

УДК 616.832-004  
ББК 56.1  
P24

*Неврологи России выражают сердечную благодарность доктору Полине Монро  
за бескорыстную помощь в издании этой книги*

*Под редакцией: Алана Дж. Томпсона, Криса Полмана, Райнхарда Холфельда*

**P24** **Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы/Под ред. Алана Дж. Томпсона, Криса Полмана, Райнхарда Холфельда; Пер. с англ. Н. А. Тотолян; Под ред. А. А. Скорогца. — СПб.: Политехника, 2001. — 422 с.: ил.**

ISBN 5-7325-0608-X

В книге представлены современные данные по основным аспектам рассеянного склероза: клинической и генетической эпидемиологии, патогенезу, диагностике и дифференциальной диагностике, лечению и управлению заболеванием. Освещены такие актуальные и новые аспекты, как влияние беременности и вирусных инфекций, оценка параметров здоровья, модели помощи и роль медсестры при РС. Материал изложен с позиций доказательной медицины. В основе его лежит мета-анализ исследований последних лет. Коллектив авторов представлен ведущими специалистами многих стран.

Для неврологов, специалистов в области клинической эпидемиологии, лучевой диагностики, врачей других специальностей и студентов медицинских вузов.

Р 4108100000-438  
045(01)-2001 Без объявл.

УДК 616.832-004  
ББК 56.1

© Перевод с англ. Издательство «Политехника», 2001

© Мартин Дунитц Лтд, 1997

Впервые издано в Великобритании в 1997  
Компанией Мартин Дунитц Лтд., Ливери  
Хауз, 7-9 Пратт Стрит, Лондон NW1 OAE

ISBN 5-7325-0608-X

## Оглавление

Сведения об авторах	7	<b>Глава 9</b>	Значение вирусных инфекций и вакцинаций при рассеянном склерозе	159
Предисловие к русскому изданию	10		<i>Hillel Panitch</i>	
Предисловие	11		<b>КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ</b>	
<b>ПАТОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РИСКА</b>			<b>Глава 10</b>	Иммунотерапия рассеянного склероза: как влияет на нее гетерогенность заболевания?
<b>Глава 1</b>	Возрастает ли заболеваемость рассеянным склерозом	12	<i>Trond Riise</i>	174
<b>Глава 2</b>	Генетическая эпидемиология рассеянного склероза	27	<i>Stephen Sawcer, Neil Robertson, Alastair Compston</i>	
<b>Глава 3</b>	Сколько типов рассеянного склероза существует?	51	<i>W. Ian McDonald, Alan J. Thompson</i>	
<b>Глава 4</b>	Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике рассеянного склероза	62	<i>Frederik Barkhof</i>	
<b>Глава 5</b>	Дифференциальный диагноз рассеянного склероза	85	<i>Cesare Fieschi, Claudio Gasperini, Giovanni Ristori</i>	
<b>Глава 6</b>	Роль Т-клеток и цитокинов в патогенезе рассеянного склероза	110	<i>Norbert Sommer, Roland Martin</i>	
<b>Глава 7</b>	Влияет ли травма на прогрессирование рассеянного склероза?	137	<i>William A. Sibley</i>	
<b>Глава 8</b>	Улучшает или ухудшает беременность течение рассеянного склероза?	150	<i>Michael Hutchinson</i>	
			<b>Глава 11</b>	Обеспечивают ли стероиды отдаленный положительный эффект?
			<i>Xavier Montalban</i>	186
			<b>Глава 12</b>	Какова эффективность интерферона-бета при рассеянном склерозе?
			<i>Fred D. Lublin</i>	201
			<b>Глава 13</b>	Допустимы ли плацебо-контролируемые клинические испытания при рассеянном склерозе с точки зрения этики?
			<i>John Noseworthy</i>	211
			<b>Глава 14</b>	Может ли метод магнитно-резонансного изображения служить адекватным средством оценки рассеянного склероза?
			<i>David H. Miller</i>	233
			<b>Глава 15</b>	Оценка параметров здоровья при рассеянном склерозе: для чего, каких и как?
			<i>Jeremy C. Hobart</i>	255
			<b>УПРАВЛЕНИЕ БОЛЕЗНЬЮ</b>	
			<b>Глава 16</b>	Улучшение проведения по нервным волокнам при рассеянном склерозе

