

Рассеянный склероз с фульминантным течением

Н.П. Волошина, И.С. Зозуля, О.В. Егоркина, А.Е. Костюковская, И.Г. Дурас

Волошина Наталья Петровна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела нейроинфекций и рассеянного склероза ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», Харьков

Зозуля Иван Савич — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой медицины неотложных состояний Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

Егоркина Ольга Викторовна — научный сотрудник отдела нейроинфекций и рассеянного склероза, заведующая отделением электронной миелографии ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», Харьков

Костюковская Анна Евгеньевна — кандидат медицинских наук кафедры лучевой диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования

Дурас Инна Григорьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии Харьковского национального медицинского университета, главный врач «Центра офтальмологической диагностики «Зир», Харьков

Рассеянный склероз (РС) — мультифакториальное, хроническое прогрессирующее воспалительное нейродегенеративное заболевание нервной системы с аутоиммунным механизмом. РС является одним из загадочных заболеваний XXI в. с выраженной клинической вариабельностью, непрогнозируемым прогнозом и в некоторых случаях — драматическим исходом.

Распространенность РС значительно колеблется в различных странах, при этом имеет место «градиент широты» — повышение распространенности по мере удаления от экватора (Sorensen P.S., 2007). По данным статистики, сегодня в мире количество больных РС превышает 2,5 млн. Число новых случаев заболевания увеличивается в среднем на 2,0–3,4 случая на 100 тыс. населения в год. Для сравнения — в развитых странах заболеваемость такой распространенной болезнью, как эпилепсия, с поправкой на возраст, составляет 24–53 случая на 100 тыс. человек. В Украине в 2009 г. насчитывалось 18 979 больных РС. Увеличение количества больных РС обусловлено не только истинным ростом заболеваемости, но и повышением качества диагностики (Волошина Н.П. и соавт., 2010).

К числу внешних факторов, провоцирующих развитие РС, относят: влияние вирусной (корь, краснуха, герпес, грипп, ветряная оспа), бактериальной или микоплазменной инфекций; проведение вакцинации (против коклюша, оспы) и антирабических прививок; воздействие определенных географических и экологических факторов.

Среди типичных проявлений необходимо отметить неврит зрительного нерва, слабость, онемение тела, звон в ушах и нарушение походки, связанное с парезами различной степени выраженности. В соответствии

с классическими канонами, диагностика РС требует наличия множественных патологических очагов демиелинизации, «разделенных в пространстве и времени».

РС отличается большой вариабельностью и зачастую очень сложно провести дифференциальную диагностику между РС и диссеминированным энцефаломиелитом (ДЭМ). Одна из классификаций, предложенная для их дифференциации, опубликована Poser С. (2004) (таблица).

Наиболее изучены классические формы РС, клинические проявления которых подробно исследованы С. Poser, W. McDonald, С. Polman, разработаны критерии диагностики при магнитно-резонансной томографии (МРТ) (F. Fazecas, F. Barkhof), внедрены методы лечения при обострениях и современные технологии терапии, изменяющие течение РС. Кроме классического РС описаны его варианты, которые отмечаются значительно реже. Их клинические проявления недостаточно известны, причины формирования не изучены, а диагностика и дифференцированное лечение пока не разработано (Wegner С., 2005; De Seze J., 2006; Завалишин И.А., Захарова М.Н., 2007; Lalive P.H., 2008; Пономарев В.В., 2009).

К числу атипичных форм РС относят злокачественный тип — болезнь Марбурга. В литературе описаны лишь единичные клинические наблюдения болезни Марбурга. В результате литературного поиска релевантных статей за период 1987–2010 гг. (Трифонов О.В. и др., 2007; Mendez M.F., Pogacar S., 1988; Johnson M.D. et al., 1990; Rodriguez M. et al., 1993; Wood D.D. et al., 1996; Giubilei F. et al., 1997; Jaspersen J., Jones A.G., 1998; Capello E., Mancardi G.L., 2004; Jeffery D.R. et al., 2004; Czell D. et al., 2007; Letournel F. et al., 2008; Santra G., Ray A.C., 2009; González Sánchez J.J. et al., 2010; Johnson M.S. et al., 2010; Nozaki K., Abou-Fayssal N., 2010; Turatti M. et al., 2010; Walid M.S., Sanoufa M., 2010) ключевые вопросы возможности и эффективности лечения и обязательности летального исхода в течение 1 года при болезни Марбурга остались открытыми.

Болезнь Марбурга (злокачественный РС, фульминантный РС) описана австрийским невропатологом О. Marburg в 1906 г. Автор расценил свое наблюдение как «острый периакильный склеротический энцефаломиелит» (Poser С.М., Brinar V.V., 2004). Впоследствии эта патология признана одной из форм РС. Заболевание

Таблица Классификация для дифференциации РС и ДЭМ (Poser С., 2004)

РС	ДЭМ
1. Болезнь Марбурга	1. Острый рецидивировующий, мультифазный
2. Рецидивировующе-ремиттирующий тип	2. Острый рецидивировующий оптический неврит
3. Вторично-прогрессирующий тип	3. Острый рецидивировующий ОНМ (? 3:4)
4. Первично-прогрессирующий тип	4. Рецидивировующий ОНМ с эндокринопатией
5. Диффузный склероз Шильдера	5. Острый рецидивировующий миелит
6. Концентрический склероз Бало	
7. Оптический нейромиелиит (ОНМ) — болезнь Девика (? 1:4)*	

*Предполагают, что приблизительно один из четырех представленных случаев болезни Девика — это случай истинного РС.

поражает лиц молодого возраста, характеризуется внезапным, острым началом, быстро прогрессирующим течением и отсутствием ремиссий. Неврологические нарушения при болезни Марбурга отличаются преимущественным поражением ствола мозга с выраженными двигательными расстройствами (тетраплегия, гемиплегия), бульбарным синдромом (дисфония, дисфагия, дизартрия), глазодвигательными нарушениями (диплопия, парез взора вверх), с гориметонией и децеребрационной регидностью. У больных отмечают быстрое снижение когнитивных функций, также страдает острота зрения, развиваются различные виды афазии. Впоследствии происходит нарушение сознания вплоть до комы, и заболевание заканчивается летально в течение 1 года от начала первых симптомов. Патоморфологически при болезни Марбурга очаги демиелинизации несут множественный и массивный характер, сопровождаются выраженной инфильтрацией макрофагами, некрозом и быстрой дегенерацией аксонов (Гусев Е.И. и соавт., 2004; Sorensen P.S., 2007).

Болезнь Марбурга может быть диагностирована путем проведения МРТ-сканирования. При выявлении одного псевдотуморозного очага (он может быть радиологически неотличим от опухоли или абсцесса головного мозга (ГМ), лимфомы центральной нервной системы), необходимо проводить его биопсию для дифференциальной диагностики.

По данным литературы и собственным наблюдениям, болезнь Марбурга, как правило, имеет неблагоприятный исход.

В ряде случаев болезнь Марбурга может реагировать на стероидную, иммуномодулирующую (интерферон β), иммуносупрессивную (митоксантрон, циклофосфамид) терапию и препараты с моноклональными антителами (натализумаб, алемтузумаб). Также описаны случаи, когда трансплантация стволовых клеток и декомпрессивная гемикраниотомия изменили фульминантное течение болезни Марбурга, переведя РС в классический вариант течения заболевания (Rodriguez M. et al., 1993; Giubilei F. et al., 1997; Capello E., Mancardi G.L., 2004; Jeffery D.R. et al., 2004; Czell D. et al., 2007; Kimiskidis V. et al., 2008; Santra G., Ray A.C., 2009; González Sánchez J.J. et al., 2010; Nozaki K., Abou-Fayssal N., 2010; Turatti M. et al., 2010; Walid M.S., Sapoufa M., 2010).

