

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«КИРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра неврологии, нейрохирургии и нейрореабилитации

РЕФЕРАТ

Рассеянный склероз

Выполнил студент 4 курса
группы 414 специальности Лечебное дело
Лешуков Валерий Сергеевич
Преподаватель Пономарева Галина Леонидовна

Киров 2023 год

Оглавление

Введение.....	3
Распространенность.....	4
Этиология.....	4
Клинические формы.....	8
Клиническая картина.....	11
Методы диагностики.....	12
Иные диагностические исследования.....	17
Список используемой литературы.....	18

Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное заболевание, при котором поражается миелиновая оболочка нервных волокон головного и спинного мозга. При рассеянном склерозе поражается белое вещество головного и спинного мозга в виде множественных, рассеянных склеротических бляшек, поэтому его еще называют многоочаговым.

История Рассеянный склероз впервые описал в 1868 году Жан-Мартен Шарко, однако первый случай данного заболевания был описан в 1395. Следующее упоминание о РС в истории произошло в 1833. Так, был описан неврит зрительного нерва и двоение, слабость в ногах, нарушение функции тазовых органов, прогрессировали и приковали больного к постели в конце жизни. Ретроспективно был диагностирован РС. После многих лет исследований в 1868 году Жан-Мартен Шарко, профессор Парижского университета, которого назвали “отцом неврологии”, внимательно осмотрел молодую женщину с тремором, какого он раньше никогда не видел. Он отметил и другие неврологические проблемы, в том числе невнятную речь и аномальные движения глаз. Жан-Мартен Шарко сравнил их с симптомами других пациентов, которых он осматривал ранее. Когда она умерла, в ее мозге были обнаружены характерные шрамы или “бляшки”, характерные для РС. Шарко дал более полное описание заболевания и изменения в мозге, которые сопровождают его. В последние десятилетия 19-го века, ведущие медики мира пришли к пониманию, что рассеянный склероз является конкретным и самостоятельным заболеванием. РС был признан таковым в Англии доктором Уолтер Моксоном в 1873 году, в Соединенных Штатах доктором Эдуардом Сегена в 1878 году. К концу века многое из того, что можно узнать о новом заболевании, было уже известно. Тщательное наблюдение за заболеванием показало, что чаще оно встречается у женщин,

чем у мужчин, что напрямую не наследуется и что болезнь может производить много различных неврологических симптомов.

Распространенность

В большинстве исследований использовались клинические диагностические критерии Poser, в то время как в более поздних исследованиях, проведенных после 2005 года (7 из 68 до 10,3 %), использовались критерии Макдональда 2001 года. В целом, распространенность рассеянного склероза варьировала от 10 до 70 случаев на 100 000 населения с более высокой частотой рассеянного склероза в западной, восточной и центральной частях страны. Более низкая распространенность была зарегистрирована в северных районах и на Дальнем Востоке России, где низкая плотность населения и более высокая представленность населения азиатского происхождения, включая северные племена, которые все еще менее подвержены рассеянному склерозу.

Россию в целом можно считать страной со средним риском развития рассеянного склероза в последнее время сообщается о значительном росте показателей распространенности, особенно в Сибири и на Дальнем Востоке страны, регионы.

Этиология

Один из основных вопросов описательной эпидемиологии рассеянного склероза связан с тем, что более существенно влияет на риск развития его — место проживания (т. е. внешний фактор) или принадлежность к определенной этнической группе (генетическая предрасположенность) Значительный вклад в изучение этиологии внесли исследования в популяциях, изменивших зону проживания. Миграционные исследования подтвердили, что для развития рассеянного склероза необходима комбинация

как внешних, так и наследственных факторов. В нескольких исследованиях было показано, что возраст переезда может влиять на риск развития заболевания. Лица, сменившие зону риска рассеянного склероза до пубертатного возраста (по некоторым данным, в возрасте до 15 лет) приобретали риск этого заболевания новой зоны проживания, тогда как те, кто переехал после пубертатного периода, т.е. в возрасте после 15 лет — сохраняли риск зоны страны рождения.

