

Т.Е.Шмидт, Н.Н.Яхно

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

7-е издание



**Москва
«МЕДпресс-информ»
2021**

УДК 616.832-004.2

ББК 56.12

Ш73

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Книга предназначена для медицинских работников.

Шмидт, Татьяна Евгеньевна.

Ш73 **Рассеянный склероз: руководство для врачей / Т.Е.Шмидт, Н.Н.Яхно. – 7-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2021. – 280 с. : ил. ISBN 978-5-00030-831-8**

В книге авторы попытались осветить состояние проблемы рассеянного склероза на современном этапе. Практически во все разделы внесены дополнения и изменения, но наиболее существенно изменены главы, в которых рассматриваются вопросы патогенеза рассеянного склероза. Более подробно представлены эмоционально-аффективные и когнитивные нарушения. Существенно расширен раздел, посвященный клинике острого рассеянного энцефаломиелита. Рассмотрены разнообразные новые подходы к лечению, часть из которых уже внедряется в повседневную практику. В данное издание включена глава, посвященная рассеянному склерозу у детей и его дифференциальной диагностике.

Книга предназначена для практикующих врачей-неврологов.

УДК 616.832-004.2

ББК 56.12

ISBN 978-5-00030-831-8

© Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2010, 2016

© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.

Издательство «МЕДпресс-информ», 2010, 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	6
Предисловие к 6-му изданию	8
Введение.....	9

ЧАСТЬ I

Глава 1. Эпидемиология, клинические формы, патоморфология, этиология и патогенез рассеянного склероза	13
1.1. Эпидемиология	13
1.2. Клинические формы	15
1.3. Патоморфология.....	19
1.4. Этиология	20
1.5. Патогенез	24
Глава 2. Клиническая картина рассеянного склероза	43
2.1. Ретробульбарный неврит.....	44
2.2. Глазодвигательные и зрачковые нарушения.....	47
2.3. Нарушения чувствительности и болевые синдромы.....	50
2.4. Двигательные нарушения.....	54
2.5. Нарушения глотания	57
2.6. Головокружение	58
2.7. Тазовые расстройства	58
2.8. Нарушения половой функции.....	61
2.9. Нервно-психические расстройства	61
2.10. Утомляемость.....	75
2.11. Пароксизмальные расстройства	78
2.12. Вегетативные нарушения	79
2.13. Нарушения сна, уровня сознания и бодрствования.....	80
Глава 3. Диагностика рассеянного склероза и методы исследования	85
3.1. Нейровизуализационные методы обследования.....	86
3.2. Вызванные потенциалы головного и спинного мозга	97
3.3. Лабораторная диагностика.....	99
3.4. Диагностические критерии.....	101
Глава 4. Клинические варианты и прогнозирование течения рассеянного склероза	107
Глава 5. Дифференциальный диагноз рассеянного склероза	112
5.1. Острый рассеянный энцефаломиелит.....	112
5.2. Ретробульбарный неврит.....	116

5.3. Воспалительные и гранулематозные заболевания.....	119
5.4. Васкулиты.....	128
5.5. Наследственные и метаболические заболевания ЦНС	132
5.6. Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга (фуникулярный миелоз) и другие дефицитарные состояния ...	139
5.7. Опухоли ЦНС	141
5.8. Мальформация Арнольда–Киари	142
5.9. Вертеброгенная шейная миелопатия	142
5.10. Психогенные расстройства	143
Глава 6. Возрастные особенности клинической картины и течения рассеянного склероза	146
6.1. Поздний дебют рассеянного склероза	146
6.2. Рассеянный склероз у детей	147
ЧАСТЬ II	
Глава 7. Лечение обострений рассеянного склероза	158
7.1. Гормональная терапия	158
7.2. Плазмаферез	162
7.3. Иммуноглобулин G	162
Глава 8. Иммуномодулирующая терапия рассеянного склероза. Препараты первого ряда.....	164
8.1. Интерфероны бета	164
8.2. Глатирамера ацетат	178
8.3. Сравнение эффективности интерферонов бета и глатирамера ацетата.....	185
8.4. Влияние антител на эффективность интерферонов бета и глатирамера ацетата и переход на другой препарат	188
8.5. Диметилфумарат (текфидера).....	194
8.6. Терифлуномид (абаджи).....	196
8.7. Кому, когда и как назначать и отменять иммуномодулирующую терапию?	197
Глава 9. Другие иммуномодулирующие препараты и пересадка стволовых клеток	209
9.1. Финголимод (гилениа).....	209
9.2. Митоксантрон (новантрон, онкотрон)	211
9.3. Натализумаб (тизабри)	212
9.4. Иммуноглобулин G	215
9.5. Пересадка стволовых клеток	216
Глава 10. Лечение рассеянного склероза в стадии прогрессирования.....	220
Глава 11. Симптоматическая терапия рассеянного склероза	226
11.1. Ретробульбарный неврит	226

11.2. Нистагм	227
11.3. Боль	227
11.4. Тремор	228
11.5. Спастичность	229
11.6. Тазовые расстройства	232
11.7. Нарушения половой функции	234
11.8. Нервно-психические расстройства	235
11.9. Утомляемость	238
11.10. Пароксизмальные расстройства	243
11.11. Реабилитация больных рассеянным склерозом	243
11.12. Рекомендуемые схемы длительного ведения больных рассеянным склерозом	244
Глава 12. Рассеянный склероз и беременность	247
Глава 13. Возможные пути повышения эффективности лечения рассеянного склероза	251
13.1. Комбинированная терапия	251
13.2. Новые подходы к лечению рассеянного склероза	254
Глава 14. Этические и деонтологические проблемы рассеянного склероза	262
Приложения. Наиболее употребляемые оценочные шкалы	268
Оценка функциональных систем по Куртцке	268
Расширенная шкала инвалидизации по Куртцке (шкала EDSS – Expanded Disability Status Scale)	271
Оценка неврологического статуса по шкале SCRIPPS	273
Оценка функции рук (Arm Index)	274
Шкала оценки утомляемости (FSS – Fatigue Severity Scale)	275
MSNQ (Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire – Нейропсихологический опросник для пациентов с рассеянным склерозом)	276

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – антиген
- АКТГ – адренокортикотропный гормон
- АПК – антигенпредставляющие клетки
- АТ – антитела
- ВВИГ – внутривенно вводимый иммуноглобулин
- ВП – вызванные потенциалы
- ВПСР – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз
- ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
- ГГЦ – гипергомоцистеинемия
- ГКГ – главный комплекс гистосовместимости
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ИЛ – интерлейкины
- КИС – клинически изолированный синдром
- КТ – компьютерная томография
- МАГ – миелин-ассоциированный гликопротеин
- МАО – моноаминоксидаза
- МЕ – международные единицы
- ММП – матриксные металлопротеазы
- МНТФ – мозговой нейротрофический фактор
- МОГ – миелинолигодендроцитарный гликопротеин
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НАТ – нейтрализующие антитела
- НТ-3 – нейротрофин-3
- ОАТ – олигоклональные антитела
- ОБМ – основной белок миелина
- ОДЦ – олигодендроциты
- ОМ – оптикомиелит
- ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит
- ПЛП – протеолипидный протеин
- ПМЛ – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
- пРС – педиатрический рассеянный склероз
- ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз
- ППРСО – первично-прогрессирующий рассеянный склероз с обострениями
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- РБН – ретроульбарный неврит
- РРС – ремиттирующий рассеянный склероз
- РС – рассеянный склероз
- СКВ – системная красная волчанка
- ТВП – тригеминальные вызванные потенциалы
- ТКР – Т-клеточный рецептор
- ТМ – трансфер-магнетизация (перенос намагниченности)

ПРЕДИСЛОВИЕ к 6-му изданию

Изучение рассеянного склероза – органического заболевания ЦНС – сегодня является, пожалуй, одним из наиболее динамично развивающихся разделов клинической неврологии и смежных нейронаук. В самые последние годы получены данные, позволившие объяснить механизмы аксональной и нейрональной дегенерации при рассеянном склерозе, обоснована гипотеза двойственной роли воспаления при этом заболевании. Все большее внимание привлекают рассеянный склероз у детей, более редкие формы демиелинизирующих заболеваний: острый рассеянный энцефаломиелит, оптикомиелит Девика. Весьма бурными темпами развивается и совершенствуется фармакотерапия рассеянного склероза, основанная на более глубоком понимании механизмов его развития. Предпринимаются попытки воздействия на самые разные звенья патогенеза рассеянного склероза.