Нам представилось целесообразным описать собственные наблюдения 2 клинических случаев болезни Марбурга. Акцентируем внимание на том, что в обоих случаях, наблюдаемых нами, начало заболевания не имело фульминантного характера (хотя при проведении МРТ-исследования выявлены очаги демиелинизации в стволе ГМ и верхних отделах спинного мозга (СМ), характерные для болезни Марбурга) и клинически проявлялось симптомокомплексом, типичным для поражения вышеуказанных областей. После проведения высокодозной стероидной терапии состояние пациентов стабилизировалось на короткий срок с последующим молниеносным прогрессированием, с образованием крупных

сливающихся псевдотуморозных очагов, накапливающих контрастное вещество (отмечена диссеминация во времени при последующих МРТ-исследованиях).

В одном из рассматриваемых случаев, осложнившимся во время проведения стереотаксической биопсии псевдотуморозного очага правой теменно-височной области при компьютерной томографии (КТ), течение фульминантного РС изменилось, по нашему мнению, именно в результате формирования внутримозговой послеоперационной гематомы. Дальнейшее проведение превентивной терапии (интерферон β) привело к стойкой ремиссии в течение 2007–2010 гг.

Клинический случай № 1

Пациентка К.Г., 1981 года рождения, поступила в отделение РС и нейроинфекций Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» (ГУ ИНПН НАМНУ), Харьков, 29.06.2006 г. с жалобами на выраженную слабость, шаткость при ходьбе (походка неустойчивого характера), онемение левой половины тела, нарушение глотания, поперхивание жидкой пищей, двоение при взгляде влево, отсутствие четкости изображения, нарушение речи (скандированная речь), периодическое недержание мочи.

Анамнез заболевания. Заболела остро. 28.05.2006 г. появилась боль в правой половине головы, выраженная боль в глазных яблоках, слезотечение, слабость в ногах. Принимала обезболивающие препараты. При вставании возникала тошнота и головокружение. Считая, что отравилась, пыталась вызвать рвоту, которая принесла облегчение. На следующий день, со слов родственников, кратковременно теряла сознание. Госпитализирована по месту жительства в тяжелом состоянии (отмечалось спутанное сознание и обездвиженность). Проведен курс кортикостероидов и дегидратационной терапии. Через 2 нед состояния пациентки несколько стабилизировалось, но в неврологическом статусе отмечалась дизартрия, аграфия, бульбарный симптомокомплекс.

Выписана с выраженным неврологическим дефицитом и направлена в ГУ ИНПН НАМНУ (Харьков) для установления диагноза и лечения.

При поступлении: пациентка в сознании, инструкции выполняет, реакция зрачков на свет вялая; мелкоамплитудный горизонтальный нистагм; акт конвергенции и аккомодации ослаблен; ассиметрия носогубной складки; бульбарный и псевдобульбарный синдромы (нарушение глотания, поперхивание, дизартрия); фасцикуляции мышц языка и девиация его влево; диффузное снижение мышечной силы; мышечный тонус изменен по спастическому типу; сухожильные рефлексы высокие, D=S, с расширенной зоной; клонусы стоп; брюшные рефлексы не вызываются; положительные патологические стопные знаки; интенция при выполнении координаторных проб, при выполнении пробы Ромберга — атаксия, сфинктерные нарушения.

На фоне проведенной пульс-терапии метилпреднизолоном (курсовая доза — 5,0 г), иммуноглобулином человеческого (400 мг/кг массы тела внутривенно), симптоматической терапии состояние несколько улучшилось. Начала ходить без поддержки до 100 м.

Выписана с диагнозом: РС, ремиттирующий тип, с тетрапарезом, сфинктерными нарушениями, EDSS (Expanded Disability Status Scale) — 5,5 балла.

Последующие плановые госпитализации были связаны с проведением иммуномодулирующей терапии.

В марте 2007 г. состояние пациентки ухудшилось. В urgentном порядке по линиям санавиации госпитализирована в ГУ ИНПН НАМНУ (Харьков).

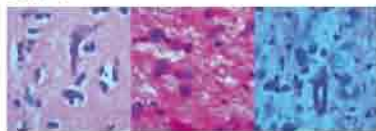
При поступлении: состояние пациентки тяжелое, степень нарушения сознания — сопор; на вопросы отвечает односложно и быстро истощается; глазные щели — D=S, зрачки равные, конвергенция ослаблена, реакция на свет вялая, горизонтальный мелкоамплитудный нистагм в крайних отведениях; сглаженность левой носогубной складки; глотание не нарушено; девиация языка влево; тетрапарез, более выраженный в проксимальных отделах конечностей (в руках — 1,5 балла, в ногах — до 2,5 балла); гипотония; сухожильные и периостальные рефлексы оживлены, слева выше; брюшные рефлексы не вызываются; клонусы стоп, больше левой; вынужденное положение тела на спине, голова наклонена к левому плечу; рвота при перемене положения тела; дизартрия, дисфагия, выраженная интенция при выполнении координаторных проб.

Проведено МРТ-исследование ГМ. В связи с быстротечностью и нарастанием активности процесса, выявлением новых активных псевротуморозных очагов, окруженных перифокальным отеком и накапливающих контраст, нарастающим неврологическим дефицитом и отсутствием реакции на лечение высокими дозами глюкокортикоидов (7 г метилпреднизолона с последующим переходом на дексаметазон по схеме) и дегидратационную терапию, пациентка была переведена в нейрохирургическое отделение для проведения КТ-стереотаксической биопсии образования правой теменно-височной области с целью дифференциальной диагностики фульминантного РС, острого ДЭМ и лимфомы центральной нервной системы.

Биопсия осложнилась послеоперационной гематомой, в связи с чем увеличился неврологический дефицит, проявившийся грубым гемипарезом левых конечностей.

В относительно удовлетворительном состоянии выписана для продолжения лечения под наблюдением невролога в условиях ГУ ИНПН НАМНУ (Харьков) с диагнозом: РС, псевдотуморозное течение; состояние после КТ-стереотаксической биопсии образования правой теменно-височной области, осложнившейся острым нарушением мозгового кровообращения (гематома) правой височной области.

Рис. 1



Морфологические изменения ткани ГМ, характерные для очагового демиелинизирующего процесса, выявленные в биоптате пациентки К.Г. (03.04.2007 г.)*

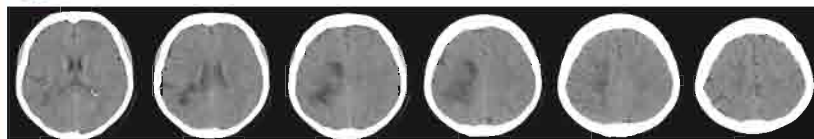
*Аксональные сфероиды, гипертрофированные волокнообразующие астроциты (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

Гистологическое исследование (03.04.2007 г.): в исследуемой ткани ГМ определяются участки разрежения астроцитарной глии (астроциты с дегенеративными изменениями, частично палочковидные, единичные амёбовидные), глиальные волокна фрагментированы, умеренный периваскулярный отек с расширением пространств Вирхова — Робина. Имеются преимущественно не связанные с сосудами скопления лимфоидных элементов (плазматических клеток), местами совпадающие по локализации с очагами демиелинизации. Нейроны в исследуемые участки ткани не попали. Данные о новообразовании ГМ отсутствуют. Имеются признаки аутоиммунного процесса (рис. 1), послеоперационной гематомы правой височной области ГМ (рис. 2).

