

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской
генетики л/ф

ИММУНОЛОГИЧЕСК

ИЕ АСПЕКТЫ

ПАТОГЕНЕЗА

РАССЕЯННОГО

СКЛЕРОЗА

Солодова Татьяна Валерьевна,
группа 1.5.04

Определения.

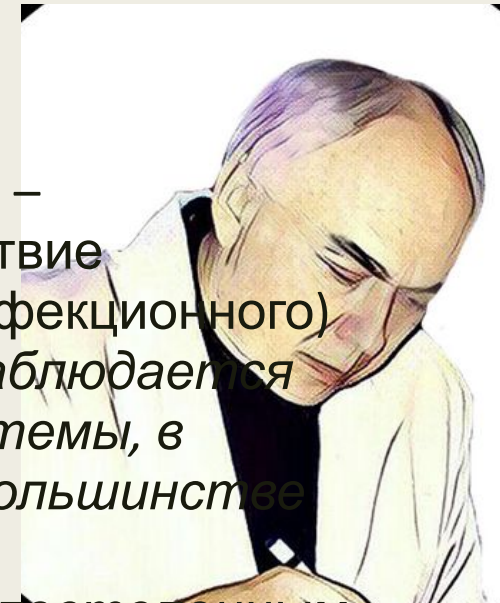
РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК)

Версия: Клинические протоколы МЗ РК – 2018:

Рассеянный склероз – прогрессирующее аутоиммунно-воспалительное, демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с постепенным нарастанием процессов нейродегенерации, приводящих к множественному очаговому поражению, характеризующееся активным течением заболевания, с глубокими нарушениями, влияющими на дееспособность и качество жизни пациента и являющееся самой частой причиной нетравматической неврологической инвалидизации у молодых лиц.

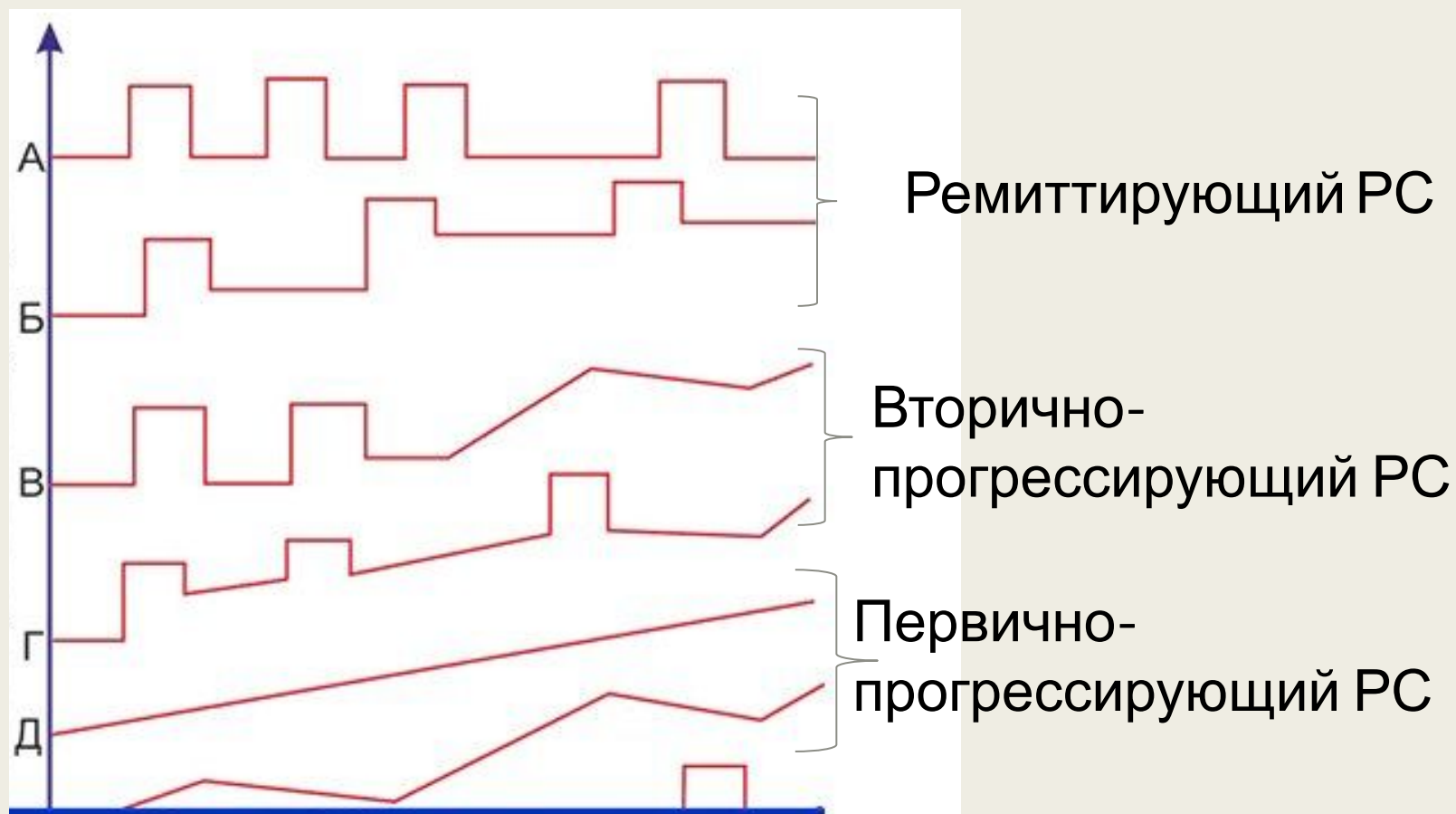
Евгений Иванович Гусев – «Неврология и нейрохирургия»:

Рассеянный склероз (син.: множественный склероз, sclerosis disseminata) – хроническое демиелинизирующее заболевание, развивающееся вследствие воздействия внешнего патологического фактора (наиболее вероятно, инфекционного) на генетически предрасположенный организм. *При этом заболевании наблюдается многоочаговое поражение белого вещества центральной нервной системы, в редких случаях с вовлечением и периферической нервной системы. В большинстве случаев рассеянный склероз (РС) характеризуется неуклонным, чаще волнообразным течением, которое в последующем может сменяться постепенным*

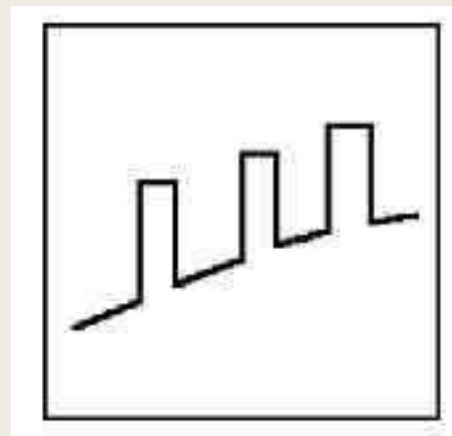


Клинические формы.

- В настоящее время не принято традиционное выделение клинических форм РС, основанное на ведущих проявлениях заболевания (оптическая, цереброспинальная, мозжечковая и др.).
- Клинические формы выделяют на основании типа течения заболевания:

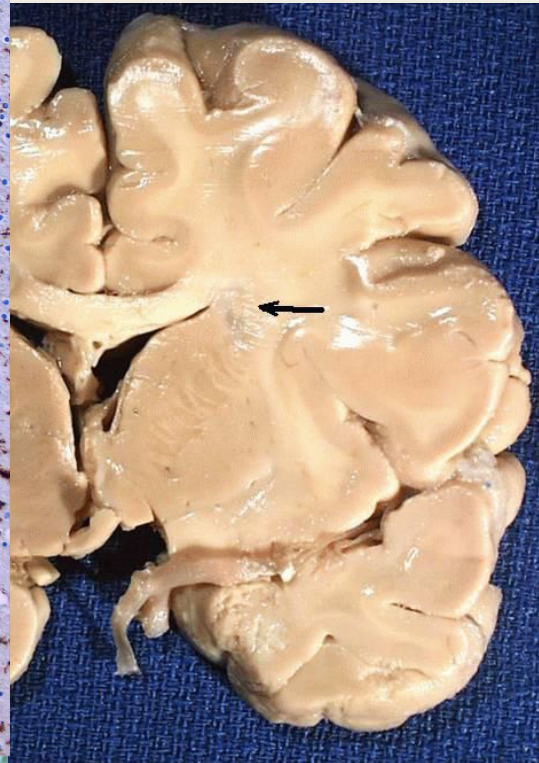
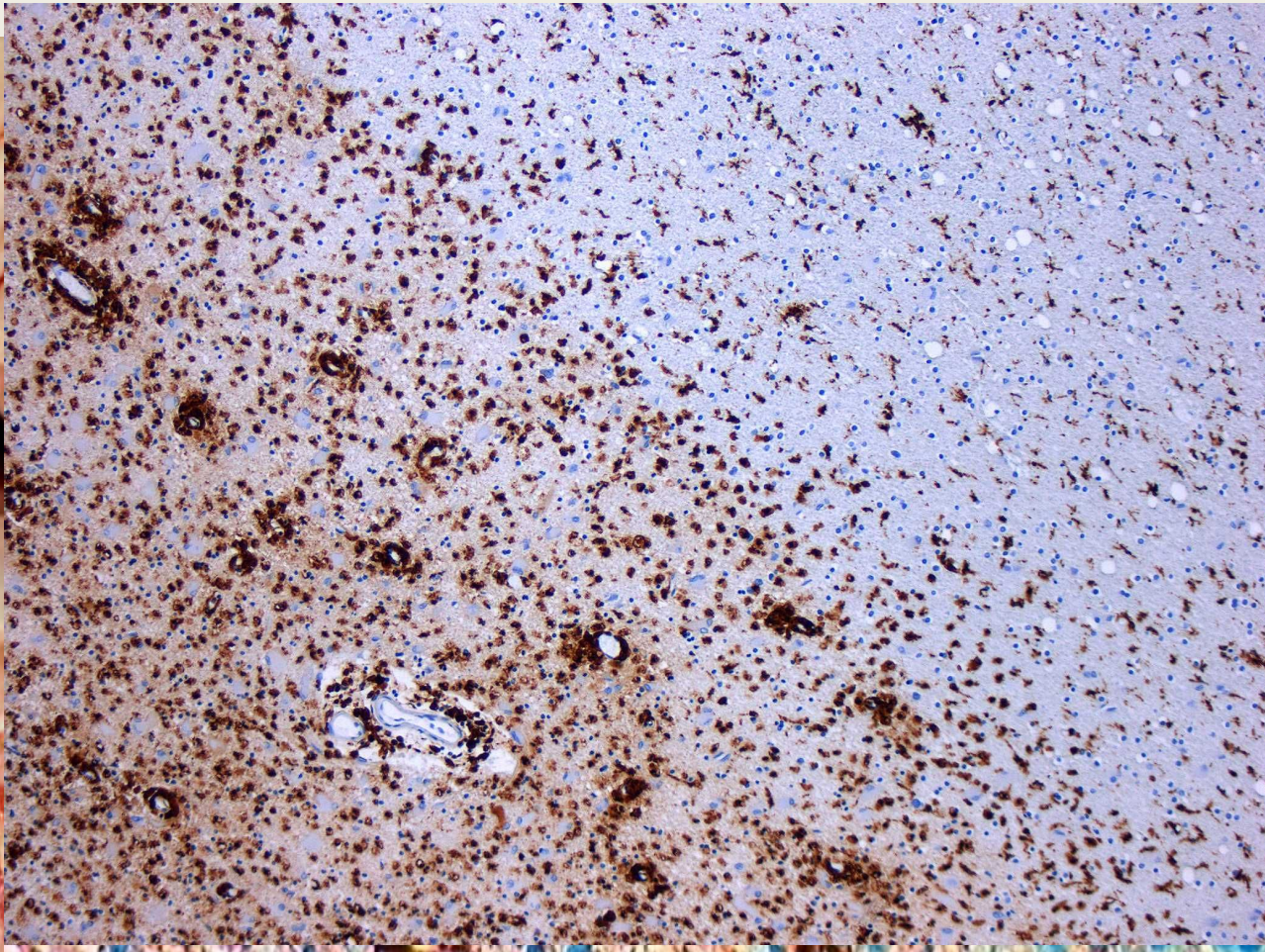
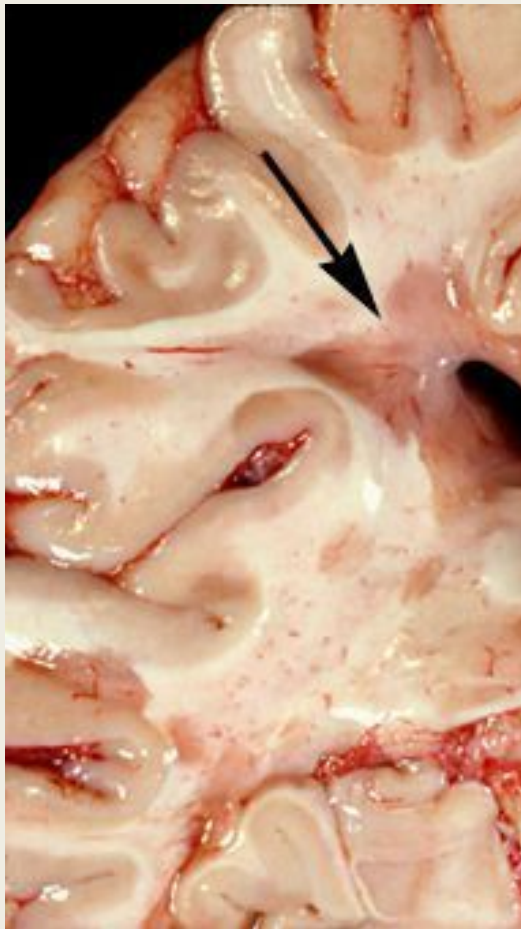


