

Демієлінізуючі захворювання нервової системи (бічний аміотрофічний склероз, розсіяний склероз)

Лектор

ЗАВІДУВАЧ КАФЕДРИ,
Д.МЕД.Н., ПРОФЕСОР
КОЗЬОЛКІН ОЛЕКСАНДР АНАТОЛІЙОВИЧ

Загальна характеристика повільних інфекцій нервової системи

- 1. Тривалий латентний період від кількох місяців до кількох років.**
- 2. Прогресуючий тривалий перебіг.**
- 3. Ураження одних і тих же систем й органів.**
- 4. Переважання в нервовій системі дегенеративних змін над запальними.**

До повільних інфекцій нервової системи відносяться :

1. Бічний аміотрофічний склероз (БАС).
2. Трансмісивні спонгіформні енцефалопатії пріонового генезу (Хвороба Крейцфельдта-Якоба. Хвороба Куру, синдром Герстманна- Штреусслера-Шейнкера, фатальна сімейна інсомнія).
3. Регочуча хвороба.
4. Розсіяний склероз.
5. Вілюйський енцефаломієліт.

БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

Нейродегенеративне захворювання, що супроводжується загибеллю центральних і периферичних мотонейронів, неухильним прогресуванням і летальним результатом.

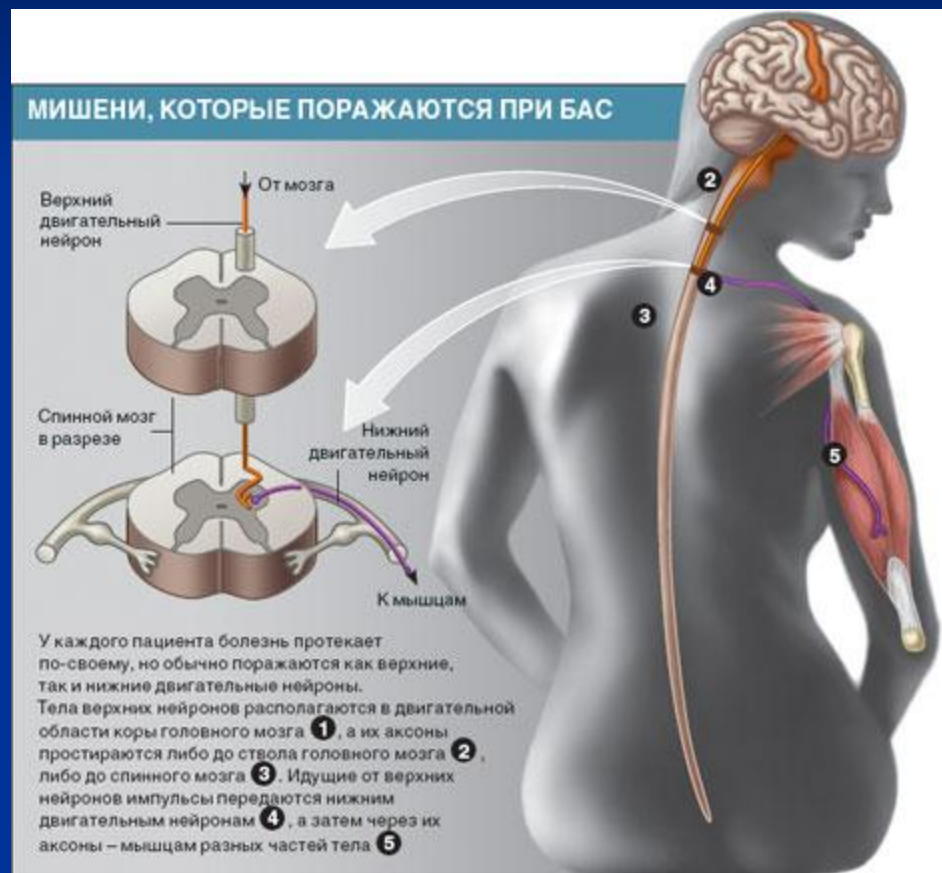
Поширеність БАС у світі в середньому становить 2-5 / 100 тис. осіб на рік, при цьому останнім часом відзначені тенденції до зростання захворюваності БАС у всіх вікових групах. Слід зазначити, що БАС вражає осіб переважно зрілого та працездатного віку (20-80 років), з високим інтелектуальним і професійним потенціалом, неминуче призводить до важкої інвалідності й смерті хворих.

Останнє епідеміологічне дослідження показало, що середня тривалість життя при БАС становить 32 міс, при цьому 7% пацієнтів живуть довше 60 міс. У той же час етіологія й патогенез захворювання вивчені недостатньо, ефективні методи лікування хвороби відсутні, що свідчить про медико-соціальну актуальність проблеми БАС.

БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

Етіологія, патогенез

У теперішній час вважається, що БАС - це мультифакторне й мультисистемне нейродегенеративне захворювання, яке обумовлено ураженням **верхнього і нижнього мотонейронів**, що пов'язане з генетичною схильністю й провокується чинниками зовнішнього середовища.



БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

Етіологія, патогенез

Єдиним каузативним геном, мутації в якому призводять до розвитку БАС, є ген мідь-цинк-залежної супероксиддисмутази (СОД-1) - антиоксидантного ферменту, що утилізує вільні радикали. Доведено, що БАС розвивається не через зниження антиоксидантних властивостей ферменту та розвиток оксидантного стресу, а в результаті нових цитотоксичних властивостей мутантного білка. Точний механізм селективного патологічного впливу мутантною СОД-1 на мотонейрони поки невідомий.

БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

Етіологія, патогенез

Вперше припущення про аутосомно-домінантний тип успадкування БАС і низьку пенетрантність ознаки було висловлено видатним радянським нейрогенетиком С.Н.Давіденковим в 1933 р, задовго до аналогічних висновків, що були зроблені американськими вченими. При одній і тій же мутації можуть спостерігатися різні форми, дебюти і варіанти БАС як в рамках однієї сім'ї, так і в різних сім'ях. Тільки мутації D90A і A4V характеризуються однорідним фенотипом, доброякісним повільно прогресуючим поперековим дебютом БАС в першому випадку (при аутосомно-рецесивному типі успадкування) і злоякісним швидкопрогресуючим БАС із сегментарно-ядерним варіантом перебігу у другому випадку.

БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

До **достовірним факторів ризику** розвитку БАС у теперішній час відносять **чоловічу стать, вік старше 50 років, спадкову схильність, куріння, проживання в сільській місцевості, багаторічний контакт зі свинцем і механічну травму**, що отримана протягом попередніх до початку хвороби 5 років (за останніми двома чинниками є суперечливі дані). Довгий час в нашій країні домінувала **інфекційна гіпотеза** походження БАС, однак вона не отримала підтвердження в більшості сучасних дослідженнях. Спроби лікувати захворювання протиінфекційними засобами у всіх випадках були безуспішними. Також була запропонована й **аутоімунна теорія** походження БАС, проте пізніше було встановлено, що аутоімунні порушення при БАС носять вторинний характер.

БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

У 2000 р японський вчений S.Оно пояснив відсутність пролежнів у пацієнтів з БАС гіперекспресією ламініну-1, білка базальної мембрани шкіри. Наявність системної аномалії шкіри дозволяє відносити БАС до мультисистемних дегенерацій, оскільки шкіра і ЦНС походять з єдиної нейроектодермальної закладки. Передбачалося, що дані S.Оно відкривають можливість доклінічної діагностики захворювання шляхом скринінгового аналізу гістохімічних біоптатів шкіри, але, на жаль, було показано, що ці зміни, ймовірно, починаються на клінічній стадії хвороби.

БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

Клініка

До клінічних проявів БАС відносять **ознаки ураження периферичних мотонейронів** (ПМН), такі як парези і атрофії скелетних м'язів із фасцикуляціями в них, а також **ознаки ураження центральних мотонейронів** (ЦМН), такі як спастичність, гіперрефлексія, патологічні пірамідні знаки при тривалому збереженні черевних рефлексів (за винятком певних фенотипів хвороби). Також при БАС в дебюті захворювання або в міру її прогресування розвиваються бульбарний і псевдобульбарний синдроми, ознаками яких є м'ява або спастична дизартрія, дисфагія, атрофія язика й фасцикуляції, можливе підвищення нижньощелепного й глоткового рефлексів, ларингоспазм, насильницький сміх і плач.

БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

Клініка

Розподіл і представленість симптоматики ураження ПМН і ЦМН у значній мірі залежать від форми, дебюту й варіанту хвороби. На завершальній стадії хвороби у пацієнтів розвиваються стовбурові або спінальні дихальні порушення, які поряд з дисфагією й аліментарною недостатністю є причиною летального результату. У клінічній картині БАС, як правило, відсутні окорухові розлади, деменція, чутливі, мозочкові, вегетативні, тазові порушення, пролежні.

БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

Класифікація

Клініко-епідеміологічні та генетичні форми БАС :

1) Спорадична форма має особливу значимість у зв'язку з найбільшою частотою захворюваності (до 90-95% від усіх випадків БАС), однаковим повсюдним поширенням (4-6 випадків на 100 000 населення) і абсолютною відсутністю знань про її етіології. Тривалість захворювання в середньому становить 3 роки, проте зустрічаються рідкісні доброякісні форми (більше 10 років).

2) родинна;

3) західно-тихоокеанська (острова Гуам, півострів Кіі, західне узбережжя Японії) часто поєднується із синдромом паркінсонізм-деменція, виділена як Гуам-тип

БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

Класифікація

Топічні форми захворювання (О.А.Хондкаріан): 1) шийно-грудна; 2) попереково-крижова; 3) бульбарна і 4) висока.

Дебюти захворювання (F.Norris): шийний, грудний, поперековий і дифузний. Грудний дебют БАС характеризується первинною слабкістю м'язів спини і живота з фасцикуляціями в них з подальшим розвитком слабкості та атрофії м'язів кисті з одного, а потім з іншого боку й швидким приєднанням парезу і атрофії перонеальної групи м'язів стопи з однієї, а потім іншої сторони в поєднанні з мінімальною або вираженою пірамідною симптоматикою в залежності від варіанту захворювання. Характерно раннє приєднання спінальних дихальних порушень.

По темпам прогресування БАС підрозділяють на швидко-, середньо- і повільно прогресуючі типи. При швидкому типі пацієнт втрачає понад 10 балів за 6 міс за шкалою F.Norris, при середньому - від 5 до 10 балів і при повільному - менше 5 балів.

БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

Діагноз

Залежно від поширеності процесу, тобто залучення декількох рівнів ураження, може бути поставлений **достовірний, ймовірний, можливий і сумнівний** діагноз БАС.

Згідно **Ель-Ескоріальскім критеріям (1998 г.)** достовірний діагноз БДН ставиться в разі, якщо у пацієнта є **поєднання клініко-електрофізіологічних ознак ураження центральних і периферичних мотонейронів на трьох рівнях з чотирьох можливих** (стовбур мозку, шийний, грудний і поперековий відділи спинного мозку), а також **прогресуючий перебіг захворювання**, що був констатований при динамічному спостереженні протягом 6 міс.

До теперішнього часу немає жодного параклінічного тесту, специфічного для БАС, - ні лабораторного, ні нейровізуалізаційного. Навпаки, відсутність будь-яких змін свідчить на користь БАС.

БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

Діагноз

Діагноз БАС повинен бути підтверджений інструментально за допомогою **електроміографії (ЕМГ)** і **магнітно-резонансної томографії (МРТ)**. Завданням цих методів є виключення інших захворювань центральної і периферичної нервової системи, які потенційно виліковні і мають доброякісний прогноз. За допомогою ЕМГ лікар може верифікувати генералізований характер денерваційного процесу, а за допомогою МРТ - виключити наявність інших захворювань, що супроводжуються подібною симптоматикою на перших стадіях патологічного процесу.

