<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-105-108>

ВКЛАД НЕВРОЛОГОВ АКАДЕМИИ В ИЗУЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОГО СКЛЕРОЗА (К 140-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Б.С. ДОЙНИКОВА)

Михайленко А.А.¹, Бисага Г.Н.², Гусева Н.А.¹, Скулябин Д.И.¹

¹ВМедА им. С.М. Кирова, ²НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

История изучения рассеянного склероза начинается со второй половины XIX века, когда французский патологоанатом Jean Cruveilhier (1791-1874) в атласе патологической анатомии описал «пятнистый» или «островковый склероз». Приоритет описания клинической картины и выделения заболевания в отдельную нозологическую форму принадлежит французскому невропатологу Jean-Martin Charcot (1825-1893), наблюдавшему случай заболевания в 1856 году. Первое детальное описание течения заболевания вероятнее всего относится к жизни внука Георга III, князя Augustus d'Este (1794-1848), опубликованное Douglas Firth в 1948 г. под названием «Случай Augustus d'Este». Автобиография этого принца, жившего в небольшом городе Феррара на северо-востоке Италии, содержит сведения, которые J-M. Charcot и последующие исследователи расценили как типичную картину рассеянного склероза. В 1822 и 1826 гг. принц d'Este перенес ретробульбарные невриты, в 1827 г. был эпизод двоения со слабостью в ногах и пошатыванием при ходьбе, а в 1828г. повторное обострение с чувствительными нарушениями. В последующем обострения повторялись один – два раза в год. В 1848 г. после 26 лет ремиттирующего течения заболевания, у больного развилась стойкая слабость в ногах и нарушения координации (Compston A., Lassmann H., McDonald I., 2007). Предполагается, что рассеянным склерозом страдали Н. Островский, Ю. Тынянов, Г. Гейне.

Среди неврологов ВМедА рассеянному склерозу посвятил серьезное исследование В.М. Бехтерев. В его работе «О сифилитическом рассеянном черепно-спинном склерозе» (1896) рассматривались и анализировались оригинальные аспекты клинико-морфологической дифференциации множественного склероза и синдрома рассеянного склероза сифилитического генеза («формы мозгового сифилиса, представляющей в виде рассеянных гнезд, как в спинном, так и в черепном мозге...», стр. 265). Тщательный и скрупулезный клинический и морфологический анализ яркого наблюдения позволил автору сформулировать ряд примечательных и оригинальных умозаключений.

Анализируемое наблюдение по клиническим параметрам в некотором отношении напоминало атипичную форму рассеянного склероза. Болезнь протекала с эпизодами, напоминающими ремиссии и эксацербации, у пациента обнаруживались спастическая параплегия и тазовые расстройства, преходящая диплопия и нарушение речи.

К основным особенностям синдрома рассеянного склероза сифилитической природы, отличающим его от классического рассеянного склероза, автор относил следующие клинические характеристики: «1) отсутствие таких основных признаков рассеянного склероза, как нистагм глаз и колебательное дрожание членов; 2) быстрое развитие парапареза и параплегии в начальном периоде болезни; 3) ранее появление расстройства в деятельности тазовых органов, выражающееся резким затруднением мочеиспускания; 4) ранее появление различного рода парестезий и невралгических ощущений в конечностях и туловище; 5) местная болезненность позвоночника при постукивании; 6) ранее появление паретических явлений со стороны глаз; 7) толчкообразное течение болезни с резкими улучшениями и ухудшениями симптомов; 8) ясная уступчивость болезни противосифилитическому лечению; 9) быстрая развития симптомов и общего хода болезни; 10) сифилис в анамнезе в числе важнейших этиологических моментов (стр. 416).

В патолого-анатомическом отношении презентуемый случай имеет существенные особенности, отличающие его от морфологии рассеянного склероза. Обнаруживался типичный артериит сифилитического генеза. Выявлявшиеся бляшки «являются очагами с соединительнотканной стромой, имеющими своим исходным пунктом, чаще всего, мягкие оболочки мозга с их сосудами» (стр. 263). Кроме того, «общей характерной особенностью всех бляшек является то обстоятельство, что они помещаются в таком месте, где к ткани мозга примыкает тот или иной сосуд, который при этом плотно срастается с тканью бляшки, в других же случаях сосуды проходят внутри самой бляшки, будучи окружены со всех сторон плотной соединительной, как бы мозолистой тканью» (стр. 262).

В.М. Бехтерев подчеркивал, что «разращение соединительной ткани в бляшках составляло всегда одно неразрывное целое с чрезмерно утолщенной стенкой сосуда», а патологический «процесс начался с сосудов и путем прямого распространения перешел на окружающую ткань» (стр. 343). Нередко обнаруживались перерождения и атрофия собственных элементов нервной ткани.

