метаболизма, а также неизвестные пока природно-географические факторы [7, 8].

Болезнь неравномерно распределена в разных странах и континентах и, как выяснено в последние десятилетия, даже в пределах одного региона [7, 16]. Впервые на это обстоятельство обратил внимание французский невролог Жан Мартен Шарко (1856-1859 гг.), описавший клинику заболевания и выделивший его в самостоятельную нозологическую форму [34]. С этого времени все аспекты РС — распространение, этиология, патогенез, клиника, лечение — усиленно изучаются.

Немаловажной особенностью РС является гетерогенность клинических проявлений — от относительно доброкачественного течения, протекающего порой с длительными ремиссиями, до злокачественного с быстрым прогрессированием. Установлено, что клинический полиморфизм РС присущ и различным регионам. Согласно современным представлениям, в каждом конкретном случае речь идет о разных механизмах развития демиелинизирующего процесса [7, 9, 12]. Многообразии типов течения и конкретных клинических форм может быть обусловлено гетерогенностью миелина. В различных отделах центральной нервной системы олигодендроциты способны формировать различные молекулярные типы миелина, отличающиеся физико-химическими и иммунохимическими свойствами. По данным различных исследований, при РС, возможно, имеется исходная незрелость миелина, что делает его особенно уязвимым к различным медиаторам воспаления и активных форм кислорода [8].

Со времени первых описаний клиники РС и до настоящего времени досконально описаны его формы. В основу их выделения были положены начальные и ведущие проявления болезни. Так, выделялись: оптическая, корковая, церебральная, цереброспинальная, спинальная, мозжечковая, гиперкинетическая и другие формы [3, 6-8, 29-31, 37, 38, 44]. Однако, наряду с описанием все новых и новых форм РС, уже в первой половине XX столетия появились сообщения о нецелесообразности их выделения. Профессор М.А. Захарченко в 1930 г. писал «о множественных очагах (бляшках) в центральной нервной систе-

ме. В результате речь идет о многих различных картинах и различных типах болезни» [13]. Аналогичное мнение высказывал и профессор В.Н. Коновалов (1937) [19].

В настоящее время выделение клинических форм РС на основе ведущих проявлений болезни утратило значение в связи с внедрением в практику новых методов обследования, в частности электрофизиологических, — это вызванные соматосенсорные, слуховые, зрительные потенциалы [7, 8, 14], компьютерной томографии [1, 30], магнитно-резонансной томографии [5-7, 12, 15, 17, 24, 26, 28, 31, 32, 35, 42, 43, 47], магнитно-резонансной спектроскопии [17, 49]. Эти методы наглядно показали, что даже при клинически изолированных синдромах имеются признаки многоочагового поражения нервной системы.

Клинические формы РС выделяют на основе типа течения заболевания: ремиттирующий (РРС), вторично-прогрессирующий (ВПРС) и первично-прогрессирующий (ППРС), а также ППРС с обострениями. В ряде случаев для характеристики течения используются термины «прогрессирующе-ремиттирующее» и «ремиттирующе-прогрессирующее» в зависимости от преобладания прогрессирования или наличия обострений и ремиссий.

Во всех классических описаниях РС типичным является волнообразное его развитие с периодами ухудшения и улучшения. В монографии Е.И. Гусева, Т.А. Деминой, А.И. Бойко «Рассеянный склероз» авторы представили анализ мировой и отечественной литературы с первых лет его изучения [7]. Отмечается, что время от первых клинических проявлений до начала прогрессирования широко варьирует, в среднем составляя 10-15 лет. В большинстве случаев после определенного времени, индивидуального для каждого больного, РРС сменяется ВПРС, когда при наличии четких обострений и ремиссий в анамнезе наступает стадия хронического прогрессирования с периодами стабилизации и ухудшения. При этом всегда остается отчетливая неврологическая симптоматика.

ППРС характеризуется с самого начала неуклонным нарастанием неврологического дефицита и быстрой инвалидизацией [6-8, 18, 21, 26, 29-31, 39, 47, 48]. Частота этого типа течения в различных регионах России неодинакова — от 10 до 24% [7, 8, 18, 22, 23]. Как в отечественной, так и в зарубежной литературе отмечаются определенные клинические особенности ППРС: возникает чаще при дебюте заболевания в более старшем возрасте (после 35-40 лет), больший процент мужчин, преобладающей неврологической симптоматикой является прогрессирующий нижний спастический парализ [7, 8, 18, 26, 30, 31].