ОГЛАВЛЕНИЕ

зе: учучшает ли оно функцию? <i>Chris H. Polman</i>	274	талости при рассеянном склерозе <i>Lauren B. Krupp</i>	341
<b>Глава 17</b> Каковы последние достижения в симптоматическом лечении рассе- янного склероза? <i>Michel G. Clanet, Cecile Azais-Vuil- lemin</i>	284	<b>Глава 22</b> Оценка качества жизни больных рассеянным склерозом <i>Lilian E. M. A. Pfennings, Leo Cohen, Henk van der Ploeg</i>	356
<b>Глава 18</b> Депрессия и суицид при рассеян- ном склерозе <i>Ronald A. Remick, A. Dessa Sadow- nick</i>	295	<b>Глава 23</b> Является ли реабилитация в ста- ционном эффективной при рассе- янном склерозе? <i>Jennifer A. Freeman, Alan J. Thomp- son</i>	375
<b>Глава 19</b> Когнитивная дисфункция при рас- сеянном склерозе. Что мы оцени- ваем и какое это имеет значение? <i>Dawn W. Langdon</i>	305	<b>Глава 24</b> Модели помощи при прогрессиру- ющем рассеянном склерозе <i>Randall T. Schapiro</i>	391
<b>Глава 20</b> Дисфункция мочевого пузыря, ки- шечника и половая дисфункция при рассеянном склерозе <i>Robert J. Goodwin, Clare J. Fowler</i>	319	<b>Глава 25</b> Что может предложить медсестра- специалист больным с рассеян- ным склерозом? <i>Jane Johnson</i>	404
<b>Глава 21</b> Механизмы, оценка и коррекция ус-		<b>Глава 26</b> Развитие партнерства <i>Jan Hatch</i>	415

## Сведения об авторах

---

### **Cecile Azais-Vullemin MD**

Service de Neurologie, CHU Hopital  
Purpan, Place su Docteur Baylac, 31059  
Toulouse, France

### **Frederik Barkhof MD MR**

Radiologist, Centre for Multiple Sclerosis  
Research, Department of Diagnostic  
Radiology, Vrije Universiteit Hospital,  
1007 MB Amsterdam, The Netherlands

### **Michel Clanet MD**

Professor of Neurology, Service de  
Neurologie, CHU Hopital Purpan, Place  
du Docteur Baylac, 31095 Toulouse,  
France

### **Leo Cohen PhD**

Department of Psychology, Vrije  
Universiteit, van der Boechorstraat 7,  
1081 BT Amsterdam, The Netherlands

### **Alastair Compston PhD FRCP**

Professor of Neurology, Department of  
Neurology, Addenbrooke's Hospital, Hills  
Road, Cambridge CB2 2QQ, UK

### **Cesare Fieschi MD**

Department of Neurological Sciences,  
Universita degli Studi di Roma 'La  
Sapienza', V. le dell' Universita 30, 00185  
Roma, Italy

### **Clare Fowler MBBS FRCP**

Senior Lecturer and Consultant in  
Uroneurology, Department of  
Uroneurology, The National Hospital for  
Neurology and Neurosurgery, Queen  
Square, London WC1N 3BG, UK

### **Jennifer A Freeman B Appl Sci**

Physiotherapist, Neurorehabilitation  
Unit, The National Hospital for  
Neurology and Neurosurgery, Great  
North Road, East Finchley, London  
N2 ONW, UK

### **Claudio Gasperini MD PhD**

Department of Neurological Sciences,  
Universita degli Studi di Roma 'La  
Sapienza', V. le dell' Universita 30, and  
Department of Neurology, San Camillo  
Hospital, 00185 Roma, Italy

### **Robert J Goodwin MA FRCS**

Registrar and Honorary Lecturer,  
Department of Uroneurology, The  
National Hospital for Neurology and  
Neurosurgery, Queen Square, London  
WC1N 3BG, UK

### **Jan Hatch**

Welfare Director, The Multiple Sclerosis  
Society of Great Britain and Northern  
Ireland, 25 Effie Road, London SW6 1EE,  
UK

### **Jeremy C Hobart BSc MRCP**

Lecturer, The National Hospital for  
Neurology and Neurosurgery, Queen  
Square, London, and Department of  
Clinical Neurology, Institute of  
Neurology, Health Services Research  
Unit, Department of Public Health  
and Policy, London School of Hygiene  
and Medicine, London WC1E 7HT, UK

### **Reinhard Hohlfeld MD**

Professor of Neurology, Department of  
Neurology, Klinikum Grosshadern,  
University of Munich,  
D-8 1366 München, Germany

