

Рассеянный склероз



Рассеянный склероз –

это медленно прогрессирующее заболевание ЦНС, для которого характерны диссеминированные бляшки демиелинизации в ткани головного и спинного мозга.

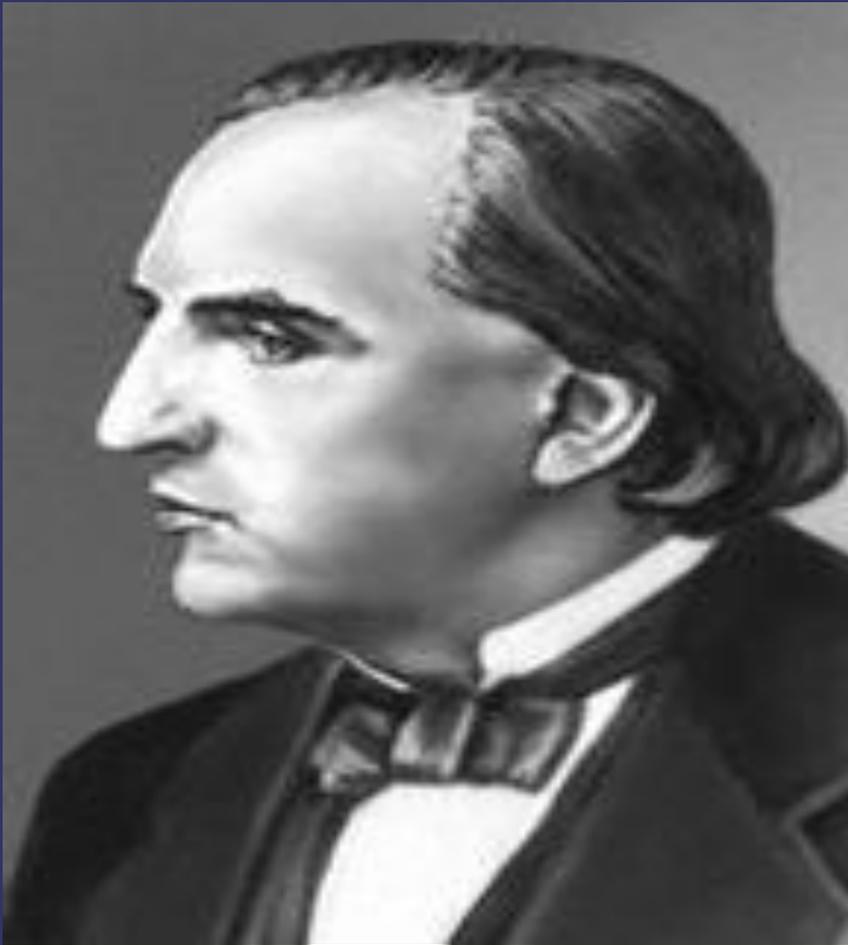
Проявляется множественной изменчивой неврологической симптоматикой и протекает обычно с обострениями и ремиссиями.



Историческая справка



1868 год



Жан Мартен Шарко
впервые описал РС
и выделил его в
отдельную
нозологическую
форму.



1878 год



Луис Ранвье
открыл миелин и
описал
олигодендроциты,
образующие
миелин.



1935 г. Томас Риверс воспроизвел на животных демиелинизирующее заболевание методом инокуляции основного белка миелина и показал возможность аутоиммунного характера патогенеза энцефаломиелита.

1942 г. Г.Петте выдвинул понятие о нейроаллергии, согласно которому демиелинизация является аллергической реакцией организма на различные провоцирующие, в т.ч. и неспецифические, воздействия в условиях преморбидной сенсibilизации организма.

1981 г. внедрена магнитно-резонансная томография мозга.