В 6-м издании нашей книги, рассчитанной, как и прежде, в первую очередь на практикующих врачей, мы попытались осветить состояние проблемы рассеянного склероза на современном этапе. Дополнения и изменения внесены нами практически во все разделы, но наиболее существенно изменены главы, в которых рассматриваются вопросы патогенеза рассеянного склероза, в частности, взаимоотношение воспаления и дегенерации, нарушение гуморальных иммунных механизмов и механизмы ремиелинизации. Более подробно представлены эмоционально-аффективные и когнитивные нарушения при рассеянном склерозе. Существенно расширен раздел, посвященный клинике острого рассеянного энцефаломиелита. Рассмотрены разнообразные новые подходы к лечению, часть из которых уже внедряется в повседневную практику. Представлены результаты наиболее значимых международных исследований последних лет. В данное издание нами включена также глава, посвященная рассеянному склерозу у детей и его дифференциальной диагностике. Увеличено число иллюстраций – авторы выражают благодарность сотрудникам отделения нейрорентгенологии Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко – академику РАН, д.м.н. В.Н.Корниенко, академику РАН, д.м.н., проф. И.Н.Пронину, к.м.н. С.В.Серкову – и заведующей отделением лучевой диагностики клиники нервных болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова к.м.н. Е.В.Шашковой за предоставленные магнитно-резонансные томограммы, а также д.м.н. Г.Г.Торопиной за иллюстрацию изменений вызванных потенциалов при рассеянном склерозе.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – достаточно широко распространенное димунно-нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, которое поражает в основном лиц молодого возраста и почти с неизбежностью приводит на определенной стадии своего развития к инвалидизации. Эта болезнь хроническая, в большинстве случаев прогрессирующая, непредсказуемая в течении и в настоящее время неизлечимая. В последние годы отмечается рост заболеваемости РС. Это обусловлено как усовершенствованием методов диагностики, так и абсолютным ростом числа заболевших. Последнее связывают с растущей урбанизацией населения и воздействием различных неблагоприятных факторов внешней среды в промышленно развитых районах. Расширяются и возрастные рамки данного заболевания: типичным возрастом, в котором дебютирует РС, теперь считается возраст от 10 до 59 лет. Выключение в связи с инвалидизацией большого числа трудоспособных людей из активной жизни, большие расходы на диагностику, лечение, реабилитацию и социальную помощь делают проблему РС социально и экономически значимой.

В период с 1981-го по 1992 г. в США, Великобритании и Австралии вынуждены были прекратить работу не менее 75–85% больных РС. Затраты, связанные с РС, в Великобритании ежегодно составляют 1,2 млрд фунтов стерлингов, из которых 150 млн приходится непосредственно на медицинскую помощь, а 300 млн – на социальную поддержку. В США средние затраты на 1 больного в год составляют 39 500 долларов. Эти данные приводятся без учета дорогостоящих средств иммуномодулирующей терапии. Подсчитано, что только на лечение бетафероном больных в Великобритании требуется около 400 млн фунтов стерлингов в год. «Стоимость» РС прямо пропорциональна степени инвалидизации пациентов. Так, в европейских странах на легко инвалидизированного больного тратится 18 000 евро в год; при средней степени инвалидизации – 36 500 евро, а при тяжелой – 62 000 евро. При этом затраты на иммуномодулирующую терапию составляют только 21%, а остальные расходы связаны с ранним выходом на пенсию, сокращением рабочего времени, проведением курсов психологической адаптации после сообщения пациенту диагноза, сестринской помощью и другими непрямыми расходами. К сожалению, подобных данных для России и стран СНГ нам обнаружить не удалось.

История изучения РС насчитывает более 100 лет, и хотя в последние годы в понимании болезни и ее лечении достигнуто значительное продвижение вперед, остается много нерешенных вопросов. К настоящему времени изменилось представление о самой сущности РС как о заболевании, «поражающем миелиновые оболочки проводников головного и спинного мозга», при котором периоды обострений сменяются периодами полного

или почти полного клинического благополучия. К настоящему времени известно, что уже на ранних этапах болезни имеется повреждение и самих аксонов (причем диффузное, а не только в очагах демиелинизации), в связи с чем в настоящее время РС рассматривается не только как аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, но и как нейродегенеративное. При этом вопросы взаимоотношений воспаления и нейродегенерации во многом остаются неясными. Достоверно показано, что в фазе даже полной клинической ремиссии активность болезни сохраняется, что подтверждается появлением новых очагов демиелинизации (по данным магнитно-резонансной томографии), повреждением аксонов центральных проводящих систем и продолжающимися нарушениями в иммунной системе. Таким образом, РС не является в полном смысле слова «ремиттирующим» заболеванием.

До недавнего времени сроки установления правильного диагноза РС при развитии неврологической симптоматики не имели особого значения, так как врач не мог ни в какой степени повлиять на развитие заболевания. Лечение пациентов заключалось лишь в купировании обострений и проведении симптоматической терапии. В последние годы ситуация радикально изменилась в связи с появлением средств так называемой превентивной, или иммуномодулирующей, терапии. Эти препараты, хотя и не способны излечить больного, в значительной степени меняют течение РС у многих пациентов, предупреждая развитие экзacerbаций и замедляя развитие инвалидизации. Активность исследований, посвященных вопросам морфологии, этиологии и патогенеза РС, и, как следствие этого, разработка новых терапевтических подходов к его лечению дают основание полагать, что в не столь отдаленном будущем возможно нахождение способов вторичной клинической профилактики и патогенетического кардинального лечения РС.

Глава 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ, ПАТОМОРФОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

1.1. Эпидемиология

Рассеянный склероз является самым распространенным, после черепно-мозговой травмы, органическим заболеванием ЦНС среди лиц молодого возраста. Показатели распространенности РС в мире в последнее время имеют тенденцию к увеличению. Это связано со стандартным использованием современных нейровизуализационных методов исследования, позволяющих с большой точностью диагностировать РС, а также с увеличением продолжительности жизни больных, обусловленным улучшением их лечения, реабилитации и социальной помощи. Кроме того, отмечается и заметное увеличение возникновения новых случаев, т.е. наблюдается реальный рост заболеваемости РС. По некоторым данным, за последние 70 лет она возросла в 5 раз, и если ранее зонами высокой распространенности РС считали территории с числом больных 30 и более на 100 тыс. населения, то к настоящему времени данный показатель составляет 50 и более на 100 тыс. Эпидемиологические исследования РС значительно осложняются тем, что время первых проявлений заболевания нередко значительно отдалено от времени его диагностики. Это затрудняет интерпретацию данных, полученных за определенный отрезок времени. Кроме того, в разных эпидемиологических работах используются различные диагностические критерии. Несомненным, однако, является тот факт, что все специалисты, занимающиеся проблемой эпидемиологии РС, отмечают значительное увеличение числа таких пациентов.

Распространенность РС весьма зависит от географических зон: наиболее низка она в зоне экватора и увеличивается по мере удаления от него к северу и к югу. Так, в Северной Европе, Италии, США, Австралии и Новой Зеландии она высока и составляет более 50 на 100 тыс. населения; в Южной Европе, Средиземноморье, Северной Африке – в среднем 10–49 на 100 тыс., а в других африканских странах, Мексике, странах Карибского

бассейна низкая – менее 10 на 100 тыс. По данным на 2007 г., в странах Европейского сообщества имеется 400–450 тыс. пациентов с РС, т.е. 1 человек из тысячи страдает этим заболеванием. Меньше всего РС распространен в Африке среди чернокожих африканцев (зарегистрированы лишь единичные случаи). Редко встречается РС и в Азии, где он представлен особой формой с преимущественным поражением зрительных нервов и спинного мозга – поперечным миелитом.