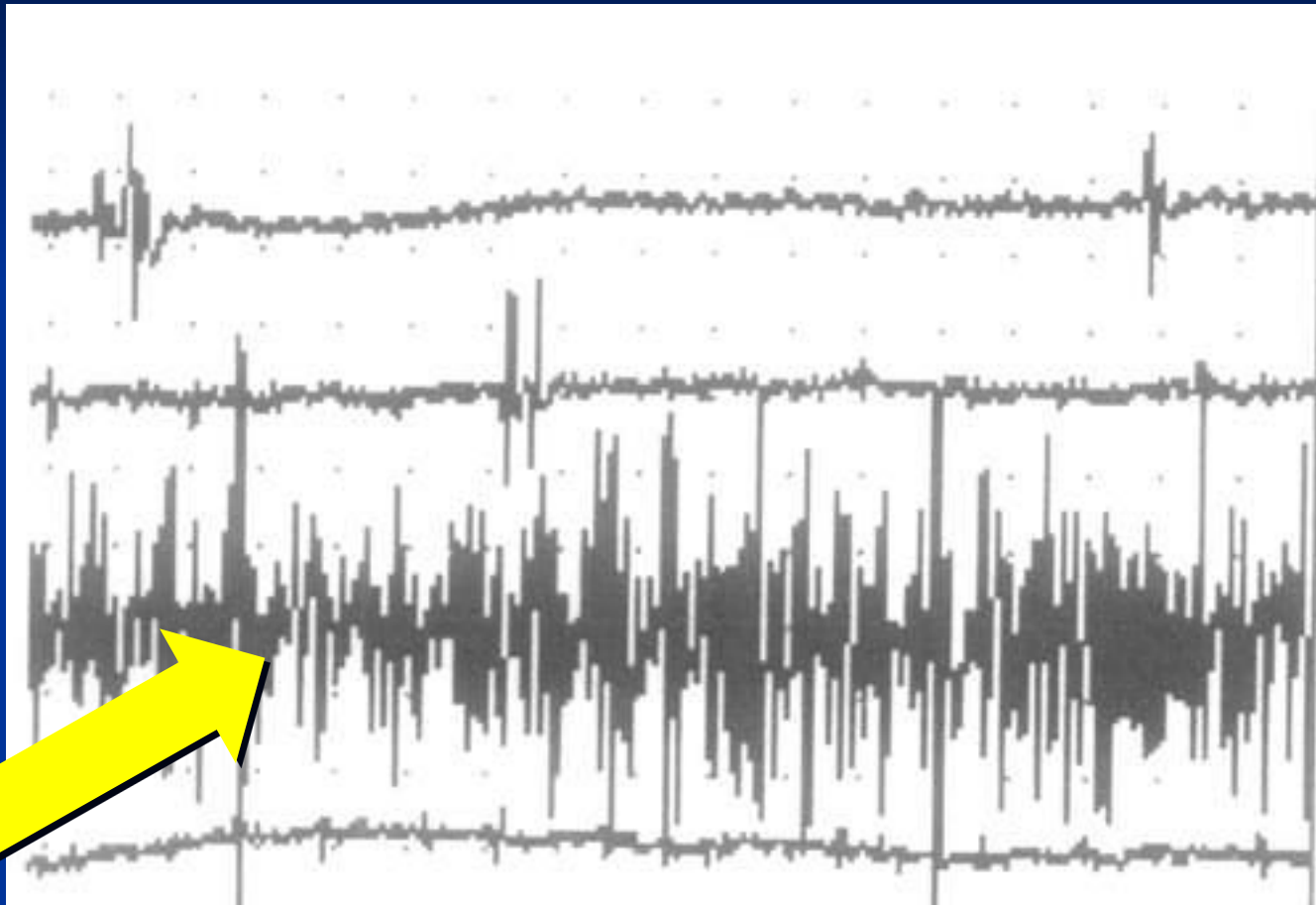
БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

Діагноз

При голчастій **міографії** на трьох рівнях (голова або шия, рука, нога) в найбільш уражених м'язах виявляється спонтанна активність у вигляді **потенціалів фасцикуляцій, фібриляцій і позитивних гострих хвиль, а також тенденції до збільшення тривалості, амплітуди і кількості фаз потенціалів рухових одиниць (ознаки нейрональної денервації)**. У початкових стадіях хвороби спонтанна активність з переважанням фасцикуляцій поєднується зі зниженням тривалості потенціалів рухових одиниць. На початкових стадіях при глобальній міографії в спокої, тонічних пробах і розслабленні в м'язах хворих реєструються потенціали фасцикуляцій з частотою 1-2 Гц при нормальному інтерференційному паттерні кривої максимального зусилля (рис. 1). У розгорнутій стадії хвороби в спокої, тонічних пробах і розслабленні відзначаються ритмічні високоамплітудні потенціали фасцикуляцій, а при максимальному зусиллі - **ритм "частотоколу"**.

БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

Електронеуроміографія



ритм «частого колу»