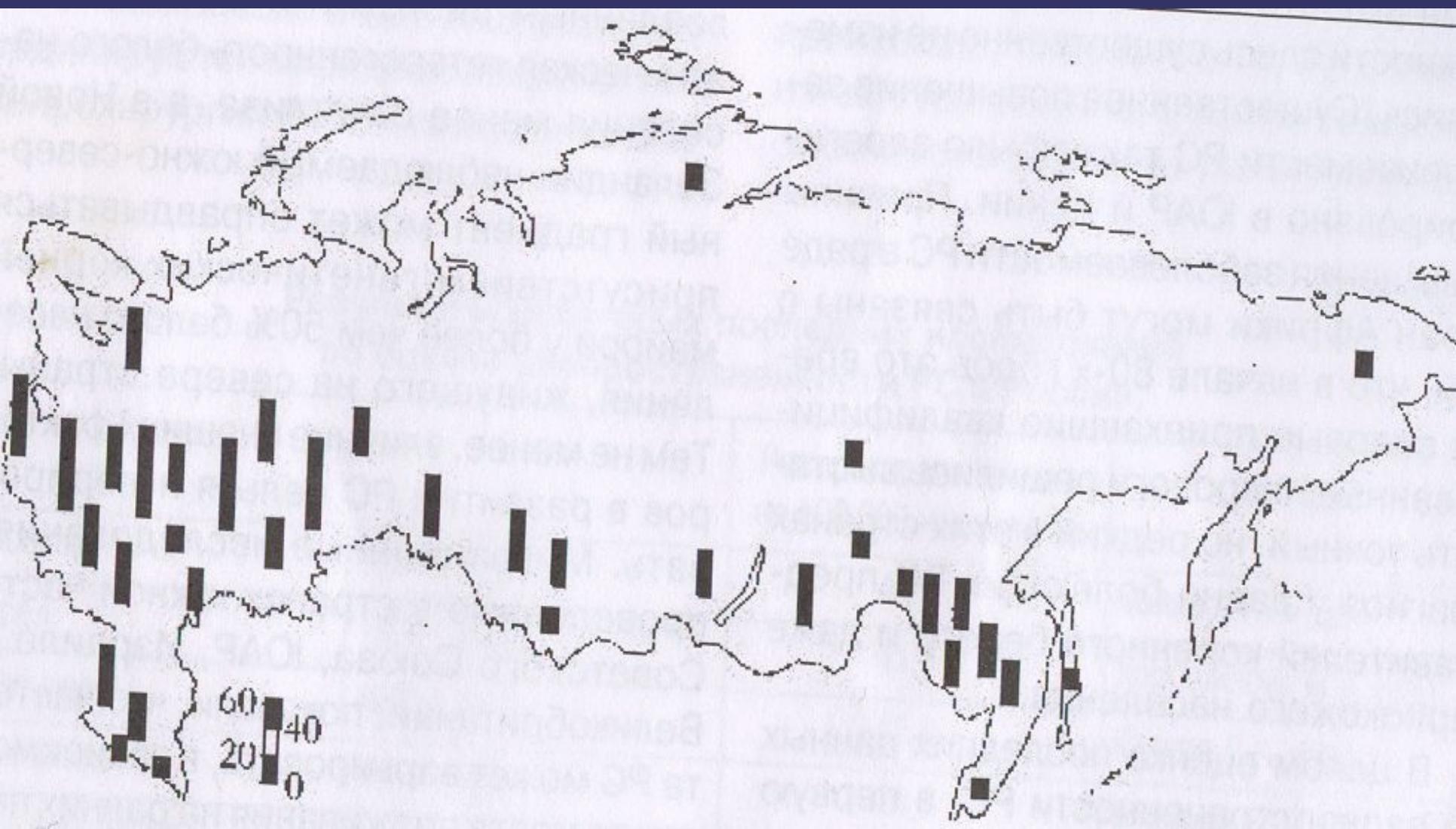
1946 г в США организовано Общество в поддержку лиц, страдающих РС.



Эпидемиология



Распространенность РС в России на 2001 год



Снижение опасности возникновения РС

Зона высокого риска заболеваемости РС

1. Переселение до полового созревания.
2. Переселение в утробном периоде существования.