Так как считалось, что эта болезнь встречается наиболее часто у людей с белой кожей, известный исследователь РС J.F.Kurtzke характеризовал РС как «заболевание белой расы». Однако в последнее время РС все чаще описывается среди представителей других рас, хотя у афроамериканцев, страдающих РС, имеются некоторые клинические особенности, и они хуже отвечают на иммуномодулирующую терапию, чем представители белой расы. Эти особенности, по всей вероятности, предопределены генетически [40, 41, 43].

В настоящее время в мире насчитывается, по разным оценкам, около 3 млн больных РС. Из них около 450 тыс. в Европе, свыше 350 тыс. в США. Таким образом, распространенность РС в целом, вероятно, составляет 1:1000 населения. Исходя из этого показателя, в России может быть около 150 тыс. больных РС.

Особенно велика распространенность данного заболевания в северных, северо-западных и западных регионах России, где она варьирует от 30 до 70 случаев на 100 тыс. населения. Причем каждый год регистрируется около 5 тыс. новых случаев заболевания.

Женщины болеют РС в полтора-два раза чаще мужчин. Преобладание женщин особенно велико в группе семейных случаев и среди больных молодого возраста.

Поскольку РС, как считалось ранее, очень редко является непосредственной причиной смерти больных, показатели смертности при этом заболевании изучены недостаточно. Однако, по данным голландского регистра больных РС, более половины из них (56,4%) погибают непосредственно от РС (при локализации массивных очагов демиелинизации в стволе мозга, приводящих к нарушениям глотания и дыхания) и связанных с РС осложнений (инфекции мочевыводящих путей и, как следствия этого, почечной недостаточности, пневмонии и сепсиса в случае наличия пролежней у обездвиженных больных). Тем не менее, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, смертность больных РС в странах Западной Европы за последние 30 лет снизилась на 30%, тогда как в странах Северной и Восточной Европы осталась прежней. Вероятно, такая разница объясняется и разным уровнем медико-социальной помощи больным. Анализ продолжительности жизни при РС показывает, что в 1/3 случаев длительность болезни от времени ее возникновения до смерти превышает 30 лет, а в целом больные РС живут на 10 лет меньше, чем их сверстники. Больше всего продолжительность жизни сокращается у пациентов с началом РС после 50 лет. Но в целом заболевание незначительно влияет на этот

показатель: у больных РС он составляет $78 \pm 0,31$ года, а в популяции – $81 \pm 0,91$ года. Причины смерти при РС зависят от периода заболевания: на ранних его этапах основной причиной смерти являются суициды (суицидальный риск при РС на 37% превышает таковой в популяции), на поздних стадиях РС – его осложнения, упомянутые выше, сердечно-сосудистые и сопутствующие заболевания [1, 2, 22, 40].

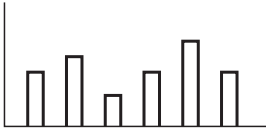
1.2. Клинические формы

В настоящее время не принято традиционное выделение клинических форм РС (оптической, цереброспинальной, мозжечковой и др.), основанное на ведущих проявлениях заболевания, так как данные нейровизуализационных и электрофизиологических методов исследования свидетельствуют о поражении различных отделов центральной нервной системы при любой из этих форм. Клинические формы РС выделяют на основе типа течения заболевания: ремиттирующий (РРС), вторично-прогрессирующий (ВПРС), первично-прогрессирующий (ППРС) и первично-прогрессирующий РС с обострениями (ППРСО) (см. рис. 1).

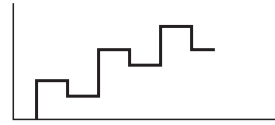
Основными показателями течения заболевания являются наличие и частота клинически определяемых обострений и темп нарастания неврологического дефицита. Обострением принято считать появление новой неврологической симптоматики, выявляемой при клиническом обследовании и сохраняющейся не менее 24 ч. Следует отличать обострения от «псевдообострений». «Псевдообострение» – это появление новой клинической симптоматики или усугубление уже имеющейся, которое может развиваться на фоне сопутствующего заболевания или, например, при повышении температуры тела и проходит с нормализацией общего состояния. Это обуславливает важность детального клинического анализа динамики состояния пациента при рассмотрении вопроса об эффективности проводимой иммуномодулирующей терапии и возможном переходе на другой препарат.

РРС характеризуется эпизодическими обострениями с полным или неполным клиническим восстановлением и фазой стабилизации клинического состояния пациента между эксацербациями. В 75–85% случаев заболевание вначале течет именно так. Клинические ремиссии не означают затухания патологического процесса, который продолжается и при отсутствии клинических проявлений. Об этом убедительно свидетельствуют данные нейровизуализационных методов исследования, которые выявляют увеличение размеров уже имеющихся или появление новых очагов и накопление контраста в некоторых из них. Как правило, с течением времени ремиссии становятся все менее полными и более короткими, и у большинства пациентов заболевание переходит в стадию вторичного прогрессирования.

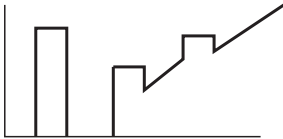
ВПРС характеризуется постепенным нарастанием неврологических расстройств у пациентов, ранее имевших РРС. ВПРС может протекать

Ремиттирующий рассеянный склероз

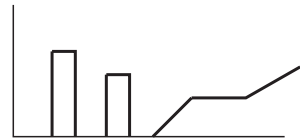
А – отдельные обострения с полными клиническими ремиссиями



Б – обострения с неполными клиническими ремиссиями, но между ними нет нарастания симптоматики

Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

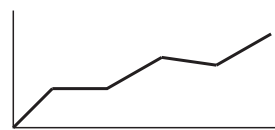
А – обострения сохраняются, и между ними симптоматика продолжает нарастать



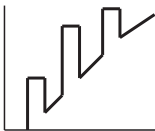
Б – обострений нет, возможна лишь временная стабилизация состояния

Первично-прогрессирующий рассеянный склероз

А – симптоматика неуклонно нарастает с самого дебюта заболевания



Б – возможны периоды стабилизации состояния или даже незначительного улучшения

Первично-прогрессирующий рассеянный склероз с обострениями

После первой атаки обострения повторяются, но симптоматика неуклонно прогрессирует с самого начала

Рис. 1. Варианты течения рассеянного склероза.

с периодами обострений или приобретать неуклонно прогрессирующее течение. Более чем у половины больных с РРС через 10 лет болезнь трансформируется в ВПРС, а через 25 лет почти все пациенты данной группы имеют ВПРС, эффективность терапии при котором невысока. Поэтому одной из важнейших перспективных задач лечения больных с РРС является предупреждение такой трансформации течения заболевания. Это может быть достигнуто комплексным воздействием на аутоиммунный воспалительный и нейродегенеративный процессы.

ППРС встречается в 10–15% случаев. При этой форме отмечается неуклонное нарастание неврологической симптоматики с самого начала заболевания, возможны лишь незначительные улучшения или редкие плато в течении заболевания. Скорость прогрессирования ППРС различна, однако в большинстве случаев до достижения тяжелой степени инвалидизации проходит меньше времени (в среднем 6 лет), чем при РРС (в среднем 22 года). При МРТ головного мозга нередко определяются лишь небольшие изменения, не выявляются очаги демиелинизации, накапливающие контраст, однако МРТ спинного мозга часто обнаруживает его атрофию. Это обусловлено тем, что при ППРС патоморфологическая картина характеризуется в большей степени нейродегенеративным процессом со значительным повреждением аксонов, нежели воспалительным. Начинается ППРС, как правило, в более позднем возрасте, чем РРС (около 40 лет), среди пациентов не наблюдается преобладания женщин, как при других формах РС. В клинической картине превалирует спинальная симптоматика – наиболее часто она представлена прогрессирующим нижним спастическим парализом, нередко сопровождаемым проводниковыми расстройствами чувствительности. Хотя олигоклональные антитела (ОАТ) обнаруживаются и при ППРС, отличие его от других типов РС подтверждается и несколькими иными иммунологическими изменениями: Т-лимфоциты таких пациентов продуцируют меньше провоспалительных и больше противовоспалительных цитокинов, чем при иных формах РС [40].