Все отмеченные выше морфологические особенности не свойственны бляшкам рассеянного склероза, характеру изменений нервных клеток и нервных волокон при рассеянном склерозе.

Филигранный анализ собственного наблюдения и научной литературы позволил автору утверждать: «... мы имеем полное основание выделять в патологоанатомическом отношении сифилитический рассеянный черепно-спинной склероз, ... следовательно, форму болезни, весьма сходную по локализации с обыкновенным рассеянным черепно-спинным склерозом, но отличающуюся от него характером самого болезненного процесса» (стр. 352).

Не миновал проблематики множественного склероза преемник В.М. Бехтерева – М.Н. Жуковский. 18 октября 1901 г. на заседании врачей СПб клиники душевных и нервных болезней он демонстрировал микроскопические препараты случая диссеминированного склероза. В представленном, весьма поучительном, наблюдении обращала на себя внимание яркая диссоциация между выраженной полиморфной клинической симптоматикой, свойственной развернутой картине финальных стадий заболевания (грубое расстройство речи, интенционное дрожание, нистагм, «равнодушие и ясно выраженный упадок умственных способностей» и другие) и узкой локализацией патологического процесса. В.М. Бехтерев в своем выступлении указывал, что при такой выраженной клинической картине можно было ожидать выявления множественных бляшек в различных участках головного мозга. Однако, М.Н. Жуковским (1902), только «в области моста найдена тотальная атрофия мозговой ткани, а кроме того бляшки склероза, располагающиеся, как в нижнем этаже моста, так и в верхнем, а кроме того, в средних мозжечковых ножках с обеих сторон» (стр. 1-2). При сохранности осевых цилиндров и нервных клеток в бляшках обнаруживалась «резкая атрофия миелиновой оболочки». Причину очевидного нарушения сопряженности клинических проявлений недуга с морфологическим эквивалентом автор усматривал в том, что три бляшки захватывали фактически весь поперечник ствола мозга с вовлечением многих «центральных проводников и черепных и спинномозговых нервов» (стр. 3).

Неподдельный интерес представляет публикация М.И. Аствацатурова в немецком журнале, посвященная рассеянному склерозу у близнецов (Astwazaturow M., 1935). К тому времени литературные источники содержали всего две статьи, связанные с искомой проблематикой.

Первый случай у М.И. Аствацатурова посвящен братьям-близнецам Г. и А. У первого заболевание возникло в 1925 г., развивлось достаточно быстро, дебютировало зрительными расстройствами (атрофия зрительно-го нерва). На протяжении последующих 9 лет у Г. течение болезни расценивалось как не слишком тяжелая, но постоянно прогрессирующая форма рассеянного склероза. У брата А., фактически здорового человека, в 1927 г. выявлялись только снижение брюшных рефлексов и минимальная асимметрия коленных рефлексов. Подобный статус не позволял автору распознать рассеянный склероз. Однако при обследовании в 1932 г. обнаруживались несомненные признаки рассеянного склероза. В целом, течение болезни было необычно мягкое и спустя 9 лет после дебюта пациент оставался практически здоров и работоспособен. Следовательно, у братьев-близнецов определялась гетерохрония в течении болезни, что автор сопрягал с ролью наследственной предрасположенности в патогенезе рассеянного склероза.

Второй случай касался братьев – близнецов, у которых выявлялся комплекс симптомов, частично напоминавших рассеянный склероз (нистагм, асимметрия глубоких рефлексов), сочетавшийся с плоской стопой, синдактилией и миопией. Этот случай автор интерпретировал как врожденное наследственно-дегенеративное заболевание («полисклероидную абитрофию»). Эта конституциональная неполноценность имеет сходные с рассеянным склерозом клинические черты, но не является рассеянным склерозом. Но далее следует исключительной важности умозаключение: подобные случаи конституциональной неполноценности ЦНС на более поздних этапах могут оставаться стационарными, в части, же случаев может регистрироваться трансформация в достаточно типичный рассеянный склероз. «Полисклероидные» комплексы симптомов обнаруживались как у членов семьи больных рассеянным склерозом, так и в семьях без рассеянного склероза. По мнению автора, оценка полисклероидных симптомов требует большей осторожности, а их незначительная выраженность не является поводом для оптимистического прогноза. Недооценка наследственных абитрофических факторов в патогенезе рассеянного склероза является следствием однозначного понимания рассеянного склероза как инфекционного заболевания. Взгляды М.И. Аствацатурова определенно корреспондируют с современными представлениями о роли генетической предрасположенности в патогенезе рассеянного склероза.