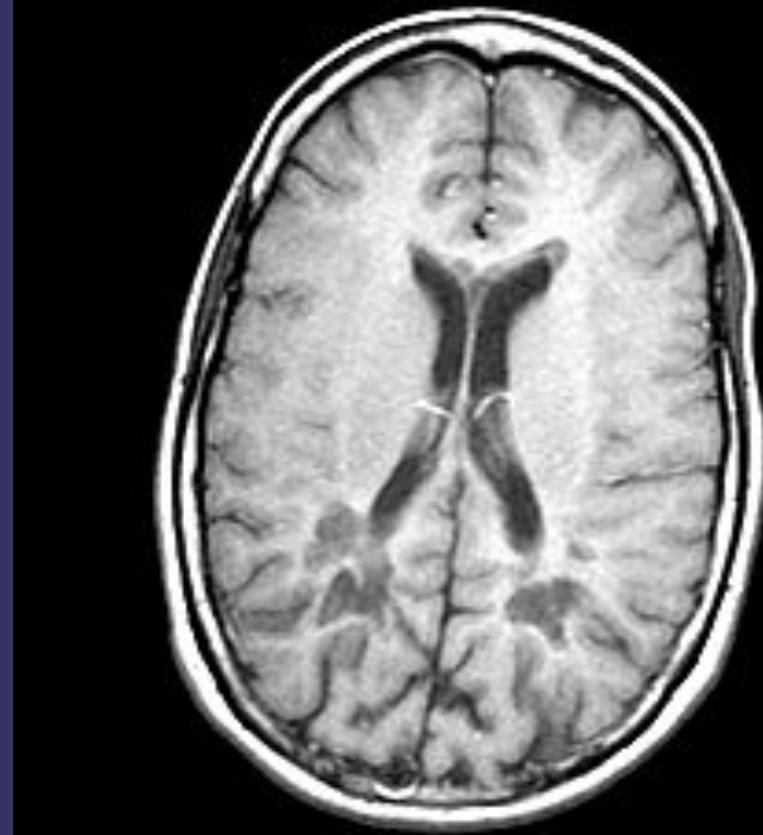
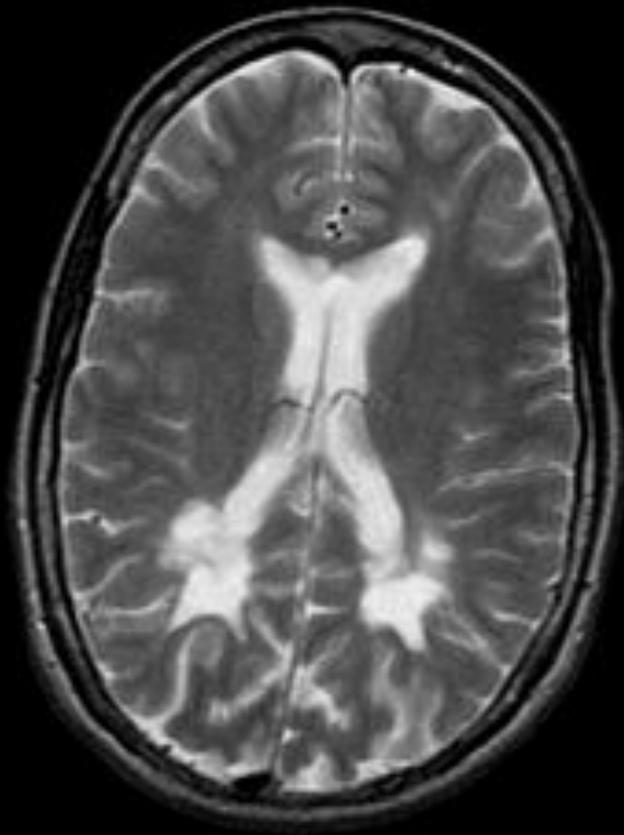
Зона низкого риска заболеваемости РС