У некоторых больных с ППРС изменения на МРТ и в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) идентичны таковым у больных с ВПРС. Такие пациенты, возможно, и являются больными со стертой формой ВПРС, при котором не было субъективно отчетливых клинических проявлений на ранней стадии болезни – стадии РРС – или имелись лишь незначительные проявления, о чем пациенты просто забыли или не придали им значения. Но все же это разные формы. Недавнее исследование с длительным наблюдением за больными РС, проведенное в Канаде, показало, что между ВПРС и ППРС имеются значительные различия. ППРС одинаково часто встречается у мужчин и женщин, тогда как РРС и ВПРС у женщин встречаются примерно в 2 раза чаще; средний возраст перехода в ВПРС – 49 лет, а начала ППРС – 41 год; время достижения 8 баллов по EDSS от начала прогрессирования меньше при ВПРС (15,9 лет), чем при ППРС (25 лет); в клинической картине ППРС преобладает спинальная симптоматика, а при ВПРС – церебральная. Кроме того, как уже было сказано, ППРС от-

личается от других форм РС по нейровизуализационной картине, патоморфологии и иммунологическим показателям. Аутоиммунное воспаление при ППРС значительно меньше выражено, что подтверждается отсутствием эффекта от иммуномодулирующей терапии. Диагностика ППРС нередко представляет значительные трудности. В связи с этим для него предложены специальные диагностические критерии (см. ниже).

ППРСО характеризуется прогрессирующим нарастанием неврологического дефицита с самого начала заболевания, на фоне которого наступают обострения. Данный вариант встречается редко – в 3–5% [1, 2, 4, 40, 55].

В настоящее время отдельно выделяют еще и клинически изолированный синдром (КИС). Так называют первый эпизод развития неврологических расстройств, заставляющих предполагать РС. КИС развивается за несколько часов или дней и имеет все клинические черты обострения РС. На этой стадии самым важным является исключение другой патологии. Клинически КИС может быть монофокальным или мультифокальным – с диссеминированной неврологической симптоматикой. Определение КИС как моно- или мультифокального основывается только на клинических данных, а не на данных МРТ. Таким образом, понятие «изолированный» относится только к единичному *по времени* возникновению неврологических нарушений. КИС с мультифокальным поражением нервной системы протекает без признаков психических нарушений, нарушений сознания и лихорадки, что отличает его от острого рассеянного энцефаломиелита (см. гл. 5). Наиболее частыми клиническими проявлениями монофокального КИС являются ретроульбарный неврит (РБН), частичный поперечный миелит, синдром Лермитта и парестезии в руках. КИС может регрессировать самостоятельно, но в случаях значительной выраженности симптоматики требуется проведение кортикостероидной терапии. Частым вариантом монофокального КИС у детей является РБН как следствие ветряной оспы, кори, коклюша, инфекционного мононуклеоза, иммунизации. Наличие инфекции за 2 нед. до РБН снижает риск последующего развития РС. Двусторонний или возвратный РБН, напротив, увеличивает его. Риск развития РС после РБН в любом возрасте увеличивается при наличии характерных изменений на МРТ. В этом случае риск развития РС в течение следующего года колеблется от 0 до 50%, а при наличии в ЦСЖ олигоклональных антител – до 72%. Наличие в ЦСЖ основного белка миелина, миелинолигодендроглитарного гликопротеина или антител к этим белкам также рассматривается как признак вероятного развития РС после КИС. При отсутствии очагов на МРТ этот риск в течение 10 лет составляет 22%. *Поперечный миелит* тоже может быть как самостоятельным монофазным заболеванием (см. гл. 5), так и дебютом РС. Риск развития РС увеличивается при неполном поражении поперечника спинного мозга, асимметричных двигательных или чувствительных нарушениях, наличии нескольких очагов в спинном мозге на МРТ. Наибольший риск перехода в достоверный РС имеют пациенты с клинически мультифокальным КИС (даже несмотря на отсутствие изменений на МРТ) и больные с моносимптомным КИС, сопровод-

Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Возникновение различных симптомов при РС связано с нарушением прохождения нервных импульсов по проводящим путям ЦНС. Это обусловлено деструкцией миелина, повреждением аксонов, а также отеком и действием провоспалительных медиаторов. Симптомы, обусловленные действием последних двух факторов, достаточно быстро разрешаются под влиянием терапии кортикостероидами, а проявления заболевания, связанные с аксональной дегенерацией, устойчивы. Нарушение проведения нервных импульсов может возникнуть практически на любом участке ЦНС, что и обуславливает разнообразие клинической картины заболевания. Можно выделить наиболее типичные, менее типичные и нетипичные для РС симптомы.

К наиболее типичным симптомам относятся: ретробульбарный неврит, спастичность и другие симптомы повреждения пирамидного тракта, чувствительные нарушения (в том числе симптом Лермитта), нистагм, диплопия, головокружение, нарушения мочеиспускания и сексуальная дисфункция.

Достаточно часто при РС встречаются: когнитивные нарушения и другие нервно-психические расстройства, усталость, различные болевые синдромы. Более редкими являются пароксизмальные расстройства, вовлечение черепных нервов (помимо зрительного), вегетативные нарушения (расстройства потоотделения, сердечно-сосудистые нарушения, синдром Горнера), синдром беспокойных ног, диссомния.

Некоторые симптомы хотя и не очень часты при РС, но относятся к типичным и даже в большой степени патогномичным для этой болезни. Ими являются: межъядерная офтальмоплегия, лицевые миокимии, болезненные тонические мышечные спазмы, тригеминальная невралгия у пациентов молодого возраста.

Атипичными проявлениями РС, часто побуждающими к поиску иной причины их развития, являются: афазия (РС никогда не дебютирует афазией, но описаны отдельные случаи развития афатических расстройств в фазе эксацербации при локализации очагов демиелинизации в подкорковом белом веществе лобной и лобно-височной областей доминантного полушария), гемианопсия, экстрапирамидные двигательные расстройства, выраженная мышечная атрофия, фасцикуляции.

Отдельные клинические проявления РС с различной частотой встречаются в дебюте и в развернутой фазе заболевания.

По данным S. Beer и J. Kesselring (1998), первыми симптомами РС являются:

- нарушения чувствительности – в 40% случаев;
- зрительные и глазодвигательные расстройства – 35%;
- нарушения походки – 32%;
- парезы – 24%;
- головокружение – 8%;
- сфинктерные нарушения – 6%;
- нарушение координации в руках – 4%;
- утомляемость – 2%;
- эпилептические припадки – 1%;
- психотические нарушения – 1%.

В развернутой же стадии заболевания представленность симптоматики иная (Poser С., 1984):

- пирамидная недостаточность – 99% случаев;
- зрительные и глазодвигательные нарушения – 85%;
- чувствительные расстройства – 83%;
- расстройства мочеиспускания – 82%;
- нарушения равновесия – 80%;
- стволовые и мозжечковые симптомы – 75%;
- нарушение вибрационной чувствительности – 71%;
- нистагм – 70%;
- парестезии – 66%;
- дизартрия – 55%;
- атаксия – 55%;
- когнитивные расстройства – 45%.

2.1. Ретробульбарный неврит

Зрительные нарушения на том или ином этапе заболевания выявляются у подавляющего числа больных РС, а на аутопсии повреждение зрительного нерва обнаруживается в 94–99% случаев. Столь частое вовлечение при РС в патологический процесс именно этого нерва объясняется тем, что он является как бы «отростком» головного мозга. Источником миелина аксонов ганглионарных клеток сетчатки, образующих зрительный нерв, являются олигодендроциты, а не шванновские клетки (в отличие от миелиновых оболочек других черепных и периферических нервов). Таким образом, миелиновая оболочка зрительного нерва идентична миелину ЦНС. В очагах, расположенных в зрительном нерве и хиазме, можно видеть воспаление, демиелинизацию, глиоз, повреждение аксоном и атрофию, т.е. те же самые изменения, что и в очагах, локализующихся в головном и спинном мозге. Спектр зрительных расстройств обусловлен возможным повреждением зрительного анализатора на разных уровнях. Изменения в латеральном колленчатом теле и зрительной коре могут быть обусловлены как ло-

кализацией в этих участках очагов демиелинизации, так и валлеровской дегенерацией вслед за повреждением зрительных трактов. Самой частой причиной нарушения зрения при РС является ретробульбарный неврит. Этот термин обозначает локализацию поражения зрительного пути от места выхода зрительного нерва из его канала до зрительного перекреста. Еще в 1890 г. немецкий офтальмолог V. Uthhoff отметил частое вовлечение зрительного нерва в патологический процесс при РС, проявляющееся в ухудшении зрения при принятии горячей ванны, приеме горячей пищи, при утомлении, эмоциональном напряжении. РБН сопровождается дебют заболевания в одной трети случаев, в 17% является единственным его манифестным признаком, а на всем протяжении болезни в разные периоды наблюдается у 75% больных.

