

Рассеянный склероз: эпидемиология, этиология, патогенез, классификация

Презентацию подготовила
ординатор 1 года обучения
Окулова Ирина Игоревна

Рассеянный склероз (РС)

– это хроническое, демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунно-воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы, ведущее к инвалидизации больных и значительному снижению качества жизни.

При отсутствии адекватного современного лечения в среднем через 10 лет до 50% больных имеют трудности в выполнении профессиональных обязанностей, через 15 лет более 50% имеют трудности в самостоятельном передвижении, а при длительности РС более 20 лет – проблемы в самообслуживании.

Кодирование по МКБ-10

- G 35.0 – Рассеянный склероз



Эпидемиология

- Рассеянный склероз является самым распространенным, после черепно-мозговой травмы, органическим заболеванием ЦНС среди лиц молодого возраста.
- В большинстве случаев РС дебютирует в возрасте **от 18 до 45 лет**, но может возникать как у детей, так и у лиц пожилого возраста.
- Чаще распространен у **женщин**.



Эпидемиология

- Показатели распространенности РС в мире в последнее время имеют тенденцию к увеличению. Это связано со стандартным использованием современных нейровизуализационных методов исследования, позволяющих с большой точностью диагностировать РС, а также с увеличением продолжительности жизни больных, обусловленным улучшением их лечения, реабилитации и социальной помощи.
- Кроме того, отмечается и заметное увеличение возникновения новых случаев. С 2008 по 2013 г. **глобальная распространенность РС возросла на 10%** за 5 лет с 30 до 33 случаев на 100 000 населения (по данным атласа «Атлас РС Международной Федерации больных рассеянным склероз» (MSIF – «Multiple Sclerosis International Federation»)).
- **В мире около 3 млн. больных РС.** Из них около 450 тыс. в Европе, свыше 350 тыс. в США. В России может быть около 150 тысяч больных РС. (по данным Шмидта Т.Е. с соавт.)

Распространенность рассеянного склероза



РС имеет неравномерную распространённость в разных географических широтах.

В зависимости от показателей распространенности РС выделяют три зоны: □

- **зона высокого риска** с частотой заболевания более 50 на 100000 населения включает Северную и Центральную Европу, юг Канады и север США, юг Австралии и Новую Зеландию. □
- **зона среднего риска** имеет частоту заболевания 10–50 на 100 000 населения и объединяет центр и юг США, Гавайские острова, северную Скандинавию, Южную Европу, Израиль, белое население Южной Африки, север и запад Украины, европейскую часть России, Дальний Восток.
- **зона низкого риска** с частотой 10 и менее на 100 000 населения включает Азию, север Южной Америки, Аляску, Гренландию, острова Карибского моря, Мексику, большую часть Африки, Ближний и Средний Восток.

Зоны риска по распространённости РС

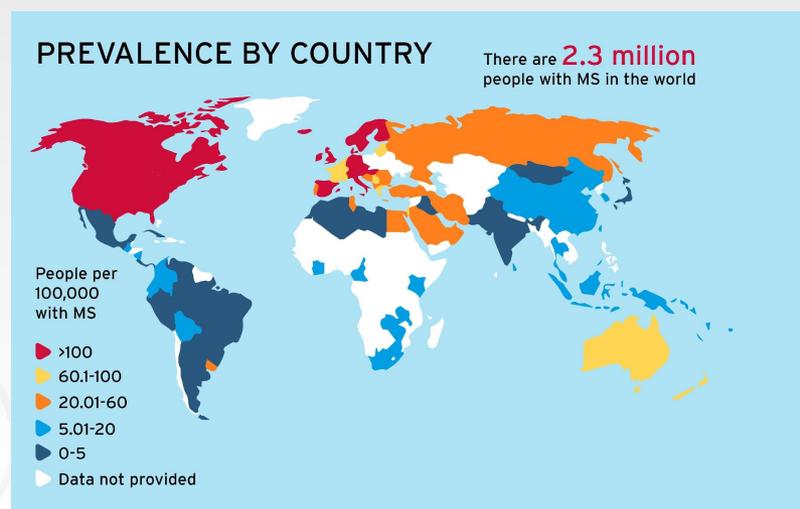
GLOBAL DISTRIBUTION OF MS

-  HIGH RISK
-  PROBABLE HIGH RISK
-  LOW RISK
-  PROBABLE LOW RISK
-  NORTH-SOUTH GRADIENT RISK
-  OTHER RISK



Распространенность РС в России

- В большинстве популяций с преобладанием русских и других представителей славянских народов риск РС приблизительно одинаков, он варьирует от 30 до 70 случаев на 100 000 населения.
- Более низкие показатели распространенности РС регистрируют у потомков тюркских народов (чуваши, татары, башкиры) и у представителей северокавказской группы (черкесы, чеченцы, дагестанцы).
- В целом распространенность РС в Поволжье, на Урале и в регионах Сибири у европейцев существенно выше, чем у популяций азиатского происхождения.
- Риск заболеваемости РС среди русских, родившихся и проживающих в южных областях, пока несколько ниже, чем риск, выявляемый среди русского населения на их исторической родине, что указывает на значимость факторов окружающей среды.



Этиология РС

РС является мультифакториальным заболеванием.
Развитие РС обусловлено взаимодействием

факторов внешней среды
(вируса или другого
инфекционного агента и
географических факторов,
инсоляции, недостатка витамина
Д, интоксикации и др.);

+

**наследственной
предрасположенности,**
включающей особенности
иммунного ответа и
определенного типа
метаболизма, а также
генетических факторов

У генетически предрасположенных людей внешние факторы могут стимулировать развитие воспалительно-аутоиммунного процесса в ЦНС, разрушение миелина и повреждение нервных волокон

Роль генетической предрасположенности в развитии РС

- Близнецовые исследования показали, что вероятность возникновения рассеянного склероза у второго монозиготного близнеца — 30%, тогда как у гетерозиготного — лишь 4%. На основании этого можно утверждать, что **генетический риск составляет 30%**. Остальное приходится на факторы внешней среды и другие неизвестные причины.
- Большое значение в формировании наследственной предрасположенности имеет определенный набор генов главного комплекса гистосовместимости (HLA-системы), расположенного на 6-й хромосоме, который обуславливают своеобразие иммунных реакций каждого человека, т.к. **структура молекул HLA играет решающую роль в запуске иммунного ответа на любой антиген.**

Роль генетической предрасположенности в развитии РС

- У больных рассеянным склерозом в большинстве популяций с высоким или средним риском развития этого заболевания чаще, чем у здоровых лиц, встречается набор аллелей генов HLA-системы **DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602**. Это сочетание аллелей, часто наследуемых сцепленно, называется **гаплотипом DR2, или Dw2**.
- Сцепленно с этим гаплотипом наследуются аллели HLA класса II, среди которых наиболее сильно с рассеянным склерозом связаны A3 и A7.
- Среди здорового белого населения Европы и Северной Америки DR2-гаплотип встречается в 40-60% случаев, тогда как среди больных рассеянным склерозом из этих же национальных групп — 60-80%.
- Несмотря на наличие ассоциации этого гаплотипа с повышенным риском рассеянного склероза в популяции в целом, в семьях риск развития повторного случая заболевания не всегда связан с наследованием гаплотипа DR2.
- Вероятно, другие сочетания аллелей HLA класса II также могут участвовать в формировании мультигенной предрасположенности.

