

Демиелинизирующие заболевания  
ЦНС. Рассеянный склероз.

# Определения истинной демиелинизации

- Заболевания с преимущественным поражением миелина и относительной интактностью клетки и аксона
- Отсутствует вторичная валлеровская дегенерация
- Инфильтрация воспалительными клетками периваскулярных участков
- Околовенозный характер распространения демиелинизации
- Вероятно аутоиммунный характер патологии

# Демиелинизирующие заболевания

- Рассеянный склероз
- Диффузный церебральный склероз (диффузный периаксиальный энцефалит) Шильдера и концентрический склероз Бало
- Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) (в т.ч. постинфекционный) и миелит
- Острый и подострый некротический геморрагический энцефаломиелит

## Демиелинизирующие заболевания неаутоиммунной (доказанной) этиологии

- Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга (**В<sub>12</sub> дефицитная**) («фуникулярный миелоз»)
- Демиелинизация коры при **гипоксической** энцефалопатии
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (**HIV**)

# Этиология

- Этиология истинных демиелинизирующих заболеваний неизвестна
  - Иммунопатология
- Патогенез
  - Возможности ремиелинизации
  - Эфаптическая передача

# РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ (РС):

- Это хроническое заболевание, которое характеризуется наличием многоочаговым поражением ЦНС.
- Его относят к демиелинизирующим заболеваниям нервной системы.

**Демиелинизация** – это состояние, когда под влиянием аутоиммунного процесса разрушается миелин.

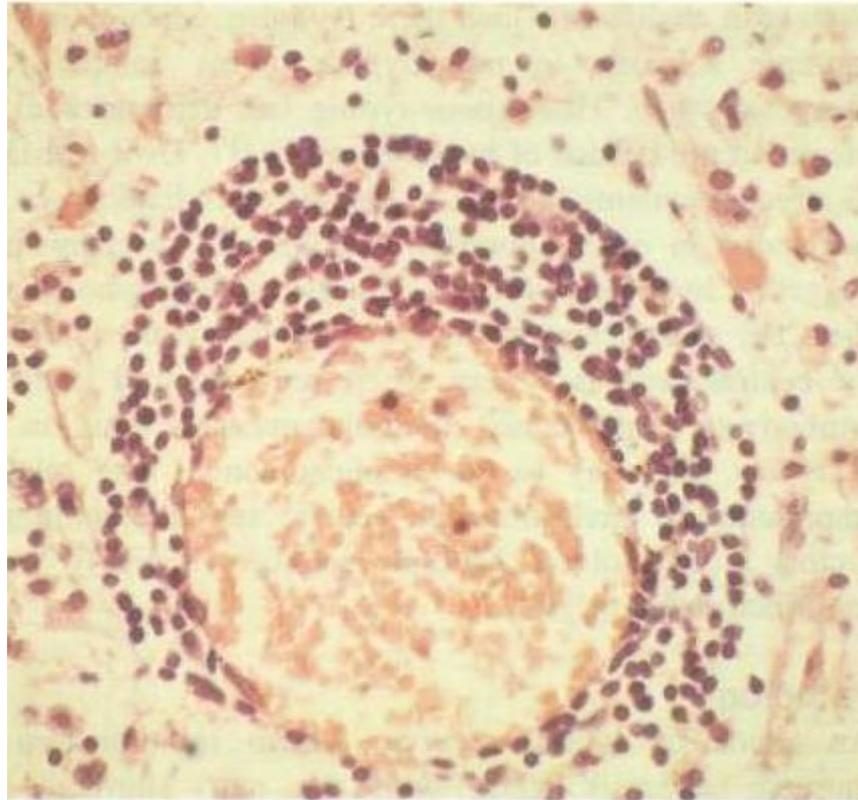
# Этиология

- **Причины возникновения РС  
ТОЧНО НЕ ВЫЯСНЕНЫ**
  - **Инфекционный фактор-**
  - **Вирусная инфекция**
  - **Географический фактор- развитие заболевания зависит от места проживания в соответствующей географической зоне**
  - **Наследственная склонность к ускоренному разрушению миелина**

