

34. O'Kane D.L. // J. Bioluminescence and Chemiluminescence. - 1997. - N.1. - P.30.
35. Olinescu R., Hertoghe J., Savoia D. e.a. Steroid hormones may modulate the chemiluminescence emission produced by polymorphonuclear leukocytes // Romanian J. of Internal Medicine. - 1994. - Vol.32, N.1. - P.37-46.
36. Olinescu R., Radu D., Pinte G., Militaru M. Evaluation of the therapeutic efficiency of voltarene by using the in vitro chemiluminescence emitted by leukocytes polymorphonuclear // Romanian J. of Internal Medicine. - 1991. - N.3-4. - P. 199-204.
37. Phillips T.R., Yang W.C., Schultz R.D. The effects of glucocorticosteroids on the chemiluminescence response of bovine phagocytic cells // Veterinary Immunology and Innunopharmacology. - 1987. - N.3. - P.245-256.
38. Sanville C.Y., Capone J.J., Brennan P.C. Cellular chemiluminescence. - Boca Raton: CRC Press. - 1987.-258 p.
39. Vladimirov Yu.A., Sherstnev M.P. Biophysical chemiluminescent analysis // Physicochemical Aspects of Medicine Reviews. Soviet Medical Reviews. Section B. - Harwood Academic Publishers GMBH. - 1991.-Vol.2.-P. 1-44.

© БЫКОВ Ю.Н., ЛЕОНТЬЕВА Ю.М., ЧЕРНЫХ М.А. -

КЛИНИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ДЕБЮТА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Ю.Н. Быков, Ю.М. Леонтьева, М.А. Черных.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор - д.б.н., проф. А.А. Майборода, кафедра нервных болезней, зав. - проф. В.И. Окладников)

Резюме. В настоящем обзоре представлены современные данные о начальных проявлениях рассеянного склероза, являющегося хроническим, инвалидизирующим заболеванием нервной системы. Освещены существующие методы диагностики при рассеянном склерозе. Особое внимание уделено нейроофтальмологическим исследованиям.

Ключевые слова: рассеянный склероз, дебют, методы диагностики.

Рассеянный склероз (РС) - хроническое, прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, которое проявляется рассеянной неврологической симптоматикой и имеющее ремитирующее течение на ранних стадиях (в типичных случаях) [3,4]. Это заболевание дебютирует преимущественно в молодом возрасте. Патоморфология заключается в демиелинизации белого вещества головного и спинного мозга [3,4,5,14,19,20].

Распространенность РС растет во многих странах мира, что, по мнению многих авторов, связано не только с удлинением жизни больных, но также и с истинным увеличением заболеваемости [6,24]. Принято выделять три зоны, различающиеся по показателю распространенности РС. Зона высокого риска (Северная и Центральная Европа, Канада, ряд областей США и России, юг Австралии и Новой Зеландии) - распространенность более 50 случаев на 100000 населения. Зона среднего риска (Западная, Восточная и Южная Европа, большинство областей США и России, Индия, Северная и Центральная часть Австралии, юг Африки, некоторые области ближнего Востока и Южной Америки) - распространенность от 10 до 50 случаев на 100000 населения. Зона низкого риска (большинство регионов Азии, Африки и Южной Америки) - распространенность менее 10 случаев на 100000 населения [3,4]. Если раньше существовали четкие эпидемиологические характеристики: высокая частота среди лиц европейской расы, высокая частота встречаемости РС в северных регионах, возраст при дебюте заболе-

вания от 18 до 45 лет, большая частота встречаемости среди женщин, изменение риска РС при смене зон проживания, - то сейчас увеличивается частота случаев РС с клиническим дебютом в детском возрасте и у лиц старше 45 лет, отмечается тенденция к повышению частоты РС во многих популяциях [9,16,18].

