

Демиелинизирующие заболевания ЦНС

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 (**B₁₂ 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

Синонимы: Множественный склероз
(Multiple Sclerosis), склероз в бляшках
(Sclerosis in Plaque)

Определения

- Рассеянный склероз — хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся множественными очагами поражения в центральной и периферической нервной системе («бляшками») и множественными симптомами поражения, а также течением с атаками и ремиссиями (Sharcot, 1865).

Эпидемиология

- РС – самое распространенное демиелинизирующее заболевание
- Частота заболеваемости – от 3 до 80 на 100000 населения
- В США в 2004 г. – около 400000 пациентов
- Ежегодные затраты в США – около 65000\$ на 1 пациента в год

Эпидемиология РС

- Заболевание в основном регистрируется в странах с холодным климатом, гораздо реже — в жарких странах (правило «северно-южного» градиента).
- Женщины болеют несколько чаще (60%).
- В 80% случаев дебют — в возрасте от 20 до 40 лет
- В США, Канаде, Австралии, странах Западной Европы частота рассеянного склероза составляет 30—80 случаев на 100 тыс. населения;
- в странах Азии, Центральной Америки, Африки — не более 5 случаев на 100 тыс. населения.
- В Армении — **3,75 на 100 тыс. населения** (В. Дарбинян, 1982)

Эпидемиология РС

- Изучение миграции (Израиль) показало, что лица, переехавшие из зоны высокого риска в зону низкого риска до 15-летнего возраста, болеют рассеянным склерозом значительно реже, чем это имеет место на их родине. Напротив, лица, мигрировавшие в возрасте старше 15 лет, сохраняют такую же возможность заболеть РС, как и на родине.
- Комбинация **экзогенных** и **эндогенных** факторов:
 - **Экзогенные** (вирусы, географический фактор)
 - **Эндогенные** (генетическая предрасположенность)

Рассеянный склероз – мультифакториальная болезнь:

Комбинация экзогенных и эндогенных факторов

○ Экзогенные факторы

- Вирусы
 - Корь
 - Миксавирусы
 - Пикарноввирусы
 - Прионы (?)
- Радиация
- Микроэлементы
ПОЧВЫ И ВОДЫ

○ Эндогенные факторы

- Генетическая
предрасположенност
Ь
 - HLA-B7
 - HLADR3
 - Daffy
 - Kidd-Chellano

Гипотеза патогенеза демиелинизации

вирусная инфекция



HLA-опосредованный дефект

активация аутореактивных Т-клеток



Атака на антигены миелина

Демиелинизация

Гипотеза патогенеза демиелинизации

- Активизированные Т-клетки проникают через ГЭБ и атакуют антиген-представляющие клетки, в качестве которых выступают макрофаги и клетки глии. Последние поглощают антигены на своей мембране в комплексе с HLA-молекулами 2-го комплекса, которые, соединяясь с рецептором Т-клетки, служат главным звеном в развитии аутоиммунного процесса при рассеянном склерозе. Происходит еще большая активация Т-клеток и их миграция в очаг поражения.

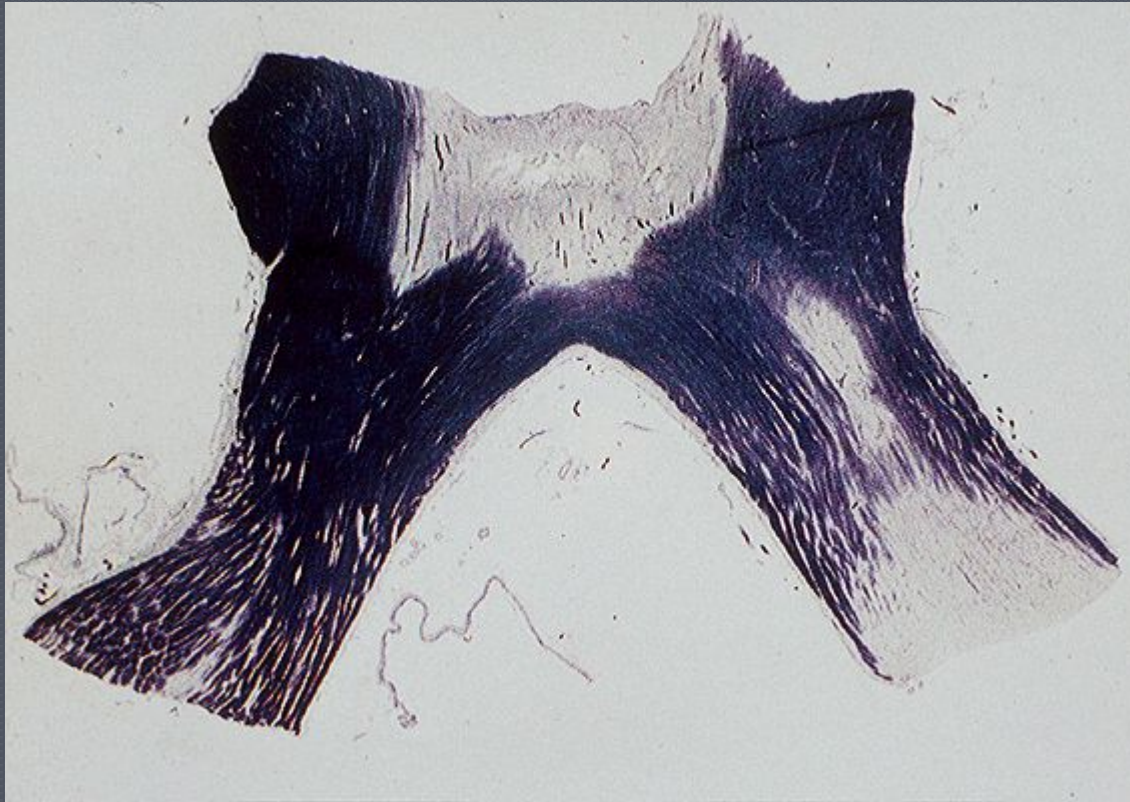
Гипотеза патогенеза демиелинизации

- Этот процесс сопровождается выделением цитокинов провоспалительного характера — фотоксина, интерферона, фактора некроза опухоли (ФНО). Нарушается проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), активируются В-клетки и составляющие гуморального иммунитета, система комплемента, а также макрофаги. Результатом этой воспалительной реакции является разрушение миелина и олигодендроглиоцитов, в процессе которого и происходит формирование бляшки.