РБН определяют как снижение или потерю зрения, связанные с первичной демиелинизацией зрительного нерва. Клинически он проявляется подострой, обычно односторонней неполной потерей зрения, сопровождающейся болезненностью при движениях глаз, афферентными нарушениями зрачковых реакций и развитием центральной или парацентральной скотомы, за которыми через разные периоды времени (от 1 до 6 мес.) следует полное или частичное восстановление зрения. Снижение остроты зрения развивается обычно в течение 7–10 дней (прогрессирование более 2 нед. не характерно), степень его может быть различной – от небольшой нечеткости зрения до почти полной слепоты. Тяжесть зрительного дефекта не всегда коррелирует со степенью демиелинизации зрительного нерва. Худшее восстановление зрения происходит в тех случаях, когда отечный зрительный нерв компремируется в узком костном его канале.

Снижение остроты зрения обычно сопровождается или опережается болью, что наблюдается в 92,2% случаев. Боль может локализоваться в самом глазу, супраорбитально или в лице, усиливаться при надавливании на глазное яблоко. Боль при РБН, вероятно, обусловлена раздражением болевых рецепторов твердой мозговой оболочки отечного (в результате воспаления) зрительного нерва. Болезненные ощущения усиливаются при движениях глаз, так как сокращение глазодвигательных мышц усиливает растяжение оболочки зрительного нерва. Выраженность болевого синдрома не коррелирует со степенью развивающегося затем снижения зрения. При движениях глаз, особенно в период восстановления зрения, могут возникать цветковые вспышки (фосфены) перед глазами – «глазной симптом Лермитта». В основе этого феномена, как и вообще симптома Лермитта, по-видимому, лежит повышенная чувствительность демиелинизированных нервных волокон к механическим воздействиям. При РБН больные жалуются на нечеткость зрения (89,5%), ощущение тумана перед глазами (98,2%), нарушение цветовосприятия (предметы кажутся более бледными) (93,8%), появление темного пятна в поле зрения (центральная скотома), нарушение объемного зрения (феномен Пульфриха). Ранний признак нарушения цветового зрения – быстрое цветное утомление вследствие резкого снижения устойчивости центрального хроматического зрения: некоторые

пациенты вслед за правильно распознаваемым в таблицах Рабкина знаком, продолжая смотреть на таблицу, перестают его видеть. При исследовании зрачковых функций определяется афферентный дефект – зрачок Маркуса Гунна: освещение глаза с не пораженным зрительным нервом, как и у здоровых людей, вызывает двустороннее сужение зрачков, свидетельствующее о сохранности эфферентной части рефлекторной дуги на больной стороне; при кратковременном (1 с) освещении пораженного глаза его зрачок начинает сужаться с опозданием. Это указывает на нарушение афферентной части рефлекторной дуги (замедление проведения импульсации по зрительному нерву). Таким образом, в пораженном глазу содружественная реакция зрачка на свет выражена ярче, чем прямая. Такое нарушение зрачковых реакций выявляется почти во всех случаях острого РБН и очень часто сохраняется даже после восстановления зрения. Диагностически важно, что в остром периоде РБН при РС глазное дно чаще всего не изменено. Нетипичными проявлениями РБН следует считать наличие экссудатов и геморрагий в сетчатке, значительную степень снижения остроты зрения, отсутствие признаков ее восстановления в течение 30 дней.

После стихания остроты процесса в зрительном нерве – в среднем через несколько недель от начала заболевания – обычно начинается восстановление зрения, и в 77% случаев первой атаки РБН через 3–6 мес. оно восстанавливается полностью. В период восстановления зрения на глазном дне формируется побледнение височной половины или всего диска зрительного нерва. Таким образом, для РБН характерна диссоциация симптомов – несоответствие картины глазного дна и зрительных функций: в начале заболевания имеет место резкое падение зрения при нормальной картине глазного дна; при восстановлении зрения изменяется картина глазного дна – развивается побледнение дисков зрительных нервов. Это может объясняться развитием в участках демиелинизации глии в период ремиссии, что разобщает друг от друга лишённые миелина нервные волокна и приводит к улучшению зрения. Побледнение височных половин дисков зрительных нервов не может расцениваться как истинная атрофия, так как зрительные функции восстанавливаются до нормы. Термин «атрофия зрительного нерва» следует применять при стойком снижении зрения.

Предсказать степень восстановления зрения, исходя из тяжести начальной клинической картины, невозможно. Чаще всего после нескольких атак РБН, обусловленного РС, зрение в разной степени снижается, но слепота развивается редко. Также невозможно предсказать точно, разовьются ли другие проявления РС после первой атаки РБН. Вероятность развития типичной картины РС после первого перенесенного РБН колеблется, по данным разных авторов, от 13 до 85%. Чаще всего после РБН РС развивается в первые 3–5 лет, но известны случаи его развития и через 35–40 лет. Факторами, повышающими вероятность скорого развития развернутой картины РС, являются молодой возраст, женский пол пациентов, развитие РБН в зимнее время, выявление очагов демиелинизации в головном мозге на МРТ. При нормальной картине МРТ РС в течение следующих 5 лет развивается у 6–16% больных,

а в случае выявления хотя бы 1 очага демиелинизации – у 50–80%. От количества очагов риск развития в последующем достоверного РС не зависит. МРТ может обнаруживать демиелинизацию зрительного нерва. При этом степень снижения остроты зрения не всегда пропорциональна длине пораженного участка нерва. В 20% случаев изменение МР-сигнала обнаруживается и в зрительном нерве клинически здорового глаза. Если очагов демиелинизации при МРТ не обнаруживается, но в ЦСЖ выявляются олигоклональные антитела, вероятность развития РС в последующие 5 лет оценивается в 27%; в случае же, если нет изменений и в ЦСЖ – составляет менее 4%. Замечено, что двусторонний РБН чаще трансформируется в РС, чем односторонний.

Многие авторы полагают, что все пациенты с изолированным РБН неясной этиологии могут рассматриваться как больные с РС, и при тщательном изучении анамнеза, у многих из них можно найти признаки преходящих симптомов поражения центральной нервной системы.

На общность РБН и РС указывают и данные, свидетельствующие о характерном для РС нарушении синтеза фосфолипидов миелина в олигодендроцитах зрительного нерва, отмечаемого во всех случаях РБН. Признаки же деструкции миелиновой оболочки зрительного нерва определяются не во всех случаях РБН, что позволяет предположить первичность поражения олигодендроцитов и вторичность поражения миелина при РБН. Процессы демиелинизации при РБН, так же, как и при РС, сопровождаются изменениями в цитоскелете аксонов. Повреждением аксонов зрительного нерва и объясняется устойчивое снижение остроты зрения после одиночного эпизода или чаще повторных атак РБН.

Субклиническое поражение зрительного нерва встречается при РС достаточно часто – в 45–65% случаев. Даже в отсутствии острого РБН у многих пациентов с РС можно обнаружить нарушение остроты зрения, контрастной чувствительности зрения, субклинические дефекты полей зрения, нарушение цветового зрения или зрачковых рефлексов, изменение зрительных вызванных потенциалов (ВП).

РБН может наблюдаться и при целом ряде других заболеваний (системной красной волчанке, лаймской болезни, саркоидозе, синдроме Шегрена, нейросифилисе, СПИДе), что необходимо учитывать в дифференциальной диагностике (см. гл. 8). Больной, перенесший изолированный РБН, требует наблюдения, нередко многолетнего, неврологом и офтальмологом для своевременного выявления признаков поражения ЦНС за пределами зрительного нерва и, при необходимости, решения вопроса о проведении соответствующей терапии [3, 8, 40, 45, 54, 57–60].