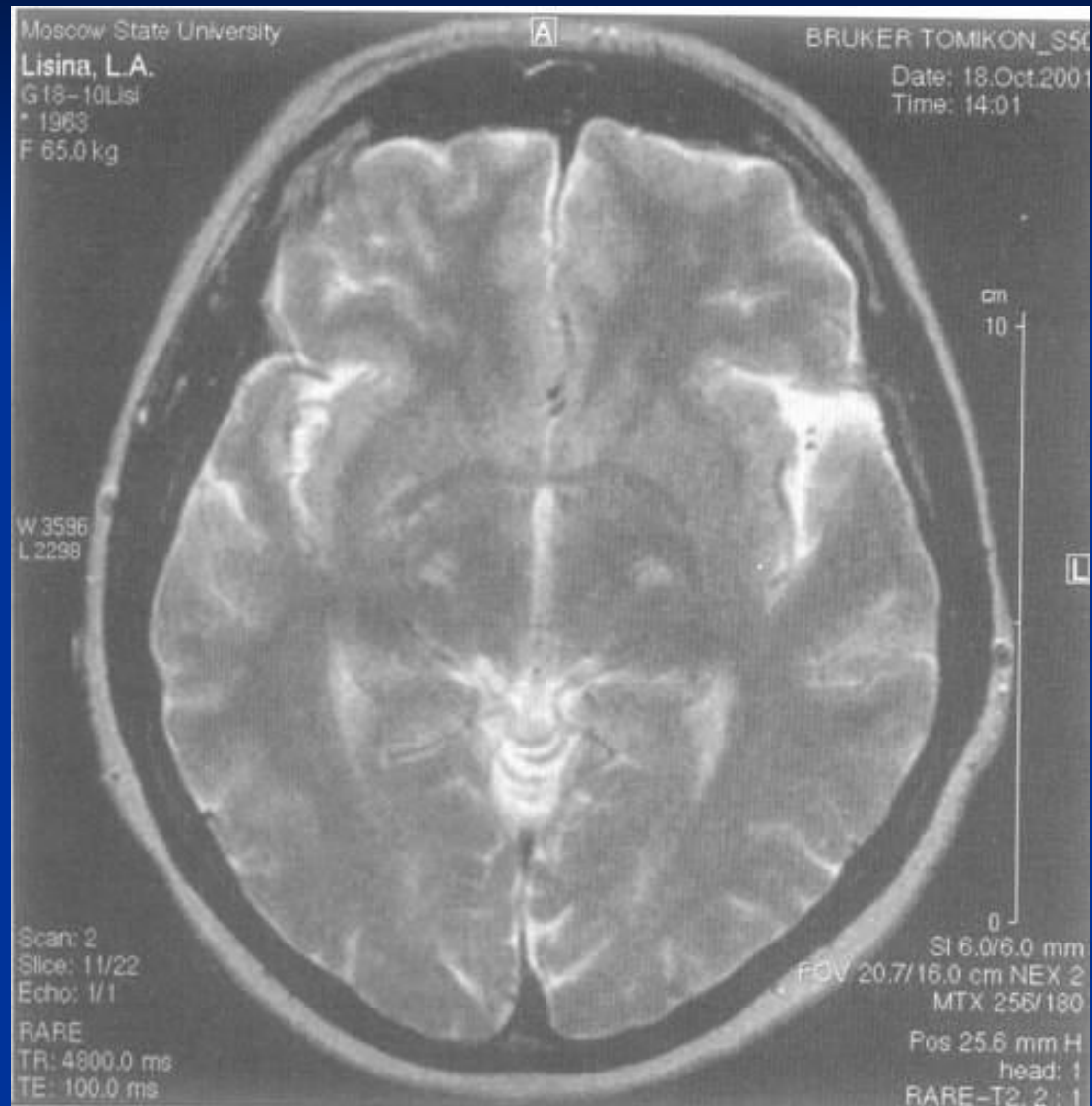
БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

Діагноз

Хворим необхідно провести **МРТ** хоча б двох відділів центральної нервової системи - ЦНС (на рівні, що був уражений в дебюті захворювання, і найближчому до дебютного рівні). **МРТ дозволяє виключити вогнищеві ураження головного і спинного мозку, які можуть проявлятися подібними до симптомів БАС у проекції дебюту хвороби.** До таких захворювань можна віднести пухлини стовбура головного мозку і спинного мозку, сирингобульбію й сирингомієлію, стовбуровий інсульт або хронічну недостатність мозкового кровообігу у вертебрально-базиллярній системі, стовбуровий енцефаліт, хронічну вертеброгенну шийну або поперекову мієлоішемію, а також нейроінфекції (нейросифіліс, нейроборреліоз та ін.).

БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

MPT



БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

Діагноз

До специфічних лабораторних тестів, що могли б допомогти відрізнити БАС від інших захворювань, відносяться **генетичне тестування** (мутації гена мідь-цинк-залежної супероксиддисмутази при БАС, мутації генів при інших нейродегенеративних захворюваннях) і **серологічні тести на нейроінфекцію**. При **біопсії м'язів** у хворих БАС відзначаються ознаки денерваційної атрофії у вигляді чергування збережених і атрофованих угруповань м'язових волокон. Біопсію важливо проводити тому, що вона може виявити специфічні зміни ще до того, як вони будуть виявлені при ЕНМГ. В 5-10% випадків при БАС можна виявити **доброякісну парепроїємію**.

БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

Диференціальний діагноз

- Підгострий поліомієліт дорослих.
- Передньорогова сирингомієлія (дизграфічний статус, немає прогресуючого перебігу, фібрилярні посмикування, поєднання центральних і периферичних порушень мотонейронів).
- Аміотрофічний спінальний сифіліс.
- Бульбарний синдром будь-якої етіології.
- Розсіяний склероз.
- Цервікальна мієлопатія (корінцеві болі відповідають зоні ураження, повільне сприятливий перебіг, обмежена сегментарна симптоматика, несиметричність).

БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

Патогенетична терапія

Проблема лікування БАС полягає в тому, що 80% мотонейронів гине до клінічних проявів хвороби. Можливо, переважна більшість випробуваних препаратів різних груп виявилися неефективними тому, що 20% залишилися "хворих" мотонейронів вже не здатні здійснити компенсацію функції загиблих.

Єдиним препаратом, який достовірно продовжує життя хворим в середньому на 3 міс, є **рілузол - пресинаптичний інгібітор вивільнення глутамату**, початково запропонований як протисудомний препарат.

БАС можна поділити на чотири умовні стадії - первинного погіршення, первинної стабілізації, вторинного погіршення і термінальну. Рілузол найбільш ефективний в другій стадії захворювання (первинна стабілізація). При цьому пацієнту продовжується той період хвороби, коли він ще здатний обслуговувати себе, а якість життя знижується незначно. Препарат призначають в дозі 50 мг 2 рази на день незалежно від прийому їжі.

БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

Патогенетична терапія

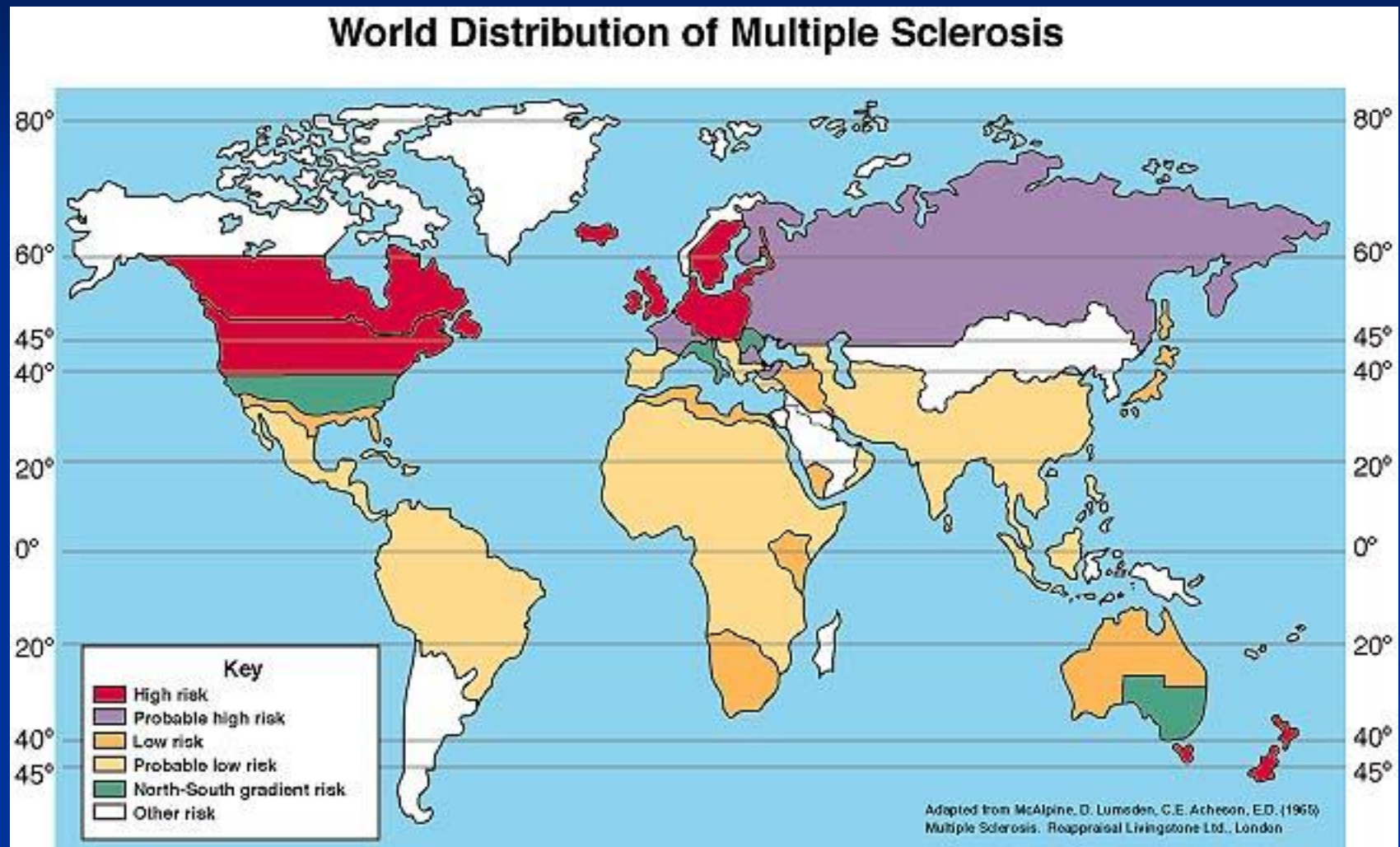
В даний час тривають клінічні випробування **міноцикліна** - антибіотика тетрациклінового ряду, а також ксаліпродена - низькомолекулярного ліганда до рецепторів нейротрофічних факторів.

Перспективними методами патогенетичної терапії БАС вважають: **1) доставку лікарських засобів (наприклад, трофічних факторів) за допомогою вірусних носіїв; 2) застосування РНК-втручання, спрямованого на витіснення мутантного гена з молекули ДНК в клітинах; 3) застосування стовбурових нейрональних і гліальних клітин.** У теперішній час ці методи тестуються на трансгенних по мутації гена СОД-1 мишах. Отримані попередні обнадійливі результати.

Розсіяний склероз

Системне захворювання центральної
нервової системи, в основі якого
лежить процес периаксонального
розпаду мієлінової оболонки

Поширеність розсіяного склерозу у світі



Патогенез розсіяного склерозу

Ендогенні фактори патогенезу представлені :

- а) генетичною схильністю (залежністю від певних антигенів гістосумісності HLA-A3, HLA-B7, HLA-DW2, HLA-DR2),
- б) неадекватністю клітинної й гуморальної імунної відповіді,
- в) порушенням синтезу мієліну внаслідок певних географічних умов і впливу біологічно активних речовин.

Серед екзогенних факторів основне місце займають:

- а) вірусна інфекція, імовірно із групи "повільних вірусів",
- б) географічні, середовищні й кліматичні умови,
- в) деякі традиційні для регіонів з підвищеним ризиком продукти харчування.