Роль генетической предрасположенности в развитии РС

- В формировании генетической предрасположенности к рассеянному склерозу возможно вовлечены **гены некоторых цитокинов** (например, фактора некроза опухолей), гены b-цепи антигенраспознающих рецепторов **T-лимфоцитов** на 7-й хромосоме, гены тяжелых цепей **иммуноглобулинов** на 19-й хромосоме и ген **основного белка миелина** на 18-й хромосоме и других белков, участвующих в иммунных реакциях, кодирующие белковую структуру основных антигенов миелина.
- При недавних исследованиях всего генома больных рассеянным склерозом в разных этнических группах обнаружено, что риск заболевания связан с различными участками на хромосомах 1, 2, 3, 5, 6, 7, 11, 14, 17, 18, 19 и X-хромосомах.

Роль генетической предрасположенности в развитии РС

Таким образом, роль генетических факторов в этиологии рассеянного склероза можно представить следующим образом:

- рассеянный склероз является мультигенным заболеванием с вовлечением локусов, имеющих разное значение в разных этнических группах;
- проявление генетической предрасположенности зависит от внешних факторов;
- у европейских народов рассеянный склероз наиболее сильно ассоциируется с гаплотипом DR2 по HLA-системе класса II;
- этот гаплотип может включать "ген рассеянного склероза", а может быть сцеплен с другими генами, определяющими предрасположенность к нему;
- среди других локусов наиболее вероятно участие генов других белков.

Внешние факторы №1: инфекционные агенты

- В качестве вероятных провоцирующих инфекционных агентов рассматриваются **вирусы**, особенно вирусы кори, краснухи, ретровирусы, герпес-вирусы (в т.ч. ВЭБ), а также вирусы, вызывающие заболевания у животных.
- На фоне генетически детерминированной неполноценности иммунной системы организма больного вирус может длительно персистировать в ткани мозга в виде дефектных форм либо интегрируясь в геном клетки хозяина.
- Также высказываются предположения об участии вирусов в этиологии рассеянного склероза по механизмам "молекулярной мимикрии" и перекрестного реагирования с белком миелином.
- Патогенное действие инфекционного агента при рассеянном склерозе может реализоваться как через **прямое воздействие на миелинсинтезирующие клетки**, так и опосредованно, активируя различные иммунологические механизмы хронического воспаления и разрушения миелина.

- Вирус Эпштейна–Барра (ВЭБ) и низкое содержание витамина D являются наиболее изученными факторами внешней среды, играющими роль в этиологии РС.
- В крови и ЦСЖ больных РС обнаруживается значительно больше В-клеток, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр, чем при других воспалительных и невоспалительных заболеваниях ЦНС (Maurer M. и соавт.).
- Предполагают, что после разрешения первичного инфицирования вирус остается в латентном состоянии в В-лимфоцитах и иногда реактивируется.
- Периодическая реактивация его запускает аутоиммунный ответ, приводящий к повреждению миелина, и ассоциируется с клинической и МРТ-активностью.



Внешний фактор №2: геоэкологический



- Заболевание чаще регистрируется в странах с холодным климатом с меньшим количеством солнечного света.
- В норме метаболиты витамина D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ при антиген-специфичном иммунном ответе подавляют пролиферацию Т-лимфоцитов (особенно Th_1 субпопуляции) и подавляют секрецию антител и синтез аутоантител В-лимфоцитами.
- В результате чего **низкий уровень витамина D** вызывает активацию Т- и В-лимфоцитов в ЦНС, усиливая тем самым аутоиммунный процесс повреждения миелина (Wildemann В. и соавт.).
- У женщин с РРС в III триместре беременности, когда частота обострений РС заметно снижается, обнаруживается значительно более высокий уровень витамина D. После родов параллельно с возрастанием возможности обострений уровень витамина D значительно снижается (Runia t. и соавт.)