Несмотря на многочисленные многолетние исследования, причина возникновения РС остается неизвестной. Наиболее распространенной в настоящее время является теория мультифакториальной этиологии, то есть сочетание внешних и генетических факторов [3,4,14,23]. Исследования по методу генетического скрининга доказали мультигенность заболевания. Наиболее связанными с РС оказались определенные локусы на 3, 5, 6, 10, 18, 19-й хромосомах. Среди внешних факторов отдельное место занимают инфекционные агенты, которые обладают как непосредственным цитопатическим действием, так и индуцируют развитие аутоиммунных реакций на антигены миелина [3,4,14]. Кроме инфекции обсуждается участие и других внешних факторов: хронические интоксикации, особенности питания, ухудшение экологической обстановки, хронический психоэмоциональный стресс [14].

Выявление изменений структуры мозга при магнитно-резонансной томографии (МРТ) и их анализ с учетом клинической картины и данных дополнительных инструментальных и лабораторных исследований становится важным инструментом в диагностике вариантов РС [15]. МРТ голов-

ного мозга в период первых клинических проявлений РС показало, что типичными начальными изменениями можно считать очаги в перивентрикулярных зонах [25]. У большинства больных наряду с мелкими наблюдались очаги более 6 мм в диаметре. У многих больных регистрируются очаги с перифокальным отеком. При дебюте РС реже наблюдаются гипоинтенсивные очаги на T1-взвешенных изображениях. Реже, чем при длительном течении заболевания, встречаются признаки атрофии мозгового вещества. Но, если говорить в целом о значении МРТ головного мозга в ранних клинических стадиях РС, в 18% случаев МРТ не удовлетворяет общепринятым критериям, а при использовании более строгих современных критериев F. Barkhof количество больных, не удовлетворяющих этим критериям, достигает 35% [25], что свидетельствует о недостаточной чувствительности метода МРТ в ранней диагностике РС. Методом МРТ показано, что на начальных этапах происходит реорганизация сенсомоторной коры, которая может обеспечить полную компенсацию функций и, следовательно, нейрональная дегенерация остается субклинической. Стойкий дефект развивается, когда достигнут определенный порог потери аксонов и компенсаторные возможности центральной нервной системы истощены.

Наибольшие трудности представляет распознавание первой атаки РС, поэтому клинический анализ его начальных симптомов и критерии диагностики в этом периоде приобретают особое значение. Моносимптомное проявление первой атаки заболевания отмечено у 54% больных, полисимптомное - у 46%. При моносимптомном дебюте первые проявления заболевания по частоте располагаются следующим образом: двигательные (пирамидные) расстройства - 44,0%; нарушения чувствительности - 20%, зрительные симптомы - 11,2%, глазодвигательные - 9,6%, мозжечковые - 3,7%, периферическая недостаточность лицевого нерва - 3,7%, тазовые расстройства - 3%, вестибулярные нарушения - 2,2%, неврозоподобный синдром - 1,5%, невралгия тройничного нерва - 0,7% [2,29].

Моносимптомное течение преобладает в возрасте до 25 лет, а полисимптомное - в возрасте 26-35 лет [2,7,28].

По данным иммунологических исследований при моносимптомном течении РС наиболее характерным признаком оказалось повышение миелинотоксической (МТА) активности сыворотки крови и снижение содержания антигенов CD4⁺ Т-клеток и CD8⁺ Т-клеток при значимом увеличении числа ЦИК [18].

При полисимптомном дебюте наблюдалось одновременное поражение двух, реже трех систем со следующей частотой: пирамидные и чувствительные расстройства - 47%, пирамидные, чувствительные и тазовые нарушения - 29,6%, пирамидные и мозжечковые нарушения - 6,6%, пирамидные, мозжечковые и глазные расстройства - 0,4% [2,7,28].