Первично-прогрессирующий РС с обострениями



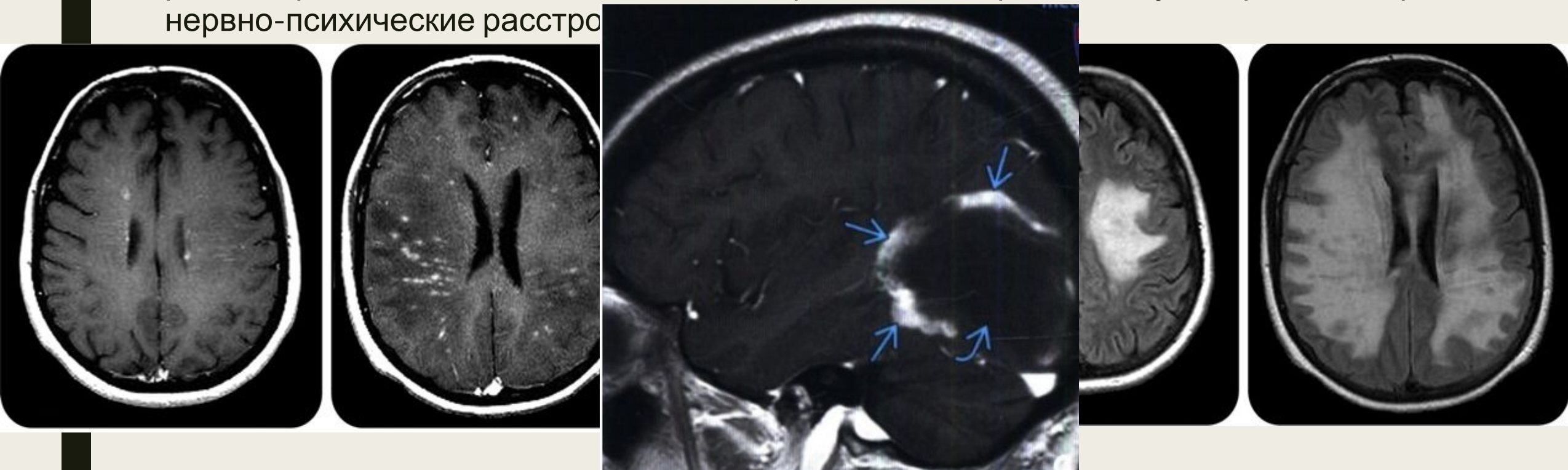
Патоморфология.

- Макроскопически хорошо отграниченный очаг серого или розового цвета (бляшка), микроскопически имеющий признаки демиелинизации, воспаления, глиоза.



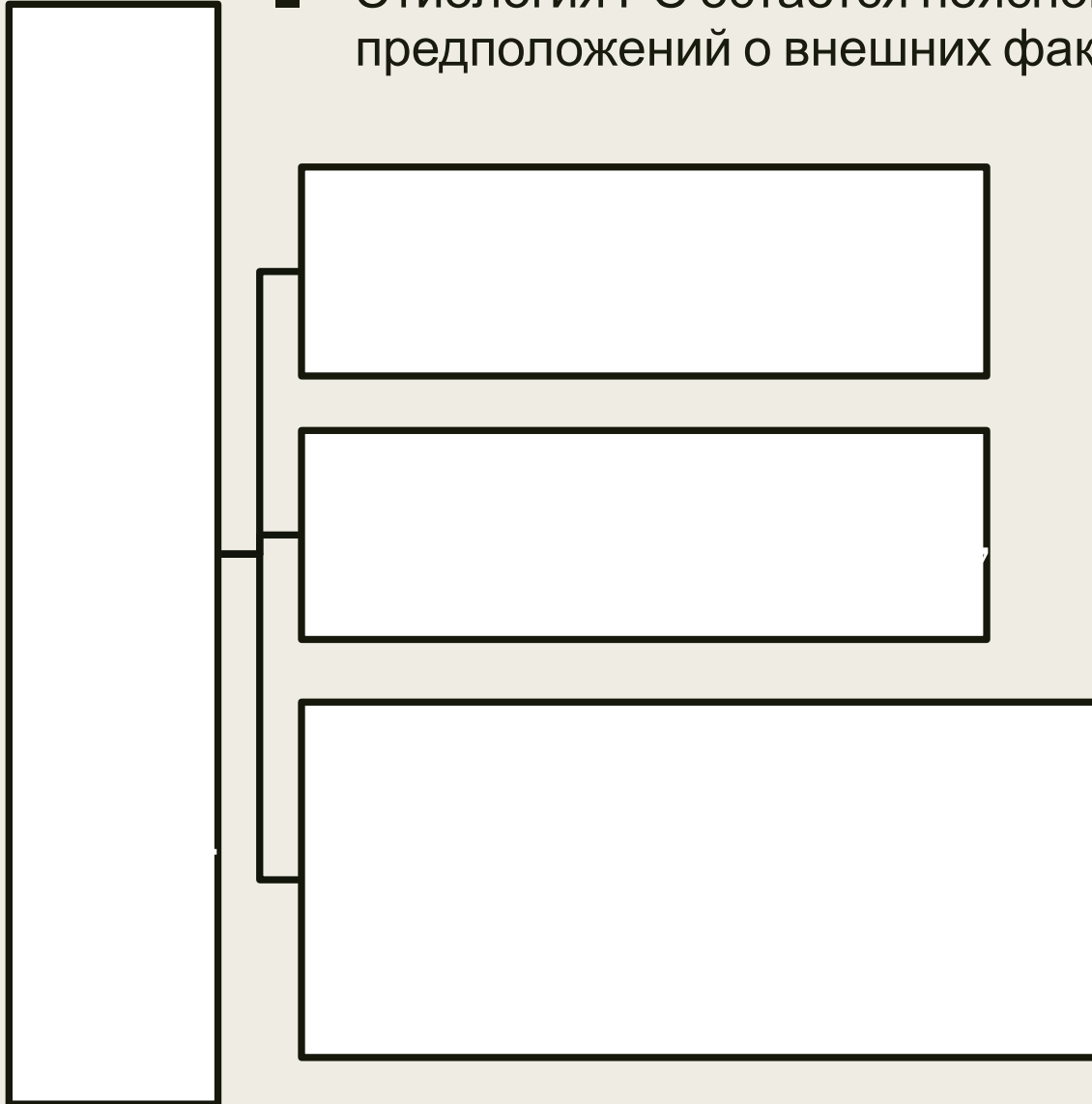
Патоморфология (продолжение).

- Размеры бляшек колеблются **от микроскопических до измеряемых сантиметрами**.
- Они локализуются преимущественно в белом веществе головного и спинного мозга, поэтому симптомы РС в этом случае связаны с нарушением проводящих путей (спастические парезы, нарушения чувствительности, тазовые расстройства).
- Иногда бляшки могут локализоваться и в сером веществе, содержащем миелиновые волокна (кора, полосатое тело, зрительный бугор, ствол мозга), этим объясняются более редкие проявления РС: эпилептические припадки, гиперкинезы, бульбарный синдром, нервно-психические расстро



Этиология.

- Этиология РС остается неясной до сих пор, но существует ряд предположений о внешних факторах, predisposing к развитию РС:



Ретроспективно
:
дозозависимый
эффект
курения.