Внешний фактор №3: особенности питания



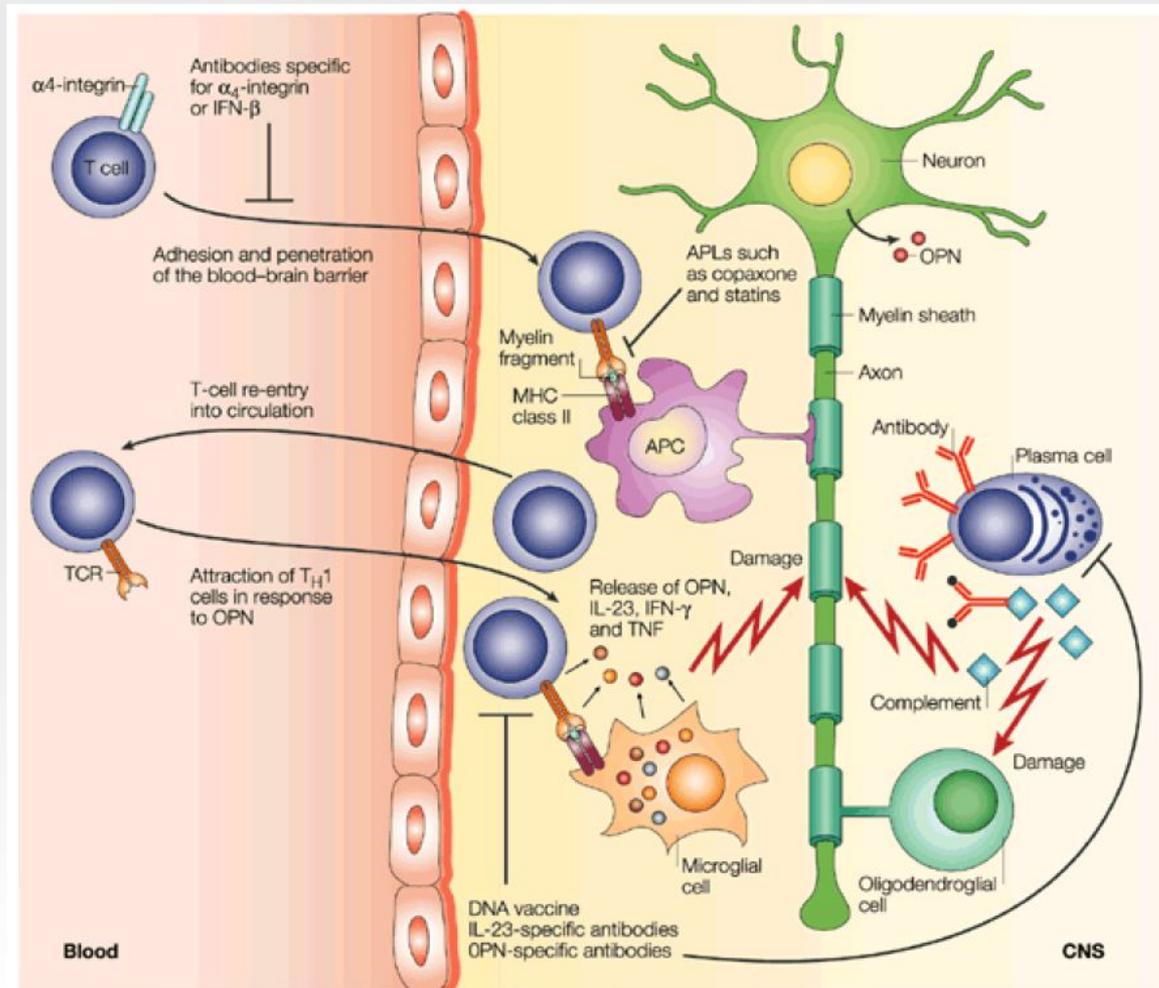
- Вероятно, при высоком содержании в рационе животных жиров, в организм поступают вещества сходные по строению с миелином. В случае, если иммунная система, проявляет гиперчувствительность к этим веществам, развивается перекрестная аутоиммунная реакция на миелин нервных волокон по типу молекулярной мимикрии.
- Недавние исследования показали связь между **избыточной массой тела** и повышенным риском развития РС. Механизм этой связи до конца остается неясным, но предположено, что увеличение секреции гормонов жировой ткани – адипокинов (участвующих в процессах метаболизма и воспаления) является предрасполагающим фактором развития РС.
- Показано, что у детей с клинически изолированным синдромом и повышенным содержанием адипонектина в крови чаще впоследствии развивался достоверный РС.

Другие внешние факторы:

- **Курение:** курильщики заболевают РС в более позднем возрасте. Это может быть связано с иммуносупрессорным эффектом никотина, что было описано в литературе (Samoes R. и соавт.).
- **Алкоголь:** показан дозозависимый эффект между потреблением алкоголя и риском развития РС. При этом вид напитка не имеет значения (Hedstrom A. и соавт.).

Патогенез РС

Ведущую роль в патогенезе РС играют иммунопатологические реакции воспалительно-аутоиммунного характера



Считают, что одним из первых событий в патогенезе этого заболевания является активация аутореактивных по отношению к антигенам миелина CD4+ Т-клеток на периферии (вне ЦНС):

взаимодействие рецептора Т-клетки и антигена, связанного молекулами II класса HLA-комплекса на антиген-презентирующих клетках (дендритных клетках)



Т-клетки пролиферируют и дифференцируются преимущественно в Т-хелперы типа 1.



Th₁ продуцируют провоспалительные цитокины: γ-интерферон, ФНОα, лимфотоксин, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-15



Нарушение баланса в системе цитокинов вызывает неконтролируемую активацию "запрещенных" клонов лимфоцитов, sensibilized к антигенам миелина



срыв толерантности, развитие аутоиммунных реакций

На следующем этапе Т-хелперы мигрируют через ГЭБ.

В ЦНС происходит реактивация Т-клеток антиген-презентирующими клетками (макрофаги и микроглия, в меньшей степени эндотелий сосудов мозга).

Возрастает продукция провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, эйкозаноидов
→ воспалительная реакция

Усиливается проницаемость ГЭБ

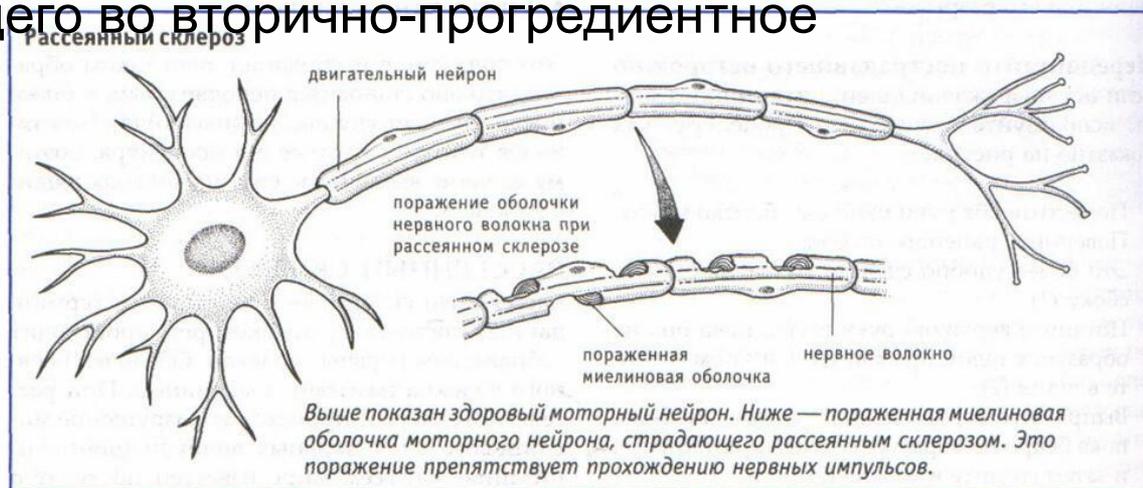
Нарушается В-клеточная толерантность с нарастанием титров аутоантител к различным структурам миелина и олигодендроцитов

Развитие демиелинизации с повреждением нервных волокон, гибель олигодендроцитов и формирование бляшки (астроглиоз)