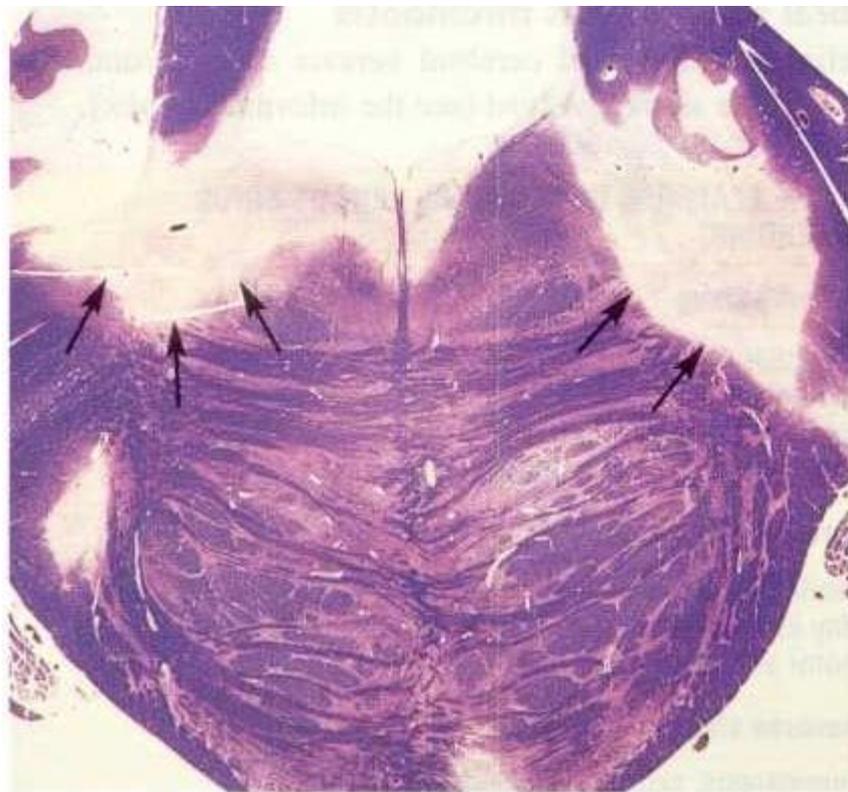
# Патогенез РС

- Первостепенное значение имеют иммунопатологические и патохимические реакции, развивающиеся в иммунокомпетентных клетках и клетках ЦНС. Миелин, продуцируемый олигодендроцитами, является мишенью для иммунной системы в случае развития РС. Активность демиелинизирующего процесса может замедляться или останавливаться под влиянием регуляторных Т-клеток, противовоспалительных цитокинов, которые способствуют процессу ремиелинизации проводящих путей.
- Развитие сосудисто-воспалительной реакции при РС обуславливает два взаимосвязанных патобиохимических процесса – оксидантный стресс и глутаматную нейротоксичность, которые приводят к гибели нервных клеток.

РС – фотомикрография очага демиелинизации показывает периваскулярное повреждение кровеносного сосуда лимфоцитами



РС- препарат среза через мост, стрелками показаны очаги демиелинизации



# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ РС

Иммунологические нарушения являются основными в механизмах развития РС. Проявления их бывают разными: от вторичного иммунодефицита до аутоиммунной агрессии.

**Они характеризуются:**

- функциональной недостаточностью Т-лимфоцитов;
- нарушением равновесия между активностью комплемента и образованием антител;
- образованием аутоантител;
- образованием иммунных комплексов.

Гуморальные факторы клеточного иммунитета, в частности *цитокины*.

- Их секреция усиливается в местах поражения мозга или цереброспинальной жидкости больных.
- Считают, что *цитокины* существенно влияют на характер иммунопатологических реакций в ЦНС.

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РС

**В.И. Головкин (1993) выделяет**  
**шесть** патогенетических  
вариантов РС и предлагает  
соответствующие  
диагностические и  
терапевтические подходы

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РС

- 1. Инфекционно-аллергический вариант** является ведущим в 30% случаев заболевания и в основном обуславливает клиническую картину *ремиттирующего РС*. Иммунологически характеризуется Т-лимфопенией за счет супрессоров, увеличением содержания Т-хелперов.
- 2. Эндокринно-зависимый вариант РС** встречается в 25% случаев заболевания, характеризуется *первично-прогрессирующим типом течения*. В основном проявляется в пубертатном периоде и в возрасте после 40 лет.