### **Michael Hutchinson MB FRCP**

Consultant Neurologist, St. Vincent's  
Consultants Private Clinic, Herbert  
avenue, Merrion Road, Dublin 4, Eire

### **Jane Johnson MSc RGN**

Clinical Nurse Specialist,  
Neurorehabilitation Unit, Great North  
Road, East Finchley, London N2 ONW,  
UK

**Lauren Krupp MD**

Associate Professor of Neurology,  
Department of Neurology, State  
University of New York, Stony Brook  
Health Sciences Building, T12-020,  
Stony Brook, NY 11794-8 121, USA

**Dawn Langdon PhD**

Clinical Psychologist, Neurorehabilitation  
Unit, The National Hospital for  
Neurology and Neurosurgery, Great  
North Road, East Finchley, London  
N2 ONW, UK

**Fred D Lublin MD**

Professor of Neurology, Allegheny  
University of the Health Sciences, 3300  
Henry Avenue, Philadelphia PA-19129,  
USA

**Roland Martin MD**

Chief of Cellular Immunology,  
Neuroimmunology Branch, National  
Institutes of Neurological Diseases  
and Stroke, National Institutes of  
Health, Building 10, 10 Center DR  
MSC 1400, Bethesda MD 20892-1400,  
USA

**W Ian McDonald PhD FRCP**

Professor of Neurology, Department of  
Clinical Neurology, Institute of  
Neurology, The National Hospital for  
Neurology and Neurosurgery, Queen  
Square, London WC1N 3BG, UK

**David H Miller MD FRCP**

Professor of Clinical Neurology,  
Department of Clinical Neurology,  
Institute of Neurology, The National  
Hospital for Neurology and  
Neurosurgery, Queen Square, London  
WC1N 3BG, UK

**Xavier Montalban MD**

Unit of Neuroimmunology, Hospital  
General Universitari 'Vail d'Hebron',  
Servei de Neurologia, Pg Vall d' Hebron,  
119/129, 08035 Barcelona, Spain

**John H Noseworthy MD FRCP**

Professor and Chair, Department of  
Neurology, Division of Neuroimmunology,  
Mayo Clinic, 200 First Street Southwest,  
Rochester MN 55905, USA

**Hillel Panitch MD**

Maryland Center for Multiple Sclerosis,  
Department of Neurology, University of  
Maryland Hospital, Baltimore MD 21201,  
USA

**Lilian EMA Pfenning MSc**

Professor of Medical Psychology,  
Department of Medical Psychology, Vrije  
Universiteit, van der Boechorstraat 7,  
1081 BT Amsterdam, The Netherlands

**Chris H Polman PhD MD**

Professor, Department of Neurology, Vrije  
Universiteit Hospital, De Boelelaan 1117,  
Po Box 7057, 1007 MB Amsterdam,  
The Netherlands

**Ronald A Remick MD FCPP**

Department of Psychiatry, St. Pauls  
Hospital, Vancouver BC, Canada V6T 1Z3

**Neil Robertson MD**

Clinical Lecturer in Neurology,  
Department of Neurology, Addenbrooke's  
Hospital, Hills Road, Cambridge CB2  
2QQ, UK

**Trond Riise PhD**

Associate Professor, Department of Public  
Health, University of Bergen, Bergen,  
Norway

**Giovanni Ristori MD PhD**

Department of Neurological Sciences,  
Universita degli Studi di Roma 'La  
Sapienza', V. le Dell' Universita 30,  
00185, Roma, Italy

**A Dessa Sadovnick PhD**

Associate Professor, Department of  
Medical Genetics, University of British  
Columbia, 222 Wesbrook Building, 6174  
University Boulevard, Vancouver BC,  
Canada V6T 1Z3

**Stephen Sawcer MD**

Specialist Registrar in Neurology,  
Department of Neurology, Addenbrooke's  
Hospital, Hills Road, Cambridge CB2  
2QQ, UK

**Randall T Schapiro MD**

The Fairview Multiple Sclerosis Center,  
701-25th Avenue South, Minneapolis MN  
55454, USA

**William A Sibley MD**

Professor of Neurology, Department of  
Neurology, Arizona Health Sciences  
Centre, Tucson AZ 85724, USA

**Norbert Sommer MD**

Eberhard-Karls Universität Neurologische

Klinik, Kliniken Schnarrenberg, Abteilung  
Allgemeine Neurologie, Tübingen—72076,  
Germany