На МР-томограммах от 30.06.2006 г. юкстакортикально в лобных долях, перивентрикулярно в левой лобной и теменной долях, нижних отделах ствола мозолистого тела и ножках мозжечка визуализированы множественные очаги, гиперинтенсивные на T_2 -взвешенных изображениях (T_2 ВИ). Отмечено наличие множества очагов сливного характера в варолиевом мосту, гиперинтенсивных на T_2 ВИ. Мозолистое тело не деформировано и не истончено. Желудочковая система симметричная.

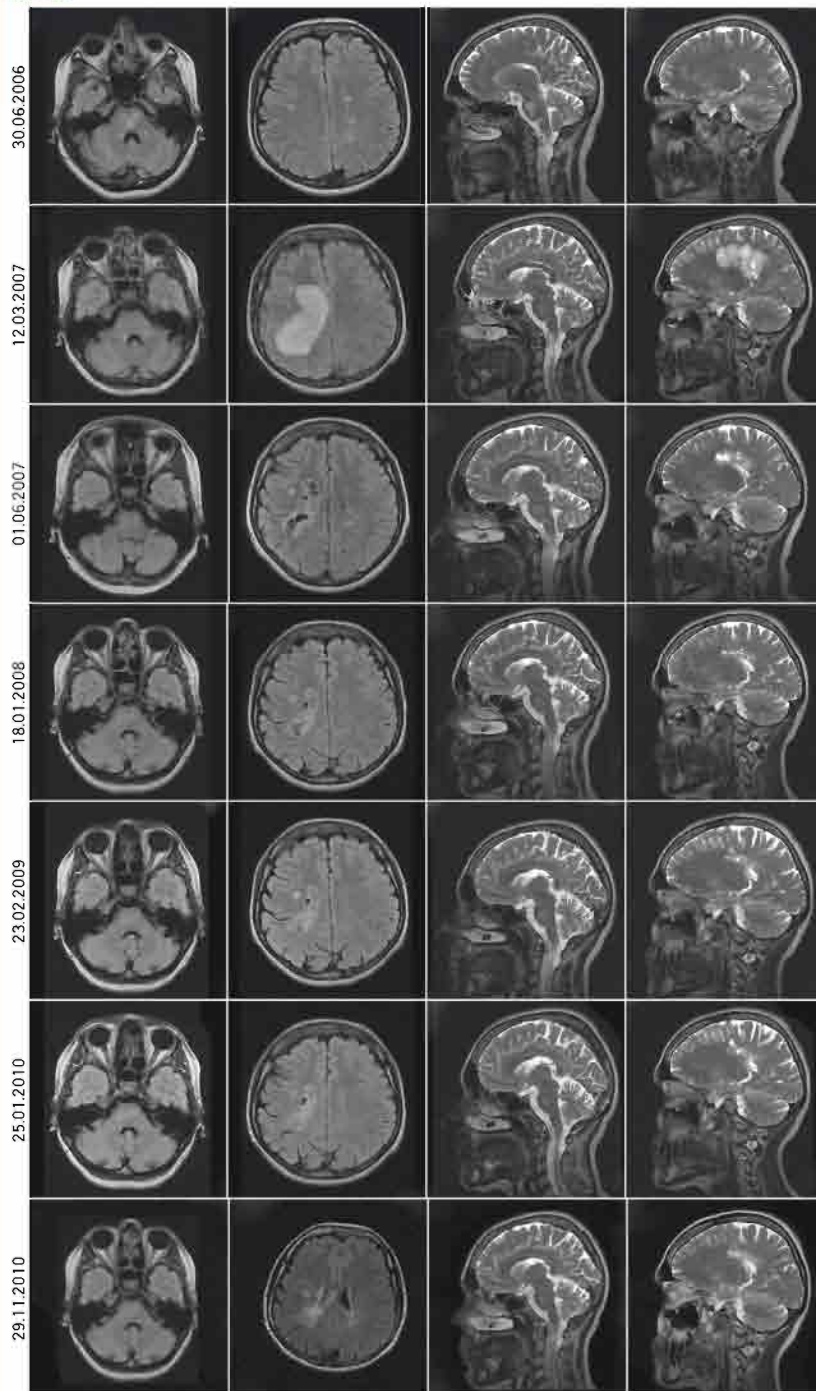
На МР-томограммах от 12.03.2007 г. перивентрикулярно в белом веществе правой лобно-височно-теменной области, распространяясь на ствол мозолистого тела, визуализирован участок больших размеров, неоднородной структуры (демиелинизация, отек и формирующиеся очаги энцефаломалия), производящий на T_2 ВИ неоднородно повышенный, на T_1 ВИ — неоднородно сниженный МР-сигнал, оказывающий легкий масс-эффект. Дорзальные отделы ствола мозолистого тела несколько утолщены. Перивентрикулярно в левой затылочной и теменной долях, юкстакортикально в правой лобной доле и правой средней ножке мозжечка определяются очаги продолговатой формы, производящие на T_2 ВИ и FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) повышенный, на T_1 ВИ — сниженный МР-сигнал. В сравнении с данными 2006 г. отмечено появление нового перивентрикулярного очага в левой задневисочной области (кроме вышеуказанного участка в правой гемисфере ГМ). В зоне ранее выявляемых очагов в варолиевом мосту отмечено слабое очаговое повышение МР-сигнала на T_2 ВИ (вероятно, очаги глиоза).

Рис. 2



КТ ГМ пациентки К.Г. (18.04.2007 г.)

Рис. 3



МРТ ГМ пациентки К.Г. Динамическое наблюдение (2006–2010)

Желудочковая система симметричная, обычных размеров. Конвексительные и базальные субарахноидальные пространства не расширены.

На МР-томограммах от 18.01.2008 г. отмечено незначительное уменьшение

перивентрикулярного участка правой задневисочно-теменной области. Участок неоднородной структуры, состоит из множества мелких кист и перифокальной зоны глиоза. Определяется грубое истончение дорзальных отделов ствола

мозолистого тела. Появления новых очагов не отмечено. В сравнении с предыдущими МР-томограммами, отмечено легкое расширение боковых и III желудочков. Конвекситальные и базальные субарахноидальные пространства не расширены.

На МР-томограммах от 29.11.2010 г. юкстакортикально в лобных и левой теменной долях, перивентрикулярно в височных и левой теменной долях, в глубоких отделах белого вещества правой лобной доли, клюве мозолистого тела, мосту и левой ножке мозжечка визуализированы множественные очаги размерами 4–10 мм, гиперинтенсивные на T₂ВИ и FLAIR, изоинтенсивные — на T₁ВИ. Нижний контур колена и передних отделов ствола мозолистого тела несколько деформирован. Перивентрикулярно в правой лобно-теменно-височной области, распространяясь на дорзальные отделы ствола мозолистого тела, определяется участок кистозно-глиозной трансформации, расположенный в месте выявленного в 2007 г. опухолевидного очага. Отмечено грубое истончение дорзальных отделов ствола мозолистого тела. Межжелудочковая перегородка смещена вправо. В структуре указанного участка определяется постоперационный ход, распространяющийся до конвекситальных отделов задне-лобной области. Таламо-гипофизарная зона без особенностей. Срединные структуры не смещены. Отмечается легкое расширение желудочковой системы (в сравнении с данными 2009 г. — без динамики). Субарахноидальное пространство не изменено. Вне мозговые структуры не изменены.