Большой интерес представляют так называемые «атипичные» и редкие варианты течения РС, которые в настоящее время активно изучаются. К ним относят формы с медленным (доброкачественный РС) или быстрым прогрессирующим (злокачественный РС) заболеванием. Причем основными показателями течения РС являются наличие и частота клинически отчетливых обострений и темп нарастания неврологического дефицита [3, 7, 8, 27, 31, 33, 45, 46, 48]. Для оценки прогрессирования РС предложен термин «скорость прогрессирования» (СП), который определяется изменением степени тяжести EDSS (в баллах) в единицу времени (год). Выделяется 3 темпа прогрессирования: медленный —  $СП < 0,25$  б/г, умеренный —  $0,25 \leq СП < 0,75$  б/г и быстрый —  $СП \geq 0,75$  б/г [22, 23].

В монографии «Рассеянный склероз» [29] доброкачественному, с медленным прогрессирующим, течению РС посвящена целая глава. В основу отнесения положена социальная устроенность, несмотря на длительный срок болезни. Такое течение отмечено в 11,3% случаев. Авторы писали, «что для благоприятно текущего РС характерно раннее начало болезни, частое поражение краниальных нервов и меньшая выраженность парезов конечностей, большая длительность первой и последующих ремиссий. Случаи, благоприятно протекающие в течение 10 лет после первой атаки, имеют много шансов оставаться доброкачественными и в дальнейшем».

Н.А. Малкова 2005 г. описывает «непрогрессирующий» РС в 13% случаев, когда длительное время сохраняется ремиттирующее течение с полными ремиссиями [22, 23]. Примерно такие же цифры доброкачественного течения указывают и другие авторы [31, 33].

Есть мнение [7, 8, 24], что доброкачественное течение РС следует считать вариантом медленного типа течения, если после 10 лет наблюдения скорость прогрессирования меньше или равна 0,3 балла в год и сохраняется в течение последующих лет как угодно долго. При этом максимальный уровень инвалидизации не должен превышать 6 баллов EDSS. И все же к доброкачественному течению в настоящее время принято относить случаи, когда после 10 лет болезни выраженность инвалидизации не превышает 2 баллов EDSS [7, 8, 23].

Для быстро прогрессирующего течения РС характерно: более поздний возраст начала заболевания, преобладание мужчин, полисимптомный дебют с преобладанием двигательных, мозжечковых нарушений, большая частота ППРС. Пациенты с таким течением достигают стойкой инвалидизации 6,0 и более баллов EDSS за 3 и менее лет [8, 23].

Как варианты злокачественного течения РС рассматриваются такие формы, как: первично-злокачественный тип Марбурга, оптикомиелит Девика, концентрический склероз Балло. Заболевание в большинстве случаев имеют быстро прогрессирующее течение с неблагоприятным прогнозом. Во всех случаях при МРТ-исследовании выявляются множественные очаги демиелинизации [6-8, 31].

Многочисленны публикации о генетическом профиле при различных вариантах течения РС. Так, для ремиттирующего РС установлена четкая ассоциация с гаплотипом A3-B7-DR2(15)-DQw6, а при ППРС отмечена большая частота встречаемости A1-B8-DR3, а также B35, DRw6 [2, 4, 7-9, 12]. Кроме того, отмечаются многообразные характеристики иммунологических и биохими-

ческих нарушений при вариантах течения заболевания: различный синтез олигоклональных иммуноглобулинов, изменения со стороны гуморального и клеточного звена иммунитета (снижение В-лимфоцитов, сывороточных иммуноглобулинов, в том числе IgM, снижение Т-хелперов, повышение естественных киллеров, наличие активированных HLA-DR клеток и др.) [7-9, 11, 12, 20, 25, 26, 40]. При гистологическом сопоставлении отмечено, что при ППРС в меньшей степени выявляются воспалительные изменения в очагах демиелинизации, в связи с чем высказывается предположение, что при ППРС большое значение имеют первичное поражение и гибель олигодендроцитов с развитием вторичной демиелинизации, более выраженная аксональная дегенерация с отсутствием ремиелинизации [8].