Не остался в стороне от анализируемой проблемы и Б.С. Дойников (1955), так как «вопрос о явлениях регенерации при множественном склерозе... подробно не изучен, хотя многое в этом вопросе еще требует разрешения» (стр. 88). В частности, в литературе обычно отсутствовали внятные указания о локализации очагов, о наличии и природе тонких безмякотных волокон в очагах склероза (следствие регенерации или дегенерации). Б.С. Дойников описывал оба процесса вместе, «так как регенеративные феномены осевых цилиндров тесно связаны с явлениями дегенерации и морфологически также очень схожи» (стр. 88). Б.С. Дойников представил прекрасно иллюстрированные результаты тщательного клинко-морфологического исследования случаев острой формы рассеянного склероза с бурным началом. Ему удалось продемонстрировать не только разнородные изменения в свежих очагах (тяжелые изменения осевых цилиндров, дегенеративные изменения без гибели осевых цилиндров, их регенерацию), но и их неравномерность в разных отделах ЦНС. Установлено, что большинство аксонов в старых склеротических очагах – это сохранившиеся осевые цилиндры. Скрупулезный анализ полученных результатов свидетельствовал о распространенном дегенеративном процессе в ЦНС при рассеянном склерозе и диффузном поражении аксонов.

Таким образом, Б.С. Дойниковым при рассеянном склерозе в осевых цилиндрах было установлено значительное многообразие выразительных морфологических феноменов («концевые шары», «концевые вздутия», «концевые булавки», «утолщенные или набухшие осевые цилиндры», «образование зерен на поверхности цилиндров», «обилие коллатералей», «большие отложения липидов» и т. д.), свидетельствовавших об одновременном течении процессов дегенерации («ретракционные шары») и регенерации («шары роста»). Коллатерали автор не склонен

был объяснять как проявления «коллатеральной регенерации» (стр. 94). Образование зерен на поверхности осевых цилиндров однозначно трактовалось как «изменения вещества осевого цилиндра, которые без сомнения должны быть отнесены к дегенеративным явлениям» (стр. 96). Короткие варикозные и сильно извитые тонкие осевые цилиндры автор предлагал считать регенерирующими аксонами, а набухшие разволокненные и извитые аксоны, как дегенеративно измененные.

Завершается статья принципиально важным и предельно честным умозаключением автора: «о том, что эти вновь образованные пути достигают их физиологического места назначения, вновь восстанавливают связи, имеют функциональное значение, само собой разумеется, нельзя ничего сказать, пока опыты на животных не дали никакого ответа на эти вопросы» (стр. 110).

Плодотворная научная идея дифференциации синдромологических этиологически и патогенетически разнородных вариантов рассеянного склероза, внедрение которой в отечественной неврологии в значительной мере восходит к В.М. Бехтереву и М.И. Аствацатурову, была воспринята несколькими последующими поколениями кафедральных специалистов.

А.Г. Панов и А.П. Зинченко (1970, 1973) выдвинули концепцию о полиэтиологичности рассеянного склероза. А.П. Зинченко выделял 12 этиологических вариантов синдромологического рассеянного склероза (ассоциация заболевания с различными инфекциями, которые могут играть роль триггера в запуске аутоиммунного процесса).

Р.К. Шамрей (1968) одним из первых проводил на кафедре исследования иммунной системы при рассеянном склерозе, что позволило обосновать применение кортикостероидов и плазмафереза для лечения заболевания.

В.И. Головкин (1993) обосновал мультифакториальность рассеянного склероза, выделял 6 патогенетических вариантов недуга, придавал существенно значение нейроэндокринным механизмам патогенеза рассеянного склероза.

Г.Н. Бисага (2004) впервые ввел в широкую практику в ВМедА высокотехнологические методы инструментальной и ликворологической диагностики рассеянного склероза (МРТ, МР-спектроскопия, определение легких цепей иммуноглобулинов), что позволило ускорить диагностику патологии и повысить ее достоверность.

Исследование лечебной эффективности индукторов системы биохимической детоксикации (Литвиненко И.В., 1996) позволило оптимизировать метод нейропротективной терапии при рассеянном склерозе.

В последние годы многие аспекты множественного склероза (высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, использование с терапевтической целью аутологичных мезенхимальных и дендритных стволовых клеток, изучение места рассеянного склероза среди других демиелинизирующих и аутоиммунных заболеваний ЦНС и др.) остаются в поле зрения сотрудников кафедры, работающих в тесном контакте с коллективами некоторых кафедр ВМедА и ряда НИИ города.

В настоящее время сохраняется представление о рассеянном склерозе как о гетерогенном хроническом воспалительном демиелинизирующем заболевании, характеризующимся комплексом аутоиммунных и нейродегенеративных процессов, приводящих к очаговому или диффузному поражению центральной нервной системы, прогрессированию и инвалидизации пациентов трудоспособного возраста.

В последние годы этиология рассматривается с позиций сочетанного взаимодействия генетических и эпигенетических с экзогенными и эндогенными факторами (Compston A., Wekerle H., McDonald I., 2007). Нейроморфологи систематизировали модели демиелинизации (Lucchinetti C.F., Brück W., Parisi J., et al., 2000).