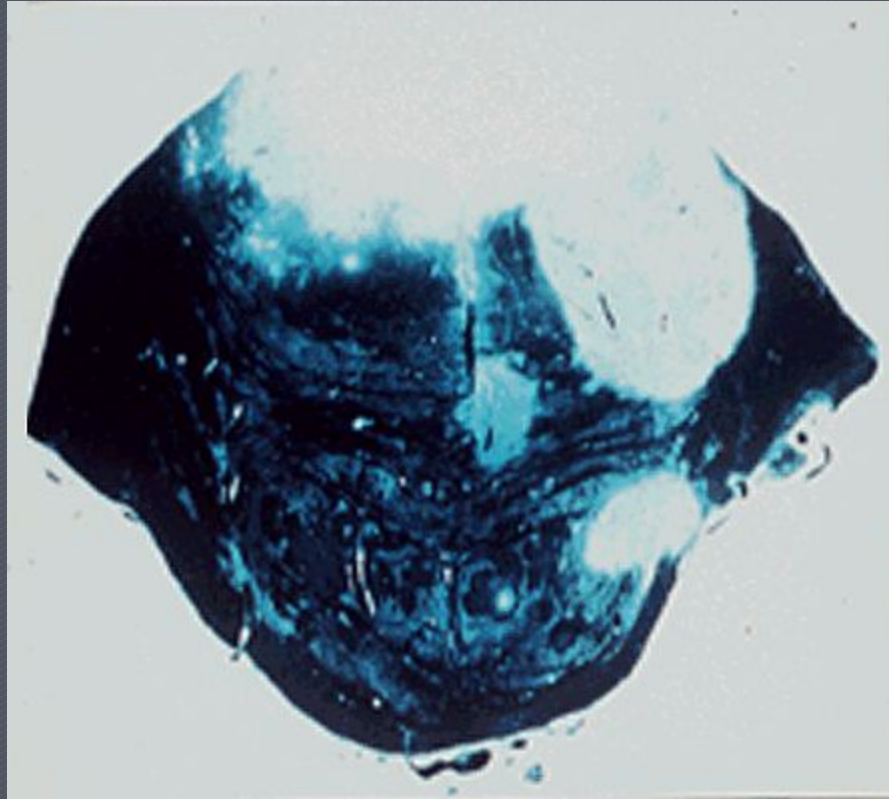
Патологоанатомическая картина РС

- Множественные очаговые повреждения различных отделов ЦНС, в основе которых лежат процессы демиелинизации в сочетании с гибелью олигоглиоцитов *при длительной сохранности осевого цилиндра нервного волокна*. Сочетание демиелинизации с реактивными изменениями других элементов — пролиферацией волокнистых астроцитов приводит к образованию своеобразных очагов, которые называют **«бляшками»** рассеянного склероза.
- Реже в процесс вовлекается периферическая нервная система (менее 5%).

Демиелинизация оптического перекреста







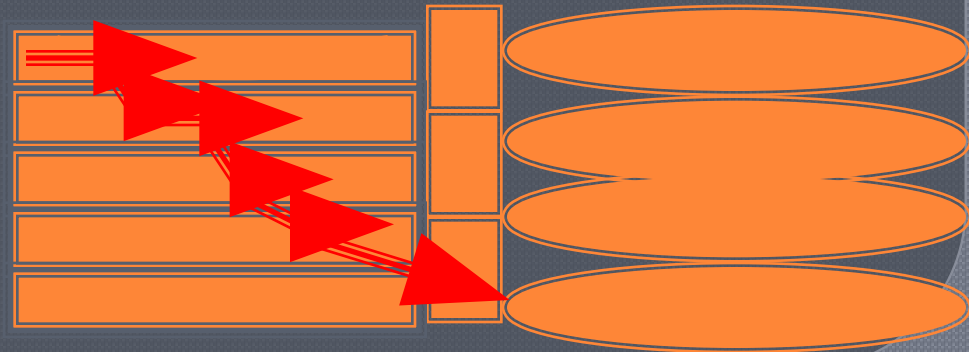


Патофизиология РС

- Основной патофизиологический механизм, вызывающий клинический «**феномен расщепления**» - механизм эфалтической передачи импульса



Нормальная
синаптическая передача



Клиническая картина

- Чрезвычайный **полиморфизм** объясняется *случайностью распределения демиелинизации*. Дебют заболевания одинаково часто бывает **поли-** и **моносимптомным**. Наиболее частые проявления в дебюте:
 - Моторные нарушения (слабость в ногах);
 - Парестезии.
 - Координаторные нарушения (шаткая походка, головокружение, рвота, нистагм).
 - Поражение ЧМН, (особенно часто зрительный нерв - ретробульбарный неврит, скотомы); отводящий нерв, глазодвигательный, что проявляется диплопией. В начале заболевания часты поражения лицевого и тройничного нервов.
 - Часто уже в начале заболевания может быть нарушена функция тазовых органов.