Достоверно роль
ни одного из внешних
факторов
не доказана

Генетическая

предрасположенность.
Встречаемость РС разная в пределах одной климатической зоны (например, в Сицилии в 10 раз больше больных, чем на Мальте)

- ✓ Некоторые популяции устойчивы к РС, несмотря на проживание в зонах высокого риска (якуты, североамериканские индейцы, цыгане, испанцы, некоторые аборигены Австралии и др.)
- ✓ У монозиготного близнеца вероятность развития РС 30%, а у гетерозиготного – всего 4%.
- ✓ Риск заболевания РС в популяции в целом 0,2%, а в семьях больных – целых 20%

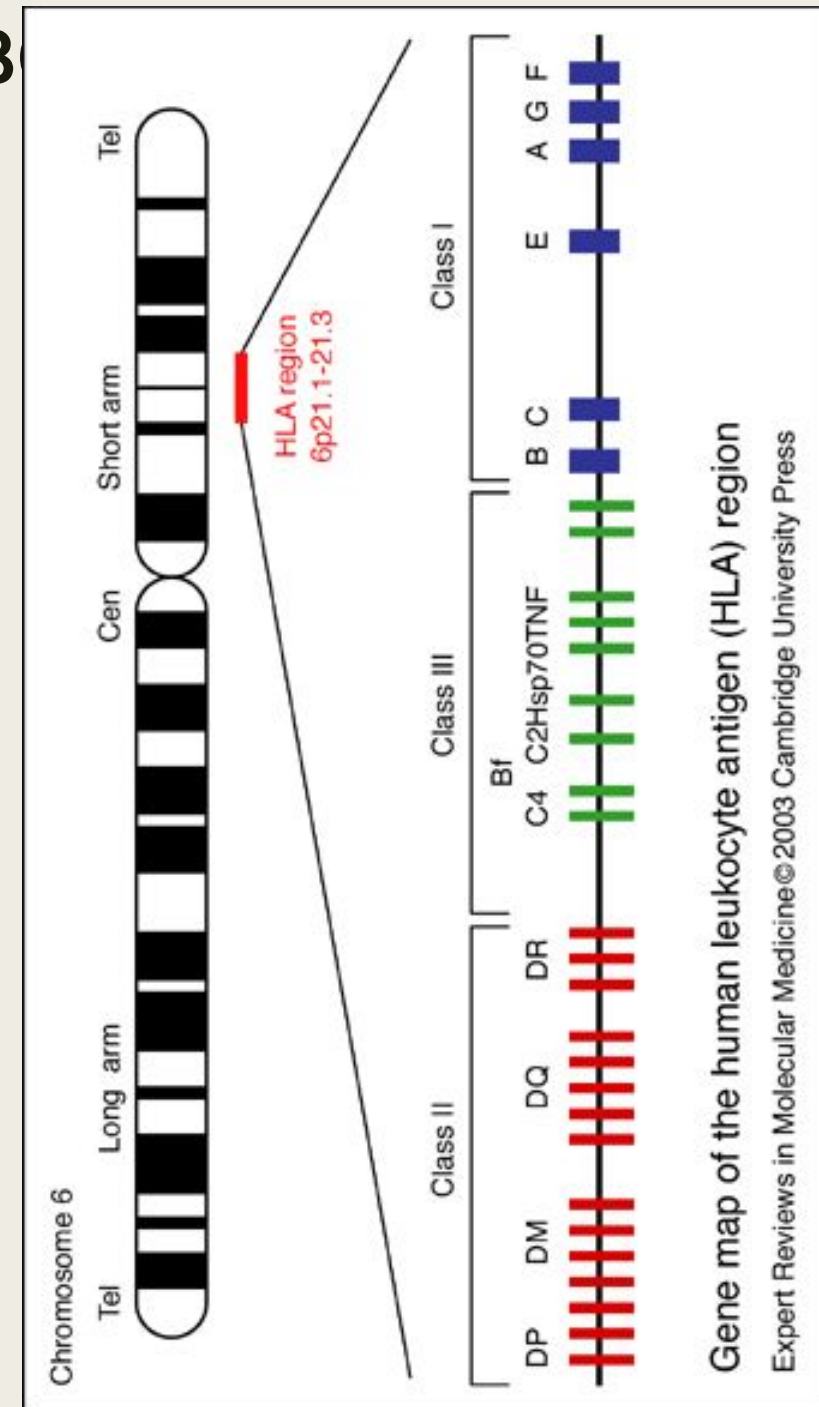


VERTE



Положение о полигенной основе предрасположенности к РС.

- Генотип больных складывается из множества независимых или взаимодействующих генов, каждый из которых несет свой вклад в развитие РС.
- Большое значение в предрасположенности к развитию РС имеет набор аллелей генов HLA, расположенный на 6-й хромосоме.
- Наиболее сильной является связь РС и HLA II класса. Генотип конкретного больного может предсказать течение РС и эффективность терапии.
- У разных народов риск РС ассоциируется с разными локусами HLA II класса.
- Наиболее вероятный тип наследования предрасположенности – рецессивный.
- Для реализации этой генетической предрасположенности необходимо участие внешних факторов (не все монозиготные близнецы конкордантны по РС)

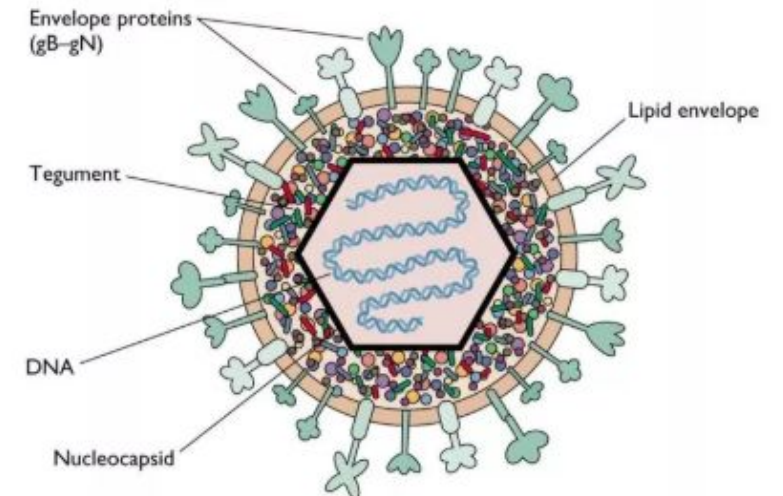


Роль вирусов в возникновении РС.

- У лиц, переболевших инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр, риск развития РС в 5 раз выше, чем у остальных.
- Обсуждаются роли вируса герпеса 6 типа, гепатита В, кори, Т-лимфоцитарного вируса человека I типа и др. Частые ОРВИ, предшествующие развитию РС, считаются признаком измененной иммунной реактивности организма.
- Существует предположение о наличии какого-то ретровируса передающегося половым путем.

Ни один из
исследованных
инфекционных
агентов на данный момент
не определен
как возбудитель РС

ВИРУС ЭПШТЕЙНА-БАРР



Патогенез РС. 2 патологических процесса:

**Очаговое
воспаление:**
образование
воспалительных
инfiltrатов в
головном и спинном
мозге

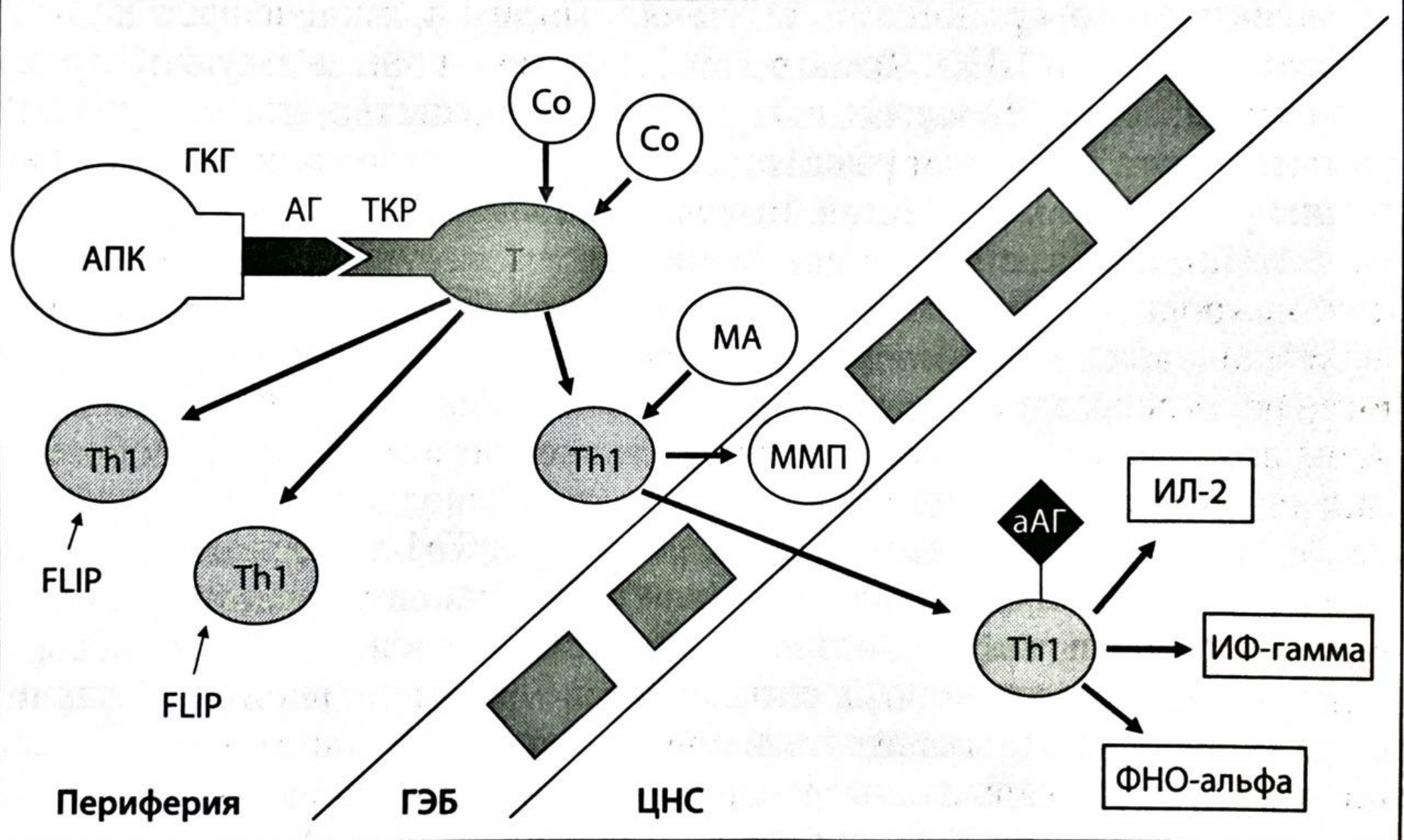
Клинически
е
обострения

Р
С

**Нейродегенерац
ия:** диффузное
поражение
аксонов и апоптоз
нейронов

Нарастание
неврологическ
ого

Основная гипотеза иммунопатогенеза РС.