С 2008 по 2010 г. очаговые изменения в гемисферах ГМ и мозжечка без динамики. Однако определяется легкое расширение боковых и III желудочков в результате гипотрофических изменений (преимущественно за счет гипотрофии мозолистого тела).

С 2007 г. в зоне ранее выявляемых очагов в варолиевом мосту отмечено слабое очаговое повышение МР-сигнала на T₂ВИ (вероятно, очаги глиоза).

Динамика данных МРТ-исследований с 2006 по 2010 г. представлена на рис. 3.

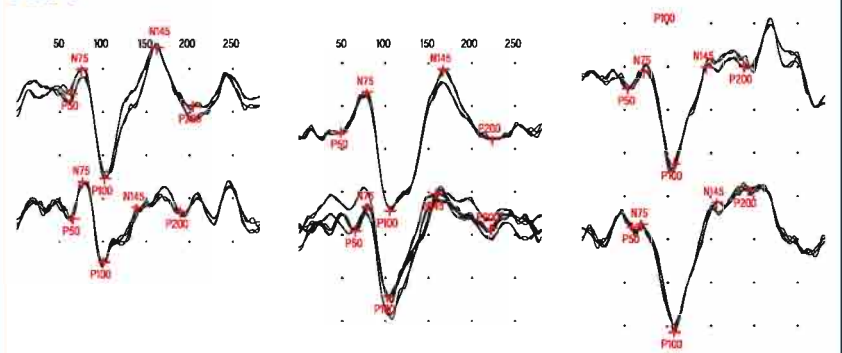
Использовали другие методы обследования пациентки: мультимодальные зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) на реверсивный шахматный паттерн, акустические, когнитивные ВП (рис. 4–6) и оптическую когерентную томографию (ОКТ) (рис. 7).

По результатам обследований установлен диагноз: РС с фульминантным течением (болезнь Марбурга).

При дальнейшем наблюдении в ГУ ИНПН НАМНУ (Харьков) пациентка получила терапию интерфероном β.

За период с 2007 г. по настоящее время у пациентки не наблюдалось ни одного рецидива. Это показано динамикой субъективных жалоб, подтвержденных клиническим статусом, нейровизуализационными методами (МРТ-исследования) и параклиническими данными. Пациентка регулярно получает симптоматическую, метаболическую терапию в связи с левосторонним гемипарезом. Систематически

Рис. 4

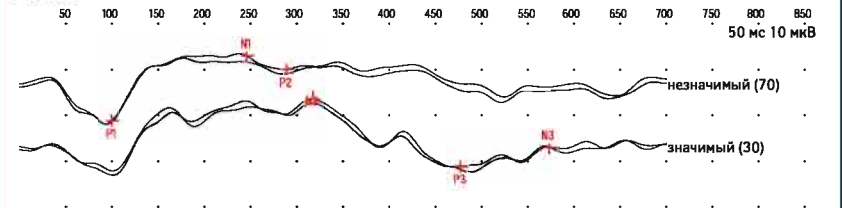


Стимул	Латентность, мс	Норма, мс	Отклонение, %	Стимул	Латентность, мс	Норма, мс	Отклонение, %	Стимул	Латентность, мс	Норма, мс	Отклонение, %
Левый глаз, 25'	102	102	N	Левый глаз, 50'	105	102	N	Правый глаз, 125'	108	102	N
Правый глаз, 25'	100	102	N	Правый глаз, 25'	102	102	N	Левый глаз, 125'	108	102	N

ЗВП на реверсивный шахматный паттерн пациентки К.Г. Р100 (07.12.2010 г.)*

*Параметры корковых ответов OS и OD (со средней, мелкой и крупной клеткой) в пределах нормы (N).

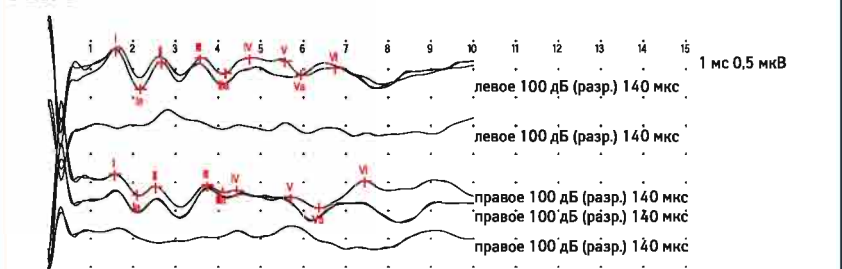
Рис. 5



Когнитивные ВП пациентки К.Г. (07.12.2010 г.)*

*P300=478 мс. Выявлены отчетливые сенсорные когнитивные составляющие ответов в условиях опознания и счета значимых стимулов. Параметры амплитуды и латентности увеличены, отмечено снижение амплитуды при повторных сериях за счет снижения уровня внимания и габитуации (истощаемости) ответов.

Рис. 6



Кривая	Компоненты	Интервал, мс	Норма, мс	Отклонение, %
1к, 1	I–III	1,98	2,1	N
	III–V	2,0	1,9	N
	I–V	3,98	4,0	N
2к, 3	I–III	2,15	2,1	N
	III–V	1,98	1,9	N
	I–V	4,13	4,0	N

Акустические коротколатентные ВП пациентки К.Г. (07.12.2010 г.)*

*Выявлены все компоненты акустических ВП. Признаки нарушения внутристволового проведения отсутствуют. Разр. — разрешение, N — норма.

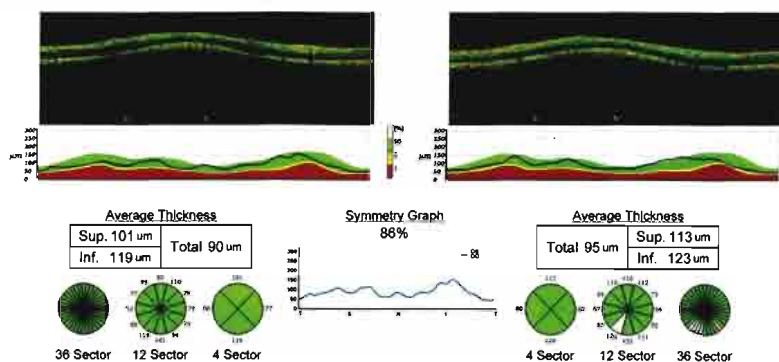
проходит МРТ-исследование ГМ. За этот период новых активных очагов демиелинизации, в соответствии с классическими канонами разделенных в пространстве и времени, не выявлено.

В настоящий момент пациентка наблюдается с диагнозом: РС, ремиттирующий тип, с правосторонней пирамидной

недостаточностью с EDSS 2,5 балла и грубым левосторонним гемипарезом как состоянием после послеоперационной гематомы ГМ в результате проведения диагностической стереотаксической биопсии.

В 2008 г. пациентка вышла замуж, в настоящее время ждет ребенка.

Рис. 7



ОКТ пациентки К.Г. (02.12.2010 г.)*

*Перипапиллярные нервные волокна сетчатки умеренно обеднены на обоих глазах (OD>OS). Профиль нервных волокон нейроретинального пояса на OD динамичен, симметричен; на OS адинамичен, асимметричен (участок незначительного увеличения толщины и объема нервных волокон). Заключение: вариант возрастной нормы.