Клиническая картина

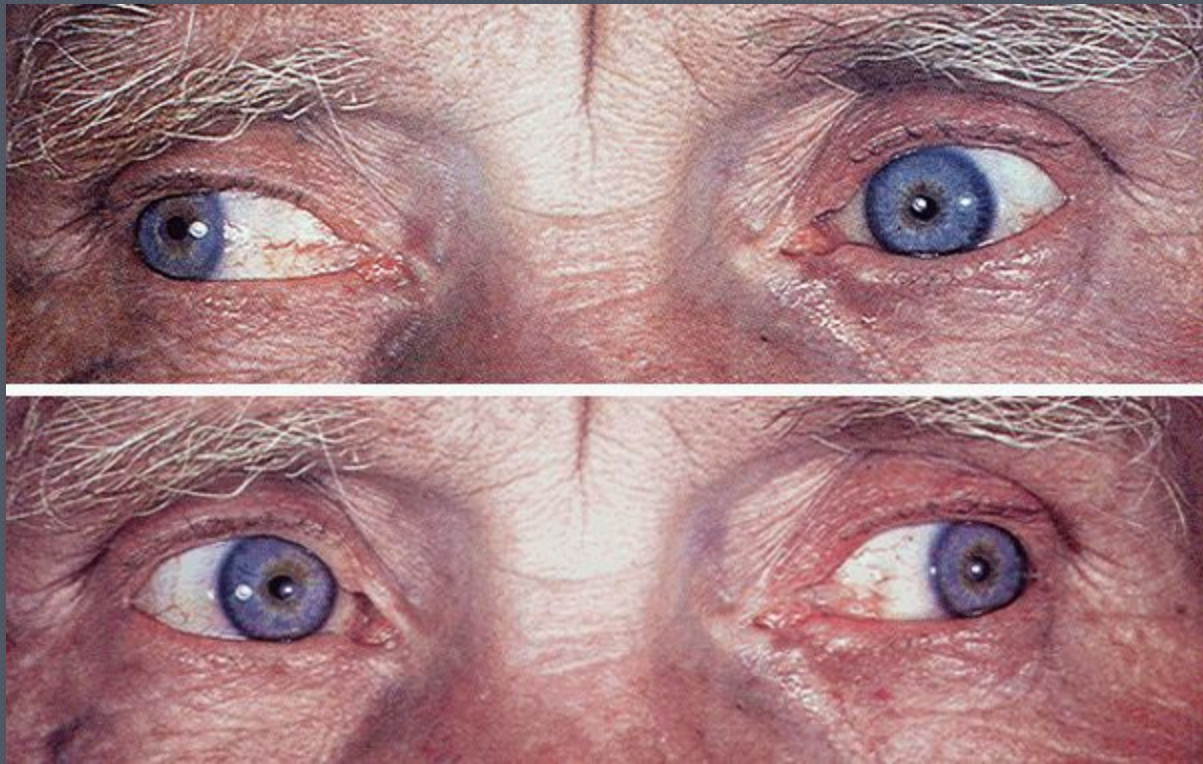
- У многих больных при длительном течении болезни развиваются **КОГНИТИВНЫЕ** нарушения.

Наблюдаются также **ЭМОЦИОНАЛЬНАЯ лабильность, эйфория, некритичное отношение** к своему состоянию.

Реже определяются тяжелые **ПСИХИЧЕСКИЕ** расстройства.

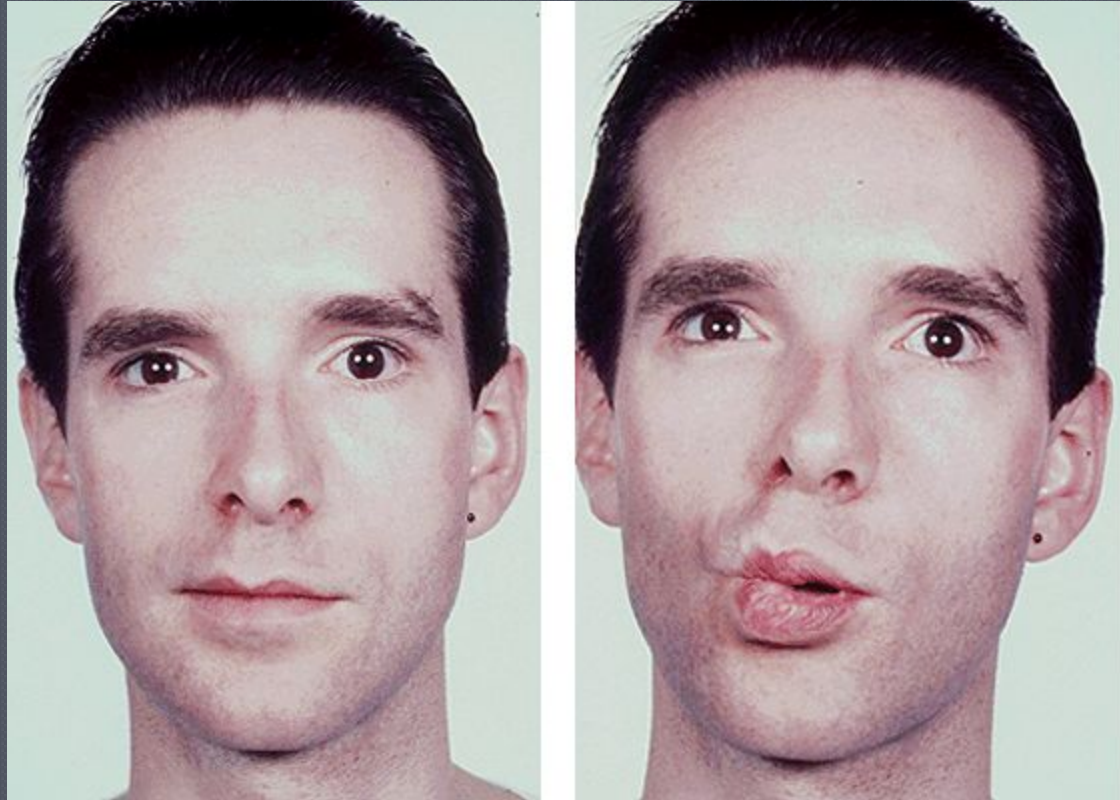
Типичные формы РС

- *Цереброспинальная форма* характеризуется выраженными симптомами поражения как головного, так и спинного мозга;
- *Церебральная форма* рассеянного склероза характеризуется в основном глазодвигательными, зрительными, мозжечковыми и стволовыми нарушениями;
- При *спинальной форме* чаще наблюдается нижний спастический парапарез с нарушением функции тазовых органов, реже отмечаются расстройства чувствительности на ногах.