2.2. Глазодвигательные и зрачковые нарушения

Классическими глазодвигательными нарушениями при РС являются нистагм и межъядерная офтальмоплегия. *Монокулярный нистагм* является почти патогномичным признаком РС. Нарушения движений глаз, при-

водящие к двоению, в дебюте РС встречается у каждого 10-го пациента, а при дальнейшем течении болезни – у каждого 3-го. При этом глазодвигательные нарушения лишь иногда бывают обусловлены демиелинизирующим поражением нервов (изредка – отводящего и крайне редко – глазодвигательного и блокового). Значительно чаще они связаны с поражением медиального продольного пучка в стволе мозга, что приводит к развитию *межъядерной офтальмоплегии*. Различают переднюю и заднюю межъядерную офтальмоплегию, в зависимости от локализации поражения медиального продольного пучка. Передняя характеризуется нарушением конвергенции, сочетающимся с нарушением функции медиальной прямой мышцы при взгляде в сторону, противоположную очагу поражения (недоведение на пораженной стороне глазного яблока до внутренней спайки при полной сохранности отведения другого глаза). В отличие от передней межъядерной офтальмоплегии, при задней – конвергенция сохранна. При обоих видах отмечается монокулярный нистагм в приводимом глазу – аддукционный нистагм. Задняя межъядерная офтальмоплегия возникает при поражении медиального продольного пучка более каудально – рядом с ядром отводящего нерва; передняя обусловлена очагом поражения, расположенным более рострально. Вовлечение медиального продольного пучка в патологический процесс при РС столь типично, что при выявлении у больного межъядерной офтальмоплегии прежде всего следует думать именно об этом заболевании. Более редкой причиной развития этого симптома является глиоматоз ствола головного мозга. Поражение медиального продольного пучка может проявляться и *«полуторным синдромом»*. «Полуторный синдром» впервые описан С. Fisher в 1967 г. и относится к экстраклетарному типу нарушений зрения. Он представляет собой сочетание мостового пареза зрения при взгляде в одну сторону и межъядерной офтальмоплегии – при взгляде в противоположную сторону. При этом движения глаз в вертикальной плоскости и конвергенция сохранены. Анатомической основой формирования «полуторного синдрома» является поражение ипсилатерального медиального продольного пучка и ипсилатерального мостового центра зрения, или мостовой парамедианной ретикулярной формации. Единственным возможным движением в горизонтальном направлении является отведение с выраженным монокулярным (абдукционным) нистагмом в контралатеральном очагу поражения ствола глаза при полной неподвижности ипсилатерального глаза. Термин «полуторный» имеет следующее происхождение: если нормальное содружественное движение глаз в одну сторону принять за 1 балл, то полный горизонтальный взор в обе стороны составит 2 балла. При «полуторном синдроме» у больных сохраняется способность к отведению только одного глаза, что соответствует 0,5 балла от полного горизонтального зрения, следовательно, 1,5 балла у них утрачено. «Полуторный синдром», впрочем, может возникать и при стволовом инсульте.

Нередко глазодвигательные расстройства при РС представлены *нарушением саккадических (быстрых) движений глаз* (дисметрия зрения, запаз-

Глава 3. ДИАГНОСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностика РС, особенно на начальных стадиях заболевания, не всегда проста.

Безусловно, сегодня с появлением новых методов исследования врачу значительно легче поставить правильный диагноз РС, но даже современные параклинические методы не всегда позволяют быть полностью уверенным в диагностике. Точный диагноз РС ставится в среднем через 2–3 года после появления первых симптомов, а около половины больных к моменту установления диагноза больны по крайней мере 5 лет. 9–12% больных диагноз РС ставится ошибочно, и наоборот – в 4–5% случаев больным с РС вначале ставится другой диагноз. Диагностика РС традиционно основывается на клинических характеристиках и данных анамнеза, указывающих на симптомы поражения белого вещества ЦНС, «рассеянные во времени и по локализации». С. Poser и соавт. в 1983 г. предложили диагностические критерии РС, в которых заболевание рассматривалось как «достоверный» и «вероятный» РС, и каждая из данных категорий подразделялась на «клинический» и «лабораторно подтвержденный» (см. ниже) [31].

Как и при других заболеваниях, первым шагом к верному диагнозу является тщательный анализ анамнестических данных. Очень важно выяснить время первой атаки болезни и ее проявления, что в случае РС далеко не всегда просто. Первые признаки болезни могут появиться за несколько лет до того, как больной впервые обратился к врачу. Он может или забыть о них (если симптомы не причиняли значительных неудобств – например проходящие парестезии), или не связывать бывшие проявления заболевания с настоящим состоянием (например, учащенные или императивные позывы на мочеиспускание в прошлом связывались с инфекцией мочевыводящих путей). Поэтому при сборе анамнеза необходимо целенаправленно задавать пациенту дополнительные вопросы и побеседовать с его родственниками и близкими людьми, которые могут сообщить дополнительные данные.

Атакой (обострением) РС следует считать появление неврологической симптоматики, длящейся не менее 24 ч и затем регрессирующее (полностью или неполностью). Выраженным обострением считают экзаксацию длительностью не менее 1 мес. Следующей атакой РС счита-

ется появление тех же или иных симптомов, если между их появлением и предыдущим ухудшением состояния прошло не менее 4 нед. При меньшем периоде времени это следует считать флуктуацией симптомов данного обострения.

При клиническом обследовании больного с подозрением на РС необходимо провести тщательный полный неврологический осмотр, с тем чтобы не пропустить такие легкие признаки болезни, как небольшое снижение вибрационной чувствительности, незначительное нарушение цветовосприимчивости, негрубый нистагм, выпадение поверхностных брюшных рефлексов и т.д.

Усомниться в диагнозе РС и провести тщательный дифференциальный диагноз следует, если:

- при жалобах на повышенную утомляемость и мышечную слабость не выявляется объективной неврологической симптоматики;
- определяется один очаг поражения (особенно при локализации его в задней черепной ямке: опухоли и сосудистые мальформации этой локализации – самая частая причина ошибочной диагностики РС);
- спинальная симптоматика прогрессирует с самого начала заболевания у пациента моложе 35 лет без нарушения функции тазовых органов (стероидная терапия может приводить к улучшению состояния даже в случае опухолей);
- наблюдается нормальный состав ЦСЖ или, напротив, весьма значительное увеличение количества клеток;
- ведущим симптомом является боль (хотя различные болевые синдромы – не редкость при РС, основным признаком заболевания они не являются);
- имеется снижение или выпадение сухожильных рефлексов (рефлексы выпадают только на поздних стадиях РС вследствие резкого повышения мышечного тонуса).

Диагноз РС остается сомнительным, если через 5 лет после появления симптоматики, заставляющей предположить РС:

- нет глазодвигательных нарушений;
- нет чувствительных или тазовых расстройств;
- нет ремиссий у больных моложе 40 лет;
- нет «многоочаговости» симптоматики [30].

3.1. Нейровизуализационные методы обследования

Внедрение в клиническую практику нейровизуализационных методов исследования – самое большое достижение в диагностике РС за последние годы. Наиболее чувствительным методом является МРТ, которая в 10 раз эффективнее КТ для выявления очагов РС. Чувствительность МРТ при РС оценивается в 95–99% и таким образом, отсутствие изменений на МРТ головного и спинного мозга почти наверняка исключает диагноз РС. Наибо-

лее распространенный метод нейровизуализации при РС – проведение МРТ в режиме T2.