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РС

3. **Вирусиндуцированный вариант** проявляется преимущественно у молодых людей (10-15% случаев), а клиническая картина его напоминает *быстро прогрессирующий лейкоэнцефаломиелит*.
4. **Гиперлипидемический вариант** проявляется *цереброспинальной формой РС*, встречается в 10-15% случаев. Иммунологически проявляется сенсibilизацией к основному белку миелина.

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РС

**5. Иммунодефицитный вариант** наблюдается в 10% случаев, проявляется *вторично-прогрессирующим типом течения*, сопровождается тотальной Т-лимфопенией, низким хелперно-супрессорным коэффициентом.

**6. Атопический энцефалопатический вариант** в основном является составной частью инфекционно-аллергического варианта патогенеза РС; самостоятельно проявляется в 5% случаев. Иммунологические нарушения характеризуются высоким соотношением Т-клеток с CD4-рецепторами и клеток с рецепторами CD8, гипериммуноглобулинемией E.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РС

Клинические проявления РС разнообразны. Они в основном обусловлены поражением разных проводниковых систем головного и/или спинного мозга и отображают особенности многоочагового демиелинизирующего процесса.

# НАЧАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РС

1. **Разнообразные неприятные ощущения в конечностях или на лице** – онемение и другие парестезии.
2. **Нарушения зрения**, возникающие вследствие ***ретробульбарного неврита***. Чаще всего это острое снижение зрения на один глаз на протяжении нескольких недель с полным или частичным восстановлением его через 3-6 мес. На глазном дне выявляется бледность височных половин диска зрительного нерва, признаки папиллита. При проверке полей зрения определяется их **сужение на красный** и **зеленый** цвета или очаговые выпадения – центральные скотомы.

# НАЧАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РС

3. **Нарушения координации движений**; атактические нарушения в основном кратковременные, но часто повторяются.

4. **Расстройства глазодвигательных нервов**, проявляющиеся преходящим двоением (чаще поражается отводящий нерв), синдром межъядерной офтальмоплегии, связанный с очагом демиелинизации в системе медиального продольного пучка.

# НАЧАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РС

5. **Императивные позывы на мочеотделение,**  
задержка мочи при мочеиспускании или  
периодическое недержание мочи.

6. **Головокружение, общая слабость, утомляемость.**  
При такой клинической ситуации у врача  
складывается впечатление, что у больного  
функциональные расстройства нервной системы  
типа неврастении.

Типичными для РС являются также такие симптомокомплексы:

- -клиническая диссоциация;
- -нестойкость клинических симптомов;
- -синдром «горячей ванны»

## Симптомокомплексы:

- **Феномен «клинической диссоциации»** – это несоответствие между выраженностью функциональных нарушений и объективными данными неврологического статуса.
- **Синдром «нестойкости клинических симптомов»** проявляется колебанием симптомов на протяжении одних или нескольких суток.
- **Синдром «горячей ванны»** - симптомы РС или временного углубления функционального дефицита возникают после приема горячей ванны или горячей еды (симптом Утхоффа).

## КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ РС

С учетом данных неврологической клиники, в зависимости от преимущественной локализации очагов демиелинизации на уровне тех или иных отделов ЦНС традиционно выделяют три клинические формы РС:

- -церебральную;
- -спинальную;
- -цереброспинальную.

## ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ФОРМА РС:

- Характеризуется развитием моно- или гемипареза центрального типа, нарушением зрения, координации движений, нейропсихологическими изменениями. В границах церебральной формы выделяют **глазной и гиперкинетический варианты** заболевания.

## СПИНАЛЬНАЯ ФОРМА РС:

- Проявляется наличием клинических симптомов поражения только спинного мозга; наблюдаются случаи развития у больных **острой поперечной миелопатии** как начальных проявлений РС. Такие нарушения сопровождаются изменениями на глазном дне – **оптико-спинальная форма**. В возрасте после 40 лет типичным является начало с постепенным развитием двигательных нарушений, которые имитируют хроническую прогрессирующую миелопатию.
- Спинальная форма РС по клиническому течению может напоминать опухоль спинного мозга. Решающее значение для уточнения диагноза имеют МРТ-исследования.

## ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНАЯ ФОРМА:

- Характеризуется симптомами поражения головного и спинного мозга:
  - -выявляются зрительные нарушения,
  - -нарушение функций пирамидного тракта,
  - -нарушение функций чувствительных и мозжечковых путей;
  - -нарушение функций черепных нервов и т.д.

# ГРАДАЦИИ КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНОГО

- Нарушения в основном имеют стадийный характер, т.е. периоды обострения заболевания сменяются ремиссиями, что, собственно, и определяет ремиттирующий тип течения РС.

# ОБОСТРЕНИЕ (ЭКЗАЦЕРБАЦИЯ)

- Это состояние, когда появляются новые симптомы или один симптом, углубляются имеющиеся неврологические симптомы после того, как неврологический статус больного был стабильным на протяжении 1 мес. Длительность обострения колеблется от 24 час. До 8 недель; за это время ни один из имеющихся симптомов не регрессирует.

## РЕМИССИЯ:

- Это явное улучшение состояния больного с РС, сопровождающееся уменьшением выраженности или регрессом имеющегося симптома и/или симптомов; длительность такого состояния не менее 24 час. Ремиссия, длящаяся более 1 мес., определяется как стойкая.

## ХРОНИЧЕСКОЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ:

- Нарастание тяжести симптомов РС длительностью 2 мес. И более без признаков улучшения.

# СТАБИЛИЗАЦИЯ:

- Отсутствие обострений, ремиссий или хронического прогрессирования РС на протяжении 1 мес.

# ТИПЫ ТЕЧЕНИЯ РС:

Ремиттирующий

Ремиттирующе-прогрессирующий

Первично-прогрессирующий

Вторично-прогрессирующий

# РЕМИТТИРУЮЩИЙ ТИП ТЕЧЕНИЯ РС:

- Определяют при наличии в анамнезе больного данных про обострение и ремиссии без признаков хронического прогрессирования. Такой тип течения встречается наиболее часто – у 51,3% больных.

## РЕМИТТИРУЮЩЕ- ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ТИП:

- Характеризуется углублением выраженности имеющихся неврологических симптомов, а также остаточной органической неврологической симптоматикой после каждого обострения РС.

## ВТОРИЧНО-ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ТИП:

- Проявляется наличием в анамнезе 2-3 ремиссий, а в дальнейшем наблюдается стадия хронического прогрессирования заболевания. В Украине этот тип течения зарегистрирован у 20,8% больных.

## ПЕРВИЧНО-ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ТИП:

- Это клиническое состояние, когда с самого начала РС постепенно и неуклонно прогрессирует без ремиссии в анамнезе; частота такого типа течения среди больных с РС в Украине составляет 23,0% случаев.

# Бальная система оценки неврологических функций у больных с РС

- Тяжесть состояния больных с разными клиническими формами и типами течения РС можно объективно оценить методами математически-статистической обработки неврологических функций в баллах с использованием неврологических шкал.
- Она дает возможность определить
  - биосоциальный потенциал больного РС,
  - степень выраженности обострений и
  - инвалидности.

# Диагностические критерии РС

- Диагноз
  - **Клинико-неврологическое обследование:**
    - Волнообразное течение с поражением нескольких проводниковых систем
  - **Диссеминация в «месте и времени»**
    - Наличие не менее 2 отдельных очагов поражения, их появление разделено промежутком времени не менее 1 мес
  - Электрофизиологические, иммунологические методы и МРТ играют вспомогательную роль. Ценны в случае атипичного течения РС

# Диагностические критерии РС

Описаны разные диагностические критерии РС. Все они используют градации «достоверный» РС с основным клиническим признаком «диссеминация в месте и времени», а также «вероятный» и «возможный» РС, который не подтверждается наличием основного клинического критерия. В клинической практике наиболее часто используются критерии Ч.Позера и МакДональда.

# Диагностические критерии РС

**Критерии Ч. Позера** выделяют две категории диагноза РС – «достоверный» и «вероятный».

Диагноз основывается на данных неврологической клиники (количество очагов поражения, обострений) с учетом лабораторных методов исследования ЦСЖ, вызванных потенциалов и МРТ.