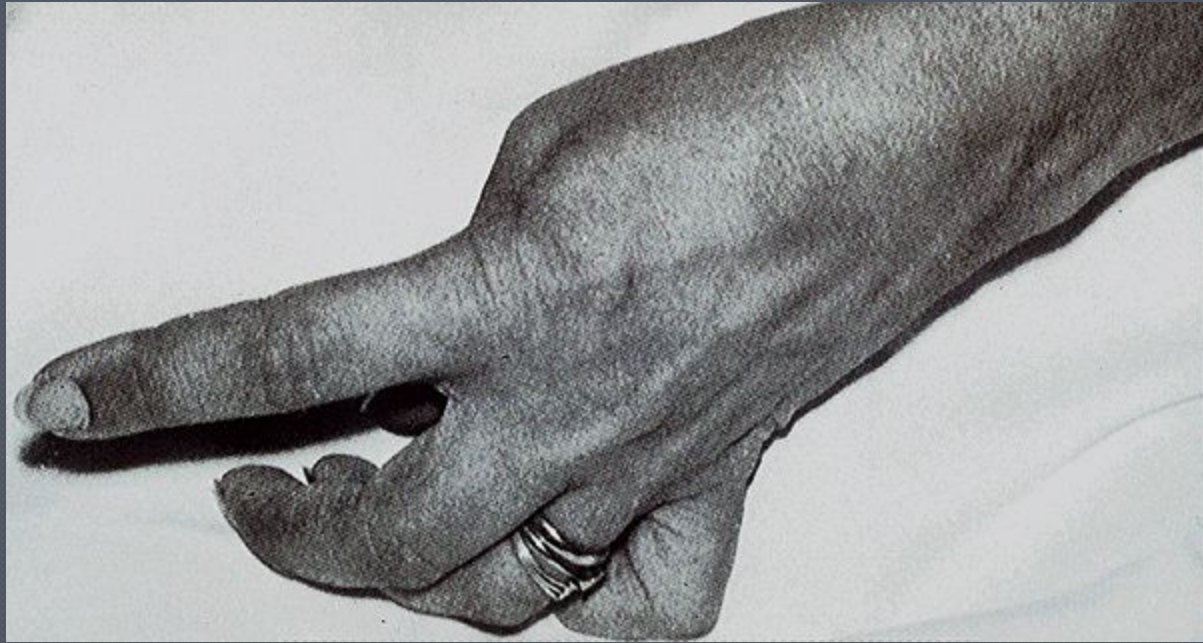












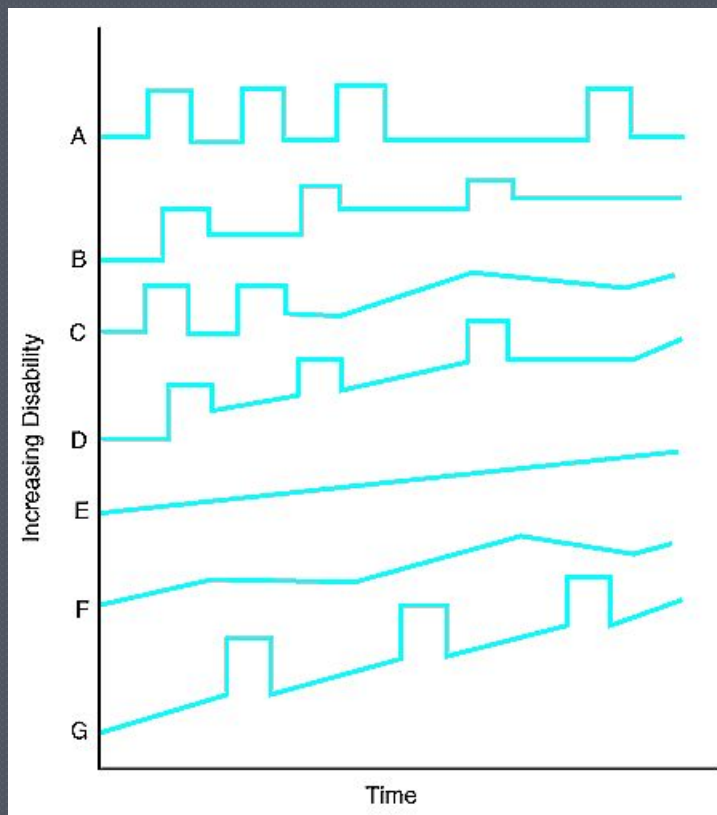
Клинические варианты рассеянного склероза

- Острый рассеянный склероз
- Хронический рецидивирующий энцефаломиелитический вариант
- Оптикомиелит (болезнь Девик)
- Рецидивирующий ретробульбарный неврит

Клинические «формы» рассеянного склероза

- Классическая цереброспинальная форма
- Церебральная
- Спинальная
- Мозжечковая
- «Проскакивающая»
- «Высокая» форма
- И т.д.
- Понятие «Атипичная форма РС»

Варианты Течения РС

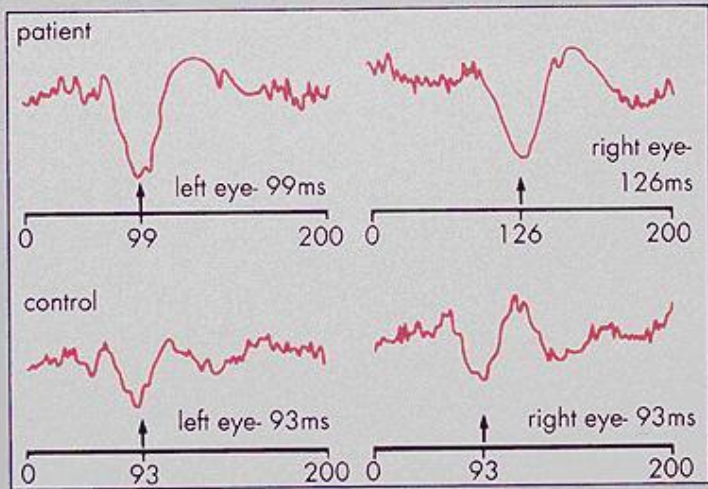


Диагноз РС

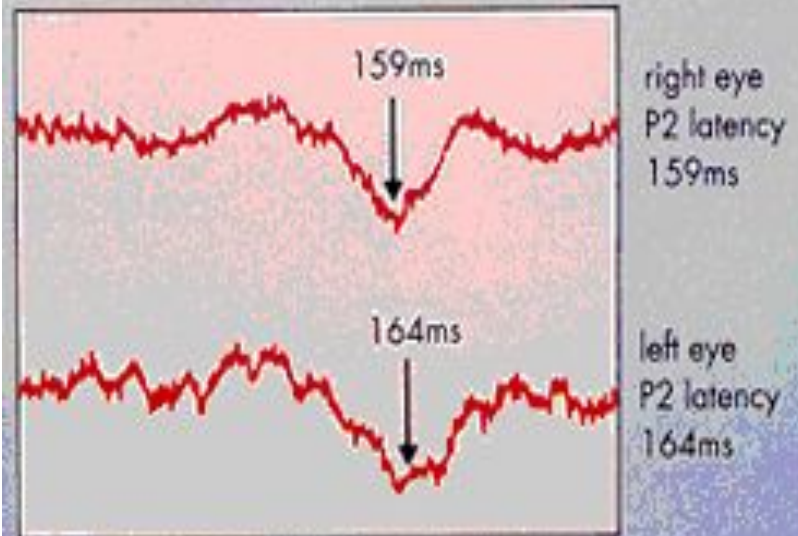
- Остается клиническим (Критерии комиссии Shumaker and McAlpin, 1985)
 - Дебют заболевания от 15 до 50 лет
 - Наличие не менее 3 атак и ремиссии
 - Наличие не менее чем самостоятельных 3 очагов поражения
 - Исключение других заболеваний (васкулиты, накопительные заболевания, факоматозы и др.)
- Лабораторные методы диагностики:
 1. методы выявления **субклинических** очагов демиелинизации (МРТ, КТ, ВП);
 2. методы, позволяющие судить об **активности** патологического процесса (олигоклониальные иммуноглобулины G в СМЖ).