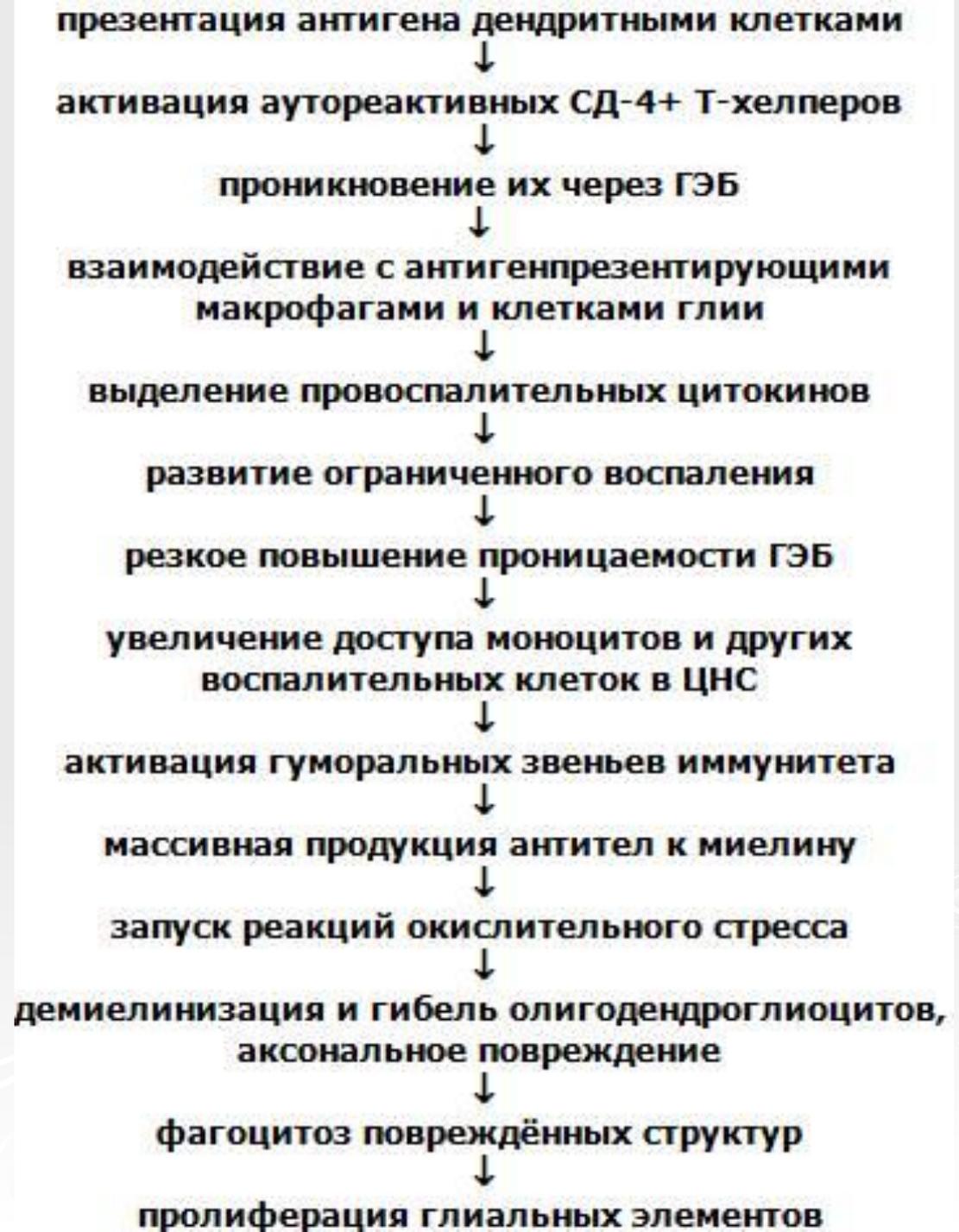
Очаговые и диффузные нейродегенеративные изменения в ЦНС

Механизмы электрофизиологических нарушений при РС:

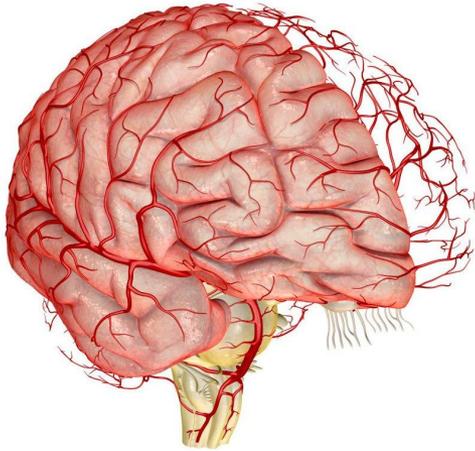
- в результате демиелинизации уменьшается скорость проведения импульсов по аксонам.
- Нервные волокна становятся легко подверженными внешним воздействиям: например, проведение по безмиелиновым волокнам ухудшается при повышении температуры. В связи с этим пациенты с РС отмечают неблагоприятное воздействие жарких летних дней на общее состояние.
- Аксональное повреждение при РС возникает на различных этапах патологического процесса как в острых и хронических очагах, так и в неизменном белом веществе.
- Постепенное развитие аксональной дегенерации и снижение компенсаторных возможностей мозга создает предпосылки для перехода ремиттирующего во вторично-прогрессирующее течение.