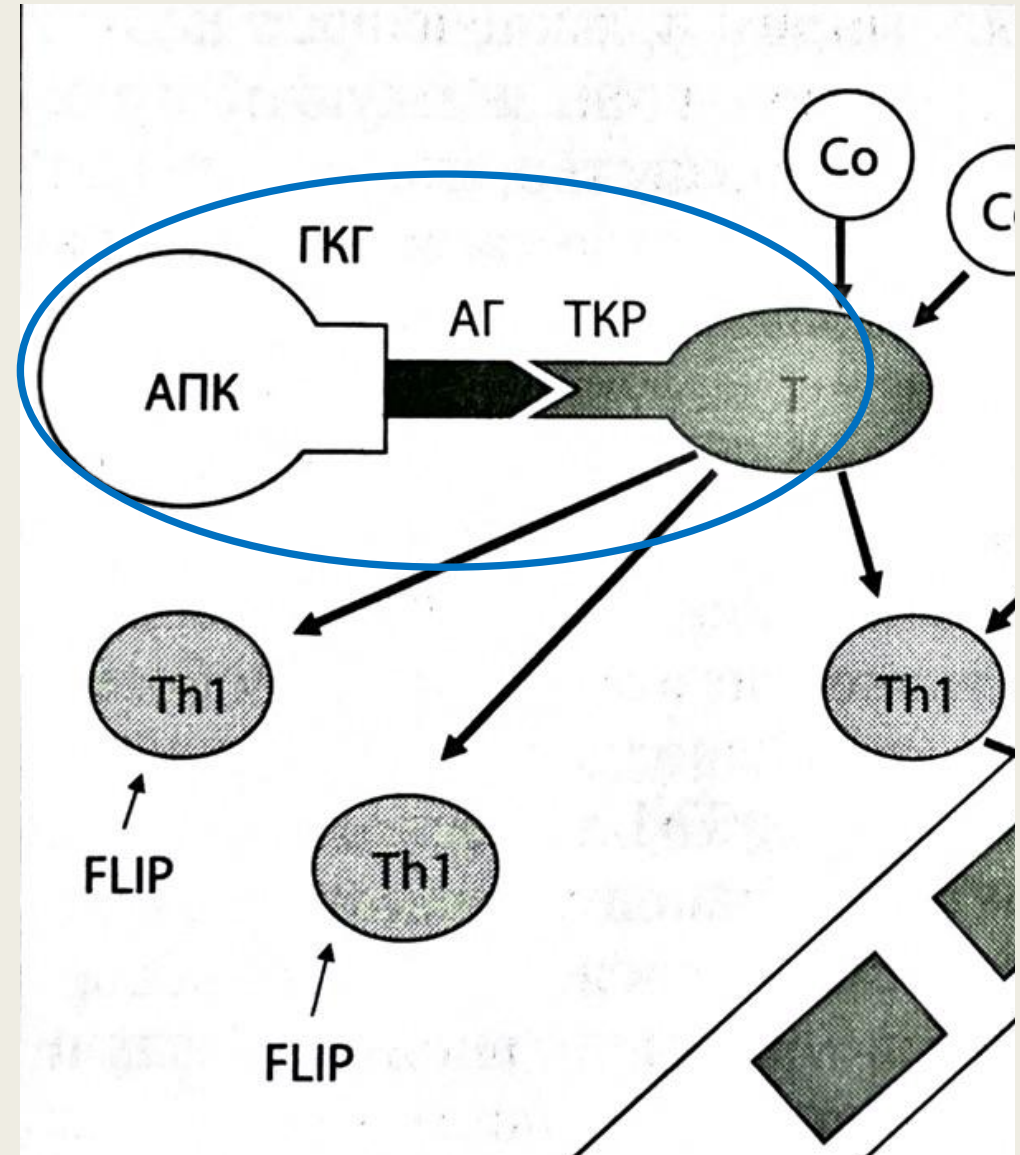


Этапы патогенеза РС

■ I стадия.

Активация в периферической крови Т-лимфоцитов, имеющих специфичные для аутоантигенов рецепторы, но находящихся в состоянии анергии (механизмы: «молекулярная мимикрия», двойная экспрессия ТКР, контакт с т.н. суперагентом).

Т-хелперы распознают антигены только в комплексе с МНС II типа, образуя «**тримолекулярный комплекс**», для этого процесса также необходимы костимулирующие молекулы. Для выживания активированных лимфоцитов необходимо присутствие белка FLIP (антиапоптотический).



Этапы патогенеза РС

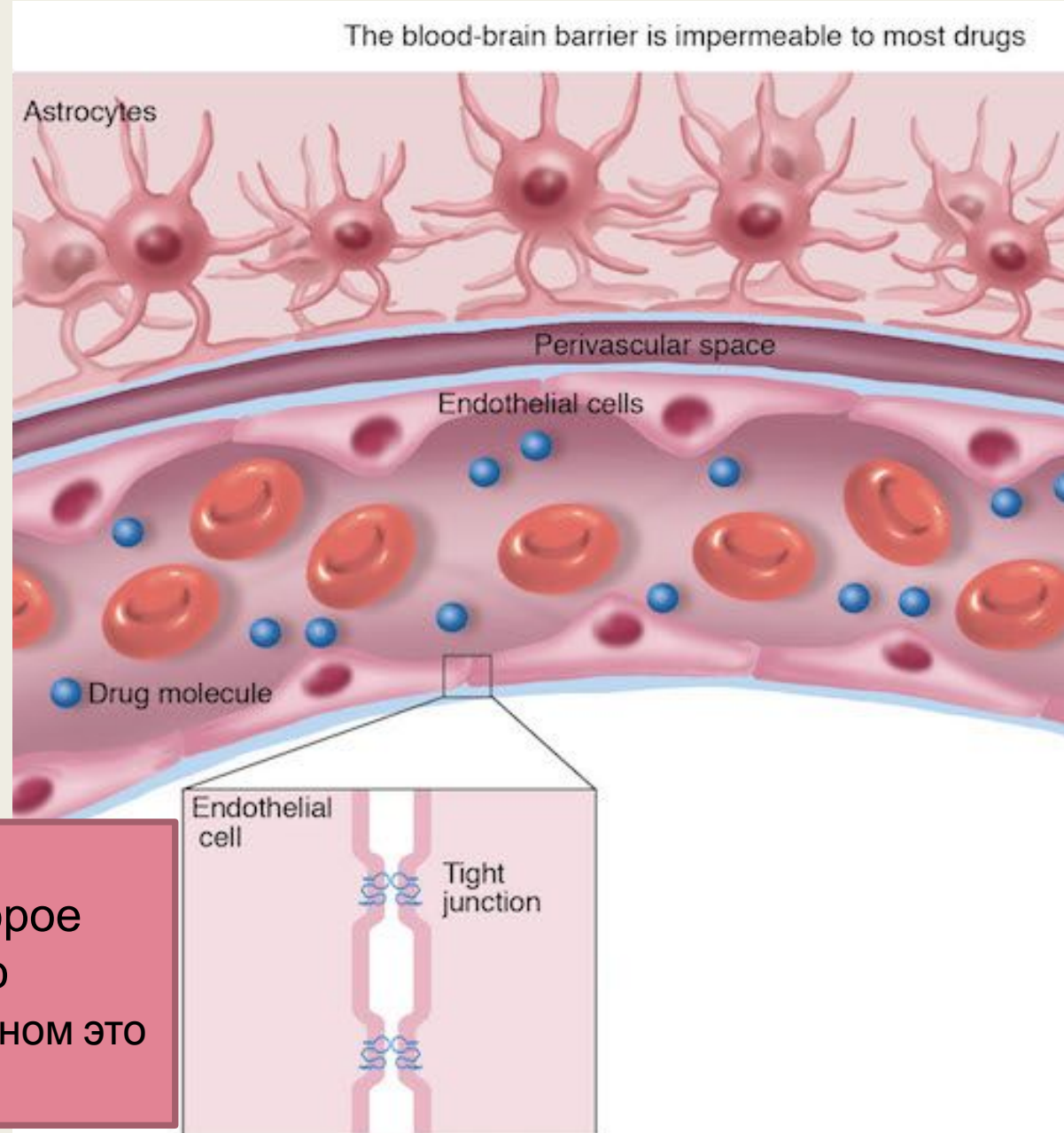
(стадия продолжение).

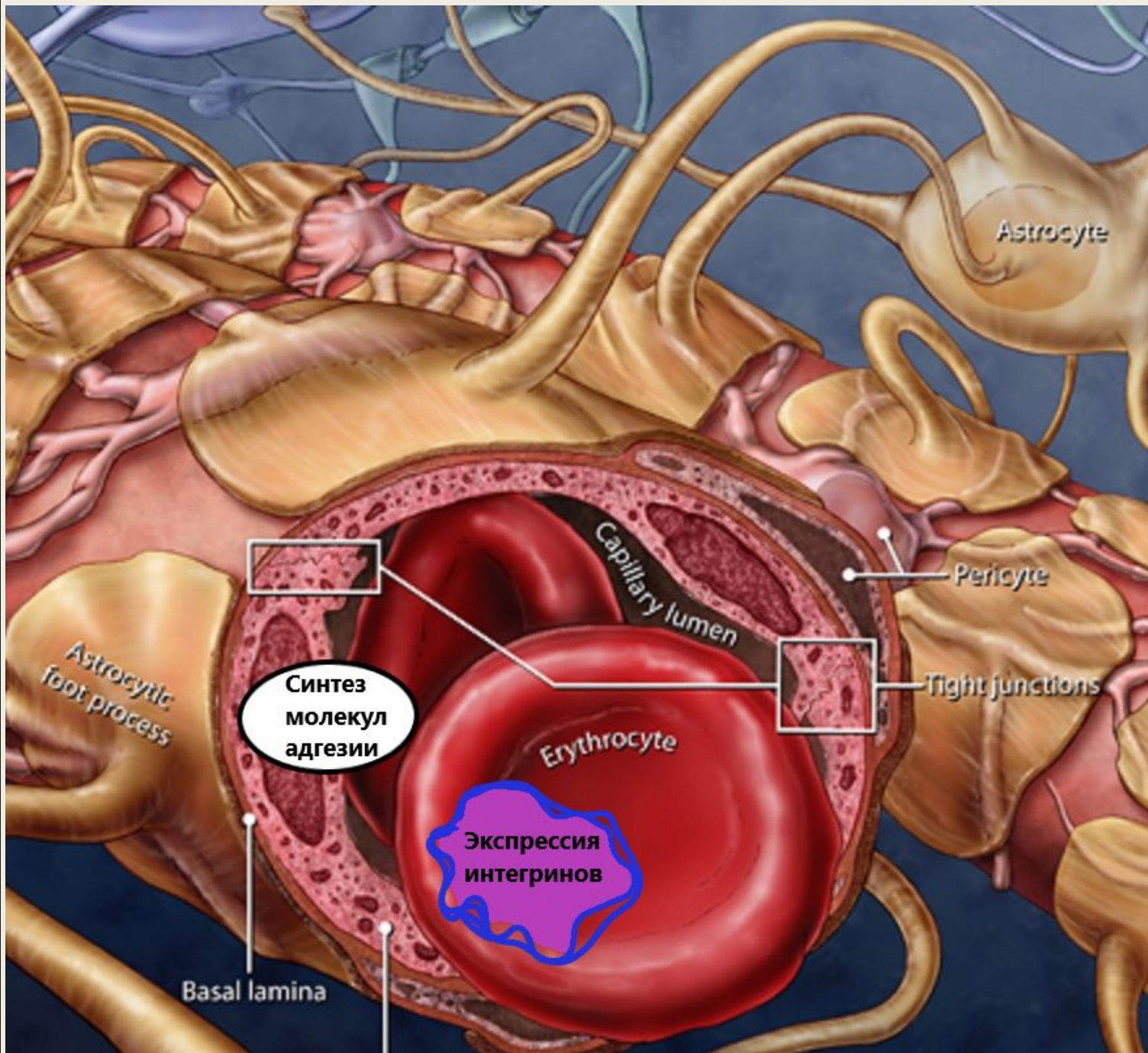
Проникновение активированных Т-клеток через ГЭБ.