Очаги демиелинизации, определяемые в T2-режиме как гиперинтенсивные, обнаруживаются в 95% случаев достоверного РС. Если же МРТ выявляет наличие очагов у больных с «вероятным РС» (в случае клинически изолированного синдрома) то в 65% случаев они являются предикторами развития достоверного РС в течение 5 лет. Размер типичных для РС очагов обычно 3 мм и более. Эти очаги можно обнаружить перивентрикулярно, в мозолистом теле (с характерным по форме распространением очагов из него в белое вещество – «пальцы Доусона»), в стволе мозга, мозжечке (рис. 4), спинном мозге (рис. 5) и в зрительных нервах. Выявление гиперинтенсивных очагов в нескольких зонах ЦНС в T2-режиме отражает «рассеянность процесса в пространстве» (см. рис. 6, 7). Наиболее

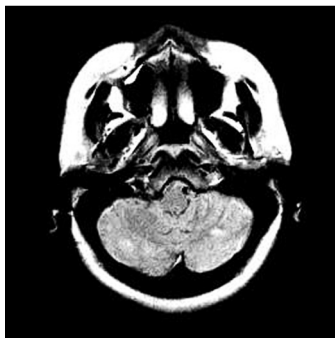


Рис. 4. МРТ мозжечка.

На МРТ в T2-режиме видны участки повышенного сигнала в полушариях мозжечка.

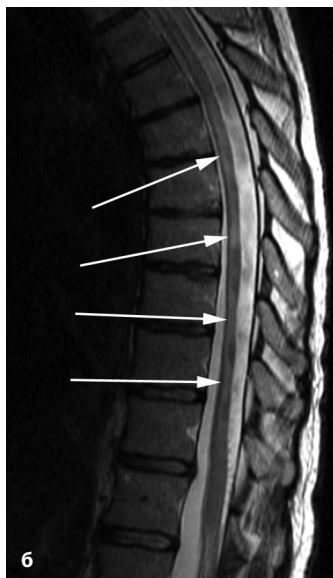


Рис. 5. МРТ спинного мозга.

На сагиттальных томограммах в режиме T2 в веществе спинного мозга на шейном, грудном и верхнепоясничном уровнях выявляются множественные сливные участки повышенного сигнала (*стрелки*). Диаметр спинного мозга уменьшен (атрофия).

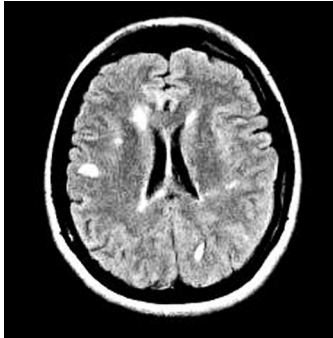


Рис. 6. МРТ головного мозга. На аксиальной томограмме видны участки повышенного сигнала, расположенные перивентрикулярно и юкстакортикально («рассеянность в пространстве»).

характерное распределение очагов РС в головном мозге при достоверном РС (по данным МРТ) представлено в таблице 1.

По данным других авторов очаги в базальных ганглиях и черной субстанции выявляются значительно чаще (в 40–50%), хотя клинические проявления поражения экстрапирамидной системы при РС достаточно редки. Очаги в спинном мозге, как правило, локализируются в шейном и грудном отделах и занимают не более 3 сегментов.

Очаги демиелинизации, как правило, овальной формы, ось их перпендикулярна коре мозга, при обострении заболевания они могут быть окружены зоной отека.

Иногда МРТ-картина РС может быть не столь «классической». К атипичным нейровизуализационным изменениям относят:

- опухолеподобные (псевдотуморозные) очаги значительных размеров, окруженные зоной перифокального отека, с масс-эффектом. В таких случаях необходим поиск других, более мелких участков демиелинизации, хотя их может и не быть (см. рис. 8);
- наличие исключительно мелких очагов (менее 6 мм);
- вовлечение передних отделов височной доли;
- дополнительные очаги в сером веществе (коре, зрительном бугре);
- очаги в спинном мозге, захватывающие более 3 сегментов;
- отсутствие очагов в мозолистом теле.

Помимо типичных гиперинтенсивных в T2-режиме очагов обычная МРТ может обнаружить и так называемые грязные участки белого

Таблица 1

Локализация очагов РС в головном мозге

Перивентрикулярное расположение	98%
Мозолистое тело	97%
Изолированные очаги в белом веществе	93%
Мозжечок	57%
Варолиев мост	52%
Продолговатый мозг	36%
Кора больших полушарий	13%
Базальные ганглии	8%

Цит. по: J.Kesselring и соавт. (1998) [28].

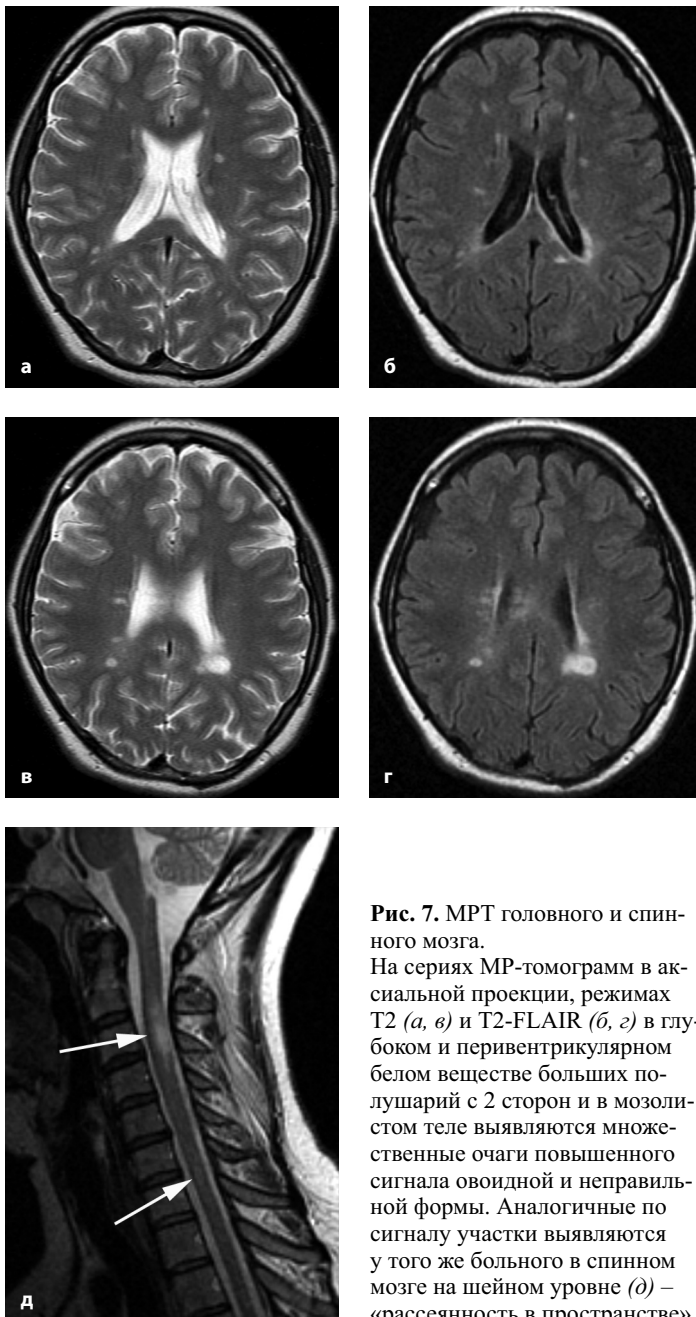


Рис. 7. МРТ головного и спинного мозга.
На сериях МР-томограмм в аксиальной проекции, режимах T2 (а, в) и T2-FLAIR (б, г) в глубокое и перивентрикулярном белом веществе больших полушарий с 2 сторон и в мозолистом теле выявляются множественные очаги повышенного сигнала овоидной и неправильной формы. Аналогичные по сигналу участки выявляются у того же больного в спинном мозге на шейном уровне (д) – «рассеянность в пространстве».