Теория мультифакториальной этиологии рассеянного склероза подразумевает, что для развития патологического процесса необходимы внешние воздействия. Особенно инфекции, которые выполняют роль триггеров у генетически предрасположенных лиц. Роль генетических факторов подтверждается тем, что некоторые популяции (североамериканские индейцы, якуты, цыгане, новозеландские маори) не болеют рассеянным склерозом несмотря на проживание в зонах высокого риска. Близнецовые исследования показали, что вероятность возникновения рассеянного склероза у второго монозиготного близнеца — 30 %, тогда как у гетерозиготного — лишь 4 %.

Таким образом, генетический риск составляет 30 %. Остальное приходится на факторы внешней среды и другие неизвестные причины. Большое значение в формировании наследственной предрасположенности может иметь определенный набор аллелей генов главного комплекса гистосовместимости (HLA-системы), расположенного на 6-й хромосоме. Белковые продукты этих генов обуславливают своеобразие иммунных реакций каждого человека, так как структура молекул HLA играет решающую роль в запуске иммунного ответа на любой антиген. У больных рассеянным склерозом в большинстве популяций с повышенным или средним риском развития этого заболевания чаще, чем у здоровых лиц, встречается набор аллелей генов HLA-системы DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602. Это сочетание аллелей, часто наследуемых сцепленно, называется гаплотипом DR2, или Dw2. Сцепленно с этим

гаплотипом наследуются аллели HLA класса II, среди которых наиболее сильно с рассеянным склерозом связаны A3 и A7. Среди здорового белого населения Европы и Северной Америки DR2-гаплотип встречается в 40-60 % случаев, тогда как среди больных рассеянным склерозом из этих же национальных групп — 60-80 %. Несмотря на наличие ассоциации этого гаплотипа с повышенным риском рассеянного склероза в популяции в целом, в семьях риск развития повторного случая заболевания не всегда связан с наследованием гаплотипа DR2. Вероятно, другие сочетания аллелей HLA класса II также могут участвовать в формировании мультигенной предрасположенности.

В формировании генетической предрасположенности к рассеянному склерозу возможно вовлечены гены некоторых цитокинов (например, фактора некроза опухолей), гены иммуноглобулинов и других белков, участвующих в иммунных реакциях, кодирующие белковую структуру основных антигенов миелина. При недавних исследованиях всего генома больных рассеянным склерозом в разных этнических группах обнаружено, что риск заболевания связан с различными участками на хромосомах 1, 2, 3, 5, 6, 7, 11, 14, 17, 18, 19 и X-хромосомах.

Таким образом, роль генетических факторов в этиологии рассеянного склероза можно представить следующим образом:

- рассеянный склероз является мультигенным заболеванием с вовлечением локусов, имеющих разное значение в разных этнических группах;
- проявление генетической предрасположенности зависит от внешних факторов;
- у европейских народов рассеянный склероз наиболее сильно ассоциируется с гаплотипом DR2 по HLA-системе класса II;
- этот гаплотип может включать "ген рассеянного склероза", а может быть сцеплен с другими генами, определяющими предрасположенность к нему;
- среди других локусов наиболее вероятно участие генов других белков.

Пока нет убедительных данных в пользу того, что причиной рассеянного склероза является тот или иной внешний агент. Существуют следующие аргументы в пользу влияния внешних воздействий: наличие разного риска развития заболевания у лиц одинаковой национальности, но проживающих в разных местностях; изменение риска рассеянного склероза при смене зоны проживания; "микрoэпидемии" рассеянного склероза и пространственновременные кластеры — небольшие районы с резким повышением заболеваемости; монозиготные близнецы чаще дискордантны по рассеянному склерозу. Риск развития и/или обострения этого заболевания ассоциируется с частотой перенесенных инфекций, наличием контактов с животными и токсичными веществами на работе или в быту, особенностями питания и с другими внешними факторами, значение каждого из которых пока до конца не ясно.