ЗВП при РС

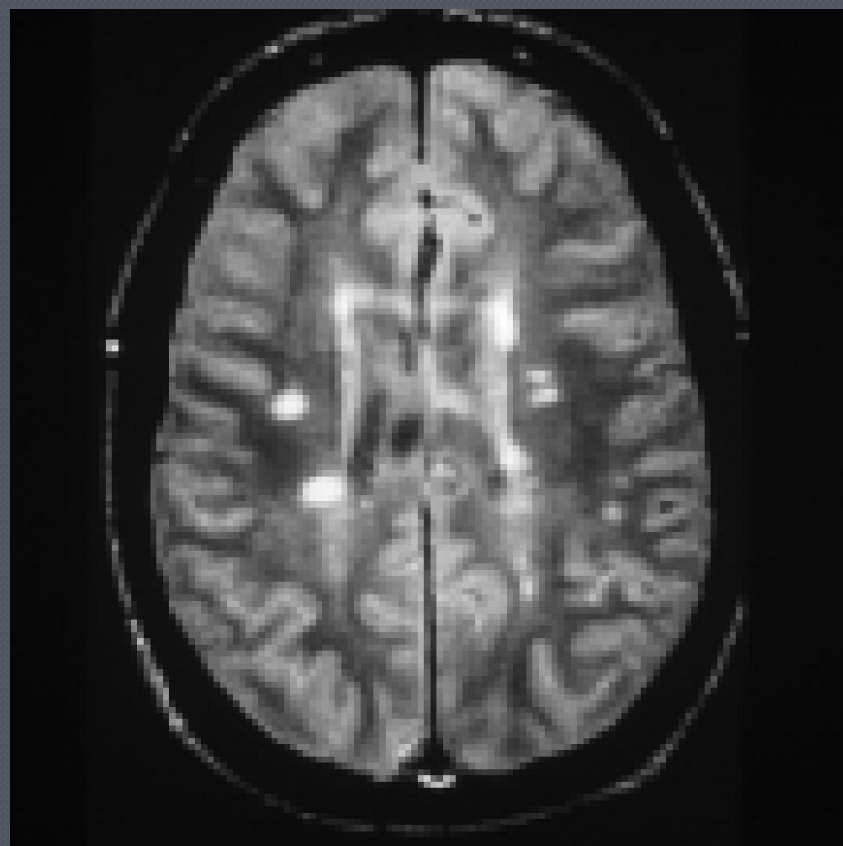
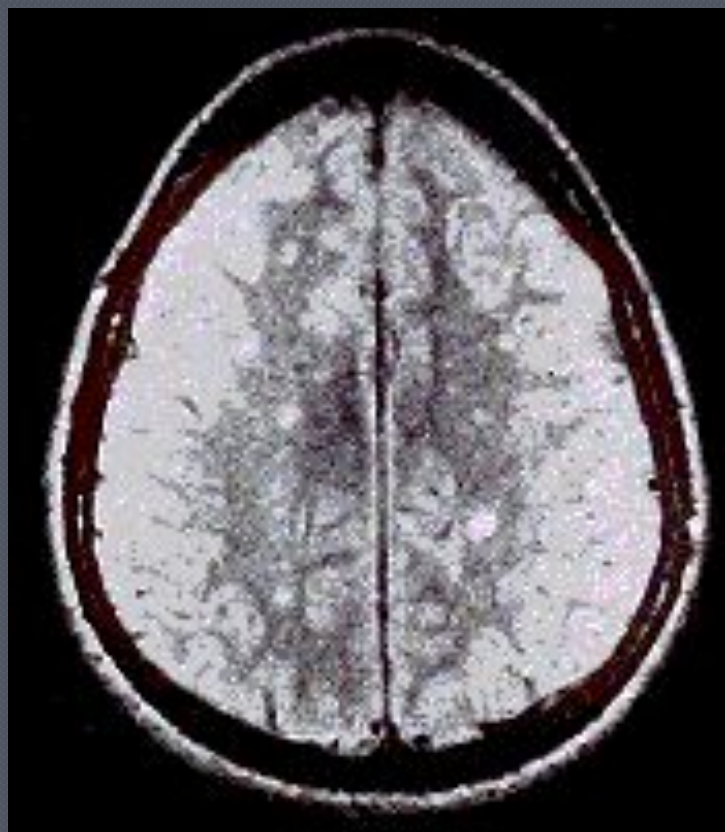
Delayed VEP