Краткий патогенез развития РС

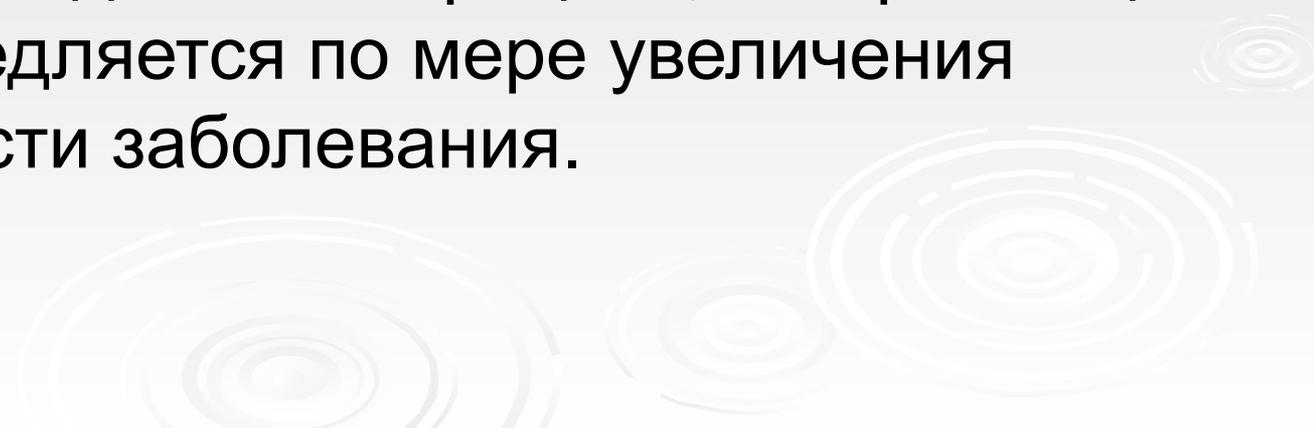


Сосудистые нарушения при РС



- прогрессирование аутоиммунного процесса при РС, приводит к повреждению не только нервной ткани, но и повреждению сосудов.
- Установлено, что у больных РС, даже при отсутствии заболеваний системы кровообращения, выявлено **снижение объемной скорости кровотока в коре и подкорковых структурах головного мозга**, причем эти нарушения регистрируются вне очагов демиелинизации, определяемых по данным МРТ.
- Снижение скорости кровотока носит диффузно-очаговый характер.

Механизм развития ремиссии

- Механизмом развития ремиссии является снижение активности воспаления и уменьшение локального отека.
 - Ремиелинизация обусловлена местными репаративными процессами, она происходит по краям активной бляшки.
 - Это очень медленный процесс, который еще более замедляется по мере увеличения длительности заболевания.
- 

Классификация

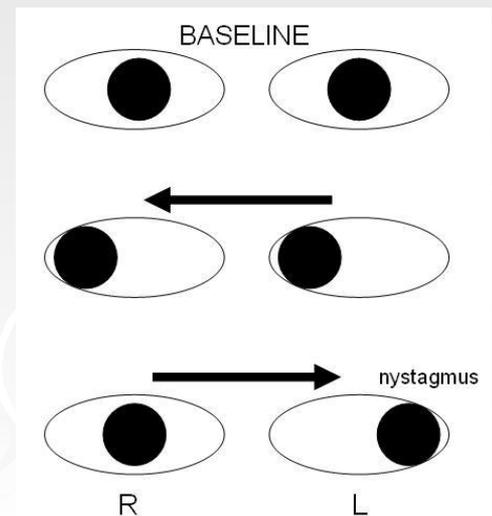
Клинические формы:

- Церебральная:
 - оптическая
 - гиперкинетическая
 - мозжечковая
 - стволовая
- Спинальная
- Цереброспинальная



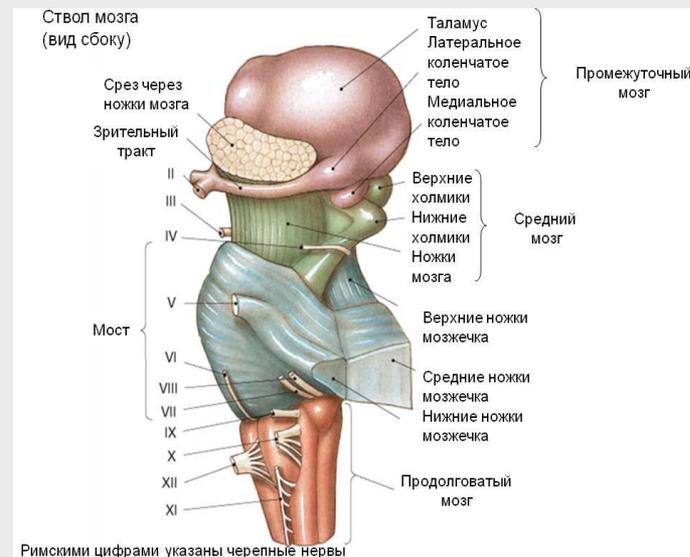
Оптическая форма

- Возникает оптический неврит (чаще односторонний) с поражением зрительного нерва и глазодвигательного аппарата.
- Выявляют снижение остроты зрения, нарушение зрачковых реакций, межъядерная офтальмоплегия или другие глазодвигательные нарушения, нистагм.
- У 60% пациентов, перенесших односторонний оптический неврит, через 15 лет был достоверно подтвержденный диагноз РС.



Межъядерная
офтальмоплегия

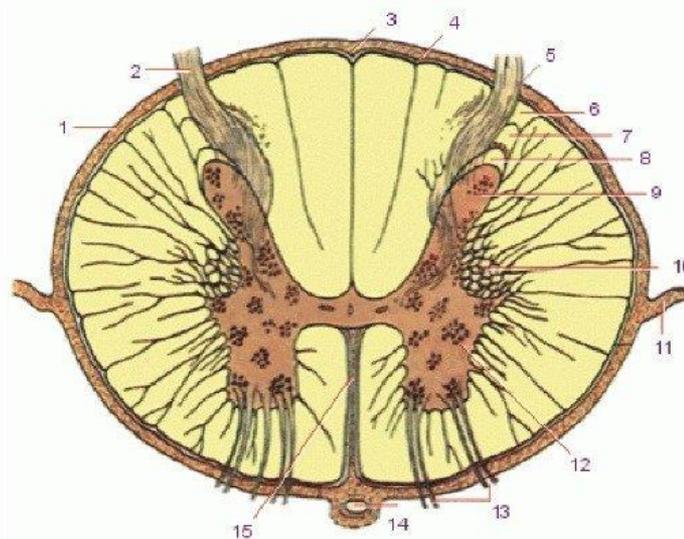
Стволовая форма



- Редкая, но и наиболее неблагоприятная форма РС.
- Быстрое прогрессирование болезни приводит к тяжелой инвалидности пациента.
- Характерны бульбарный синдром, вегетативные нарушения разной степени выраженности (нарушения деятельности ССС, ДС, ЖКТ, МПС)
- Для стволовой формы свойственна эйфория и некритичное отношение к своему состоянию.

Спинальная форма

- Патология проявляется нарушением работы спинного мозга: нарушение чувствительности, двигательные нарушения (часто нижний спастический парапарез), тазовые расстройства



Цереброспинальная форма

- Наиболее распространённая форма.
- Характеризуется большим количеством очагов поражения как в головном мозге, так и в спинном.
- Проявляется симптоматикой церебральной: мозжечковые, зрительные, вестибулярные, глазодвигательные нарушения, и спинальной форм.