Наибольшее внимание привлекает возможность инфекционного начала рассеянного склероза. Практически все известные микроорганизмы в разное время предлагались в качестве причины — простейшие, спирохеты, риккетсии, бактерии, вирусы и прионы. Контакт с инфекционным агентом может происходить в детском возрасте и после длительного латентного периода клинически проявляться в более зрелом возрасте. В качестве вероятных кандидатов на роль "возбудителя" рассеянного склероза рассматривались вирусы, особенно вирусы кори и других детских инфекций, ретровирусы, так называемые условно-патогенные вирусы, такие как вирус Эпштейна-Барра, герпеса, а также вирусы, вызывающие заболевания у животных. У больных рассеянным склерозом отмечен в среднем более поздний возраст развития по крайней мере одной из детских инфекций, чаще кори или краснухи. Однако ни в одном случае пока не выявлена разница между содержанием вирусов в активных очагах демиелинизации и патоморфологически неизменённой ткани мозга. Предполагается, что вирус может длительно персистировать в ткани мозга в виде дефектных форм либо интегрируясь в геном клетки-хозяина. Персистенция вируса или другого

инфекционного агента может быть основана на генетически детерминированной неполноценности иммунной системы организма больного.

Не вызывает сомнения, что инфекционные заболевания могут провоцировать развитие обострений рассеянного склероза, выступая в роли триггеров. Особого внимания заслуживают предположения об участии вирусов в этиологии рассеянного склероза по механизмам "молекулярной мимикрии" и перекрестного реагирования. Патогенное действие инфекционного агента при рассеянном склерозе может реализоваться как через прямое воздействие на миелинсинтезирующие клетки, так и опосредованно, активируя различные иммунологические механизмы хронического воспаления и разрушения миелина.

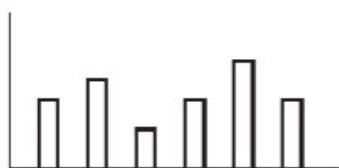
Таким образом, в настоящее время наиболее распространена гипотеза мультифакториальной этиологии рассеянного склероза. Допускается, что комбинация внешних факторов действует на генетически предрасположенных лиц, вызывая хроническое воспаление, аутоиммунные реакции и демиелинизацию.

Клинические формы

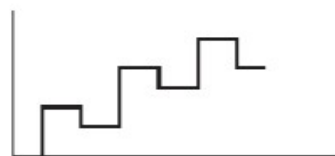
В настоящее время не принято традиционное выделение клинических форм РС (оптической, цереброспинальной, мозжечковой и др.), основанное на ведущих проявлениях заболевания, так как данные нейровизуализационных и электрофизиологических методов исследования свидетельствуют о поражении различных отделов центральной 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.