Клинический случай № 2

Пациентка Б.А., 1984 года рождения, дважды проходила курс обследования и лечения в ГУ ИНПН НАМНУ (Харьков). Считает себя больной с начала октября 2010 г., когда развилось онемение левой руки, замедлилась речь, в связи с чем с подозрением на демиелинизирующий процесс была направлена на МРТ-исследование ГМ. На МР-томограммах ГМ от 26.10.2010 г. перивентрикулярно в белом веществе лобно-теменной области с двух сторон, левой височной доле, заднем бедре внутренней капсулы справа и в левой половине СМ на уровне C_1-C_3 визуализированы очаги продолговатой формы, производящие на T_2 ВИ и FLAIR повышенный МР-сигнал. На постконтрастных МР-томограммах отмечено гомогенное накопление контрастного вещества очагами в заднем бедре внутренней капсулы правой гемисферы и белом веществе левой височной доли (рис. 8).

Рис. 8



МРТ ГМ пациентки Б.А. (26.10.2010 г.)

В результате терапии глюкокортикоидами в высоких дозах выявлено улучшение, пациентка выписана под наблюдение.

Со слов родственников, ухудшение отмечено с конца декабря 2010 г.: появились головокружение, общая слабость, утомляемость. 02.01.2011 г. появилась некоторая заторможенность, пациентка отвечала на вопросы односложно, с запаздыванием. К 04.01.2011 г. состояние значительно ухудшилось: перестала самостоятельно передвигаться, отвечать на вопросы. 04.01.2011 г. машиной скорой помощи повторно госпитализирована в ГУ ИНПН НАМНУ (Харьков) в тяжелом состоянии: степень нарушения сознания — сопор-кома I, анизокория D>S, корниальные рефлексы

вызывались, реакция на свет резко ослаблена, вынужденное положение головы — наклонена к левому плечу, периодические тонические судороги в правых конечностях с усилением поворота головы к левому плечу с поворотом глаз влево и явлениями децеребрационной ригидности, постепенное повышение температуры тела до 39°C (отсутствие снижения температуры после введения жаропонижающих средств), мышечный тонус в конечностях повышен по спастическому типу, сухожильные рефлексы высокие, определялись патологические стопные знаки.

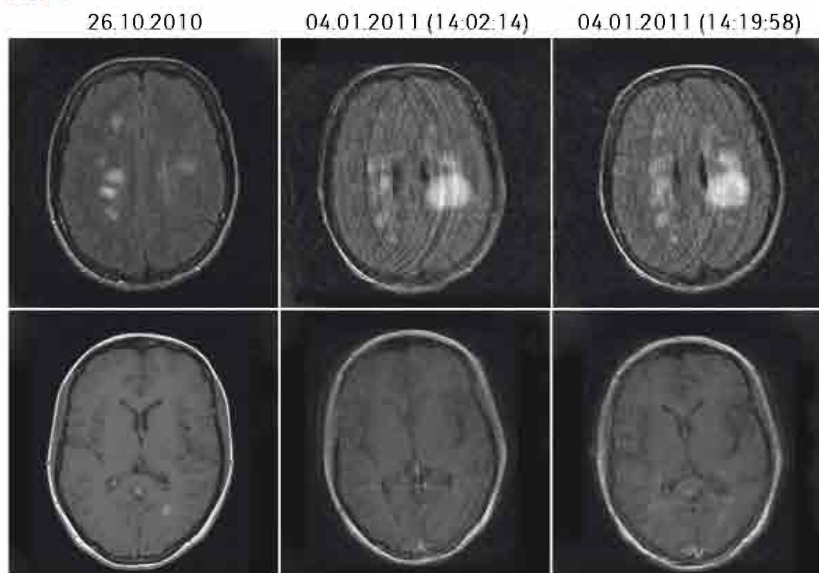
Проведено МРТ-исследование ГМ с внутривенным введением контрастного вещества (гадолиний). При исследовании получено большое количество двигательных артефактов из-за выраженных тонических судорог. На МР-томограммах от 04.01.2011 г. — увеличение количества перивентрикулярных гиперинтенсивных на T_2 ВИ и FLAIR очагов в лобных и теменных долях с двух сторон. Перивентрикулярно в теменной доле визуализирован опухоле-

видный очаг, гиперинтенсивный на T_2 ВИ и FLAIR, не определяемый ранее (рис. 9).

Инфекционная этиология была исключена после проведения исследования крови и ликвора. Проведенная терапия глюкокортикоидами в высоких дозах оказалась неэффективной. По настоянию родственников пациентка переведена для дальнейшего лечения в Мультидисциплинарный международный институт неврологических наук (International Neuroscience Institute — INI), Германия, Ганновер, где диагностирован РС с fulminantным течением (болезнь Марбурга). В выписке из INI, в частности, указано:

- 19.01.2011 г. на основании низкого показателя GCS (Glasgow Coma Scale) при поступлении пациентка была интубирована, установлена трахеостома. Операция прошла без осложнений. МРТ головы и шейного отдела позвоночника показала острый РС с фокусом в стволе ГМ, таламусе и цервикальном отделе СМ;
 - эхография, доплеросонография общей, внутренней и наружной сонной артерий, транскраниальная доплеросонография — в пределах нормы;
 - результаты спинномозговой пункции: выявлено 47 клеток (тип клеток не классифицирован). Олигоклональные антитела — результат положительный, herpes simplex virus — результат отрицательный. С-реактивный белок при поступлении — 1, при выписке — 14;
 - на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) от 20.01.2011 г. нерегулярный (однако в течение лишь 8 раз в секунду) α -ритм. Примечательно, что очаг поражения четко определить не удалось. Исходя из этого, необходимо обратить внимание на β -активность;
 - назначено лечение: митоксантрон 20 мг внутривенно.
- Для дальнейшего лечения пациентка переведена обратно в Украину. Объективно доставлена в тяжелом вегетативном состоянии: контакту недо-

Рис. 9



МРТ ГМ пациентки Б.А. (26.10.2010 г.; 04.01.2011 г.)

ступна, речь и эмоциональные реакции отсутствуют, команды не воспринимает; глаза открыты, не следит взглядом, глаза движутся спонтанно во всех направлениях, горизонтальный нистагм с ротаторным компонентом, левый зрачок немного шире, реакция на свет с обеих сторон живая, взор не фиксирует; производит хаотические движения конечностями, напоминающие гиперкинезы; присутствует слабая ответная реакция на болевые раздражители в виде двигательных реакций; мышечный тонус в конечностях повышен, с признаками пластичности, возможны приступы горметонии, приводящие к повышению артериального давления до 190/110 мм рт. ст. и пульса до 160 уд./мин; сухожильные рефлексы высокие с расширенной зоной, клонусы стоп; вызываются рефлексы оральноего автоматизма, а также двусторонние патологические рефлексы, постуральные рефлексы; лицо амимично, иногда присутствует гиперсаливация; недержание мочи и кала; вегетативные функции сохранены.

Во время нахождения под наблюдением в отделении реанимации: дыхание самостоятельное, изредка с помощью искусственной вентиляции легких, питание через назогастральный зонд.

Отметим, что описания случаев вегетативного состояния при болезни Марбурга ранее нам не было известно.

Пациентка постоянно находилась под наблюдением нейромониторинга — проводился контроль динамики деятельности центральной и периферической нервной системы на фоне интенсивной терапии с использованием ЭЭГ и мультимодальных ВП мозга, а также МРТ-контроль с контрастированием.