## Клинические проявления

- 2 и более атаки; объективные клинические признаки, 2 и более очагов
- 2 и более атаки; объективные клинические признаки 1 очага

## данные, необходимые для постановки диагноза

- Не требуются
- Рассеянность в пространстве на МРТ, или 2 и более очага на МРТ, соответствующие РС, и положительные данные ликвора, или ожидать следующей клинической атаки

Диагностические критерии РС (McDonald, 2005)

## Клинические проявления

- 1 атака; объективные клинические признаки 2 и более очагов
- Прогрессирующая неврологическая симптоматика

## для постановки диагноза

- Рассеянность очагов во времени на МРТ или вторая клиническая атака
- Продолжающееся в течение года прогрессирование заболевания и 2 пункта из перечисленных: положительная МРТ головного, спинного мозга, положительные ВП, положительная ЦСЖ (McDonald, 2005)

Диагностические критерии

# СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА РС:

- **ДИАГНОСТИКА**

- Клинико-неврологическое обследование

- Вызванные потенциалы;

- Офтальмологическое исследование

- ЦСЖ (лимфоцитарный плеоцитоз, IgG, олигоклональные антитела)

- **МРТ**

## МРТ в диагностике РС:

- МРТ позволяет визуализировать очаги демиелинизации в головном мозге при достоверном диагнозе РС в 95% случаев, в спинном мозге – в 75% случаев
- Возможность выявления «немых» очагов, которые не проявляются клинически
- Выявляет патологические изменения ЦНС от начальных нарушений до очевидных очагов демиелинизации. Наиболее чувствительно Т2-взвешенное изображение

## МРТ в диагностике РС:

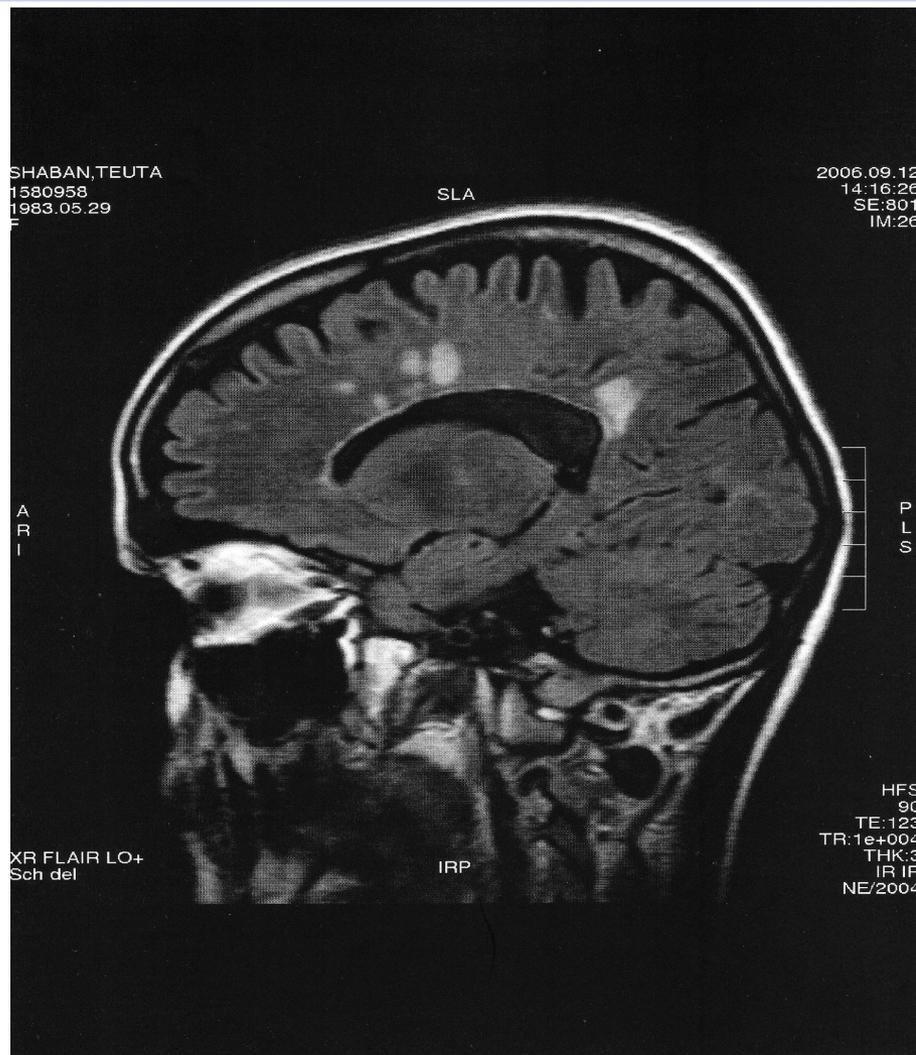
Для оценки множественных очагов поражения по данным МРТ используют разные критерии. По критериям Фазекас (Fazekas F.H.) очаги повышенной интенсивности сигнала при РС имеют характерные черты:

- Локализуются преимущественно вокруг желудочков (перивентрикулярно), субтенториальном пространстве (ствол головного мозга и мозжечок);
- Диаметр не меньше 6 мм.

Чувствительность этих критериев – 94-100%,  
специфичность – до 90%

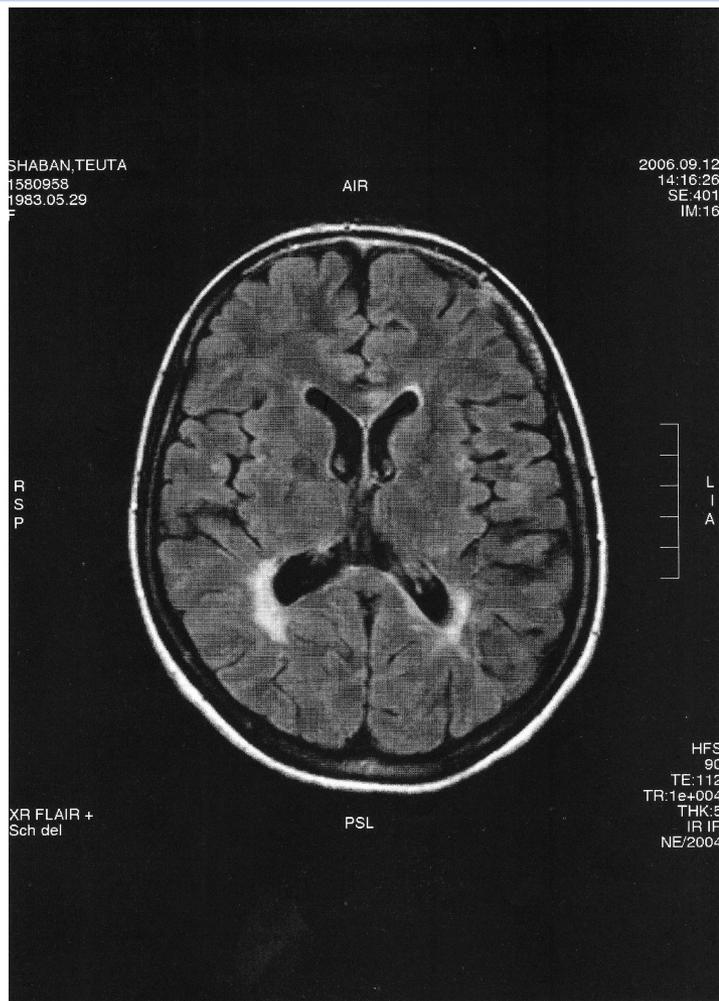
# MPT больной РС

## локализация очагов демиелинизации перивентрикулярно (сагиттальная проекция)



# MPT больной РС

## локализация очагов демиелинизации перивентрикулярно (аксиальная проекция)



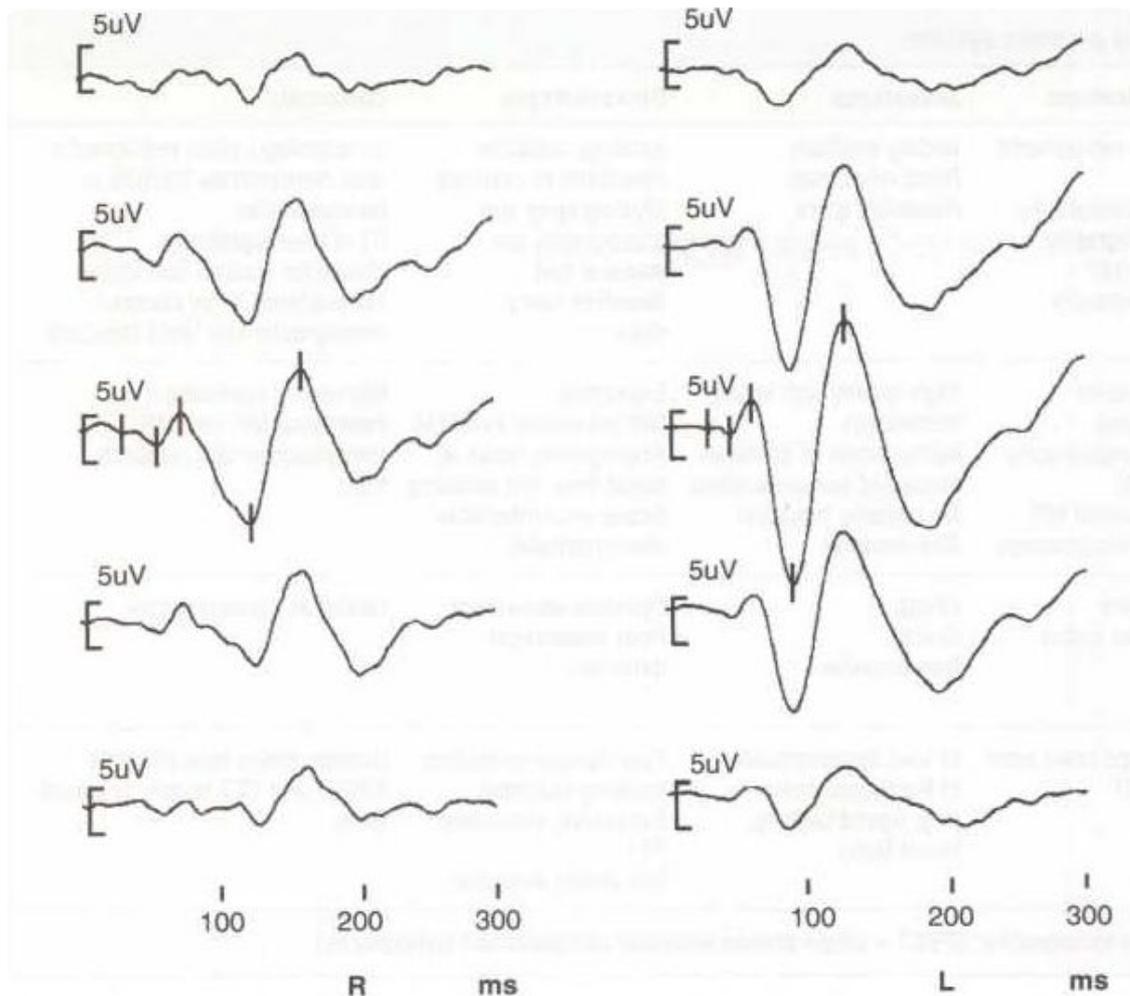
МРТ больной РС. Наличие очагов демиелинизации в мозолистом теле считают признаком РС . Это имеет значение для дифференциальной диагностики РС с заболеваниями, сопровождающимися мелкоочаговым поражением головного мозга (вирусный энцефалит, дисциркуляторная энцефалопатия и т.д.).



# МРТ в диагностике РС:

- МРТ позволяет изучать **динамику демиелинизирующего процесса**. В начальных стадиях ремиттирующего и вторично-прогрессирующего РС новые очаги демиелинизации выявляются в 10 раз чаще чем клинические симптомы;
- Характерный признак РС – **диссоциация** длительности формирования патологических изменений по клиническим критериям и изменениями ткани мозга по данным МРТ: появление очагов демиелинизации на МРТ и их регресс не совпадают во времени с клиническими стадиями РС «обострение» и «ремиссия»

Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) при РС.  
Запись показывает замедление проведения импульса  
справа



# ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РС



В рамках существующей концепции патогенеза РС обоснованным является **использование иммунотерапии с использованием средств двух групп: *препараты и методы иммуносупрессии***, которые целесообразно назначать в период обострения или прогрессирующего течения заболевания.