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

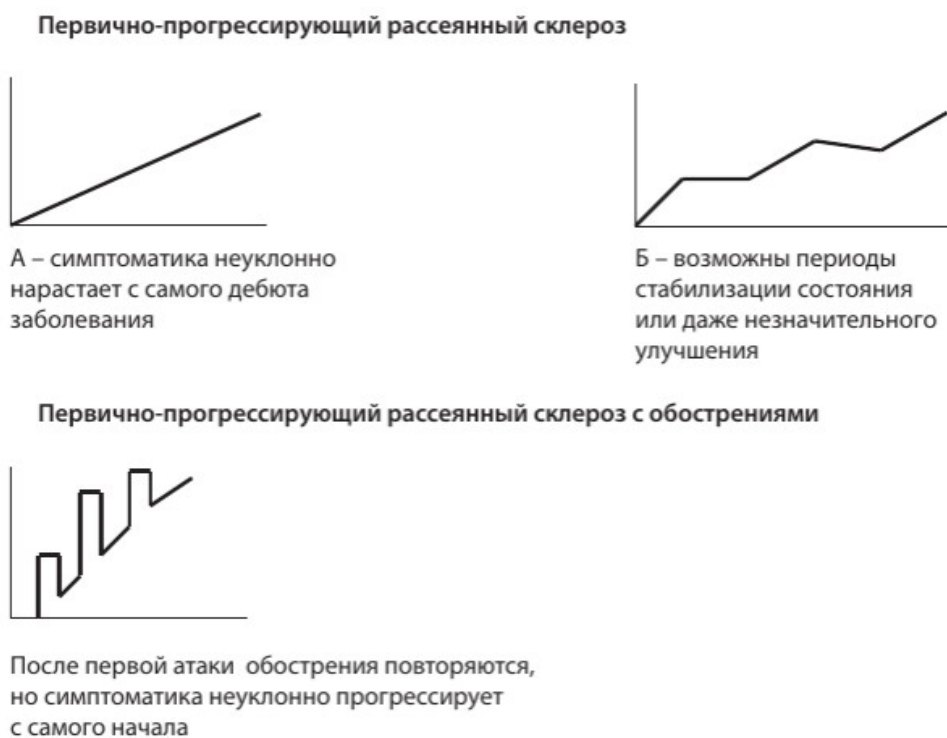


Рис.1. Варианты течения рассеянного склероза.

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. Наиболее частыми клиническими проявлениями монофокального КИС являются ретробульбарный 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, миелинолигодендротарного 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%.

Клиническая картина

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.

Методы диагностики

Всем пациентам с 18 лет с подозрением на РС для раннего подтверждения диагноза использование критериев МакДональда (редакция 2017 года).

У всех пациентов младше 18 лет с подозрением на РС при отсутствии энцефалопатии/общемозговой симптоматики в дебюте использование критериев МакДональда (редакция 2017 года).

Критерии диагностики РС, МакДональд, модификация 2017 года

Число обострений	Число «симптомных» очагов	Дополнительные данные, необходимые для установления диагноза РС
2 и более	2 и более	не требуются
2 и более	1 очаг в настоящее время и наличие в анамнезе второго очага другой локализации, подтвержденного документально.	не требуются
2 и более	1	диссеминация в пространстве (новое обострение с другой локализацией очага или диссеминация в пространстве по данным МРТ)
1	2 и более	диссеминация во времени (новое обострение или данные МРТ или наличие олигоклональных иммуноглобулинов в ЦСЖ)
1	1	диссеминация в пространстве И диссеминация во времени

Всех пациентов младше 18 лет с подозрением на РС при наличии энцефалопатии/общемозговой симптоматики в дебюте для подтверждения диагноза РС использование критериев Международной группы по изучению детского рассеянного склероза.

Лабораторные исследования

Всем пациентам с подозрением на РС рекомендуется назначать следующие лабораторные анализы для исключения сопутствующих заболеваний и определения возможности назначения последующей терапии ПИТРС.

- Общий (клинический) анализ крови развернутый;
- Анализ крови биохимический общетерапевтический, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, исследование уровня фибриногена в крови, исследование уровня общего кальция в крови;

- Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, исследование уровня свободного тироксина тиреопероксидазе в крови, исследование уровня тиреоглобулина в крови.
- Общий (клинический) анализ мочи и микроскопическое исследование осадка мочи;
- Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови, определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител классов к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови;
- Определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК.
- Пациентам с подозрением на РС, при наличии признаков, заставляющих включить в дифференциальный субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), с целью проведения дифференциального диагноза рекомендуется назначать молекулярно-генетическое исследование мутации гена NOTCH3.
- Пациентам с подозрением на РС, при наличии признаков, заставляющих включить в дифференциальный диагноз дефицит витамина В12, с целью проведения дифференциального диагноза рекомендуется назначать определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови.
- Пациентам с подозрением на РС, при наличии признаков, заставляющих включить в дифференциальный диагноз прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию (ПМЛ), с целью проведения

дифференциального диагноза рекомендуется назначать анализ спинномозговой жидкости методом полимеразноцепной реакции (ПЦР) на наличие JC-вируса.