Спустя 45 сут пребывания в вегетативном состоянии пациентка начала фиксировать взгляд, появилась устойчивая реакция слежения глазами, окрашенная эмоциональными проявлениями в виде плача, стала выполнять простые команды (перевод взгляда, показывание языка, сжимание и разжимание кисти, поднятие и опускание конечностей). В дальнейшем появился вербальный контакт (ответ на вопрос «да/нет» жестами или словами, произнесение разборчивых слов и т. д.), целенаправленные движения к предметам, удержание их в руке. Появился устойчивый контакт, при котором пациентка сообщала данные о себе (возраст, размер обуви и т.д.), ориентировалась в окружающей обстановке. Таким образом, объем сознания пациентки превышал состояние малого сознания. Следует отметить, что она была адекватна своему состоянию, радовалась каждому вновь обретенному движению, могла принимать пищу без посторонней помощи, самостоятельно выполняла некоторые процедуры личной гигиены (чистила зубы), делала при поддержке 2 шага.

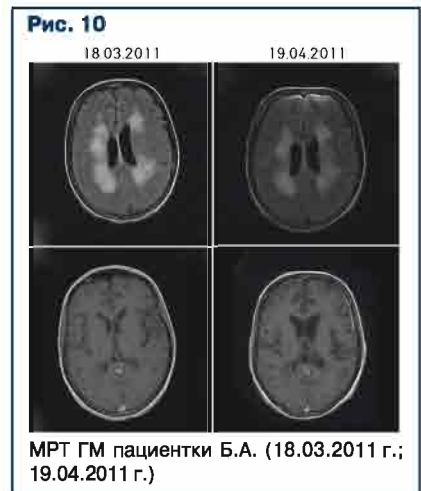
Применяли комбинированную терапию на основе препаратов с разнонаправленными механизмами действия — митоксантрон (20 мг внутривенно, в последующем — 1 раз в 3 мес до общей дозы 120 мг) + глюкокортикоиды в течение

4 мес с последовательной поддерживающей терапией глатимера ацетатом (препарат Копаксон-Тева, «Teva», Израиль) и однократным курсовым введением иммуноглобулина человеческого (Сазонов Д.В., 2009; Ramtahal J. et al., 2006; Gold R., 2008; Vollmer T. et al., 2008).

Для улучшения двигательной активности больной рекомендован далфампридин (dalfampridine).

Клинически у пациентки отмечена положительная динамика заболевания, но при мониторинговании на МРТ активность процесса сохранена (рис. 10). Требуется дальнейшее динамическое наблюдение.

По данным МРТ-исследования от 18.03.2011 г., в сравнении с данными предыдущих исследований, отмечена выраженная отрицательная динамика: значительное увеличение количества очагов, почти тотально охватывающих белое вещество задневисочной области, теменных и затылочных долей (МР-признаки диссеминации в пространстве и времени), появление «черных дыр», вторичная дегенерация волокон кортикоспинальных трактов, прогрессирование внутренней и появление наружной гидроцефалии. Однако отмечена относительная сохранность мозолистого тела.



Состояние вещества полушарий ГМ, подкорковых структур, ствола мозга, лик-

воропроводящей системы 19.04.2011 г. в сравнении с данными от 18.03.2011 г. без динамики. Характер накопления контрастного вещества в перивентрикулярных участках и юкстакортикальных очагах не изменился.

Заключение от 19.04.2011 г.: Демиелинизирующее поражение ГМ и СМ с МР-признаками нарушения целостности гематоэнцефалического барьера, без динамики. Умеренная асимметричная внутренняя, легкая наружная гидроцефалия.

Пациентка продолжала принимать Копаксон-Тева, митоксантрон и глюкокортикоиды.

На серии томограмм от 19.05.2011 г. и 05.07.2011 г. (рис. 11) в белом веществе определялись зоны поражения сливного характера, создававшие высокий МР-сигнал в T₂ВИ гемисфер ГМ, более мелкие очаги — в гемисферах мозжечка. В подкорковых ядрах очаговой и объемной патологии не выявлено. Признаки демиелинизирующего процесса практически без отрицательной динамики, тенденция к положительной.

В связи со снижением зрения пациентке проведено мониторингование зрительных нарушений с измерением слоя нервных волокон сетчатки методами ОКТ (рис. 12) и ЗВП на светодиодную вспышку.

Исследование ЗВП на светодиодную вспышку от 18.03.2011 г. (рис. 13) показало резкое снижение амплитуды и затягивание латентностей. Повторное исследование ЗВП на вспышку от 13.07.2011 г. (рис. 14) показало положительную динамику: возросла амплитуда, но по-прежнему увеличены латентности (аксонально-демиелинизирующий тип поражения зрительных нервов с переходом в атрофию).

Динамика ЭЭГ показана на рис. 15 и 16.

Наблюдение пациентки продолжается. В настоящее время она проходит курс реабилитации, включающий лечебную физическую культуру, иппотерапию, симптоматическую терапию и патогенетическую терапию препаратом Копаксон-Тева.

Заключение

В настоящий момент РС недостаточно изучен, а болезнь Марбурга как редкий

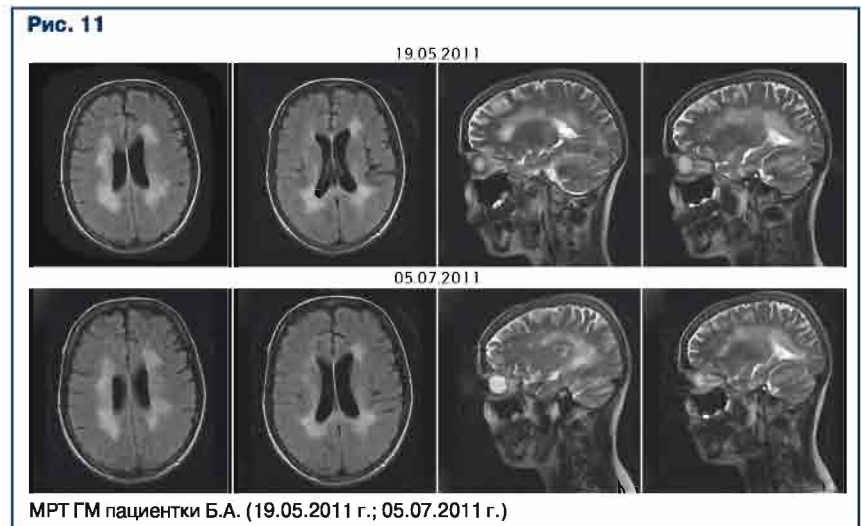
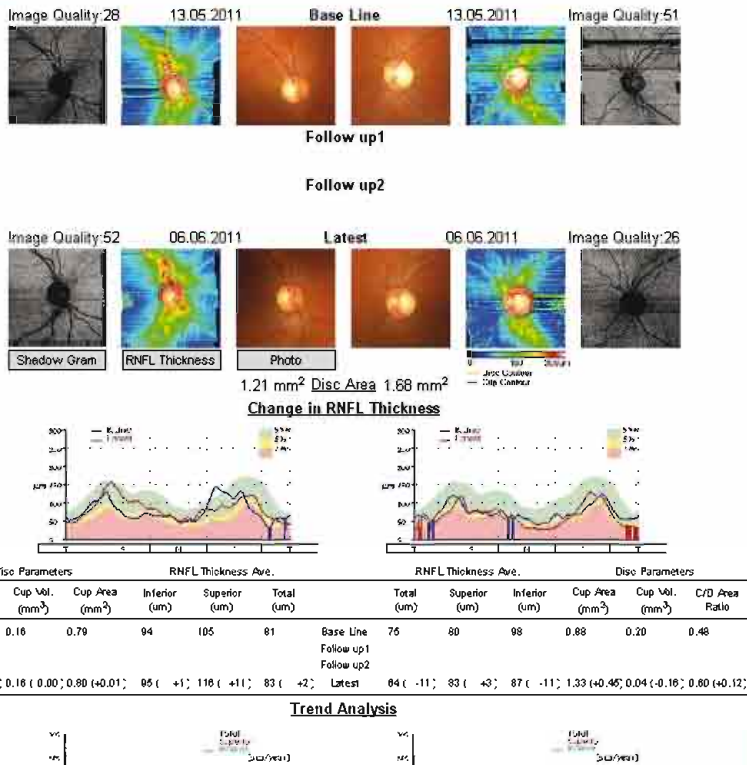