ГЭБ – это механический и функциональный барьер для лимфоцитов.

В целом ГЭБ препятствует свободному проникновению активированных лимфоцитов в мозг, но в норме в небольшом количестве Т-лимфоциты все-таки проникают туда, как и еще меньшее количество В-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов. При развитии воспаления этот процесс резко

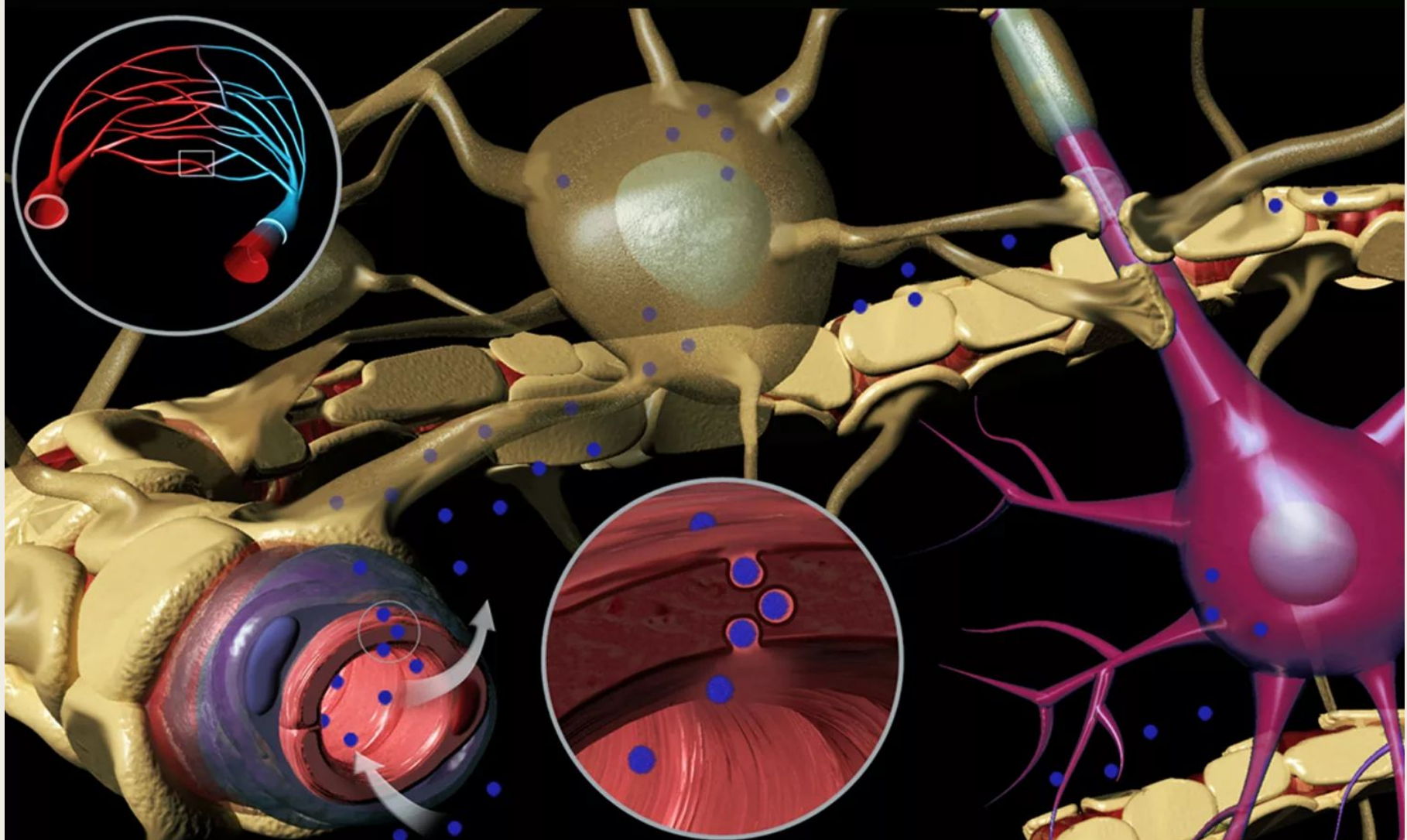
Существует понятие так называемого «миграционного фенотипа» лимфоцитов, которое означает клетки, приобретшие более высокую avidность к эндотелию сосудов мозга (в основном это обеспечивается активацией лимфоцитов ИЛ-2)

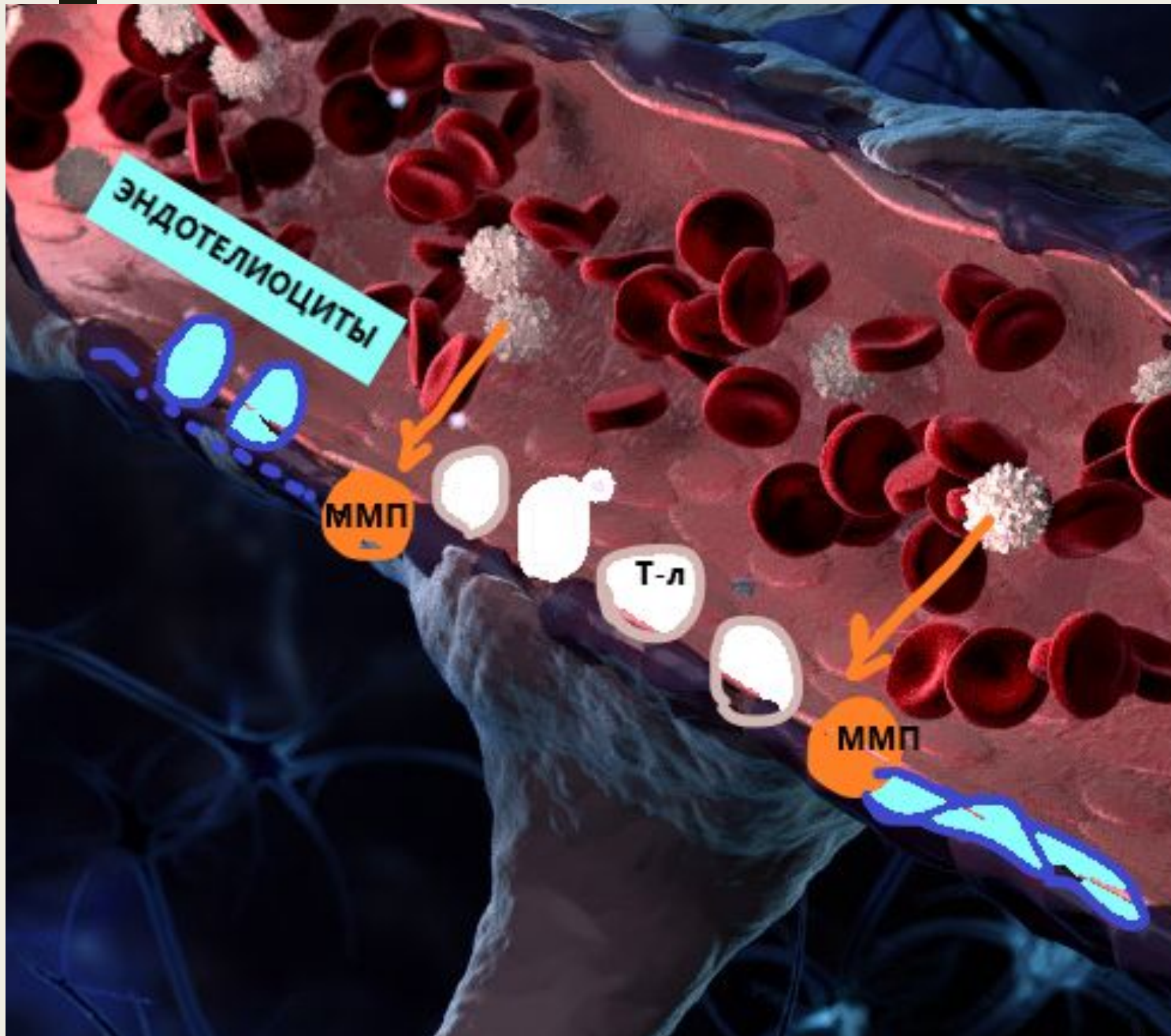




Миграция лейкоцитов в ЦНС осуществляется на уровне капилляров. Для этого, помимо **активации лимфоцитов**, требуется **активированный эндотелий**. Активация эндотелия происходит под влиянием провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и др.), синтезируемых активированными ранее Т-лимфоцитами и моноцитами/макрофагами. При активации на эндотелиоцитах экспрессируются молекулы **адгезии** (ICAM-1, VCAM-1 и др., синтезируемые несколько позже – Е-селектины, VLA-4), а на лимфоцитах – молекулы из семейства **интегринов** (CD11/CD18).

- В целом дальнейший принцип проникновения лимфоцитов через активированный эндотелий мозга не отличается от такового во всех остальных органах (роллинг лейкоцитов, непрочное, а затем прочное прикрепление к эндотелию при участии интегринов и молекул адгезии и выход клеток в вещество мозга)





Металлопротеазы, синтезируемые эндотелиоцитами, астроцитами, микроглией, являясь ферментами, **разрушают межклеточный матрикс**, способствуя продвижению антиген-специфических Т-клеток к своим мишеням в паренхиме мозга.