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РС

Препараты с иммуномоделирующим действием, удлиняющие период ремиссии, замедляющие темп прогрессирования РС. Доказана эффективность 3 типов иммуномодулирующих средств:

- Препараты цитокиновой природы – препараты рекомбинантного человеческого интерферона-бета;
- Препараты с антигеноспецифической иммунной активностью – глатирамера ацетат (копаксон);
- Финголимода – перорального синтетического модулятора сфингозин-1-фосфатных рецепторов лимфоцитов.

Препараты не устраняют полностью рецидивы, но снижают их вероятность и уменьшают их

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РС

- **Лечение обострения.** Назначаются кортикостероиды в первые 2-3 после появления симптомов обострения. Кортикостероиды ускоряют восстановление функций и уменьшают продолжительность обострения, снижая проницаемость ГЭБ, блокируя продукцию медиаторов воспаления, тормозящих проведение импульсов по нервным волокнам, уменьшая отек.

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РС

- Наиболее эффективен – курс с ежедневным введением в течение 5-10 сут. Больших доз (1-2 г) метилпреднизолона (метипред, солюмедрол) – **«пульс-терапия»** 1000 мг 1 раз, или 500 мг 2 раза в/в капельно в 200 мл 5% глюкозы;
- Затем 6-8 день преднизолон 80 мг внутрь, однократно утром;
- Затем 9-11 день преднизолон 60 мг внутрь, однократно утром;
- Затем 12-14 день преднизолон 40 мг внутрь, однократно утром;
- Затем 15-17 день преднизолон 20 мг внутрь, однократно утром

# ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РС

- При вторично прогрессирующем течении заболевания замедлить прогрессирование удастся с помощью **иммуносупрессоров**: митоксантрон (8-12 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в 3 мес); азатиоприн (2-3 мг/кг/сут внутрь; метотрексат (7,5- 20 мг внутрь 1 раз в неделю).
- Однако их долгосрочная эффективность не доказана.
- Целесообразно лишь у больных, сохраняющих способность к передвижению, при относительно быстром темпе прогрессирования.

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РС

- По некоторым данным, **препараты в/в иммуноглобулина** (октагам, сандимун и др.) могут уменьшать частоту обострений и скорость накопления неврологического дефицита. Их эффективность не доказана в контролируемых испытаниях. В/в иммуноглобулин назначают в дозе 0,15-0,2 г/кг 1 раз в 1-2 мес.
- Данные об эффективности **плазмафереза** остаются противоречивыми. В некоторых исследованиях получен благоприятный эффект при тяжелых обострениях, резистентных к кортикостероидам

# ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РС

- Важная роль прогрессирующей дегенерации аксонов в патогенезе РС обосновывает необходимость применения **препаратов с нейротрофическим действием:** церебролизин (30-60 мл в/в капельно), препаратов L-карнитина (аплегин, ницетил и др.),  $\alpha$ -липоевой кислоты, однако клиническая эффективность ни одного из них к настоящему времени не доказана.

# ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РС

## Симптоматическая терапия.

- **Повышенная утомляемость** – гетерогенный феномен, который бывает обусловлен:
  - Повышенной чувствительностью демиелинизированных волокон к метаболическим изменениям – утомляемость отдельных мышечных групп при повторяющихся движениях;
  - Депрессией или дистимией – назначаются селективные антидепрессанты (флуоксетин 20 мг/сут, сертралин 50 мг/сут);
  - Астеноподобным состоянием, проявляющееся чувством усталости, возникающим к обеду – рекомендуется дневной сон, амантадин – 100-200 мг/сут.

# ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РС

## Симптоматическая терапия.

- **Астеническое состояние** – назначение ноотропных средств: фенотропил (200-300 мг/сут), церебролизин (10-30 мл в/в 20 инъекций).
- **Атактические расстройства** – лечебная гимнастика.
- **Апатико-абулический синдром** – агонисты дофаминовых рецепторов или амантадин.
- **При головокружении** - бетагистин 8-16 мг 3 раза в день.
- **Крупноразмашистый нистагм** – удастся уменьшить с помощью клоназепама, баклофена, габапентина или мемантина.
- **Спастичность** – физиотерапия, орально баклофен 15-100 мг, тизанидин 8-32 мг, диазепам 2-15 мг, местные инъекции ботулотоксина