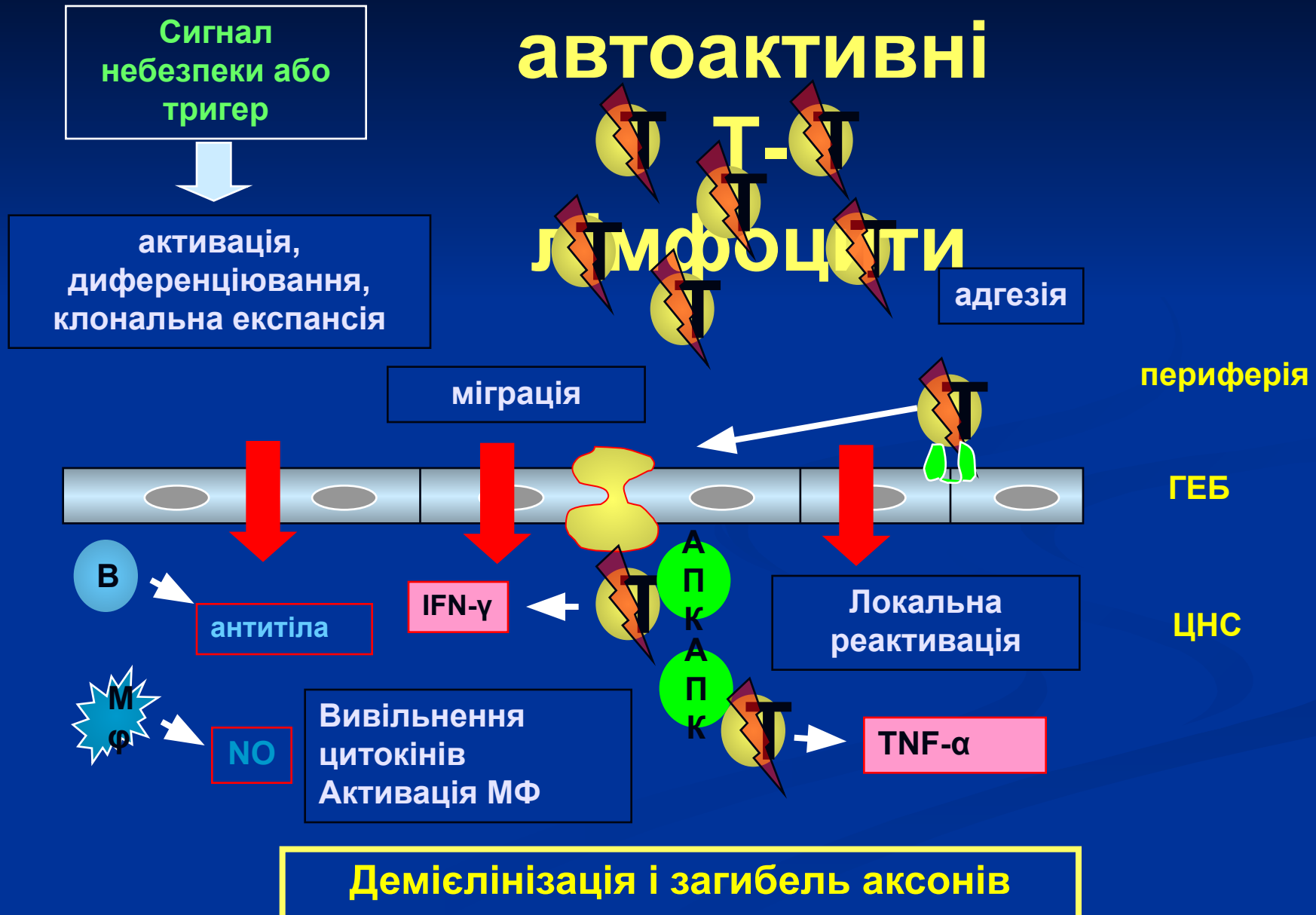
Патогенез розсіяного склерозу

За сучасними уявленнями, захворювання виникає у осіб з генетичною схильністю до РС, наявністю «дефектного коду» імунної системи. Впровадження в організм пускового фактора (можливо вірусу) активує Т-лімфоцити, що здатні атакувати аутоантигени з їх проникненням через гематоенцефалічний бар'єр (можливо порушений) в пошуках аутоантигенів-мішеней. Антиген-представляючі клітини поглинають антиген-мішень, розщеплюють його на фрагменти і з'єднуються з HLA-молекулами, які містять код білків для впізнавання власних клітин. Коли зміст антигену, антиген-представляючих клітин і Т-лімфоцитів досягає певного рівня, розвивається запальна реакція за участю цитокінів, (медіаторів, що секретуються імунокомпетентними клітинами - лімфоцитами і макрофагами).

Патогенез розсіяного склерозу

Макрофаги фагоцитують мієлін і надають руйнівну дію на олігодендроцити. Участь в патологічному процесі антитіл, В-лімфоцитів і комплементу призводить до подальшого руйнування мієліну. Представлена імунопатологічна модель відображає фазу екзацербачії й неухильно прогресуючий перебіг РС, але не може пояснити механізм виникнення ремісії, для якої характерні: угасання запальної реакції, ремієлінізація, утворення гліозного рубця (за даними МРТ). РС може бути віднесений до повільних інфекцій в осіб з генетично обумовленою недостатністю імунної системи при порушенні метаболізму в певних середовищних, кліматичних і географічних умовах.

РС як автоімунний процес, опосередкований Т-лімфоцитами



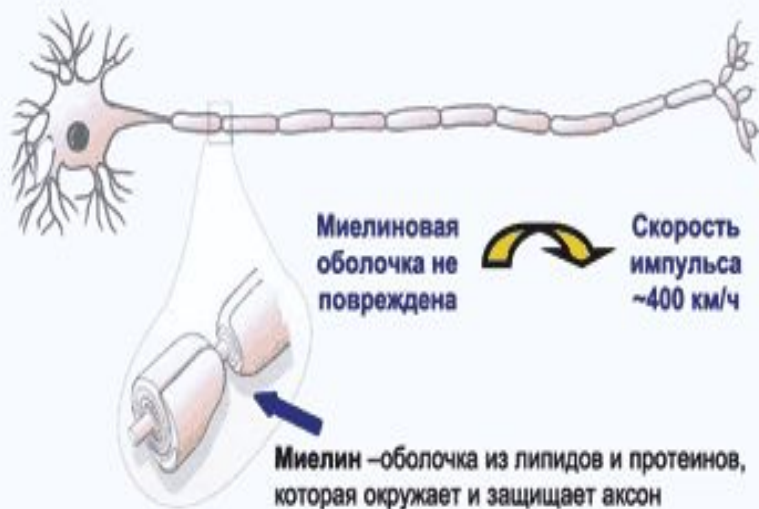
Патогенетичні етапи розвитку розсіяного склерозу

- Формування імунодефіцитного стану
- Прорив ГЕБ і формування імунного запалення
- Розвиток демієлінізуючого процесу
- Формування аксональної дегенерації

Патогенез розсіяного склерозу

Рис. ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ НЕРВНОЙ КЛЕТКИ В НОРМЕ И ПРИ РС