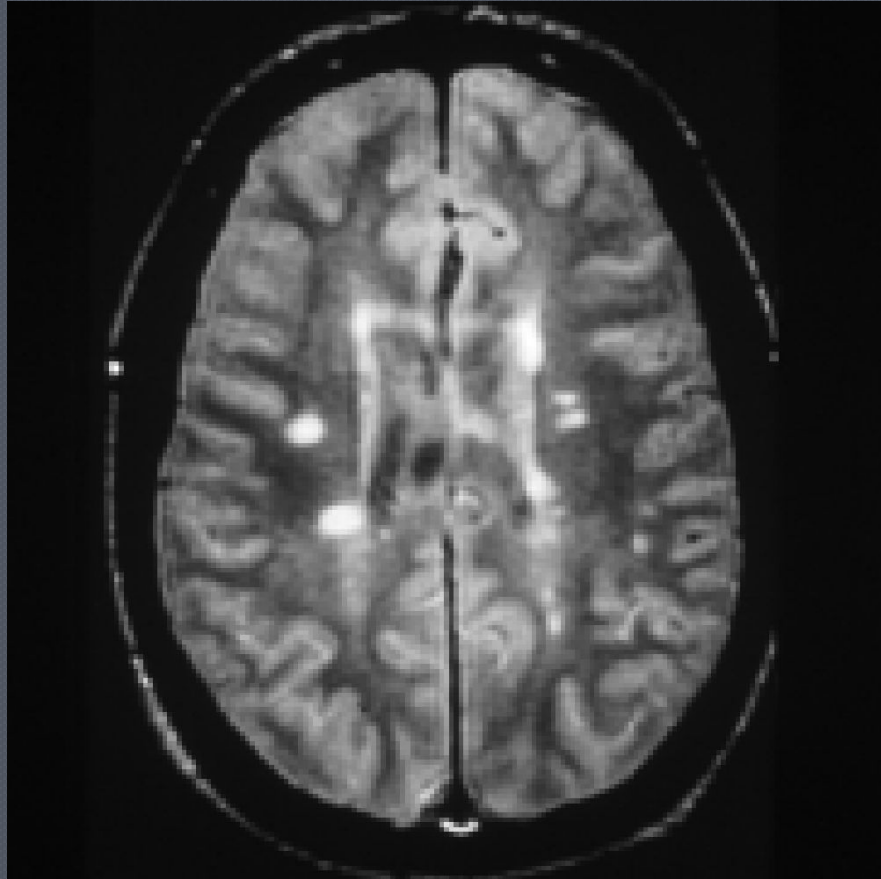
Visual Evoked Responses



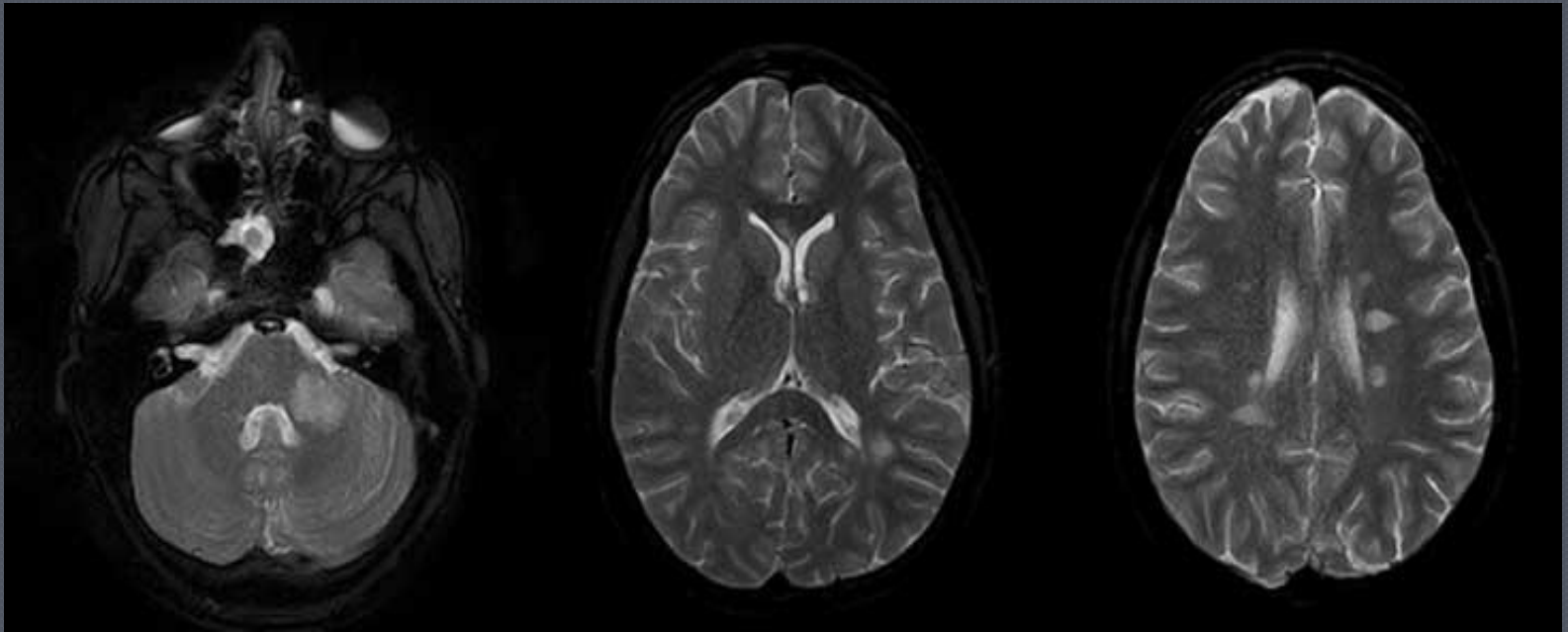
KT







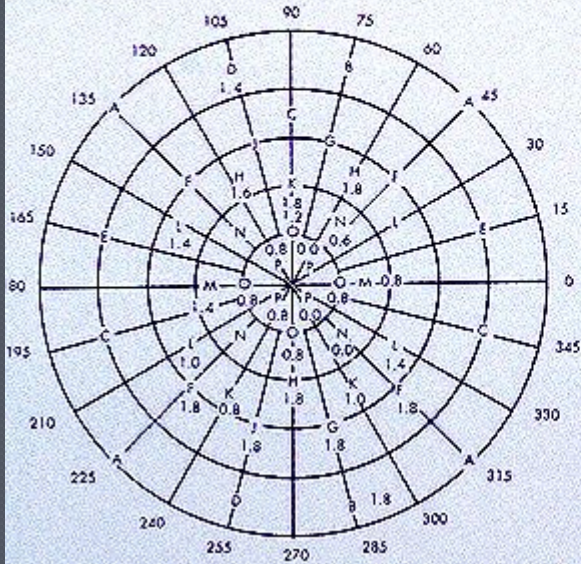
MPT



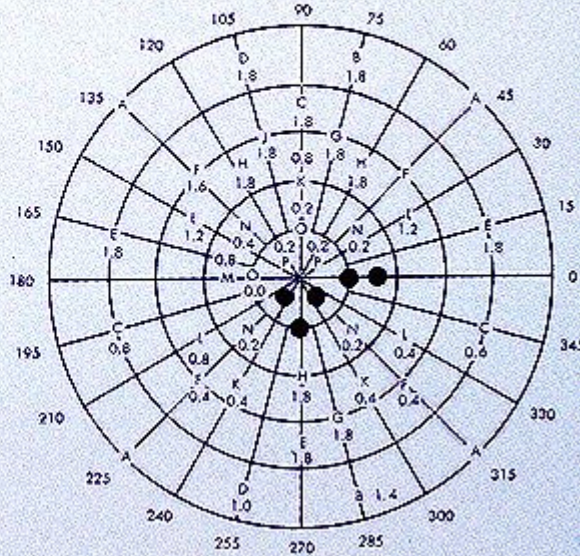
Феномен Утхоффа

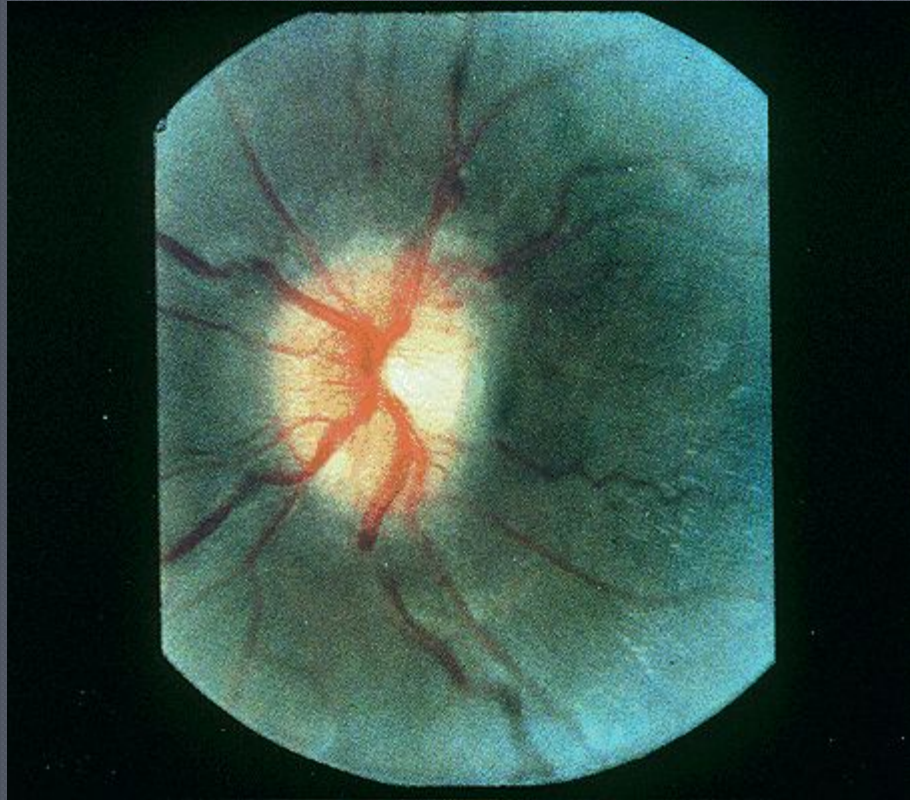
Uthoff Phenomenon

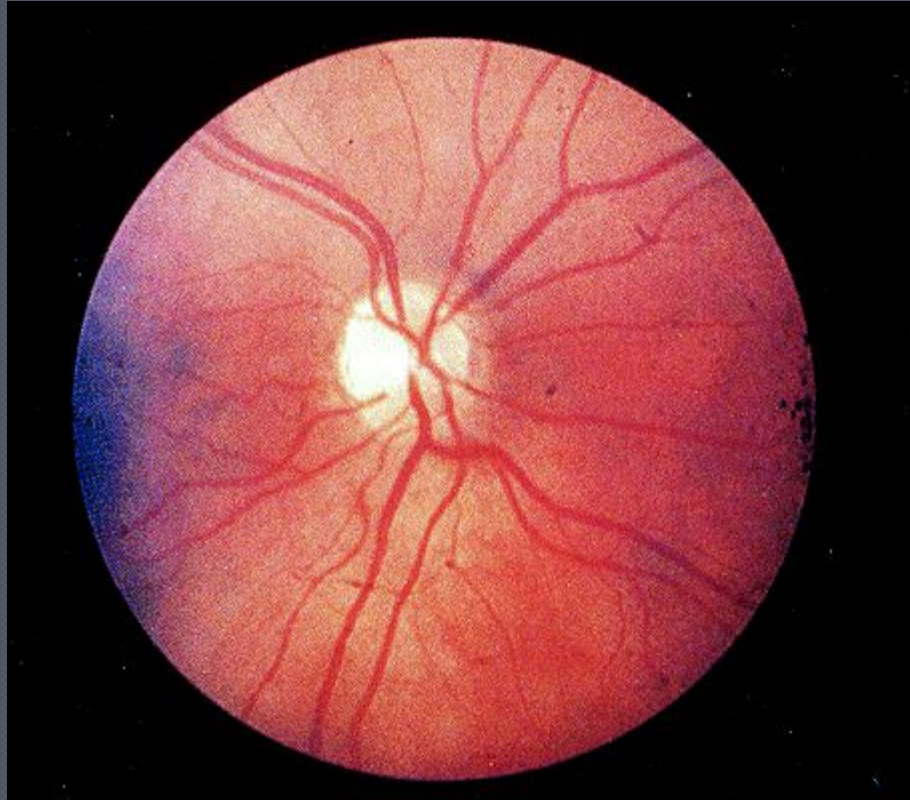
right eye



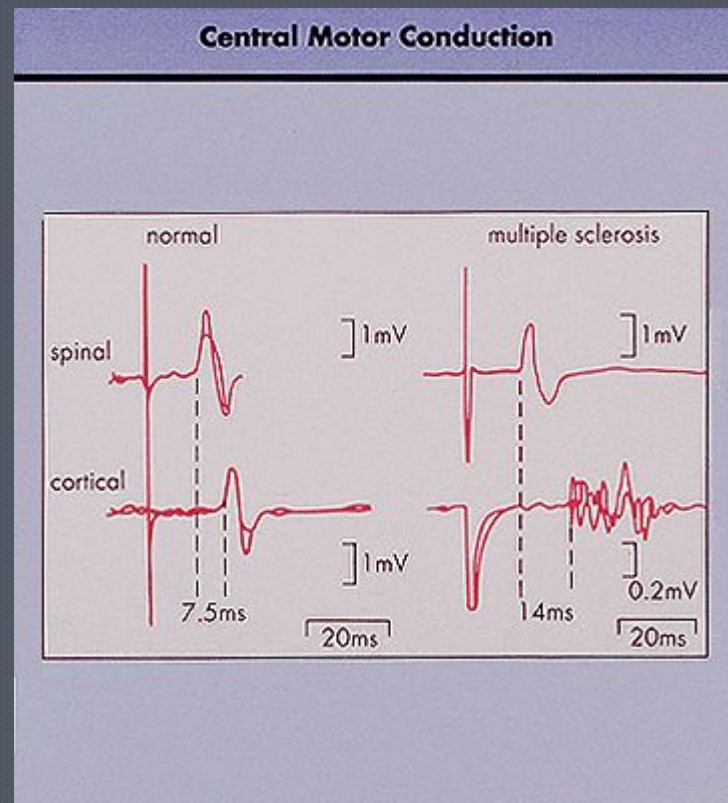
right eye







Магнитная стимуляция



Poser's criteria for the diagnosis of MS

Clinically definite MS

A1: 2 Attacks 2 lesions on examination

A2: 2 Attacks 1 lesion on examination 1 paraclinical lesion

Laboratory-supported definite MS

B1: 2 Attacks 1 lesion on examination *or 1 paraclinical lesion* abnormal CSF

B2: 1 Attack 2 lesions on examination abnormal CSF§

B3: 1 Attack 1 lesion on examination 1 paraclinical lesion‡ abnormal CSF

Clinically probable MS

C1: 2 Attacks 1 lesion on examination

C2: 1 Attack 2 lesions on examination

C3: 1 Attack 1 lesion on examination 1 paraclinical lesion

Diagnostic considerations in patients with suspected MS or MRI white matter abnormalities

- Age-related white matter changes
- Acute disseminated encephalomyelitis
- Behçet disease
- Bacterial infections (syphilis, Lyme disease)
- Cerebral autosomal dominant arteriopathy, subcortical infarcts, and leukoencephalopathy
- Cervical spondylosis or stenosis
- HIV infection
- Human T-lymphotrophic virus I/II
- Ischemic optic neuropathy (arteritic and nonarteritic)
- Leukodystrophies (e.g., adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy)

Diagnostic considerations in patients with suspected MS or MRI white matter abnormalities

- Neoplasms (e.g., lymphoma, glioma, meningioma)
- Migraine
- Sarcoid
- Sjögren syndrome
- Stroke and ischemic cerebrovascular disease
- Systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibody syndromes, and related collagen vascular disorders
- Unidentified bright objects
- Vascular malformations
- Vasculitis (primary CNS or other)
- Vitamin B12 deficiency

Лечение

- ◎ **Этиотропной терапии нет**
- ◎ **Патогенетическая терапия**
 - **Иммуносупрессия**
 - Глюкокортикостероиды
 - Цитостатики