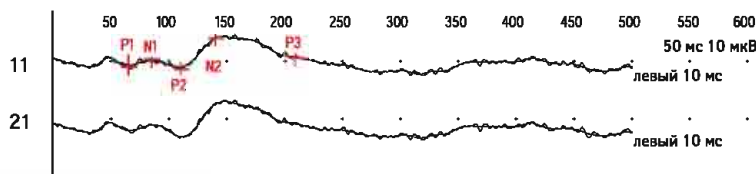
Рис. 12



ОКТ пациентки Б.А.*

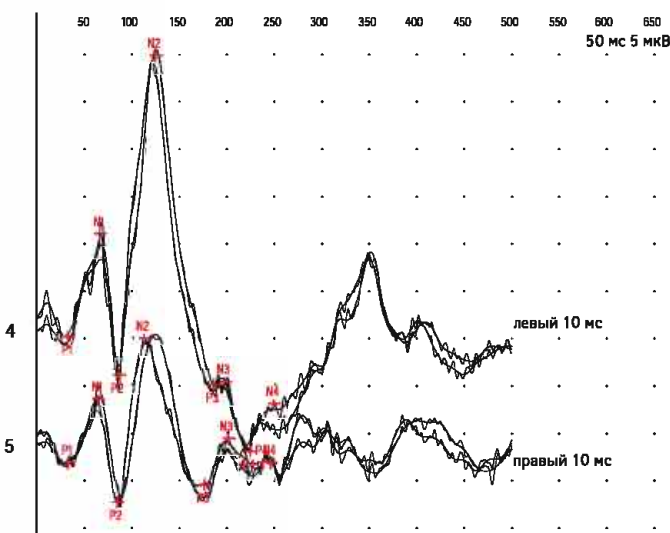
*OD — положительная динамика; OS — умеренная отрицательная динамика (уменьшение толщины нервных волокон, более выраженное в зоне папилломакулярного пучка).

Рис. 13



ЗВП пациентки Б.А. (18.03.2011 г.)

Рис. 14



ЗВП пациентки Б.А. (13.07.2011 г.)*

*Появление компонента P2 как результат генерации поля 17–18 в коре ГМ.

вариант РС подвергается пристальному вниманию и описанию. В большинстве случаев прогноз заболевания неблагоприятен. Быстрое прогрессирующее течение на протяжении нескольких месяцев заканчивается летальным исходом, который наступает в результате поражений нижних отделов ствола ГМ или верхних отделов СМ.

Возможно, первый из описанных нами случаев, имеющий благоприятный исход, наведет исследователей на поиск варианта возможного лечения данного злокачественного заболевания переводом активности иммунной системы на другой очаг поражения, не имеющий ничего общего с основным заболеванием. Во втором случае лечение митоксантроном в высоких дозах с последующим присоединением Копаксона-Тева оказалось способным остановить злокачественное течение болезни.

Литература

Волюшина Н.П., Егоркина О.В., Черненко М.Е. (2010) Современные аспекты рассеянного склероза. Терапия, 2: 12–17.

Гусев Е.И., Бойко А.Н., Силюянова В.А. и др. (2004) Варианты течения и прогноз при рассеянном склерозе. В кн.: Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко (ред.) Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Миклош, Москва, 158–180.

Завалишин И.А., Захарова М.Н. (2007) Современные аспекты этиологии и патогенеза рассеянного склероза. I Национальная конференция с международным участием «Нейроинфекции», с. 41–44.

Пономарев В.В. (2009) Клинические варианты рассеянного склероза. Междунар. неврол. журн., 6(28): 115–120.

Сазонов Д.В., Малкова Н.А., Булатова Е.В., Рябухина О.В. (2009) Комбинированная терапия активно протекающего ремиттирующего рассеянного склероза митоксантроном в сочетании с копаксоном. Журн. неврол. психиатр., 12: 76–79.

Трифонов О.В., Пересадова А.В., Захарова М.Н. и др. (2007) Рассеянный склероз, вариант Марбурга (клиническое описание). Анналы клин и эксперим. неврол. 1(4): 43–47.

Capello E., Mancardi G.L. (2004) Marburg type and Baló's concentric sclerosis: rare and acute variants of multiple sclerosis. Neurol. Sci., 25(4): 361–363.

Czell D., Mutschler J., Huber M. et al. (2007) Erfolgreiche Behandlung einer multiplen Sklerose vom Typ Marburg mit Mitoxantron — effective mitoxantrone treatment of multiple sclerosis Marburg type. Springer, Heidelberg, Allemagne, 44(8): 515–519.

De Seze J. (2006) Borderlines types of multiple sclerosis. Rev. Neurol. (Paris), 162(1): 137–143.

Giubilei F., Sarrantonio A., Tisei P. et al. (1997) Four-year follow-up of a case of acute multiple sclerosis of the Marburg type. Ital. J. Neurol. Sci., 18(3): 163–166.

Gold R. (2008) Combination therapies in multiple sclerosis. J. Neurol., 255(1): 51–60.

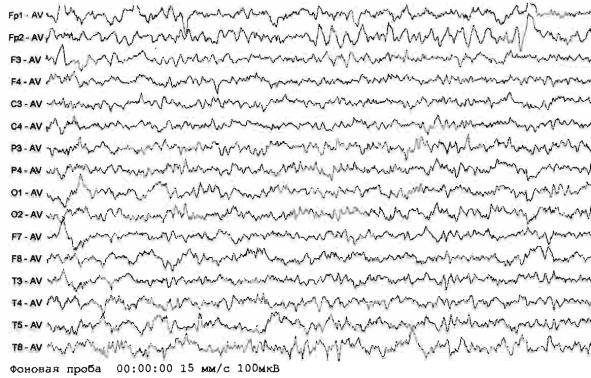
González Sánchez J.J., Nora J.E., de Notaris M. et al. (2010) A case of malignant monophasic multiple sclerosis (Marburg's disease type) successfully treated with decompressive hemispherectomy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 81(9): 1056–1057.

Jasperson J., Jones A.G. (1998) A case of rapid deterioration: acute multiple sclerosis of the Marburg type. J. Neurosci. Nurs., 30(6): 350–355.

Jeffery D.R., Lefkowitz D.S., Crittenden J.P. (2004) Treatment of Marburg variant multiple sclerosis with mitoxantrone. J. Neuroimaging., 14(1): 58–62.