Здоровый нейрон

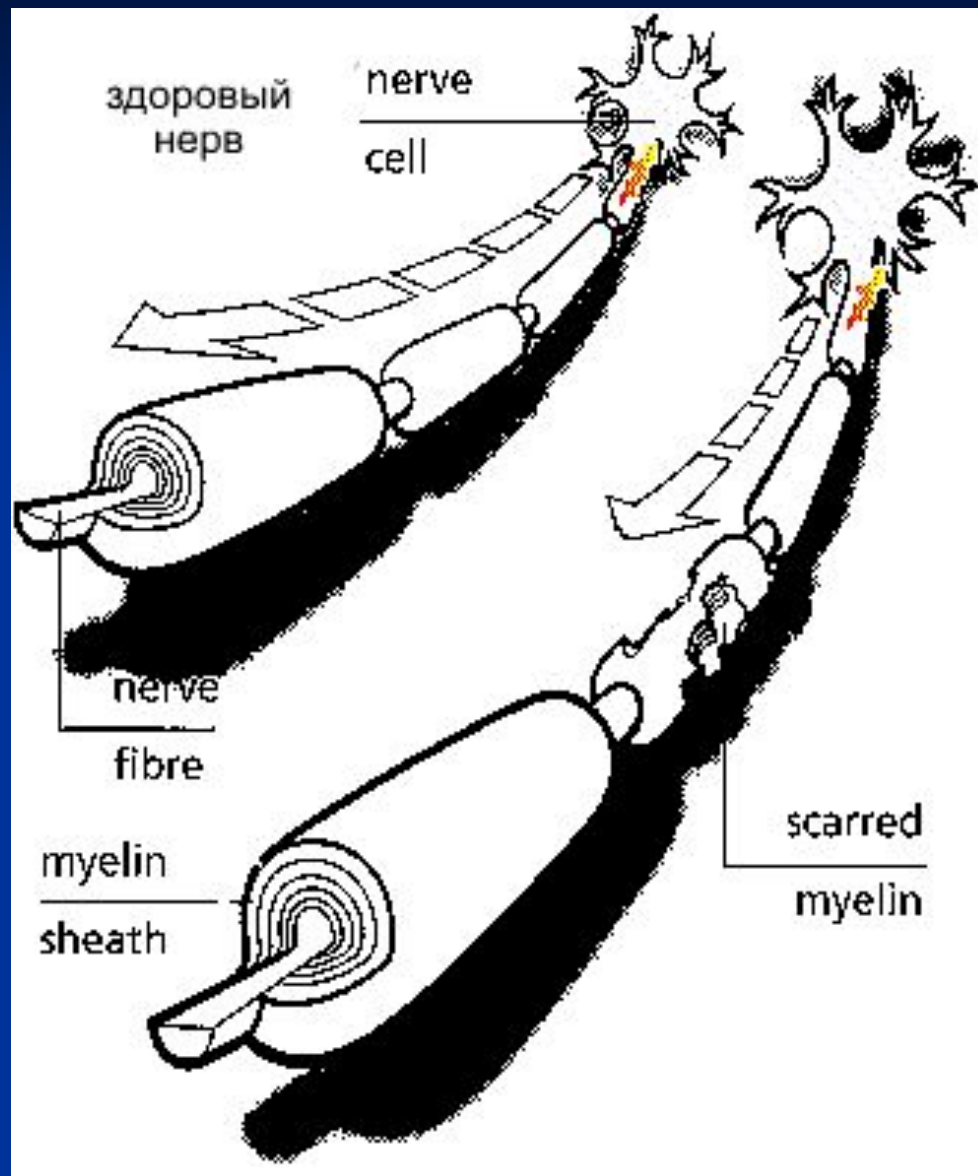


Поврежденный нейрон

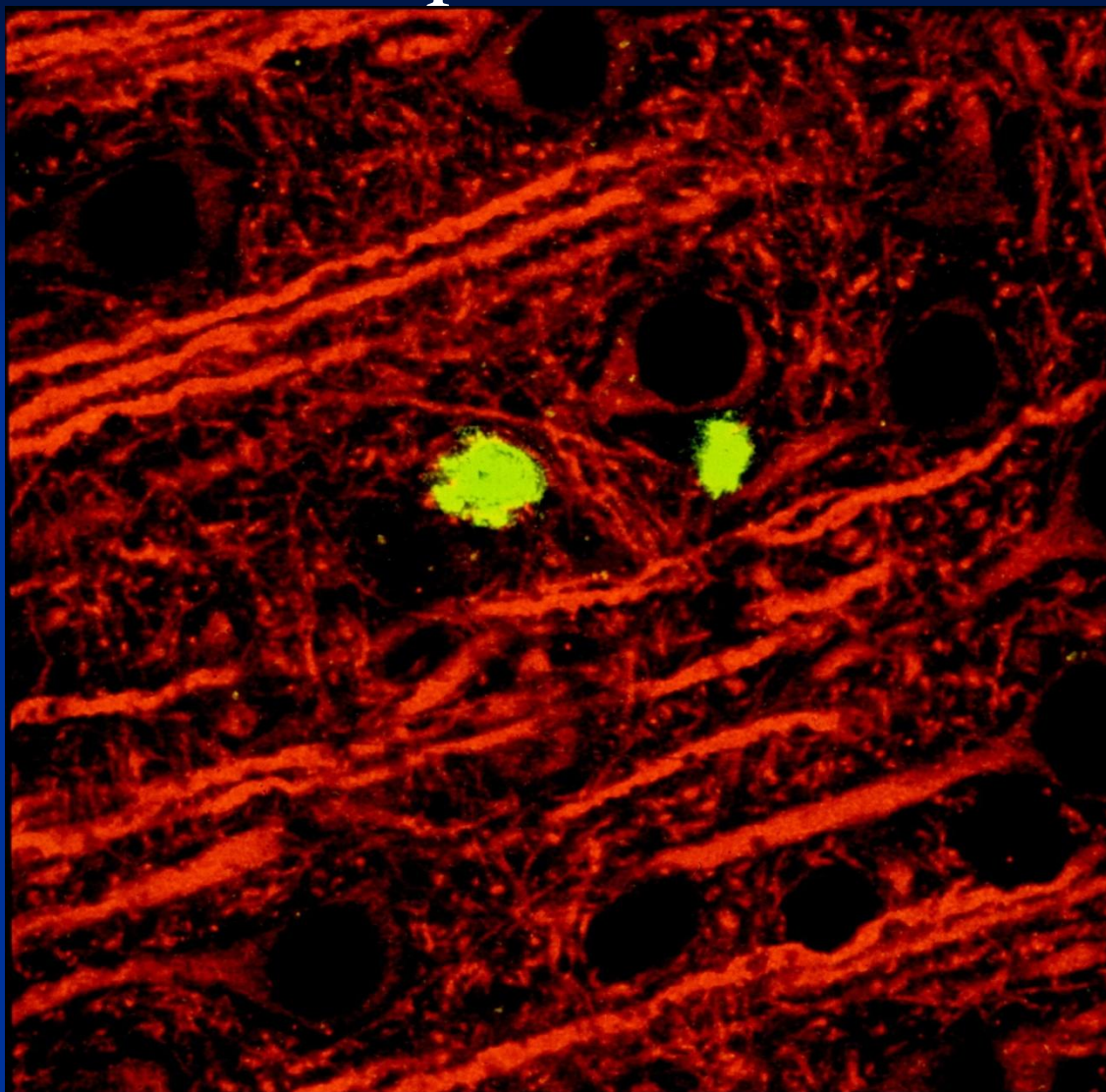


Источник: по материалам Международного симпозиума "Лечение рассеянного склероза сегодня: энергия многолетнего успеха" (май 2005 г.)