Также непосредственное участие в проницаемости эндотелия в любом органе принимает **гистамин**: при активации Н1-гистаминовых рецепторов эндотелия, внутри эндотелиоцитов увеличивается содержание цГМФ, а следовательно, содержание Ca^{2+} , что ведет к «скручиванию» микрофиламентов эндотелиоцита (тубулиновых спиралей), в результате чего каждая клетка эндотелиоцита как бы «округляется», вытягивается, что **увеличивает**

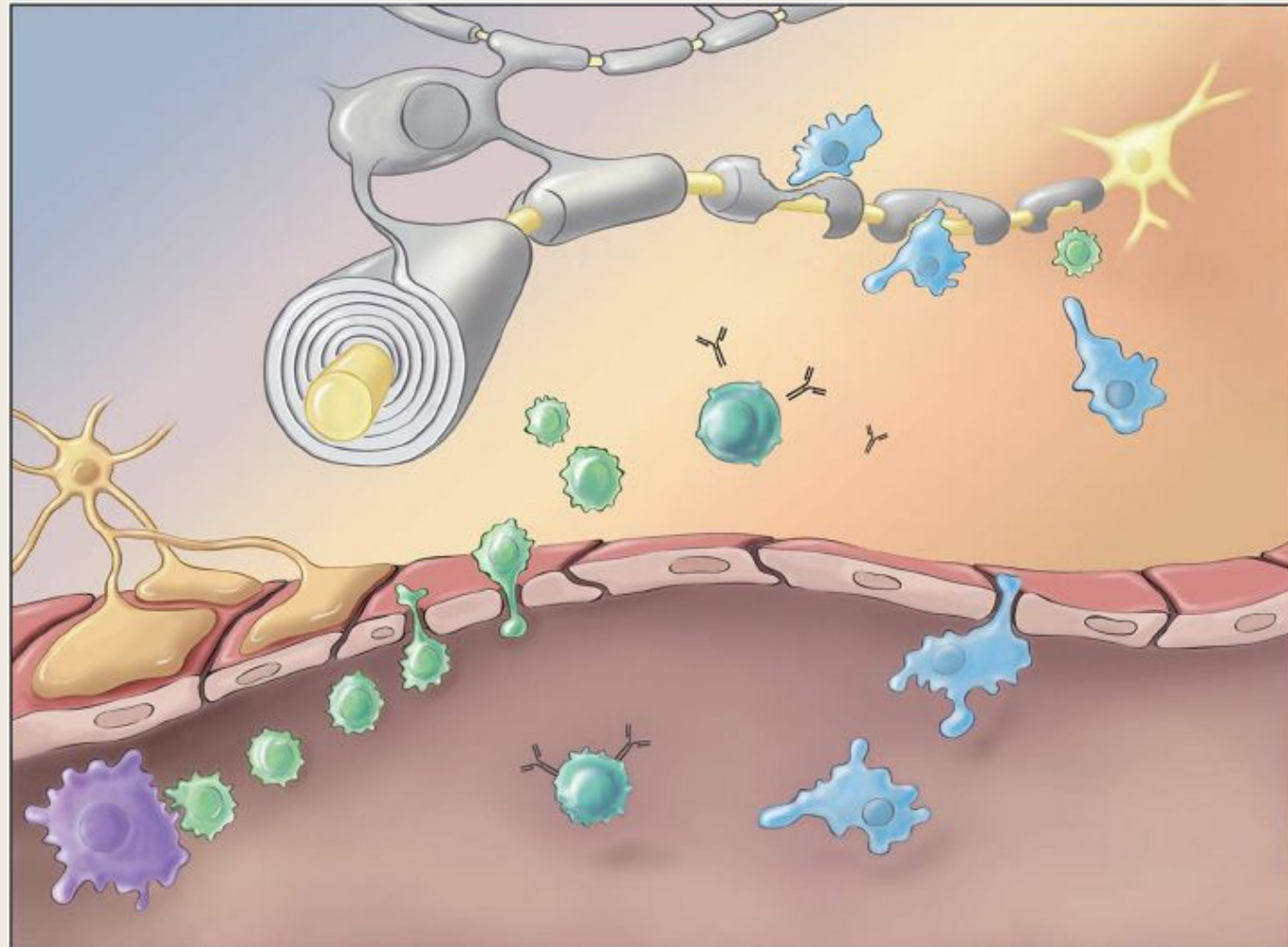
расстояние между эндотелиоцитами.

Этапы патогенеза РС (продолжение).

Т-лимфоциты, мигрировавшие в воспалительный очаг мозга, остаются в периваскулярной области и не двигаются дальше в паренхиму мозга.

Эти клетки, а также в меньшей степени моноциты/макрофаги, становятся главным источником новых цитокинов, участвующих в дальнейшем усилении проницаемости ГЭБ и миграции все большего количества лейкоцитов в воспалительный очаг мозга.

Т-клетки, которые не нашли специфического антигена, покидают мозг или разрушаются, не вызвав там никаких патологических изменений. Т-клетки, встретившие свою мишень, распознают ее и начинают размножаться.



- Конечная цель воспаления – восстановление тканевой целостности, достигаемое в двух этапах:

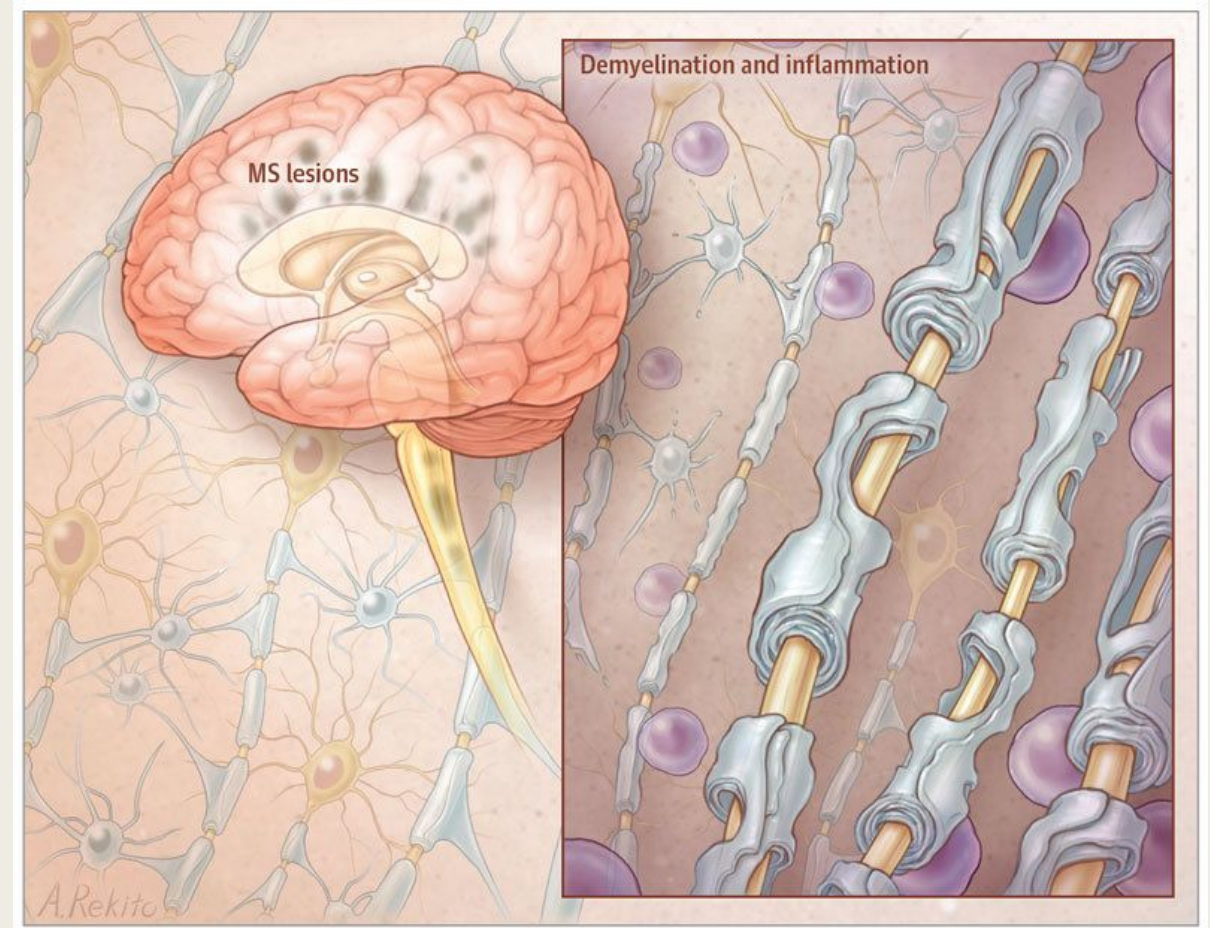
1 – накопление в очаге воспалительных клеток и цитокинов

2 – элиминация клеток воспаления и заживление очага (гибель клеток воспаления путем апоптоза, фагоцитоз погибших клеток, угнетение молекул адгезии)

При РС переход на 2-й этап частично или полностью заблокирован (в т.ч. из-за снижения супрессорного эффекта Treg), поэтому воспалительные клетки не элиминируются и не уничтожаются путем апоптоза.

Таким образом, РС – это результат преобладания разрушительных процессов воспаления над восстановительными.

При РС в головном мозге имеются 3 основных процесса: очаговая воспалительная демиелинизация подкоркового и коркового белого вещества, аксональное повреждение, повреждение серого вещества головного и спинного мозга.



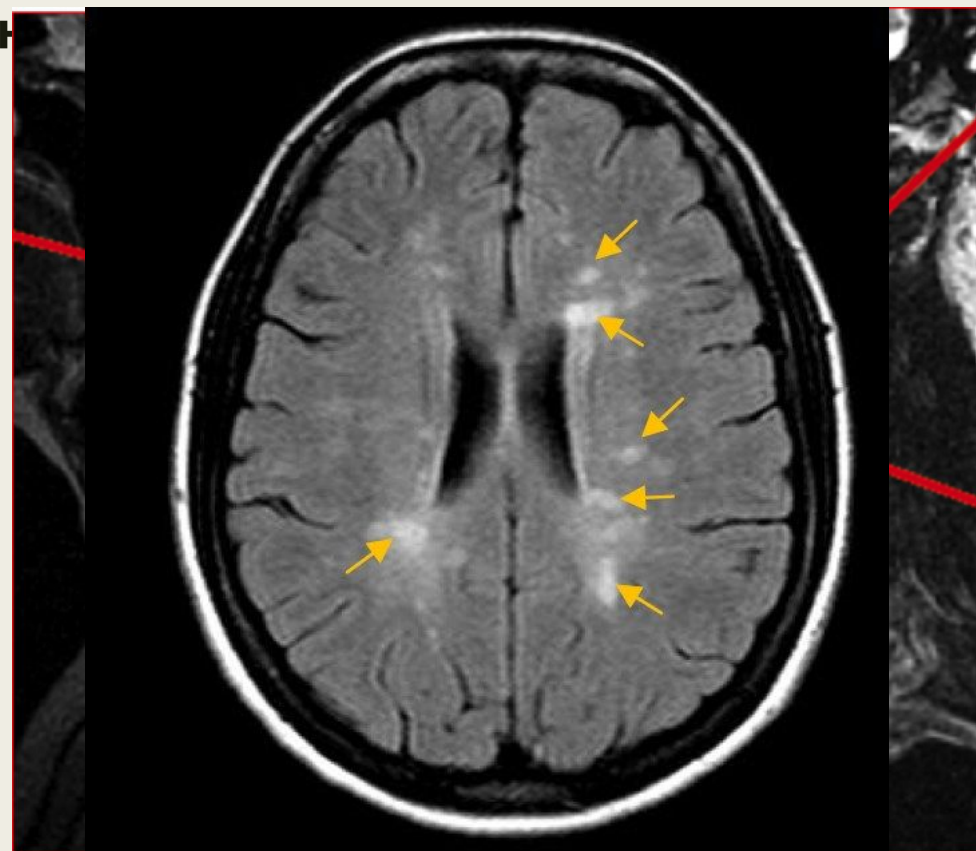
Аутоантигены ЦНС.