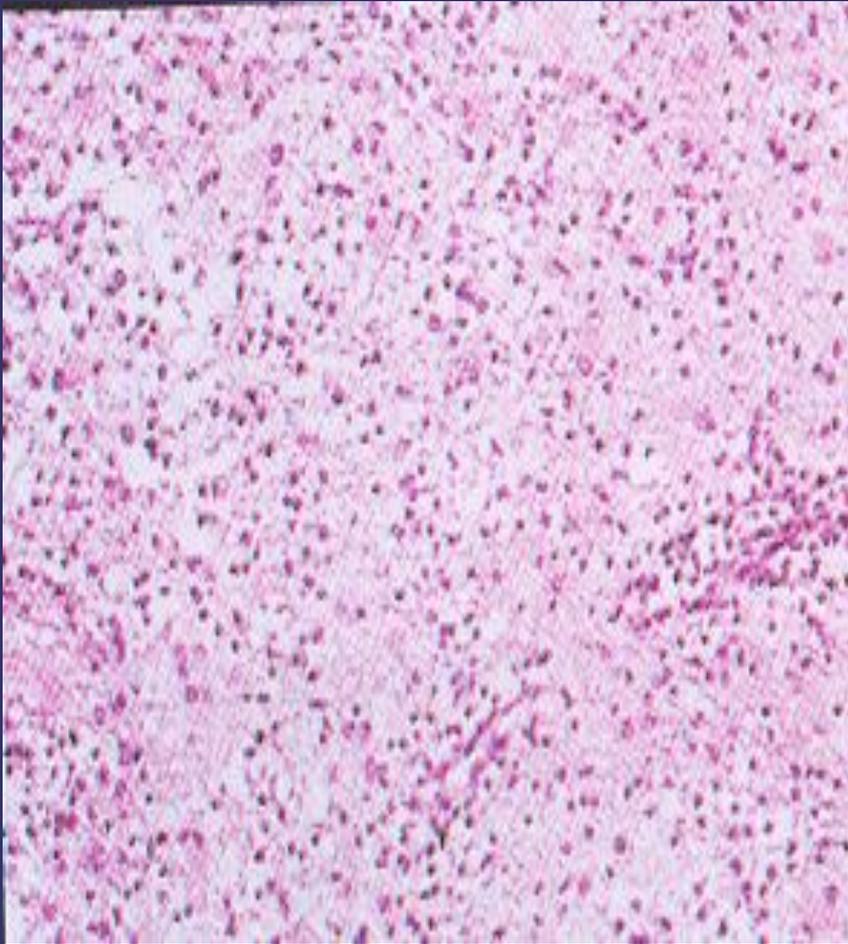
Патоморфология



Очаг демиелинизации (МРТ)



Гистологическая картина



Морфологическая картина процесса представлена очагами лизиса со скоплением макрофагов и зернистых шаров.



ЭТИМОЛОГИЯ



1. Наследственная предрасположенность к ускоренному разрушению миелина.
2. Воздействие внешнего и (или) внутреннего патогенного фактора.
3. Обитание в определенной географической и климатической зоне.



Наследственность РС полигенна

Наиболее изучены
иммуногенетические ассоциации в
системе гистосовместимости (HLA)
A3 – B7 – DR2 – DR3.

Генетический фактор защиты от РС –
лейкоцитарный антиген В40.



Патогенные факторы

- ⇒ Вирусы (предположительно из группы онковирусов).
- ⇒ Дисбаланс стероидных гормонов, прежде всего – эстрогения.



Мультифокальный лейкоэнцефалит, вызванный цитомегаловирусом. Режим T1 с контрастным усилением.

Определяются крупные зоны демиелинизации белого вещества с тенденцией к субкортикальному расположению, имеющие выражено пониженный сигнал в режиме T1 с частичным контрастированием периферической зоны.



Патогенез



- ▶ Активация анергичных аутореактивных Т-клеток на периферии.
- ▶ Нарушение их элиминации и апоптоза.
- ▶ Продуцирование провоспалительных цитокинов активированными Т-клетками, макрофагами, микроглией.
- ▶ Нарушение микросреды, повреждение ГЭБ, проникновение воспалительных клеток в ЦНС.



Энцефалитогенные пептиды

- ⇒ Протеолипидный протеин (ПЛП)
- ⇒ Основной белок миелина (ОБМ)
- ⇒ Миелин-олигодендроглиальный гликопротеин (МОГ)

Один и тот же белок может обуславливать гетерогенность поражения при РС в связи с развитием различных его посттрансляционных модификаций.



Цитруллирование ОБМ

замещение 6 из 19 аргининовых остатков на цитруллин. (ОБМ-С8)

- ➔ Содержание ОБМ-С8 в миелине здоровых лиц – 20-25%.
- ➔ Содержание ОБМ-С8 в миелине при РС – 45-80%.

Цитруллирование усиливает
иммуногенность ОБМ.



Роль оксида азота в развитии РС

- ⇒ Цитотоксическое действие за счет образования пероксинитрита (ONOO), который инициирует ПОЛ в миелине и мембранах олигодендроцита, что вызывает гибель олигодендроцита.
- ⇒ Ингибирование митохондриальных дыхательных комплексов, что также вызывает гибель клеток.