**Alan J Thompson MD FRCP**

Consultant Neurologist and Reader,  
Institute of Neurology,  
University of London, The National  
Hospital for Neurology and  
Neurosurgery, Queen  
Square, London WC1N 3BG, UK

**Henk van der Ploeg PhD**

Professor of Medical Psychology,  
Department of Medical Psychology,  
Vrije Universiteit, van der  
Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam,  
The Netherlands

Глубокую благодарность мы выражаем нашему издателю Yashmin Khan-Chowdhury в издательстве «Martin Dunitz Ltd», который в немалой степени способствовал появлению этой книги. И в заключение мне хотелось бы поблагодарить моего секретаря Priscilla Podes за координацию всех усилий на последних этапах работы.

Алан Дж. Томпсон

## Предисловие к русскому изданию

Рассеянный склероз был выделен в самостоятельное заболевание в первой половине XIX века вначале по патоморфологической картине. Затем были выявлены разнообразные клинические варианты болезни и особенности патогенеза с активным участием иммунной системы на фоне инфекционных агентов. В последние два десятилетия XX века появилась возможность прижизненных исследований с помощью магнитно-резонансной томографии, на которой подтверждаются бляшки рассеянного склероза. Вместе с тем пока не найден ключ к эффективному лечению заболевших этим патологическим процессом. Многие научные коллективы интенсивно исследуют различные аспекты рассеянного склероза — этиологию, патогенез и эффективность лечения. Учитывая

тот факт, что болезнь мало влияет на продолжительность жизни, актуальными являются проблемы реабилитации и социальной адаптации таких пациентов.

В предлагаемой книге приводятся сведения о распространённости рассеянного склероза в различных регионах планеты, о генетических аспектах болезни, о клинической вариабельности болезни и прижизненной визуализации мозга с помощью магнитно-резонансной томографии, дифференциальной диагностики, состоянии иммунной системы, лечебной тактике и вопросах социальной реабилитации больных. Содержательность книги гарантируется высокой компетентностью авторов отдельных глав. Она весьма полезна для врачей-неврологов, семейных врачей и реабилитологов.

Член-корреспондент РАМН,  
профессор  
**А. А. Скоромец**

## Предисловие

Рассеянный склероз (РС) является заболеванием с выраженной клинической вариабельностью, непредсказуемостью прогноза, неизвестной этиологией и недостаточно изученным патогенезом. РС ложится тяжелым физическим, психологическим, социальным и финансовым бременем на людей, страдающих этим заболеванием, на их родных, близких, ухаживающих за больными, а также на тех, кто имеет отношение к лечению этой болезни. Еще много вопросов остается без ответа, однако последние годы ознаменовались большими достижениями в области фундаментальных исследований, диагностики и лечения РС. Прогресс в одной области часто стимулирует научный поиск в другой. Особенно важно, когда достижения в области фундаментальных или лабораторных исследований влекут за собой появление новых результатов в клинических и прикладных областях.

Именно по этой причине в настоящей книге основное внимание по всем аспектам проблемы РС уделено тем вопросам, которые являются спорными и требуют дальнейшей научной разра-

ботки. Очень важно, что эти исследования ведутся параллельно по многим аспектам проблемы. Определение механизмов, лежащих в основе активности болезни, незамедлительно влечет прогресс в лечении.

От имени авторов я выражаю искреннюю признательность всем, кто внес вклад в создание этой книги, работая при этом со стремительностью и энтузиазмом в условиях очень ограниченного времени и мягкого прессинга со стороны Alan Burgess.

Мы также благодарим доктора Nicholas Losseff за дизайн первой страницы обложки, в основу которой легли исследования гетерогенности РС и его классификация Fred Lublin и Steve Reingold, выполненные в 1966 году.

Глубокую благодарность мы выражаем нашему издателю Yasmin Khan-Chowdhury в издательстве «Martin Dunitz Ltd», который в немалой степени способствовал появлению этой книги. И в заключение мне хотелось бы поблагодарить моего секретаря Priscilla Pode за координацию всех усилий на последних этапах работы.

*Алан Дж. Томпсон*



# 1

## Возрастает ли заболеваемость рассеянным склерозом?

*Trond Riise*

### Введение

Рассеянный склероз (РС) — серьезное неврологическое заболевание, наносящее ущерб как людям, страдающим им, так и их окружению. Для исследователя РС до сих пор является таинственной болезнью с множеством непредсказуемых и загадочных особенностей. Создается впечатление, что существует сложная и действенная совокупность неизвестных механизмов, определяющая инициацию, проявления и течение РС. Один из наиболее интригующих аспектов болезни — кажущееся странным ее распространение во времени и в географическом пространстве.