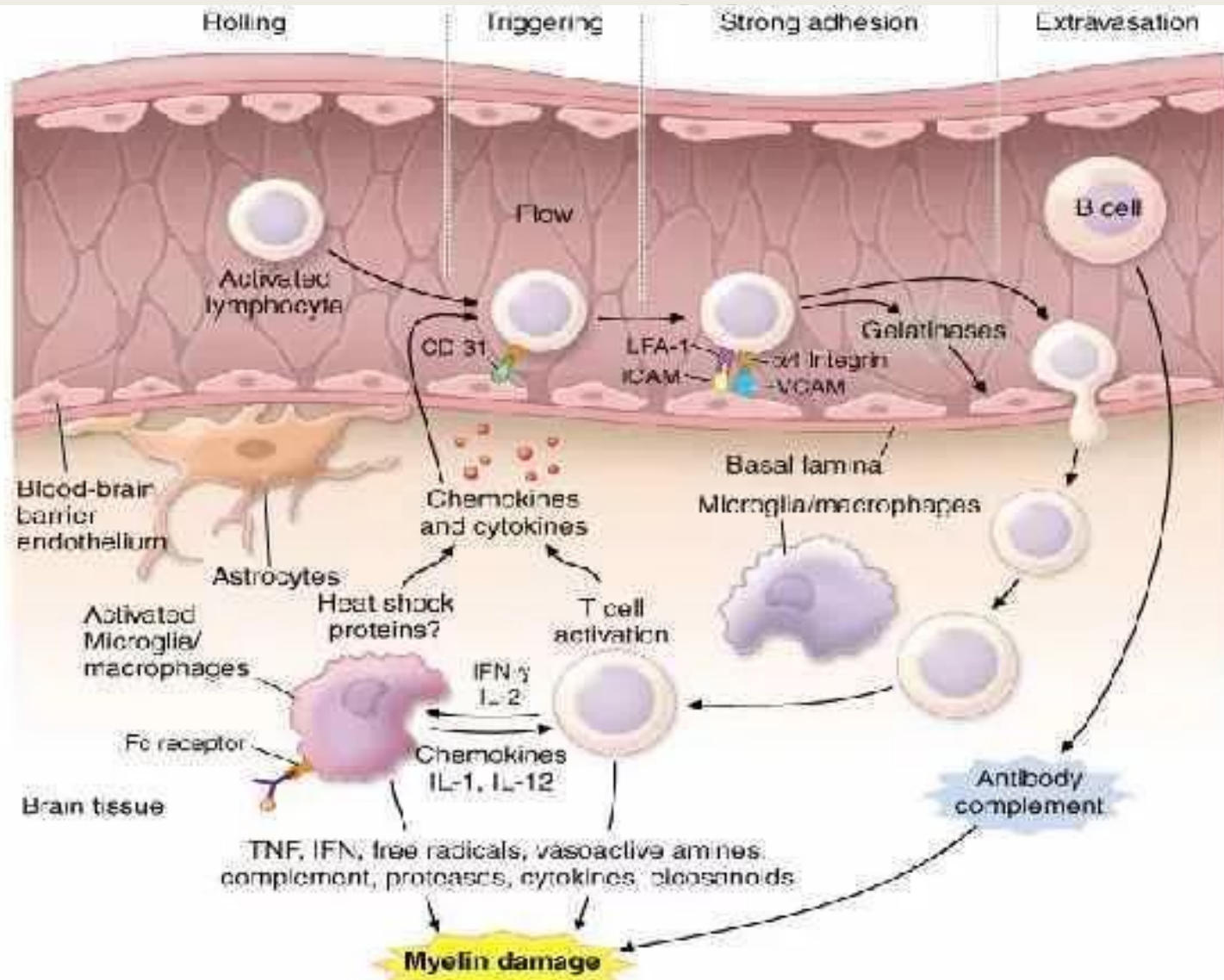
- Наиболее выраженными антигенными свойствами в ЦНС обладают белки мембраны миелина и нервные волокна (гидрофобный протеолипидный белок, основной белок миелина – ОБМ, миелин-ассоциированный гликопротеин, миелин-олигодендроцитарный гликопротеин и др.). **Все перечисленные молекулы являются аутоантигенами для собственного организма**, причем ОБМ среди них наиболее иммуногенен и энцефалитогенен. **Механизм иммуногенности**

Вид антигена определяет топографию поражения: протеолипидный белок и ОБМ представлены в компактном миелине (повреждение в зонах с самыми толстыми оболочками – **спинной мозг и ствол**).

Миелин-олигодендроцитарный гликопротеин и миелин-ассоциированный гликопротеин представлены в зонах с тонкой миелиновой оболочкой

(**перивентрикулярно** и в веществе



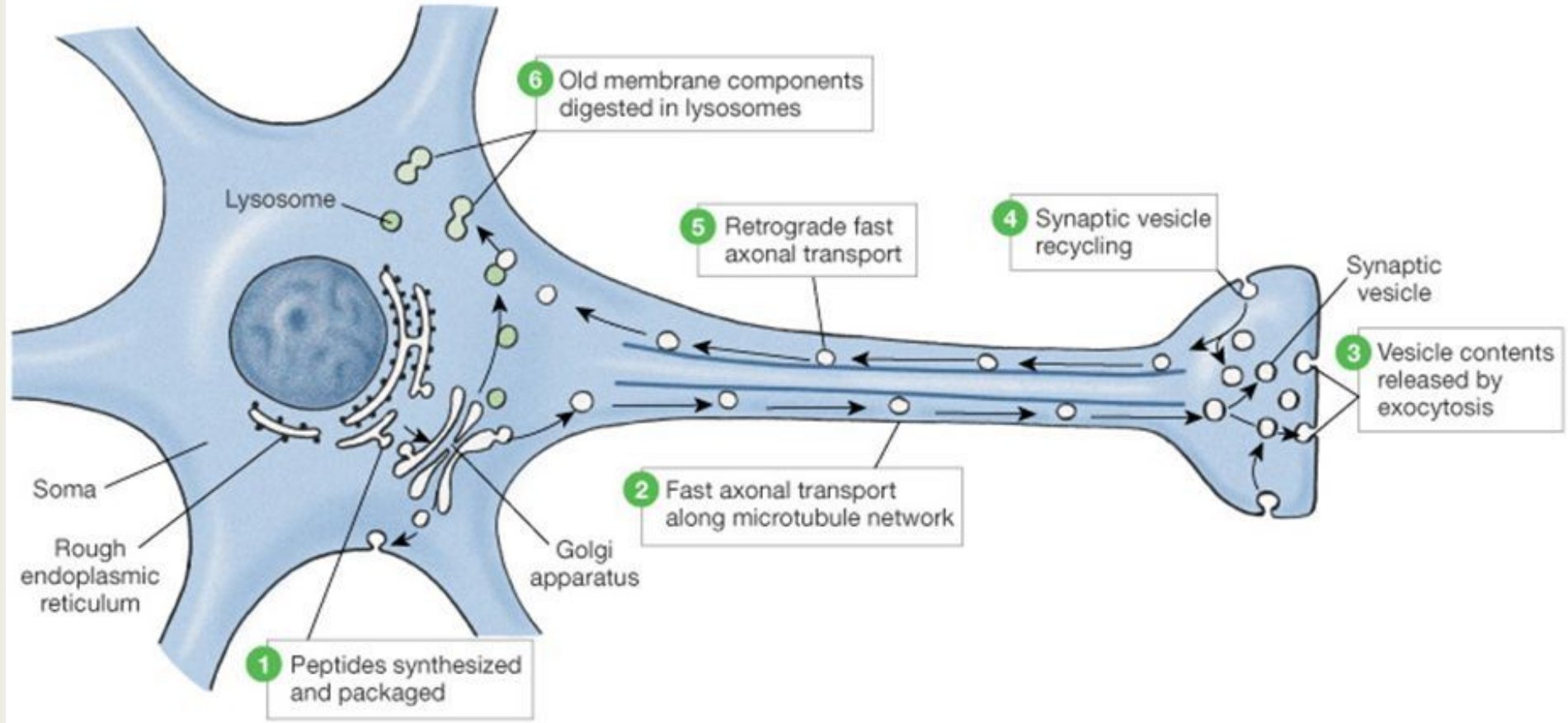


ICAM, intercellular adhesion molecule; LFA-1, leukocyte function-associated antigen-1; VCAM, vascular cell adhesion molecule; IFN, interferon; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor

ЛЫ
а
РС
ной
ведущими к
ции.

Х
ВЫЯСНЕН:
ния и
дукции
ая
?

Allergic encephalomyelitis: peripheral activation of preexisting autoreactive T cells; homing to the CNS and extravasation across the blood-brain barrier; reactivation of T cells by exposed autoantigens; secretion of cytokines; activation of microglia and astrocytes and recruitment of a secondary inflammatory wave



- Перекисное окисление липидов (**свободные радикалы** повреждают фосфолипиды миелина, что провоцирует демиелинизацию и накопление в аксоне **натрия** (в норме он входит туда только через перехваты Ранвье), что провоцирует накопление **кальция** и кальций-ассоциированную гибель аксона (активация протеазы – **кальпаина** – которая вызывает дезинтеграцию аксонального скелета и, следовательно, нарушает **аксональный транспорт**).

Эктопические лимфоидные структуры

- Напоминают В-клеточные герминативные центры
- Встречаются в оболочках головного и спинного мозга пациентов с вторично-прогрессирующим РС
- Формируются в локализациях, где протекает воспалительный процесс, внося свой вклад в патогенез поздних стадий воспаления у пациентов с вторично-прогрессирующим РС ²