Полисимптомное течение начального периода РС характеризовалось высокими показателями МТА не только в спинномозговой жидкости, но и в сыворотке крови, что обусловлено как наличием самого демиелинизирующего процесса, так и выраженным нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера при РС [18]. Поэтому определение МТА в сыворотке крови имеет высокую диагностическую ценность и ее определение в комплексе с клиническими данными позволяет объективно оценить активность демиелинизирующего процесса.

Для полисимптомного течения начального периода РС характерны также изменения иммуногенеза, проявляющиеся стойким снижением в сыворотке крови количества Т-лимфоцитов, антигенов CD4⁺ и Т-клеток при одновременном повышении содержания антигенов CD8⁺ и Т-клеток, Т-лимфоцитов [18].

Известно, что заболевание может манифестировать со зрительных нарушений [2,26]. При РС в качестве раннего симптома чаще всего возникает односторонний острый ретробульбарный неврит с поражением орбитальной и интракраниальной части папилломакулярного пучка [1,17,30]. Ретробульбарный неврит при РС имеет ряд особенностей: ремитирующее течение, склонность к самопроизвольному излечению и расхождение между изменениями на глазном дне и клинической картиной [3,4,8,14]. Например, острота зрения высокая, а на глазном дне выраженная простая атрофия, что объясняется сохранностью осевых цилиндров. Побледнение диска зрительного нерва вызвано нарушением микроциркуляции в зрительном нерве (постепенной облитерацией капиллярной сети) [8]. У больных с глазными нарушениями кроме комплексного неврологического обследования (изучение анамнеза, клиническое обследование, исследование вызванных потенциалов мозга, МРТ) должно проводиться нейроофтальмологическое обследование, которое включает в себя: определение остроты зрения, поля зрения на белый, красный и зеленый цвета, офтальмоскопию, биомикроскопию, цветную фотографию глазного дна, компьютерную периметрию, зрительные вызванные потенциалы [11,12].

На основании данных такого обследования выявлены три формы течения РС:

- Оптическая форма - встречается в 23% случаев;
- Сочетание оптической формы и церебральных нарушений - 30,7%;
- Сочетание оптической формы и цереброспинальных нарушений - 46,2%.

По данным литературы оптический неврит (ОН) более чем в половине случаев является первым симптомом РС; через 5-7 лет после оптического неврита в 45-75% случаев возникает РС [5, 13,14,27]. Классической картиной ОН является острое снижение остроты зрения на несколько часов, а иногда и на 1-2 суток или недели. Больные предъявляют жалобы на потерю яркости, контрастности зрения, гиперчувствительность к яркому

свету, мелькание мушек перед глазами [8,14,17]. Может быть болезненность при движениях глазных яблок, особенно при взгляде вверх [14]. Это связано с тем, что зрительный нерв увеличивается в объеме в области очага воспаления и, растягивая оболочки, приводит к раздражению окончаний чувствительных нервов. Из-за отека орбитальной клетчатки в районе очага воспаления у некоторых больных отмечается небольшой отек верхнего века, незначительный экзофтальм. Характерным клиническим симптомом ОН является изменение зрачковых реакций: вялость зрачка на свет [10,30,31,32]. При офтальмоскопии выявляются гиперемия и отек зрительного нерва, размытость его границ, изменение макулярной области разной степени выраженности (крапчатость, отек, неравномерная пигментация); по краю диска зрительного нерва выявляются щелевидные дефекты сетчатки, которые говорят о наличии атрофии слоя нервных волокон [21]. Все указанные изменения выявляются в 70% случаев РС без зрительных нарушений в анамнезе [14]. У большинства больных вслед за начальным периодом нарушения зрения наступал период улучшения, обусловленный тем, что после появления бляшек происходит их обратное развитие с восстановлением миелина [8].

При оптической форме РС самым ранним симптомом следует считать сужение полей зрения на цвета [8]. Поле зрения зависит от локализации бляшки. Если бляшка находится в орбитальной части зрительного нерва, периферическое зрение сохранено, а выявляется нестойкая центральная скотома (то исчезает, то снова появляется при обострении).