Многочисленные сообщения о встречаемости РС в виде кластеров подняли вопрос о том, является ли распространение болезни в пространстве и времени чисто случайным, или в действительности имеет место биологическая вариабельность? [1]. В настоящее время почти не вызывают сомнений различия в распространенности РС в разных географических регионах. Это может иметь целый ряд объяснений, включая различия в генетической предрасположенности. Менее вероятна справедливость аргументов, объясняющих эту вариабельность различными методическими подходами (к оценке распространенности РС) [2, 3]. Существует и другой вопрос: в действительности

ли имеют место колебания заболеваемости с течением времени в конкретных географических регионах и стабильных популяциях? Более того, действительно ли мы, согласно наблюдениям многих клиницистов, имеем дело с возрастанием заболеваемости РС в целом?

Ответ на этот ключевой вопрос может послужить отправной точкой в поисках причин этого тяжелого заболевания. Наблюдающееся возрастание числа случаев РС в стабильных популяциях с хорошо развитой системой здравоохранения, вероятнее всего, можно объяснить изменением методов установления случаев заболевания.

Так как этиология РС до сих пор представляется достаточно неясной, есть надежда, что изучение вариабельности распространения болезни может выявить неизвестные причины ее развития. Это является основополагающим вопросом эпидемиологических исследований, прекрасно отраженным в работах Fox (1970): «Основной посылкой в эпидемиологических исследованиях служит предположение, что распространение болезни не является случайным, а отражает лежащие в ее основе причины» [4].

Множество исследований посвящено изучению распространения РС в пространстве и времени [5]. И несмотря на то, что по-прежнему не установлены какие-либо специфичес-

кие агенты, уже получена логически последовательная информация.

Однако для максимально точной интерпретации данных различных авторов следует обсудить основные принципы проведения подобных описательных исследований.

## **Как изучают частоту заболевания**

### **Регистрация случаев заболевания**

Изучение частоты РС в популяции связано с несколькими большими проблемами. Наиболее важной из них является достижение точного учета случаев, что, в свою очередь, связано с принятым определением болезни и диагностикой. Для РС не существует простого диагностического теста, в связи с чем для установления диагноза используются различные варианты клинических критериев. Эти критерии подвергались нескольким модификациям, затем они были дополнены лабораторными и инструментальными тестами, включая исследование цереброспинальной жидкости, нейрофизиологические методы, а в последние годы — магнитно-резонансную томографию (МРТ) [6]. Представляется очевидным, что число зарегистрированных случаев зависит от используемых критериев диагностики, в связи с чем сравнение разных исследований затруднено. Ситуация осложняется отсутствием единого стандартного набора критериев определения болезни. По мере совершенствования критериев возрастает вероятность более точной и полной регистрации всех случаев, что затрудняет сравнение заболеваемости в одной популяции в различные периоды времени.

Поскольку болезнь на начальных стадиях прогрессирует медленно, а диагноз основывается прежде всего на клинических данных, это означает, что обычно имеется значительный отрезок времени между клиническим началом РС и датой установления точного диагноза. Этот отрезок времени создает дополнительные трудности в оценке частоты заболевания, поскольку многие случаи могут быть зарегистрированы только спустя несколько лет после появления первых симптомов. Средний период времени сдвига (отсроченного установления диагноза) во многих исследованиях составляет три-пять лет [7]. В работах последних лет, использующих диагностические критерии, включающие лабораторные тесты, этот период значительно сократился.

Опорным моментом в достижении надежных данных по заболеваемости является уверенность в том, что на все случаи возможного РС в данном регионе на данный период времени в дальнейшем имеется катамнез. Этот опорный момент становится исключительно важным при исследованиях, проводимых в больших регионах и на больших популяциях. Оптимальным дизайном исследования является повторный скрипинг всей популяции путем обследования по принципу door to door («от двери к двери») при достаточном уровне подготовки специалистов для идентификации случаев возможного РС, которые в дальнейшем подвергнутся тщательному неврологическому контролю. Такой дизайн трудно осуществим на практике по очевидным причинам. Тем не менее он используется в некоторых регионах, где ранее не проводилось или почти не проводилось исследований РС, или в регионах, где представляется весьма вероятным наличие значительного