Рисунок основан на работе Dendrou CA et al. *Nat Rev Immunol* 2015;15:545–58

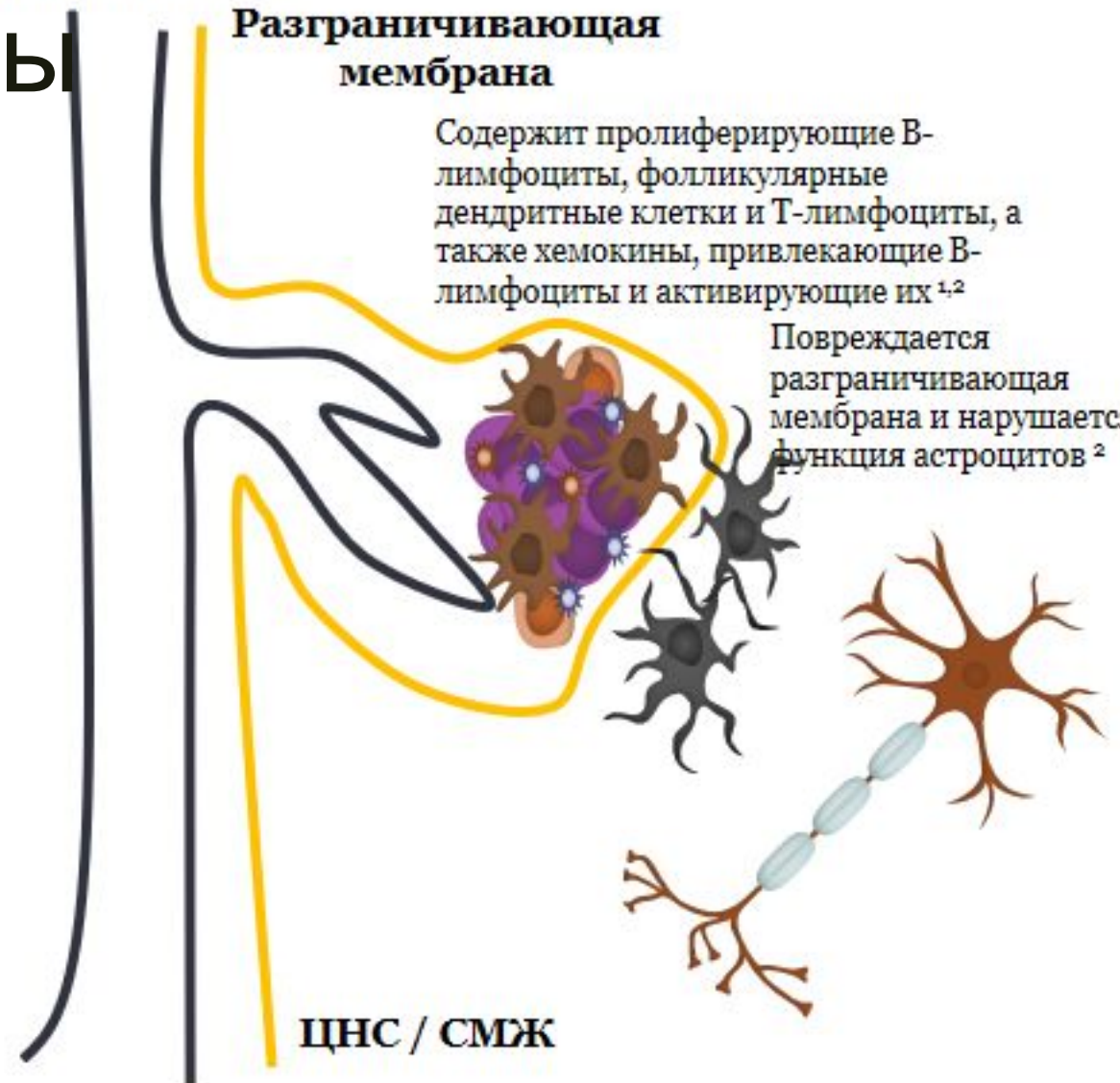
1. von Budingen HC. *Eur Neurol* 2015;73:238–46; 2. Dendrou CA et al. *Nat Rev Immunol* 2015;15:545–58; 3. Wu GF, Alvarez E. *Neurol Clin* 2011;29:257–78

Кровеносный сосуд в мозговой оболочке

Разграничивающая мембрана

Содержит пролиферирующие В-лимфоциты, фолликулярные дендритные клетки и Т-лимфоциты, а также хемокины, привлекающие В-лимфоциты и активирующие их ^{1,2}

Повреждается разграничивающая мембрана и нарушается функция астроцитов ²



Периферические ткани

Двухфазная модель РС

ФАЗА ВОСПАЛЕНИЯ

Обострения
Множественные очаги
Очаги накопления гадолиний-
содержащего контраста
Наличие ремиссий
Частично обратимое
повреждение аксонов

ФАЗА ДЕГЕНЕРАЦИИ

Прогрессирование
Хроническое течение
Диффузное поражение ЦНС
Постоянное нарастание
тяжести состояния
Гибель аксонов
Отсутствие очагов
накопления
гадолинийсодержащего
контраста

С обострениями

Без обострений

Время

Рис. 3. Двухфазная модель рассеянного склероза.

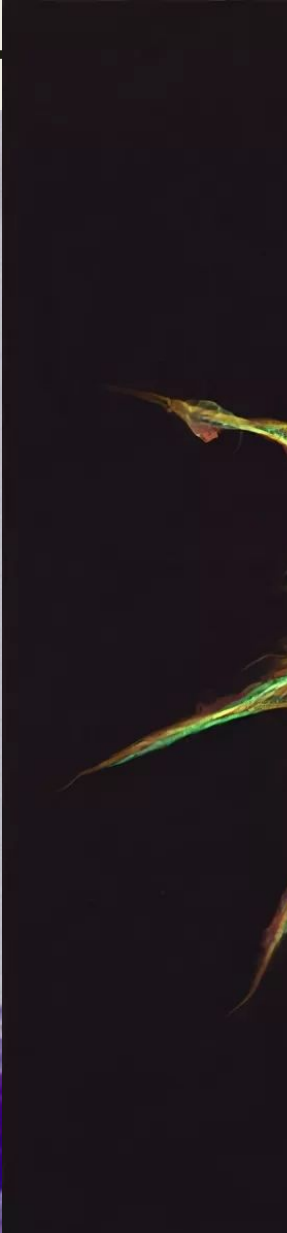
Восстановительные компоненты

воспален

■



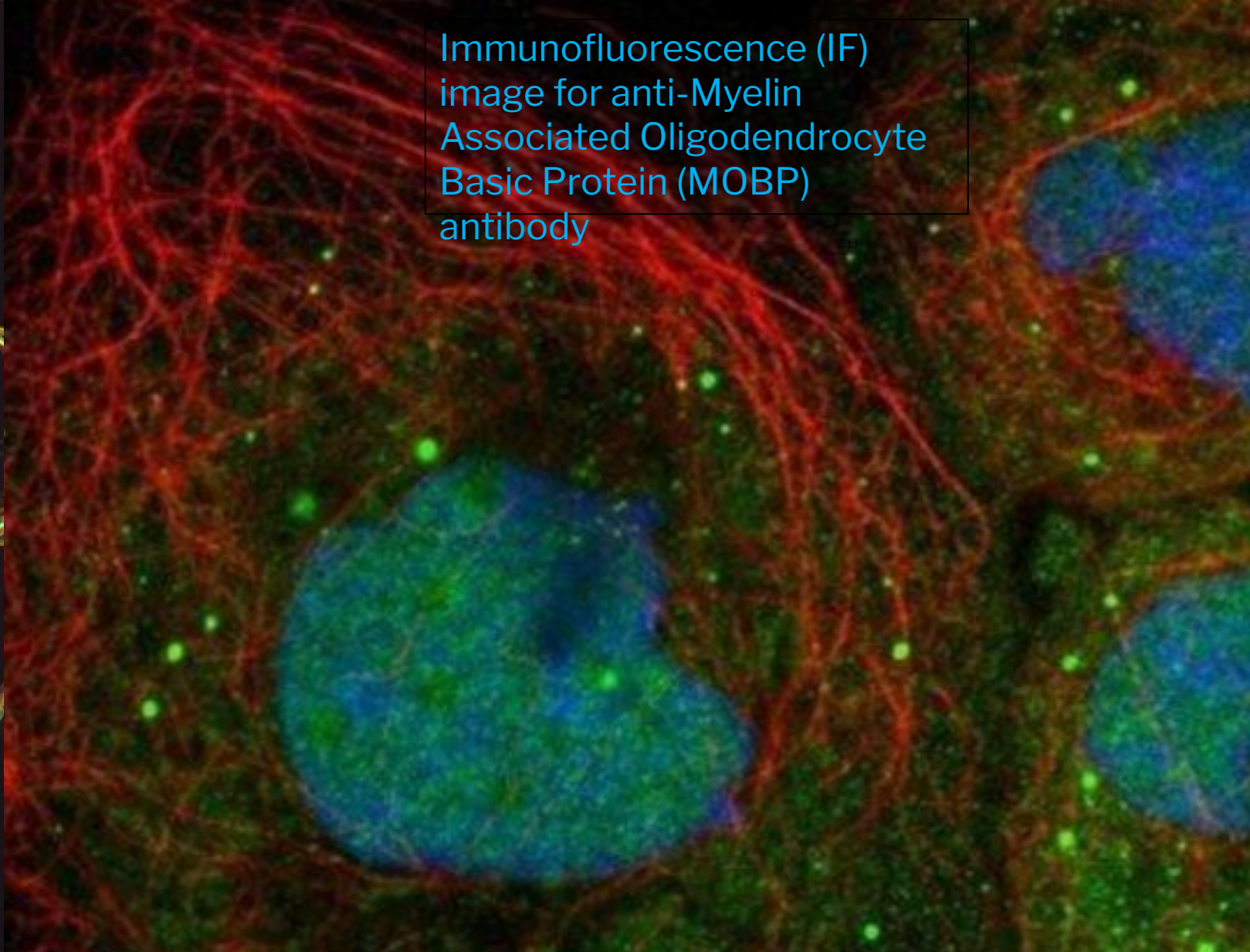
■



■

■

■



Immunofluorescence (IF)
image for anti-Myelin
Associated Oligodendrocyte
Basic Protein (MOBP)
antibody

Роль биогенных аминов во взаимодействии нервной и иммунной систем

Механизмы этого взаимодействия не изучены в полной мере, но самыми привлекательными в исследовательском плане являются нейротрансмиттеры, особенно **биогенные амины и опиодные пептиды**: они продуцируются нейронами, но взаимодействуют с рецепторами и нервных, и иммунных клеток.

Известно также, что течение РС может меняться под влиянием психологических факторов, которые опосредуются усиленной продукцией катехоламинов, особенно **дофамина**.

- Концентрация дофамина плазмы крови у больных РС с депрессией вдвое ниже, чем у больных РС без депрессии.
- Дефицит дофамина может провоцировать продукцию провоспалительных цитокинов, в т.ч. ИЛ-17, и ухудшать течение РС у пациентов с депрессией.

Функцией Т-хелперов 17 типа является защита от внеклеточных патогенов, которые не могут эффективно элиминироваться Т-хелперами 1 и 2-го типов. Кроме того, Т-хелперы 17 часто ассоциированы с различными аутоиммунными процессами, в том числе и с аллергическими реакциями. В настоящее время накопилось много свидетельств об участии Т-хелперов 17 в регуляции противоопухолевого иммунного ответа.

Таким образом, воспалительные и нейродегенеративные процессы при РС взаимосвязаны и протекают параллельно, лишь с преобладанием того или иного процесса на разных стадиях заболевания. Изучение механизмов этих процессов – это поиск новых возможностей нейропротекции, в том числе на субклиническом этапе, диагностика РС на котором пока крайне



Спасибо за внимание

Источники информации.

- Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно «Рассеянный склероз. Руководство для врачей. 6-е издание, 2017 год»
- Р.М. Хаитов «Физиология иммунной системы 2001 год»
- Евгений Иванович Гусев «Неврология и нейрохирургия – учебник в 2-х томах, 2017 год»
- <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%80%D0%B0%D1%81%D1%81%D0%B5%D1%8F%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9-%D1%81%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%B7-2018/16013>
- <http://eclinpath.com/atlas/cytology-2/cerebrospinal-fluid/nggallery/page/2>
- <https://path.upmc.edu/cases/case79/dx.html>
- <https://probolezny.ru/rasseyanny-skleroz/>
- https://meduniver.com/Medical/luchevaia_dagnostika/diagnostika_rasseiannogo_skleroza.html
- <https://biomolecula.ru/articles/obiortka-dlia-aksona>
- https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2-%D1%85%D0%B5%D0%BB%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%8B_17
- The role of dopamine in modulation of Th-17 immune response in multiple sclerosis, 2016