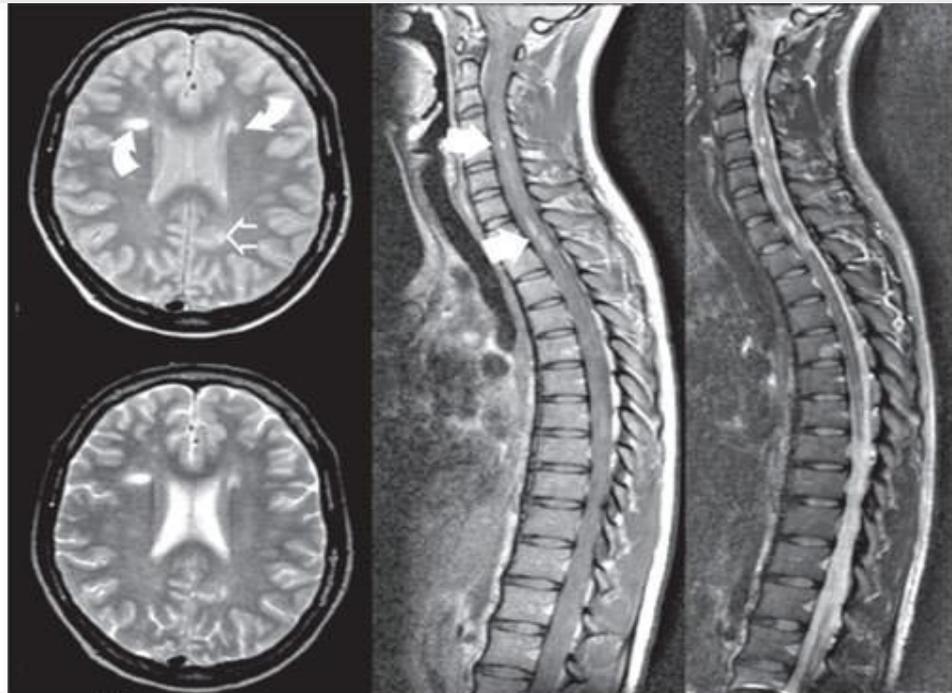


Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга с магневистом у больной 3., 12 лет. Очаги демиелинизации в головном и спинном мозге

Классификация

Типы течения РС:

- Ремиттирующее
- Прогрессирующее:
 - первично-прогрессирующее
 - вторично-прогрессирующее
- * Особые формы:
 - злокачественный (болезнь Марбурга)
 - агрессивный/быстро-прогрессирующий
 - высокоактивный

Активность:

- Активный
- Неактивный

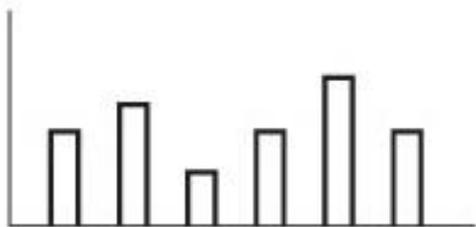
Стадии заболевания:

- Обострение = атака = эксацербация
- Ремиссия
- Прогрессирование

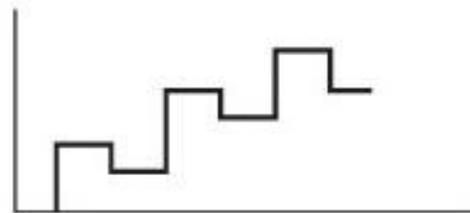
Ремиттирующее течение РС

- наиболее распространенный тип течения РС и наиболее частый вариант в дебюте заболевания, характеризуется периодами обострений, чередующихся с периодами ремиссий (с полным или неполным восстановлением функций в периоды между обострениями), отсутствием нарастания симптомов в периоды ремиссий.
- После обострений могут отмечаться стойкие нарушения неврологических функций различной выраженности.
- Между обострениями не отмечается постепенное нарастание тяжести заболевания (инвалидизации).
- В более 60% случаев у больных при увеличении длительности РС тип течения с РРС сменяется на вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС).

Ремиттирующий рассеянный склероз



А – отдельные обострения с полными клиническими ремиссиями



Б – обострения с неполными клиническими ремиссиями, но между ними нет нарастания симптоматики

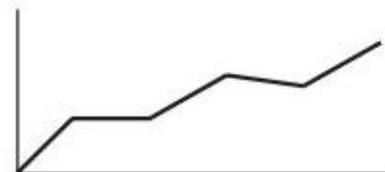
Первично-прогрессирующее течение РС

- Первично-прогрессирующий РС (ППРС) - течение РС, характеризующееся прогрессирующим ухудшением с самого начала заболевания, без ремиссий, но возможно с периодами стабилизации состояния.
- Подтвержденным считается прогрессирование при ППРС на протяжении не менее года.
- Прогноз при ППРС хуже, чем при ремиттирующем РС, быстрее наступает инвалидность в связи с существенными проблемами в передвижении.

Первично-прогрессирующий рассеянный склероз

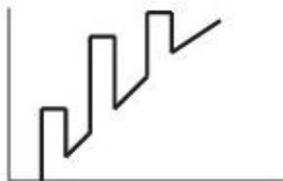


А – симптоматика неуклонно нарастает с самого дебюта заболевания



Б – возможны периоды стабилизации состояния или даже незначительного улучшения

Первично-прогрессирующий рассеянный склероз с обострениями



После первой атаки обострения повторяются, но симптоматика неуклонно прогрессирует с самого начала

Вторично-прогрессирующее течение РС

- тип течения РС, следующий за ремиттирующим типом течения.
- При этом типе течения на протяжении не менее 6 месяцев должна неуклонно нарастать тяжесть состояния больного на один и более баллов по шкале инвалидизации Куртцке (EDSS).
- Выделяют два варианта этого течения заболевания

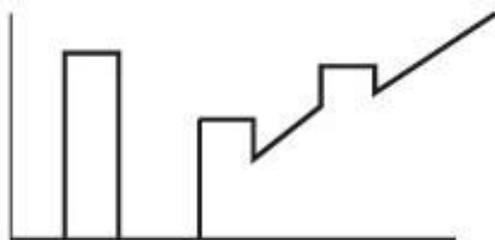
с обострениями

- на фоне неуклонного прогрессирования сохраняются периоды обострений и относительной стабилизации

без обострений

- заболевание неуклонно прогрессирует.

Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз



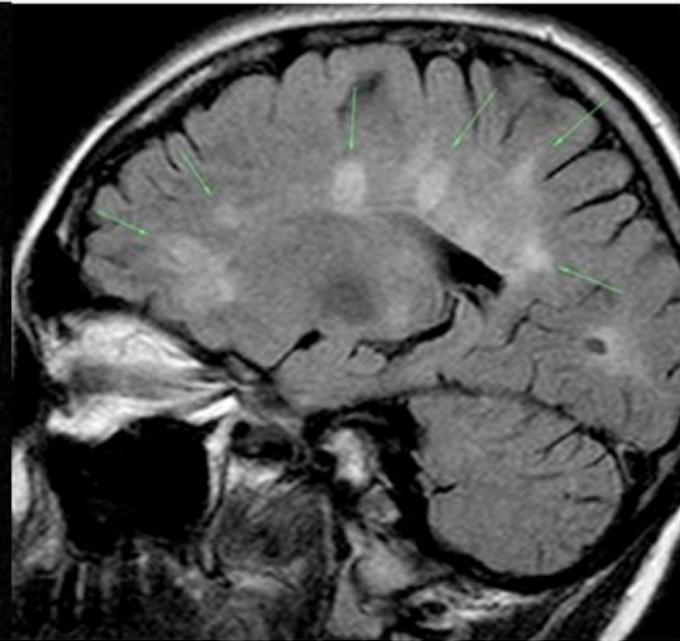
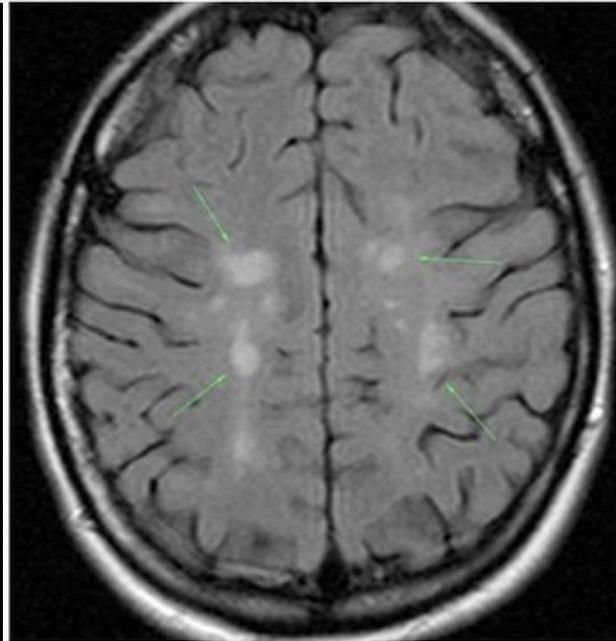
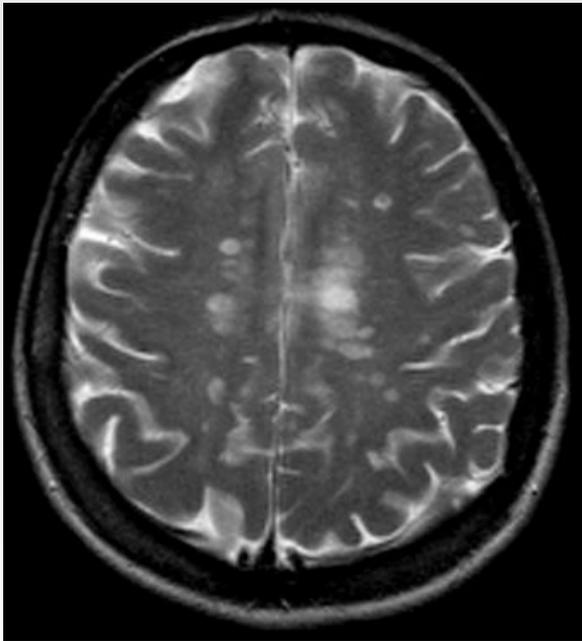
А – обострения сохраняются, и между ними симптоматика продолжает нарастать



Б – обострений нет, возможна лишь временная стабилизация состояния

Активность РС

- это любое проявление активности заболевания, под которым понимают обострение и/или выявление новых Т2-очагов и/или контрастируемых очагов в головном и/или спинном мозге при динамическом МРТ мониторинге.



* Злокачественный РС (болезнь Марбурга)

- Это острая форма тяжелого течения РС, характеризующаяся быстрым прогрессированием без ремиссий и в самых тяжелых случаях - смертью пациента в течение нескольких месяцев с момента начала заболевания.
- Частота развития такого варианта РС не превышает 5%.
- Характерны массивные очаги в стволе мозга, при МРТ-исследовании головного мозга, они, как правило, активно накапливают парамагнитный контраст.
- Вариант РС по типу болезни Марбурга может начинаться как сразу после дебюта РС, так сменять на определенном этапе типичное течение РС.