При проведении электрофизиологических исследований у больных РС наиболее часто выявляются следующие изменения:

- Электроретинография не выявляет никаких изменений при сохранении 8% аксонов. Наиболее

характерным является снижение амплитуды волны "б" и изменение латентности волны "в" [14,22];

- Зрительные вызванные потенциалы изменяются в 78% случаев: характерно снижение амплитуды из-за блока проводимости в результате воспалительных изменений в зрительном нерве. При восстановлении зрительных функций происходит восстановление амплитуды в течение 2-3 месяцев в 50% случаев с ОН [28,30,31].

Вызванные потенциалы мозга (ВП) являются методом регистрации биоэлектрической активности мозга в ответ на определенную стимуляцию. В соответствии с этим выделяют соматосенсорные (ССВП), слуховые (СВП) и зрительные вызванные потенциалы (ЗВП). Изменения характеристик кривых ВП не являются патогномоничными для РС и, поэтому ВП могут быть использованы только как метод выявления субклинических очагов у больных с вероятным диагнозом РС [3,4,30,31].

Полной уверенности в выздоровлении больного с ретробульбарным невритом нет никогда. Следует предполагать о ремиссии, которая может быть довольно длительной, и все это время больной должен оставаться под наблюдением невролога и офтальмолога.

Учитывая высокую распространенность РС в популяции и среди лиц молодого возраста, мультисистемный характер поражения нервных структур, изучение начальных проявлений демиелинизирующих заболеваний продолжает оставаться актуальной задачей неврологии. Существенную помощь при этом могут оказать нейроофтальмологические методы исследования для более четкого понимания патогенеза нарушений зрительных функций при РС и проведения последующей обоснованной патогенетической терапии и профилактики заболевания.

CLINICAL, FUNCTIONAL AND IMMUNOLOGICAL METHODS OF INVESTIGATION IN DIAGNOSIS OF FIRST MANIFESTATION OF MULTIPLE SCLEROSIS

Y.N. Bykov, J.M. Leontjeva, M.A. Chemikh

(Irkutsk State Medical University)

The present review contains update information on multiple sclerosis, result in patient's disability. Methods of diagnosis of multiple sclerosis have been shown. Special attention was paid to neuroophthalmological researches.

Литература

1. Боголепов Н.К. Клинические лекции по невропатологии. - М., 1997. - С.282-294.
2. Брикман А.М. О клинической характеристике и диагностических критериях дебюта рассеянного склероза // Журн. невропатол. и психиатр. - 1984. - №2. - С.189-183.
3. Гусев Е.И., Демина Т.Д., Бойко А.А. Рассеянный склероз. - М., 1997. - 463 с.
4. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от новых знаний к новым методам лечения // Российский медицинский журнал. - 2001. - №1. - С.4-10.
5. Завалишин И.А., Невская О.М. Клинические критерии диагноза и лечения рассеянного склероза: Методические рекомендации. - М., 1991. - 20 с.
6. Завалишин И.А. О патогенезе ретробульбарного неврита // Журн. невропатол. и психиатр. - 1992. - №2. - С.3-5.
7. Завалишин И.А. Рассеянный склероз: итоги и перспективы изучения // Журн. невропатол. и психиатр. - 1982. - №2. - С.161-167.
8. Колотова А.И., Зуева О.Д. Нейроофтальмологическая симптоматика рассеянного склероза // Вестник офтальмологии. - 2002. - №2. - С.37-39.
9. Маслова О.И., Быкова О.В., Гусева М.Р., Сидоренко Е.И. и др. Раннее начало рассеянного склероза - особенности патогенеза, клиники и возможность патогенетической терапии // Журн. невролог. и психиатр. - 2002. - Прил.1. - С.46-51.