 - Плазмаферез
 - **Иммуномодуляция**
 - Интерферон (копаксон и бетаферон)
- ◎ **Симптоматическая терапия**

Форма/стадия	Терапия
Атака	Пульстерапия ГК
Ремиссия	Interferon- β
Прогрессирующая	I. Interferon- β , ГК II. Mitoxantrone, IVIG, Azathioprine

Клиническая форма	Терапия
Острая атака	Пульс терапия ГК
Интермиттирующий РС	Interferon- β
Первично-рецидивующая форма РС	I. Interferon- β , ГК II. Mitoxantrone, IG в/в, Azathioprine
Вторично прогрессирующий РС	С атаками: I. Interferon- β , II. Mitoxantrone Прогрессирующий . I.Mitoxantrone II. Cyclophosphamide
Первично прогрессирующий РС	Нет доказанной терапии

Glucocorticoids:

1. On the basis of several and generally consistent Class I and Class II studies, glucocorticoid treatment has been demonstrated to have a short-term benefit on the speed of functional recovery in patients with acute attacks of MS. It is appropriate, therefore, to consider for treatment with glucocorticoids any patient with an acute attack of MS (Type A recommendation).
2. There does not appear, however, to be any long-term functional benefit after the brief use of glucocorticoids in this clinical setting (Type B recommendation).
3. Currently, there is not compelling evidence to indicate that these clinical benefits are influenced by the route of glucocorticoid administration, the particular glucocorticoid prescribed, or the dosage of glucocorticoid, at least at the doses that have been studied to date (Type C recommendation).
4. On the basis of a single Class II study, it is considered possible that regular pulse glucocorticoids may be useful in the long-term management of patients with RRMS (Type C recommendation)

Interferon beta:

1. On the basis of several consistent Class I studies, IFN has been demonstrated to reduce the attack rate (whether measured clinically or by MRI) in patients with MS or with clinically isolated syndromes who are at high risk for developing MS (Type A recommendation). Treatment of MS with IFN produces a beneficial effect on MRI measures of disease severity such as T2 disease burden and probably also slows sustained disability progression (Type B recommendation).