С внедрением в диагностический процесс МРТ-томографии появилась возможность не только подтвердить диагноз РС, но и определить массивность и локализацию поражения [6, 15, 17, 24, 28, 32, 35, 42]. Использование метода МРТ в динамике оказалось полезным и для определения варианта течения болезни и прогноза [8, 15, 17, 28]. И, конечно, метод МРТ оказался большим подспорьем для оценки динамики при лечении РС современными препаратами — интерферонами и копаксоном [7, 10, 36, 41].

В настоящее время метод МРТ, на современном этапе развития нейрорентгенологии, является лучшим методом визуализации изменений, происходящих в ткани мозга при РС. В то же время диагноз РС остается прежде всего клиническим, так как не удается выявить его достоверные специфические признаки, в том числе и на МРТ.

Вопрос о вариантах течения РС за последние годы перешел из разряда теоретических и приобрел огромное практическое значение в связи с прорывом в лечении на основе изучения его патогенетических звеньев. Оказалось, что различные группы препаратов модифицирующей терапии РС требуют четких показаний в плане течения заболевания у каждого конкретного больного.

И конечно, выделение варианта течения болезни, особенно на начальных этапах, темпа его прогрессирования, в настоящее время являются непременным условием построения индивидуального плана лечебных, реабилитационных мероприятий, оказания мер психологической и социальной поддержки больному рассеянным склерозом.

#### Л и т е р а т у р а

1. Адарчева Л.С. Критерии диагностики рассеянного склероза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1987. 18 с.
2. Бисага Г.Н., Калинина Н.М., Акимов С.Б. // Нейроиммунология. 2004. Т. 2, №2. С. 12-13.
3. Боголепов Н.К., Мартынов Ю.С., Марков Е.В. Вопросы сосудистой патологии головного и спинного мозга. Кишнев, 1971. С. 211-215.
4. Бойко А.Н. Внешние и наследственные факторы риска и их роль в этиологии, иммунопатогенезе и клинике рассеянного склероза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997. 51 с.
5. Гайкова О.Н., Бисага Г.Н., А.В. Поздняков и др. // Нейроиммунология. 2004. Т. 2, №2. С. 22-23.
6. Гузева В.И., Чухловина М.Л. Рассеянный склероз. СПб.: Фелиант, 2003. 172 с.
7. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. М.: Нефть-газ, 1997. 464 с.

8. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош, 2004. 528 с.
9. Демина Т.Д., Бойко А.Н., Гусев Е.И. и др. // Иммунология. 1990. №6. С. 53-57.
10. Демина Т.Д., Хачанова Н.В., Давыдовская М.В. // Журн. неврол. и псих. им. С.С. Корсакова. 2005. №5. С. 76-78.
11. Дьяконова И.Н., Матвеева Т.В., Гуревич Е.П. и др. Рассеянный склероз. Новосибирск, 1985. С. 85-88.
12. Завалишин И.А., Головкин В.И. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. М., 2000. 640 с.
13. Захарченко М.А. Курс нервных болезней. М.-Л.: Гос. изд-во, 1930. 908 с.
14. Зенков Л.П., Ронкин М.А. Патогенетическая интерпретация изменений соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга при рассеянном склерозе. М.: Медицина, 1990. 640 с.
15. Ибатуллин М.М., Матвеева Т.В., Ануфриев А.Ю. // VIII Всерос. съезд неврол. Казань, 2001. С. 72-73.
16. Иерусалимский А.П., Малкова Н.А. Рассеянный склероз. М., 2000. С. 510-537.
17. Ильвес А.Г., Прахова Л.Н., Катаева Г.В. и др. // Журн. неврол. и псих. им. С.С. Корсакова. Прил. «Рассеянный склероз». 2006. №3. С. 81-86.
18. Карнаух В.Н., Ушакова З.А., Барабаш И.А. // Нейроиммунология. 2004. Т.2, №2. С. 47.
19. Коновалов Н.В. Учебник нервных болезней. / Под ред. М.Б. Кроля, М.С. Маргулиса, Н.И. Проппера. М.-Л., 1937. Т. 2. С. 243-255.
20. Луцкий М.А., Есауленко И.Э. // Журн. неврол. и псих. им. С.С. Корсакова. Прил. «Рассеянный склероз». 2006. №3. С. 26-30.
21. Макаров А.Ю., Тотолян Н.А., Мусихина А.О. и др. // Неврол. журн. 2003. №5. С. 36-42.
22. Малкова Н.А. Течение рассеянного склероза в Западной Сибири (на примере г. Новосибирска): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1988. 18 с.
23. Малкова Н.А., Иерусалимский А.П. Рассеянный склероз. Новосибирск, 2006. 170 с.
24. Матвеева Т.В., Ибатуллин М.М., Ануфриев А.Ю. и др. // Нейроиммунология: Мат-лы IX науч.-практ. конф. СПб., 2000. С. 78-79.
25. Могельницкий А.С. Роль каталитически активных антител в патогенезе и диагностике рассеянного склероза (клинико-биохимическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2001. 27 с.
26. Олейников В.Г. Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз: прогностические критерии формирования (клиническое, иммунологическое и магнитно-резонансно-томографическое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 28 с.
27. Riise T. Рассеянный склероз. Клинические аспекты и спорные вопросы. / Под ред. А.Д. Томпсона, К. Полмана, Р. Холфельда. СПб., 2001. С. 12-26.
28. Тотолян Н.А., Трофимова Т.Н., Скоромец А.А. и др. // Журн. неврол. и псих. им. С.С. Корсакова. Спец. выпуск «Рассеянный склероз». 2002. С. 32-41.
29. Ходос Х.Г., Кожова И.И. Рассеянный склероз. Иркутск, 1980. 176 с.
30. Хондкариан О.А., Галузо Н.В. // Вестник АМН СССР. 1968. №3. С. 73-74.
31. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.: Медицина, 2003. 157 с.
32. Barkhof F., Filippi M., Miller M. et al. // Brain. 1997. Vol. 120, P. 2059-2069.
33. Benedikz J., Stefansson M., Guomundsson J. et al. // Clin. Neurol. Neurosurg. 2002. Vol. 104, P. 208-210.
34. Charcot J.M. Рассеянный склероз. М.: Нефть-газ, 1997, 461 с.
35. Fazekas F., Offenbacher H., Fuchs S. et al. // Neurol. 1988. Vol. 38, P. 1822-1825.
36. GranB., Tranquill L.R., Chen M. et al. // Neurol. 2000. Vol. 55, P. 1704-1714.
37. Kurtzke J.F. // Acta neurol. scand. 1975. Vol. 51, №2. P. 110-136.
38. Kurtzke J.F. // Neurology. 1980. №30. P. 61-79.
39. Mc Donnell G.V., Hawkins S.A. // J. Neurol. Sci. 2002. Vol. 199, P. 1-5.
40. Mar P., Gradl T., Do'rmier C. // J. Neurol. Sci. 1979. Vol. 41, № 3. P. 369-377.
41. Newhaus O., Farina C., Wekerle H. et al. // Neurol. 2001. Vol. 56, P. 702-708.
42. Offenbacher H., Fazekas F., Schmidt R. et al. // Neurol. 1993. Vol. 43, P. 905-909.
43. Paty D.W., Oger J.J.F., Kastrukoff L.F. et al. // Neurol. 1988. Vol. 38. P. 180-185.
44. Poser S., Herrmann-Gremmele J., Wikstrom J. et al. // Acta neurol. Scand. 1978. Vol. 57, №2. P. 151-158.
45. Riise T., Gronning M., Fernander O. et al. // Acta neurol. Scand. 1992. Vol. 85, №2. P. 212-218.
46. Runmaker B., Andersen O. // Brain. 1993. Vol. 116, P. 117-134.
47. Stevenson V.L., Miller D.H., Rovaris M. et al. // Neurol. 1999. Vol. 52, P. 839-845.
48. Thompson A.J., Montalban, Barkhof F. // Ann. Neurol. 2000. Vol. 47, P. 831-835.
49. Tourbah A., Stievenart J.L., Gout O. et al. // Neurol. 1999. Vol. 53, P. 1091-1097.