МРТ головного мозга при болезни Марбурга

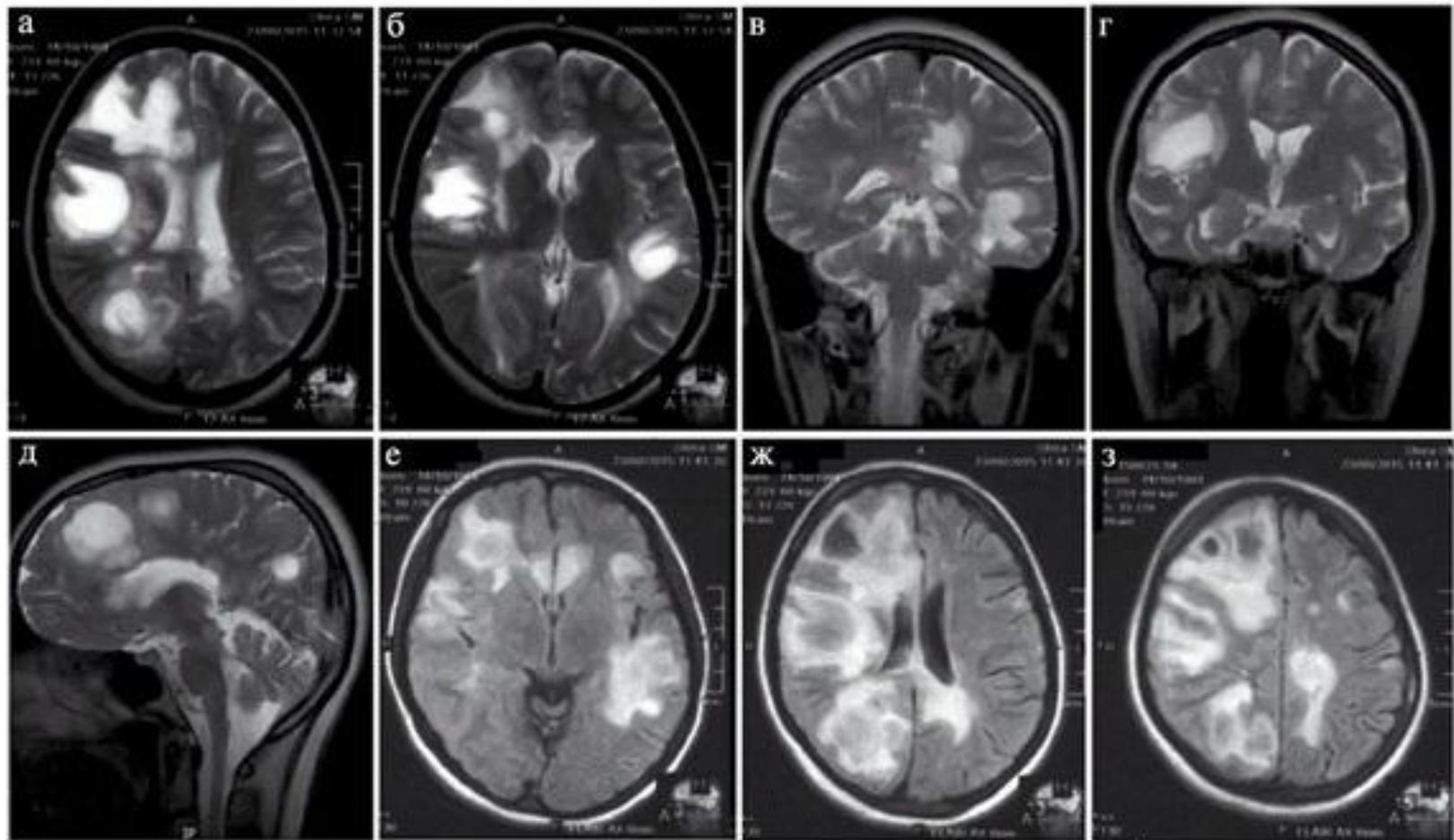


Рис. 3. МРТ пациентки Т. в аксиальной, сагиттальной и коронарной плоскостях в режимах T2-ВИ (а, б, в, г, д) и T2-FLAIR (е, ж, з) от 11.08.15 и 23.08.15.

* **Высокоактивный РС**

- это наличие 2 или более обострений в течение 1 года
- и выявление 1 или более контрастируемого очага или значительное нарастание общего объема T2-очагов по данным МРТ головного и/или спинного мозга в сравнении с недавно проведенным МРТ.



* Агрессивный (быстро-прогрессирующий) РС

- это наличие двух или более обострений в течение одного года,
- ведущих к нарастанию уровня инвалидизации по шкале EDSS (!),
- и выявление 1 или более контрастируемого очага или значительное нарастание общего объема T2-очагов по данным МРТ головного и/или спинного мозга в сравнении с недавно проведенным МРТ.

Обострение РС

- субъективные (сообщаемые пациентом) или объективные симптомы, типичные для острого воспалительного демиелинизирующего процесса в ЦНС (фокального или мультифокального), наблюдавшиеся в прошлом или имеющиеся в настоящее время,
- с острым или подострым началом,
- длительностью не менее 24 часов,
- при отсутствии лихорадки или признаков инфекционного заболевания.

Перечисленные симптомы должны быть подтверждены данными объективного исследования неврологического статуса (увеличение общего балла по шкале EDSS или изменение в двух и более функциональных системах на 1 балл или изменение в одной функциональной системе на 2 и более балла).*

Выполнение МРТ с контрастным усилением для подтверждения активности процесса желательна, однако отсутствие накопления контраста в очагах МРТ не является критерием отсутствия обострения.

*ФС по Куртцке: поражение зрительного нерва, нарушение функций др. ЧМН, пирамидной системы, координации, чувствительности, функций тазовых органов, интеллекта

Степени тяжести обострения

Степень тяжести обострения	Число систем по шкале ФС с наличием нарушения функции	Кортикостероидная терапия	Ежедневная активность	Восстановление функций
Легкое обострение	1 система	Не требуется и проводилась	Минимально ограничена	полное
Обострение средней тяжести	> 1 системы	Необходима	ограничена	Неполное в течение 3х месяцев
Тяжелое обострение	> 2 систем	Необходима в условиях стационара	Значительно ограничена	Неполное в течение 6 мес. (остаточный дефицит)

Ремиссия РС

- отчетливое улучшение состояния больного РС в виде уменьшения выраженности или исчезновения симптома и/или симптомов, которое должно длиться не менее 24 часов
- и при длительности ремиссии более месяца она может быть определена как **стойкая**.
- Если в период от 24 часов до 1 месяца появляется новый симптом или группа симптомов или отчетливое ухудшение уже имевшихся симптомов, то это не расценивается как новое обострение, а является продолжением предыдущего и ремиссия определяется как **нестойкая**.

Прогрессирование

- неуклонное нарастание неврологических нарушений (по шкалам EDSS и FS) за период не менее 6 месяцев без стабилизации или улучшения.
- Иногда используют термин «подтвержденное прогрессирование», когда при повторном обследовании через 6 или 12 месяцев не отмечено снижение уровня инвалидности.



Список использованной литературы

- Клинические рекомендации: Рассеянный склероз, под ред. Е.И. Гусева, А.Б.Гехт - 2018 г.
- Рассеянный склероз — вариант Марбурга (наблюдение из практики) А.С.Котов, К.В.Фирсов, М.С.Бунак / Журнал неврологии и психиатрии № 2, 2017; Вып. 2
- Болезни нервной системы: Руководство для врачей: в 2-х т. — Т. 1 / Под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2007 г.
- Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е.И.Гусева, А.Н.Коновалова, А.Б.Гехт – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 г.– 688 с.
- Рассеянный склероз: эпидемиология, факторы риска, патогенез, клиника и прогрессирование (по материалам 29-го конгресса ECTRIMS) Т.Е. Шмидт / Неврологический журнал, № 1, 2014
- Рассеянный склероз: этиология, патогенез и клиника (часть I) - Абдурахманова Р.Ф., Иззатов Х.Н., Хадибаева Г.Р., Шарипова Б. А., Кахарова М.Х. / Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения, №3, 2016 г.

Спасибо за внимание!