КЛИНИКА



Триада Шарко

- ⇒ Нистагм
- ⇒ Скандированная речь
- ⇒ Интенционный тремор



Пентада Марбурга (1936год)

- ⇒ Нистагм
- ⇒ Скандированная речь
- ⇒ Интенционный тремор
- ⇒ Выпадение брюшных рефлексов
- ⇒ битемпоральное побледнение дисков зрительных нервов



Формы РС

- ⇒ «церебральная»
- ⇒ «спинальная»
- ⇒ «цереброспинальная»
- ⇒ «оптикомиелит»



Течение РС

1. **Ремиттирующее** (когда обострение сменяется ремиссией)
 - ➔ **Рецидивирующе-ремиттирующее течение (25-51%)** — обострения и полные или частичные ремиссиями без признаков хронического прогрессирования.
 - ➔ **Ремиттирующе-прогрессирующее** — углубление имеющихся неврологических симптомов, наличие остаточной неврологической симптоматики после каждого обострения.
 - ➔ **Прогрессирующее (прогрессирующее) течение** — с незначительными облегчениями в самочувствии на фоне постоянного, но медленного ухудшения функций нервной системы — 40%.



Течение РС

- 2. Первично-прогрессирующее** — с самого начала заболевания наблюдается неуклонное прогрессирование, без четких периодов обострений и ремиссий;
- 3. Вторично прогрессирующее** — после обострений и ремиссий в анамнезе наступает стадия хронического прогрессирования с периодами стабилизации, но с остаточной неврологической симптоматикой.



Течение РС:

- **доброкачественное** (клинически мягкое), с длительными и глубокими ремиссиями, практически отсутствие инвалидизации-20%
- **злокачественное (болезнь Марбурга)** — быстрое развитие выраженных нарушений (вплоть до смертельного исхода) при массивном поражении ствола мозга — 15%.

Особо выделяют варианты РС:

- **оптикомиелит Девика** - преимущественное поражение зрительного нерва и спинного мозга
- **лейкоэнцефалит Шильдера** - демиелинизирующее заболевание у детей с образованием больших сливных очагов



Поражение зрительного нерва

От легкого ощущения «тумана» перед глазами, проходящего самостоятельно в течение 7-10 дней

до полного амавроза.

При нейроофтальмологическом осмотре:

- ⇒ выраженные скотомы,
- ⇒ темпоральная деколорация глазного дна,
- ⇒ одно- или двусторонняя атрофия зрительного нерва.



Поражение пирамидных путей

От быстрого «демиелинизирующего» симптома Бабинского без снижения силы в ногах (характерная клинико-функциональная диссоциация), утраты поверхностных брюшных и подошвенных рефлексов

до спастической нижней параплегии с верхним центральным парапaresом и псевдобульбарными расстройствами, иногда с симптомами насильственного смеха и плача.



Поражение ствола мозга

От легких признаков двоения и дрожания предметов перед глазами, мелкокоразмашистого монокулярного горизонтального нистагма при отведении глаз в сторону

До спонтанного ротаторного нистагма при взгляде прямо, выраженной дизартрии и поперхивании при еде, а в далеко зашедших случаях - невозможность глотать и говорить.



Поражение мозжечка

От эпизодического головокружения, неровности почерка, одностороннего интенционного тремора в конце выполнения пальце-носовой пробы и малозаметной для окружающих шаткости при ходьбе

до грубой статической и динамической атаксии с выраженной гиперметрией.



Поражение чувствительных путей и структур

- ⇒ Заболевание чаще всего начинается с нарушения чувствительности, с ощущения «ватных ног».
- ⇒ Известен чувствительный феномен Лермитта, заключающийся в ощущении удара электрического тока в руках или спине при резких поворотах или форсированном сгибании головы.



Поражение спинного мозга

- флексорные и экстензорные стопные и кистевые патологические рефлексy,
- феномен «складного ножа» и неустойчивость в позе Ромберга,
- сильная спастика мышц, спинальные автоматизмы, постоянные клонусы стоп и коленных чашечек, сгибательные контрактуры в коленных суставах с приведением ног к животу,
- амиотрофии,
- пролежни,
- тазовые расстройства.



Нарушения высшей нервной деятельности

- ⇒ неврозоподобные астенические и обсессивно-фобические синдромы,
- ⇒ личностная тревожность, депрессия,
- ⇒ эйфорическая деменция,
- ⇒ повышенная утомляемость, не связанная с мышечной слабостью,
- ⇒ депрессивные настроения.



Диагностика



Диагностический алгоритм

- Клиническая картина, выявление неврологического поражения
- Офтальмологическое обследование
- МРТ головного мозга, спинного мозга
- Исследование вызванных потенциалов мозга
- Наличие олигоклональных IgG-связей в ликворе



Критерии диагноза

- Возраст начала заболевания от 10 до 50 лет включительно.
- Наличие объективных свидетельств поражения нервной системы.
- Многоочаговость поражения центральной нервной системы.
- Прогрессирующе-ремиттирующее течение.
- Иммунологически выявляемая сенсibilизация к ОБМ или другим мозгоспецифическим белкам.