Johnson M.D., Lavin P., Whetsell W.O. Jr. (1990) Fulminant monophasic multiple sclerosis,

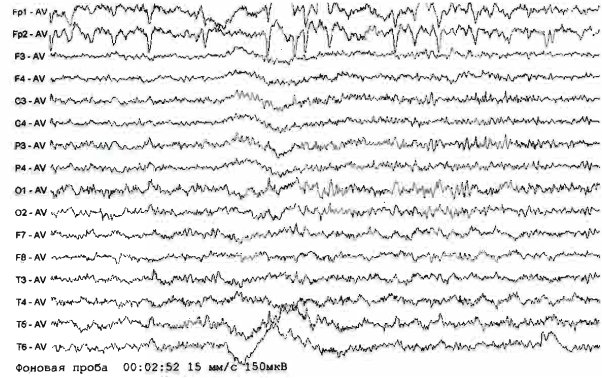
Рис. 15



Фоновая проба 00:00:00 15 мм/с 100мкВ
ЭЭГ пациентки Б.А. (18.03.2011 г.)*

*На фоне низкоамплитудной основной активности без наличия α -ритма и другой доминирующей активности регистрируется фокализация патологического паттерна, в том числе эпилептиформного характера, преимущественно в передних отделах (исследование проводили во время применения диазепама).

Рис. 16



Фоновая проба 00:02:52 15 мм/с 150мкВ
ЭЭГ пациентки Б.А. (18.05.2011 г.)*

*Признаки преимущественно дизцефальной дисфункции с элементами пароксизмальной активности. Положительная динамика как в отношении фокальных эпилептиформных нарушений, так и стволовой дисфункции — появилась нерегулярная плохо модулированная α -активность.

Marburg's type. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 53(10): 918–921.

Johnson M.S., Lee M.S., Younge B.R., Purvin V. (2010) Multiple sclerosis on steroids. Surv. Ophthalmol., 55(5): 460–466.

Kimiskidis V., Sakellari I., Tsimourtou V. et al. (2008) Autologous stem-cell transplantation in malignant multiple sclerosis: a case with a favorable long-term outcome. Mult. Scler., 14(2): 278–283.

Lalive P.H. (2008) Autoantibodies in inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. Swiss. Med. Wkly., 138(47–48): 692–707.

Letournel F., Cassereau J., Scherer-Gagou C. et al. (2008) An autopsy case of acute multiple sclerosis (Marburg's type) during pregnancy. Clin. Neurol. Neurosurg., 110(5): 514–517.

Marburg O. (1906) Die Sogennante «Acute Multiple Sklerose» (encephalomyelitis periaxialis scleroticans). Jahrl. Psychiatr. Neurol., 27: 211–312.

Mendez M.F., Pogacar S. (1988) Malignant monophasic multiple sclerosis or «Marburg's disease». Neurology, 38(7): 1153–1155.

Nozaki K., Abou-Fayssal N. (2010) High dose cyclophosphamide treatment in Marburg variant multiple sclerosis A case report. J. Neurol. Sci., 296(1-2): 121–123.

Poser C.M. (2004) The classification of the inflammatory demyelinating diseases. Neurol. Croat., 53(1): 76–83.

Poser C.M., Brinar V.V. (2004) The nature of multiple sclerosis. Clin. Neurol. Neurosurg., 106(3): 159–171.

Ramtahal J., Jacob A., Das K., Boggild M. (2006) Sequential maintenance treatment with glatiramer acetate after mitoxantrone is safe and can limit exposure to immunosuppression in very active, relapsing remitting multiple sclerosis. J. Neurol., 253(9): 1160–1164.

Rodriguez M., Karnes W.E., Bartleson J.D., Pineda A.A. (1993) Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. Neurology, 43(6): 1100–1104.

Santra G., Ray A.C. (2009) Marburg's variant of multiple sclerosis. J. Assoc. Physicians India, 57: 580.

Sorensen P.S. (2007) Is multiple sclerosis one or several diseases? Differential diagnosis of multiple sclerosis and other demyelinating diseases. Teaching Course № 13 in 11 Congress of the European Federation of Neurological Societies. Brussels, 2007.

Turatti M., Gajofatto A., Rossi F. et al. (2010) Long survival and clinical stability in Marburg's variant multiple sclerosis. Neurol. Sci., 31(6): 807–811.

Vollmer T., Panitch H., Bar-Or A. et al. (2008) Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis. Mult. Scler., 14(5): 663–670.

Walid M.S., Sanoufa M. (2010) The diagnosis of Marburg disease is course-dependent. Ger. Med. Sci., 8: Doc06.

Wegner C. (2005) Pathological differences in acute inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. Int. MS. J., 12(1): 13–19.

Wood D.D., Bilbao J.M., O'Connors P., Moscarello M.A. (1996) Acute multiple sclerosis (Marburg type) is associated with developmentally immature myelin basic protein. Ann. Neurol., 40(1): 18–24.

Тестовые вопросы

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

1. РС — это:

- фатальное, неуклонно прогрессирующее заболевание центральной нервной системы с избирательным поражением верхнего и нижнего мотонейронов
- мультифакториальное, хроническое прогрессирующее воспалительное нейродегенеративное заболевание нервной системы с аутоиммунным механизмом
- результат медленно прогрессирующей недостаточности кровоснабжения ГМ с развитием множественных мелкоочаговых некрозов мозговой ткани и прогрессирующего нарушения функций ГМ

2. К числу внешних факторов, провоцирующих развитие РС, относятся:

- влияние вирусной, бактериальной или микоплазменной инфекций
- проведение вакцинации и антирабических прививок

- воздействие определенных географических и экологических факторов
- все ответы верны

3. Какие существуют основные типы РС?

- рецидивирующе-ремиттирующий
- вторично-прогредиентный
- первично-прогредиентный
- все ответы верны

4. Какие существуют атипичные формы РС?

- концентрический склероз Бало
- фульминантный РС (болезнь Марбурга)
- диффузный склероз Шильдера
- все ответы верны

5. Каковы особенности фульминантного РС?

- поражает лиц молодого возраста
- поражает лиц пожилого возраста

- характерно внезапное начало
- характерно постепенное начало
- характерно быстро прогрессирующее течение и отсутствие ремиссий
- характерно медленно прогрессирующее течение

6. Болезнь Девика — это:

- атипичная форма РС
- отдельная нозологическая форма

7. К типичным проявлениям РС относят:

- афазии
- неврит зрительного нерва
- экстрапирамидные двигательные расстройства
- слабость
- онемение тела
- гемианопсию
- звон в ушах

- выраженную мышечную атрофию
- парезы различной степени выраженности

8. Методы диагностики РС:

- МРТ ГМ и СМ
- электрокардиография
- электронейрография
- исследование ликвора
- исследование ЗВП
- электромиография

9. Каковы основные клинические симптомы со стороны органа зрения, наиболее часто отмечаемые у пациентов с РС?

- нечеткость зрения
- оптический неврит
- нистагм

- диплопия
- все ответы верны

10. Какую информацию дает исследование ЗВП?

- о функциональном состоянии аксонов и миелиновой оболочки зрительного нерва
- о структурных особенностях зрительного нерва
- качественную и количественную оценку диска зрительного нерва и ретинального слоя нервных волокон
- все ответы верны

11. Лечение, направленное на купирование обострения РС, включает:

- глюкокортикоиды

- нестероидные противовоспалительные препараты
- витамины группы В
- иммуноглобулин человеческий
- ноотропные препараты
- все ответы верны

12. Лечение, направленное на замедление прогрессирования РС:

- интерферон β
- ноотропные препараты
- глатирамер ацетат (Копаксон-Тева)
- иммуноглобулин человеческий
- митоксантрон
- натализумаб
- все ответы верны

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала www.umj.com.ua

или

**отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу:
01001, Киев-1, а/я «В»-82
с пометкой «Дистанционное обучение on-line»**

Контактные данные:

ФИО _____

Почтовый адрес: индекс _____

область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____

квартира _____

Телефон _____

E-mail _____