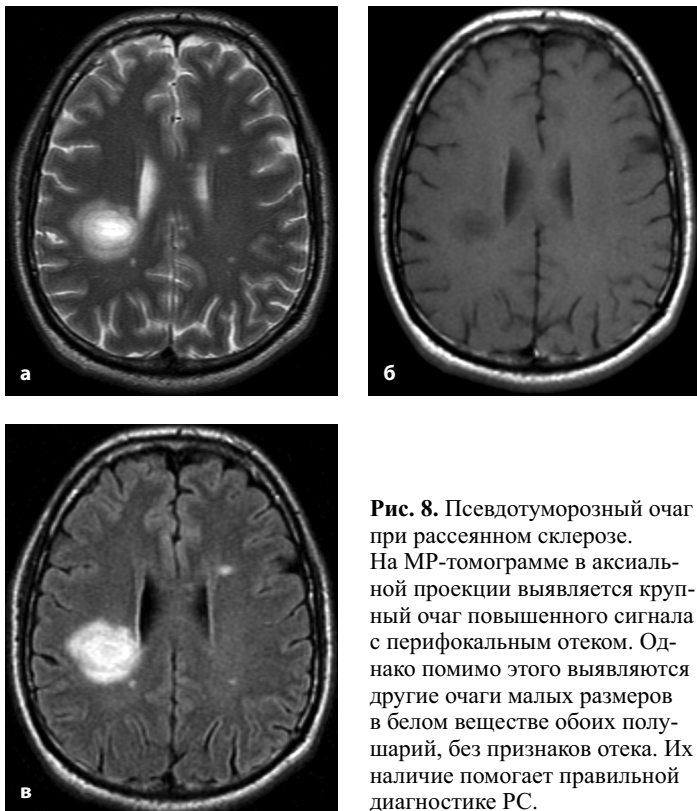


Рис. 8. Псевдотуморозный очаг при рассеянном склерозе. На МР-томограмме в аксиальной проекции выявляется крупный очаг повышенного сигнала с перифокальным отеком. Однако помимо этого выявляются другие очаги малых размеров в белом веществе обоих полушарий, без признаков отека. Их наличие помогает правильной диагностике РС.

вещества. Они так называются потому, что эти участки не очень отчетливо отличаются от окружающих зон, их плотность в T2-режиме повышена незначительно. Чаще они расположены перивентрикулярно, и в дальнейшем в них появляются типичные очаги РС. Эти «грязные» участки представляют собой раннюю стадию формирования бляшек РС [6].

Поскольку поражение мелких сосудов белого вещества головного мозга в режиме T2 выглядит так же, как очаги РС, и встречается гораздо более часто, ставить диагноз РС только на основании наличия очагов на МРТ в режиме T2 нельзя.

Для подтверждения диагноза РС по МРТ используются диагностические критерии МРТ F.H.Fazekas: наличие не менее 3 очагов, 2 из которых должны быть расположены перивентрикулярно и их размер должен быть более 6 мм или 1 очаг может быть локализован субтенториально [14].

С целью еще более точной нейровизуализационной диагностики РС F.Barkhof и соавт. предложили критерии, согласно которым очаги должны соответствовать 3 из 4 условий:

- 1) очаг, накапливающий контраст, или 9 гиперинтенсивных очагов в T2-режиме;
- 2) должен быть по крайней мере 1 субтенториальный очаг;
- 3) по крайней мере 1 очаг должен располагаться вблизи коры головного мозга;
- 4) должны быть по крайней мере 3 перивентрикулярных очага.

При этом 1 спинальный очаг может заменять 1 церебральный. Очаги должны быть более 3 мм в диаметре. Спинальные очаги не должны вызывать утолщения спинного мозга, распространяться более чем на 3 сегмента и занимать весь поперечник спинного мозга. Проведение МРТ спинного мозга рекомендуется всем пациентам с РС. В нем, в отличие от головного мозга, при отсутствии клинических признаков нарушения кровообращения не обнаруживаются неспецифические сосудистые очаги, что позволяет уточнить диагноз у пожилых больных [8, 30].

Следует отметить, что один из ведущих мировых специалистов в области нейровизуализации при РС – G. Comi – считает критерии F. Barkhof скорее «прогностическими» (указывающими на большую вероятность развития типичного достоверного РС), чем «диагностическими». Наличие 4 и более очагов РС в дебюте заболевания указывает на большую скорость прогрессирования болезни и, возможно, большую инвалидизацию в дальнейшем.

G. Comi полагает, что при использовании данных МРТ для постановки диагноза РС следует принимать во внимание скорее характеристики очагов (их размер и овальную форму), чем их количество и расположение.

Для диагноза РС, особенно на начальных стадиях заболевания, бывает необходимо проводить повторные, через 3–6 мес., МРТ-исследования.

Критериями «рассеянности во времени» очагов на МРТ являются следующие:

- 1) накопление контраста в режиме T1 через 3 мес. или более в тех очагах, где его не отмечалось при предшествующей атаке. Если накопление контраста отсутствует, следует повторить исследование еще через 3 мес. Выявление новых очагов в T2-режиме или накопление контраста в режиме T1 свидетельствует о «рассеянности во времени»;
- 2) если первое МРТ-исследование проведено менее чем через 3 мес. после первой атаки, его следует повторить через 3 мес. или более – обнаружение очагов, накапливающих контраст в режиме T1, или новых очагов в T2-режиме будет свидетельствовать о «рассеянности во времени» [26].

Проведение МРТ в режиме T1 с введением контраста (гадолиния) служит также и для определения активности процесса. Накопление контраста связано с нарушением проницаемости ГЭБ. Однако повреждение ГЭБ сохраняется также в неактивных демиелинизированных и ремиелинизированных участках мозга. При этом в активных очагах накопление контраста обычно наблюдается в виде кольца или неполного кольца (открытый участок обычно направлен к серому веществу или прилегает к нему), в неак-

тивных оно бывает неравномерным или диффузным, но не кольцеобразным. Для оценки динамики заболевания и эффективности терапии следует учитывать лишь кольцеобразные зоны накопления контраста, которое в активных очагах сохраняется в течение 4–6 нед. После этого эволюция очагов может быть различной. 2–5% очагов становятся изоинтенсивными в T2- и T1-режимах, т.е. невидимыми на МР-томограммах. Большая их часть (95–98%) остаются гиперинтенсивными в T2-режиме, что может отражать продолжающееся воспаление, отек, глиоз и частичную деструкцию ткани. Около 20–40% этих постоянно существующих очагов становятся постоянно гипоинтенсивными в режиме T1 – так называемые черные дыры – участки необратимого повреждения аксонов (рис. 9). Если у пациента обнаруживаются гиперинтенсивные очаги в T2-режиме, а при исследовании в режиме T1 выясняется, что лишь часть из них накапливает контраст, это свидетельствует о «рассеянности процесса во времени» (рис. 10). Накопление контраста в очагах говорит о повышенном риске клинических эскалаций и предшествует увеличению очагов в T2-режиме и развитию атрофии мозга в последующие 2 года.

Для увеличения информативности МРТ с контрастированием можно увеличить время между введением контраста и сканированием до 20–30 мин, усилить сигнал введением большей дозы контраста, исследовать более тонкие срезы и использовать томограф с большей силой магнитного поля. Так например, корковые очаги обычно визуализируются лишь при мощности магнитного поля в 3 Тл [18].

Очаги РС, расположенные в непосредственной близости к коре головного мозга (юкстакортикальные) и плохо определяемые с помощью

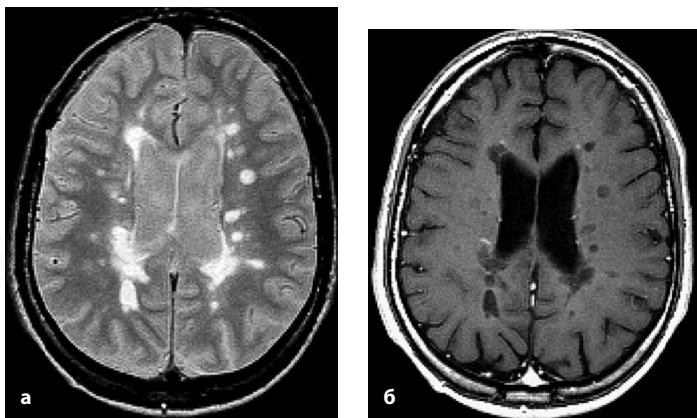


Рис. 9. Необратимое повреждение мозга – «черные дыры».

Множественные очаги повышенного сигнала на МРТ в T2-режиме (а). МРТ в T1-режиме через 6 мес. (б): большинство участков пониженной интенсивности – участки необратимого повреждения ткани мозга.