10. Марков Д.А., Леонович А.Л. Рассеянный склероз. - М., 1976. - 325 с.
11. Парканская В.И. // Материалы 6-го Всесоюзного съезда офтальмологов. - М., 1985. - С. 148-149.
12. Парканская В.И., Покровская З.А. Зрительные вызванные потенциалы в дифференциальной диагностике сосудистых и демиелинизирующих поражений зрительного нерва // Журн. невропатол. и психиатр. - 1989. - №2. - С.11-15.
13. Прокофьев В.Ф., Грибачева И.А., Коненков В.И., Иерусалимский А.П. Клинико-иммуногенетический метод прогноза ретробульбарного неврита как дебюта рассеянного склероза // Журн. невропатол. и психиатр. - 1990. - №11. - С.43-47.
14. Романова Е.В. Глазные проявления при рассеянном склерозе // Вестник офтальмологии. - 2002. - №1. - С.51-53.
15. Тотолян А.А., Тотолян Н.А., Грязева И.В., Климович В.Б. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в биологических жидкостях больных рассеянным склерозом // Журн. невролог. и психиатр. - 1997. - №5. - С.34-38.
16. Тотолян Н.А., Скоромец А.А., Трофимова Т.Н., Сорокина М.Н. Рассеянный склероз с дебютом в детском возрасте // Журн. невролог. и психиатр. - 2002. - №7. - С.3-8.
17. Трон Е.Ж. Заболевания зрительного пути - Л., 1968. - 297 с.
18. Филиппович А.Н. Диагностика начального периода рассеянного склероза // Журн. невролог. и психиатр. - 2003. - №2. - С.49-50.
19. Ходос Х.Г., Кожова И.И. Рассеянный склероз. - Иркутск, 1980. - 176 с.
20. Хондкориан О.А., Завалишин И.А., Невская О.М. Рассеянный склероз. - М., 1987. - 172 с.
21. Черниговская Н.В. О патогенезе рассеянного склероза. - М., 1975. - 198 с.
22. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. - М., 1999. - 135 с.
23. Шмидт Т.Е. Патогенез, лечение, ведение больных рассеянным склерозом: Материалы 6-го конгресса Европейской федерации неврологических обществ, Вена, 2002 г // Неврологический журнал. - 2003. - №3. - С.46-50.
24. Шмидт Е.В., Хондкориан О.А., Завалишин И.А. Организация эпидемиологических исследований и клинические критерии диагноза рассеянного склероза // Журн. невропатол. и психиатр. - 1980. - №2. - С.161-165.
25. Barkhof F. The role of magnetic resonance imaging in diagnosis of multiple sclerosis // Multiple sclerosis: Clinical Challenges and Controversies. Eds. A. J. Thompson, C. Polman, R. Hohlfeld. - 1997. - P.43-63.
26. Fredericksen J.L. Optic neuritis: a common first manifestation of MS. - Joint Multiple Sclerosis Journal. - 1995. - Vol.2. - P.26-32.
27. Hess R., Plant G. Optic neuritis. - Cambridge, 1986. - 189 p.
28. Khan M.A., Mahar P.S., Raghuraman V.U. Neuro-myelitis optica // British Journal of Clinical Practice. - 1990. - Vol.44. - P.667-668.
29. Sanders E.A., Arts R.J. Paraesthesiae in multiple sclerosis // Journal of Neurological Science. - 1986. - Vol.53. - P.146-149.
30. Warner J., Lessell S. Neuroophthalmology of multiple sclerosis // Clinical Neuroscience. - 1994. - Vol.2. - P.180-184.
31. Weinshenker B.G., Gilbert J.J., Ebers G.C. Some clinical and pathologic observation on chronic myelopathy: a variant multiple sclerosis // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. - 1990. - Vol.53. - P.146-149.
32. Weinshenker B.G., Bass B, Rice G.P.A. The natural history of multiple sclerosis // Brain. - 1989. - Vol.112. - P.1419-1428.