2. As a result, it is appropriate to consider IFN for treatment in any patient who is at high risk for developing CDMS, or who already has either RRMS or SPMS and is still experiencing relapses (Type A recommendation). The effectiveness of IFN in patients with SPMS but without relapses is uncertain (Type U recommendation).

3. It is possible that certain populations of MS patients (e.g., those with more attacks or at earlier disease stages) may be better candidates for therapy than others, although, at the moment, there is insufficient evidence regarding these issues (Type U Recommendation)

4. On the basis of Class I and II studies and several pieces of consistent Class III evidence, it is considered probable that there is a dose-response curve associated with the use of IFN for the treatment of MS (Type B recommendation). It is possible, however, that a portion of this apparent dose-effect instead may be due to differences in the frequency of IFN administration (rather than dose) between studies.

5. On the basis of several Class II studies, the route of administration of IFN is probably not of clinical importance, at least with regard to efficacy (Type B recommendation). The side-effect profile, however, does differ between routes of administration. There is no known clinical difference between the different types of IFN, although this has not been thoroughly studied (Type U recommendation).

6. On the basis of several Class I studies, treatment of patients with MS with IFN is associated with the production of NAb (Type A recommendation). The rate of NAb production, however, is probably less with IFN-1a treatment than with IFN-1b treatment (Type B recommendation). The biologic effect of NAb is uncertain, although their presence may be associated with a reduction in clinical effectiveness of IFN treatment (Type C recommendation). Whether there is a difference in immunogenicity between subcutaneous and intramuscular routes of administration is unknown (Type U recommendation). The clinical utility of measuring NAb in an individual on IFN therapy is uncertain