- Пациентам с подозрением на РС, при наличии признаков, заставляющих включить в дифференциальный диагноз заболевания спектра оптиконеуромиелита (ЗСОНМ), с целью проведения дифференциального диагноза рекомендуется назначать анализ на антитела к аквапорину-4 в крови.

- Пациентам с подозрением на РС, при наличии признаков, заставляющих включить в дифференциальный диагноз системные заболевания соединительной ткани, с целью проведения дифференциального диагноза рекомендуется назначать определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК и определение содержания антител к экстрагируемым ядерным антигенам в крови.

- Пациентам с подозрением на РС в качестве дополнительного метода подтверждения диагноза РС рекомендуется назначать парное исследование олигоклональных иммуноглобулинов класса IgG с установлением типа синтеза в сыворотке крови и спинномозговой жидкости.

- Пациентам с подозрением на РС в качестве дополнительного лабораторного метода подтверждения диагноза РС рекомендуется провести парное исследование концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа (к-СЛЦ) и индекса свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа в сыворотке крови и спинномозговой жидкости.

Инструментальные методы обследования

Всем пациентам с подозрением на РС рекомендуется проведение МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга с контрастированием для исключения иной природы неврологического заболевания, а также для

установления соответствия процесса критериям диссеминации в пространстве и времени.

Пациентам с подозрением на РС и наличием клинических симптомов поражения спинного мозга или радиологических признаков поражения головного мозга, не удовлетворяющих критериям диссеминации в пространстве, рекомендуется дополнительное проведение магнитно-резонансной томографии спинного мозга с внутривенным контрастированием (шейный отдел) с целью снижения риска ошибочного диагноза и критериального подтверждения возможного диагноза РС. Выполнение магнитно-резонансной томографии спинного мозга (грудной и поясничные отделы) рекомендуется при подозрении на локализацию очага в этих областях.

Пациентам с подозрением на РС старше 40 лет, с неспецифическими находками на МРТ головного мозга, рекомендуется дополнительное проведение магнитно-резонансной томографии спинного мозга с внутривенным контрастированием (шейный отдел) с целью снижения риска ошибочного диагноза и подтверждения возможного диагноза РС.

Пациентам с подозрением на РС, у которых при однократной магнитно-резонансной томографии головного мозга не удалось установить соответствие критериям диссеминации в пространстве и времени, рекомендуется назначение повторной МРТ головного мозга для оценки динамики и соответствия критериям диагностики РС.

Пациентам с подозрением на РС при выполнении МРТ исследований рекомендуется оформление структурированного протокола МРТ заключения, в том числе с целью оценки динамики очагов, сопоставления критериям диссеминации в месте и/или во времени.

Пациентам с подозрением на РС, при наличии симптомов неврита зрительного нерва в настоящий момент или в анамнезе, в качестве дополнительного метода исследования рекомендуется назначение оптической когерентной томографии глаза для определения истончения слоя нервных волокон и слоя ганглионарных клеток сетчатки.

Иные диагностические исследования

У пациентов с подозрением на РС при наличии симптомов неврита зрительного нерва в настоящий момент или в анамнезе в качестве дополнительного метода исследования рекомендуется использовать дополнительные инструментальные методы диагностики: регистрация вызванных потенциалов коры головного мозга одной модальности (зрительные), магнитно-резонансная томография глазницы для объективизации эпизода зрительных нарушений.

Список используемой литературы

1. Бойко А., Смирнова Н., Петров С. и др. Эпидемиология рассеянного склероза в России, исторический обзор. Мультисклеротическое демиелинизирующее расстройство 1, 13 статья (2016).
<https://msddjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40893-016-0016-9>
2. <https://doi.org/10.1186/s40893-016-0016-9>
3. Рассеянный склероз: руководство для врачей / Т.Е.Шмидт, Н.Н.Яхно. – 7-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2021. – 280 с.
4. Электронный ресурс <https://diseases.medelement.com/disease/рассеянный-склероз-кр-рф-2022/17221>