Геномный поиск при рассеянном склерозе в различных этнических группах обнаружил наличие областей сцепления на большинстве хромосом, демонстрируя генетическую гетерогенность заболевания в различных популяциях. Было установлено, что наибольшее число положительных сцеплений приходится на область 3q21-24, 6p21. Список генов-кандидатов расширяется с каждым годом и включает гены главного комплекса гистосовместимости II класса, входящие в гаплотип DR2 (DRB1*1501/ DQA1*0102/ DQB1*0602), расположенные на хромосоме 6 и другие участки (Compston A., Wekerle H., 2007).

Эпигенетические факторы включают нарушения метилирования генов, кодирующих везикулярный транспорт, регуляцию экспрессии генов, белки иммунного ответа, метаболизм липидов, работу ионных каналов. Особый интерес уделяют изменению экспрессии микро РНК (Wekerle H., Lassmann H., 2007).

К экзогенным относят связь с вирусами Эпштейна-Барр, герпеса 6А типа, ретровирусами, недостатком витамина D3, потребление животных белков и жиров.

Эндогенные причины включают изменение состава микробиоты кишечника, уровня биотина, снижение активности дофаминергической системы, эндокринные нарушения. Особое значение придается влиянию экологических и социальных факторов: наличию химической и нефтеперерабатывающей промышленности в регионе проживания с повышенным содержанием в окружающей среде следов тяжелых металлов, химических углеводородов (бензина), количеству солнечной инсоляции в комплексе с недостатком витамина D3; курению, плотности населения с наличием психозмоционального стресса.

Литература

1. Бехтерев В.М. О сифилитическом рассеянном черепно- спинном склерозе. / В.М. Бехтерев // Обозрен. псих. неврол. экспер. психолог. – 1896. – №4. – С. 255-265; №5. – С. 342-352; №6 – С.413-418.
2. Бисага Г.Н. Рассеянный склероз: диагностика и патогенетическая терапия. / Г.Н. Бисага // Автореферат дис...доктора мед. наук. – 2004. – СПб.: ВМедА. – 48с.
3. Головкин В.И. Диагностика и патогенетическая терапия рассеянного склероза. / В.И. Головкин // Автореферат дис...доктора мед. наук. – 1993. – СПб.: ВМедА. – 45с.
4. Дойников Б.С. О дегенеративных и регенеративных явлениях в осевых цилиндрах при множественном склерозе / Б.С. Дойников // Избранные труды по нейроморфологии и невропатологии. – М. – 1955. – С.88-111.
5. Жуковский М.Н. Предъявление микроскопических препаратов sclerosis disseminat. / М.Н. Жуковский // Отчеты научных собраний врачей Санкт-Петербургской клиники душевных и нервных болезней за 1901-1902г. – СПб. – 1902. – С. 1-3.
6. Зинченко А.П. Рассеянный склероз и энцефаломиелит (этиология, патогенез, лечение). / А.П. Зинченко // Л.: Медицина. – 1973. – 295с.
7. Литвиненко И.В. Индукторы системы биохимической детоксикации в комплексной терапии рассеянного склероза (экспериментально- клиническое исследование). / И.В. Литвиненко // Автореферат дис...канд. мед. наук. – 1996. – СПб.: ВМедА. – 25с.
8. Панов А.Г. Диагностика рассеянного склероза и энцефаломиелита. / А.Г. Панов, А.П. Зинченко // Л.: Медицина. – 1970. – 240с.
9. Шамрей Р.К. Аутоиммунные реакции при рассеянном склерозе. / Р.К. Шамрей // Автореферат дис...канд. мед. наук. – 1968. – Л.: ВМедА. – 24с.
10. Astwazaturow M. User multiple sklerose sei zwillingen. / M. Astwazaturow // Zatschr. Ges. Neurol. Psychiatr. – 1935. – Bd.153. – N.4-5.- S. 744-752.
11. Compston A., Lassmann H., McDonald I. / The story of multiple sclerosis // In McAlpine's Multiple sclerosis, fourth edition. – 2007. – 982 P.
12. Compston A., Wekerle H. / The genetics of multiple sclerosis // In McAlpine's Multiple sclerosis, fourth edition. – 2007. – 982 P.
13. Compston A., Wekerle H., McDonald I. / The origins of multiple sclerosis: a synthesis // In McAlpine's Multiple sclerosis, fourth edition. – 2007. – 982 P.
14. Lucchinetti C.F., Brück W., Parisi J., et al. / Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. // Ann. Neurology. – 2000. – Vol. 47. – P. 707-717.
15. Wekerle H., Lassmann H. / The immunology of inflammatory demyelinating disease. // In McAlpine's Multiple sclerosis, fourth edition. – 2007. – 982 P.