МРТ-критерии

- Наличие не менее одного очага с накоплением контраста или девяти очагов повышенной плотности.
- Наличие не менее одного инфратенториального очага.
- Наличие не менее одного юкстакортикального очага (очага, вовлекающего субкортикальные волокна).
- Наличие не менее трех перивентрикулярных очагов более 3 мм в диаметре.



**Таблица 3. НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
(McDonald et al., 2001)**

Клинические проявления (атаки)	Объективные очаги на МРТ	Дополнительные данные, необходимые для постановки диагноза РС
2 и более	2 и более	Достаточно клинических проявлений (дополнительные признаки желательны, но должны соответствовать рассеянному склерозу)
2 и более	1	Рассеянность очагов в пространстве на МРТ или положительные данные ликвора и 2 и более очагов на МРТ, соответствующих рассеянному склерозу. Ожидать следующей клинической атаки с другими клиническими проявлениями
1	2 или более	Рассеянность очагов во времени на МРТ или вторая клиническая атака
1 (моносимптомный дебют)	1	Рассеянность очагов в пространстве на МРТ или положительные данные ликвора и 2 или более очагов на МРТ, соответствующие рассеянному склерозу И рассеянность очагов во времени на МРТ, или вторая клиническая атака
		Положительный ликвор И рассеянность очагов в пространстве на МРТ: 9 и более очагов в режиме T2 или 2 или более очагов в спинном мозге, или 4-8 очагов в головном мозге и 1 очаг в спинном мозге, или положительные вызванные потенциалы в сочетании с 4-8 очагами в головном мозге и 1 спинальным очагом И рассеянность очагов во времени на МРТ, или продолжающееся в течение года прогрессирование заболевания

Дифференциальный диагноз



Сосудистые заболевания головного мозга

- ⇒ первичные и вторичные васкулиты;
- ⇒ мигрень;
- ⇒ болезнь Бинсвангера.



Аутоиммунные и инфекционные заболевания

- ⇒ острый рассеянный энцефаломиелит;
- ⇒ нейроборрелиоз;
- ⇒ болезнь Бехчета;
- ⇒ острая и хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия;
- ⇒ ВИЧ-инфекция;
- ⇒ вирусные энцефалиты;
- ⇒ подострый склерозирующий панэнцефалит;
- ⇒ прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия;
- ⇒ нейросаркоидоз;
- ⇒ тропический спинальный парапарез.



Наследственные заболевания

- ⇒ адренолейкодистрофия;
- ⇒ зрительная атрофия Лебера;
- ⇒ лейкодистрофия;
- ⇒ митохондриальная энцефалопатия;
- ⇒ спиноцеребеллярные атаксии.



Другие заболевания

- ⇒ осмотический миелинолиз;
- ⇒ подострая дегенерация мозжечка;
- ⇒ фуникулярный миелоз;
- ⇒ травмы головы и шеи;
- ⇒ множественные метастазы в головной мозг.



Лечение



Лечение РС с учетом патогенетических факторов



Лечение РС с учетом патогенетических факторов



Изменения МРТ на фоне гормональной терапии





T2-взвешенное изображение. Обширная гиперинтенсивная зона в височной доле справа с перифокальным отеком и масс-эффектом. Множественные гиперинтенсивные очаги в белом веществе больших полушарий.





**T1-взвешенное изображение после контрастного усиления.
Неравномерное накопление препарата по периферии
патологической зоны в правой височной доле.**





T2-взвешенное изображение через 3,5 мес. Уменьшение размеров и снижение интенсивности сигнала в патологической зоне, исчезновение отека и симптомов масс-эффекта.





Симптоматическая терапия

⇒ Спастика —

сирдалуд, мидокалм, баклофен.

⇒ Тазовые нарушения —

дриптан, верапамил, имизин, десмопрессин, ацеклидин.

⇒ Гиперкинетические расстройства -

зиксорин, никотинамид, аргинин.

⇒ Постоянная немотивированная усталость —

лолмир, фитопрепараты.



Критерии эффективности лечения

- ⇒ Уменьшение частоты и тяжести обострений.
- ⇒ Увеличение длительности ремиссий.
- ⇒ Отсутствие прироста показателей инвалидности по одной из неврологических шкал.