Патогенез розсіяного склерозу

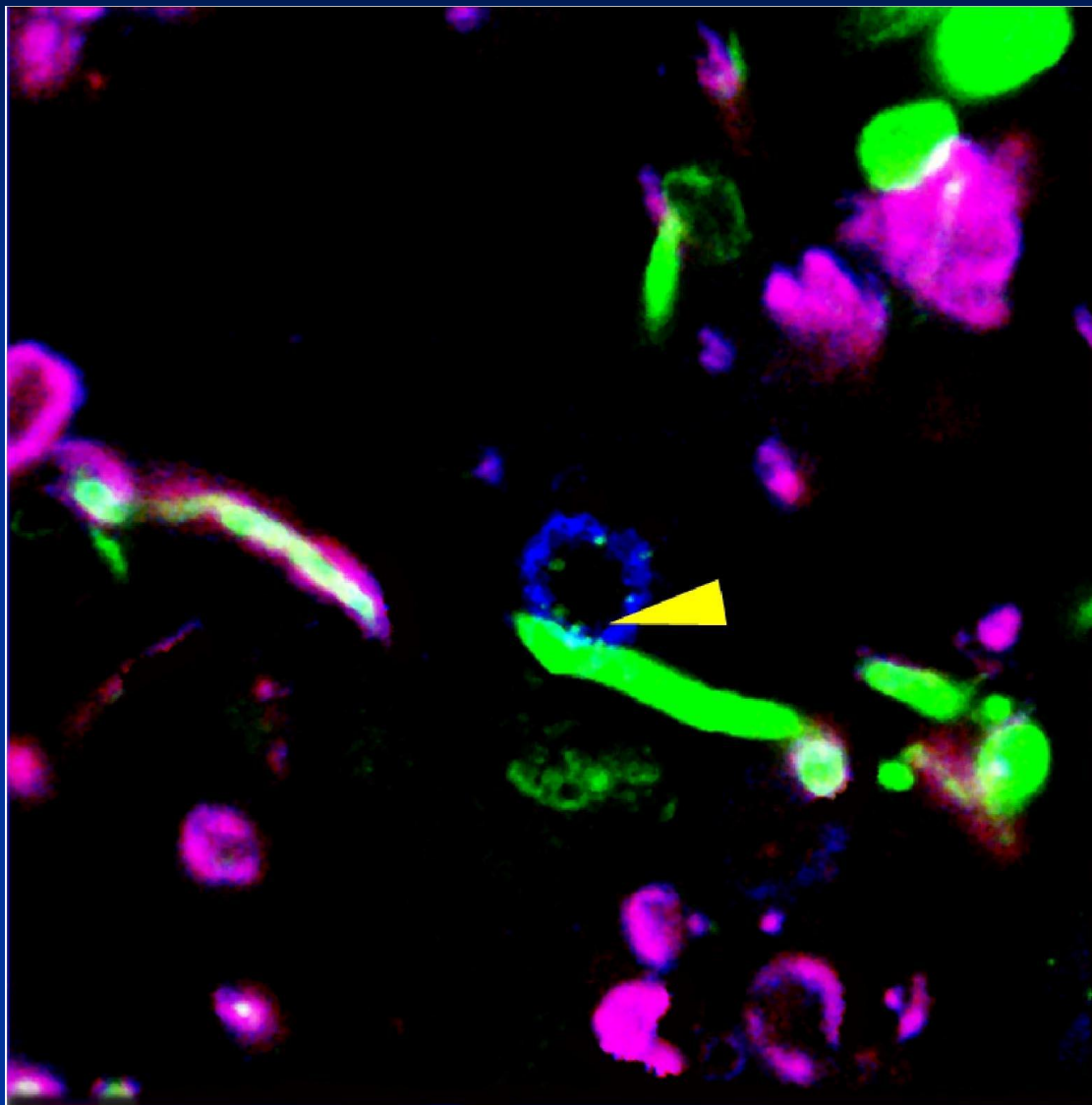


Транспортування лімфоцитів через ГЕБ



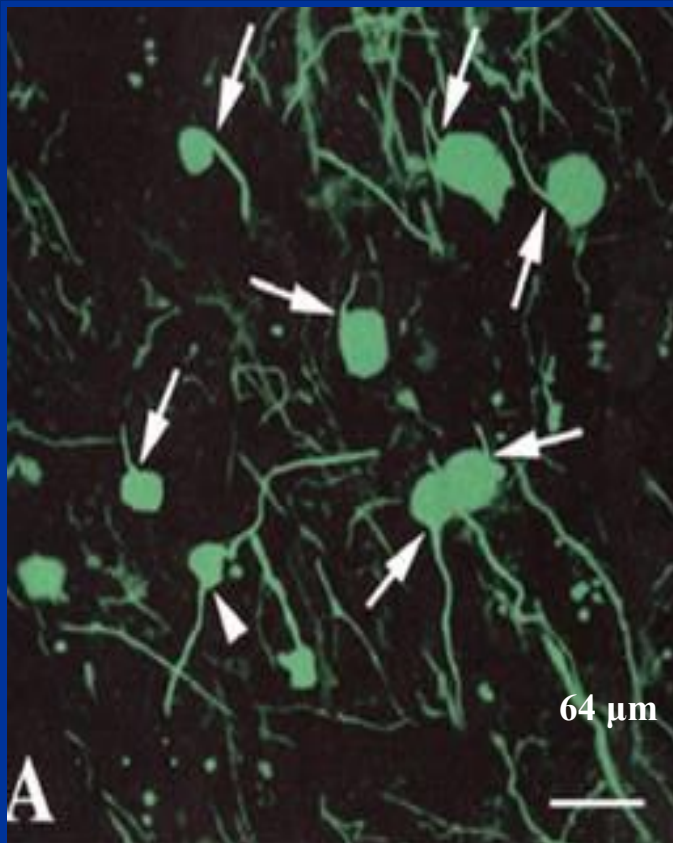
GFP-transduced T cells in close proximity to MAP2+ neurons

Цитотоксичні лімфоцити можуть атакувати аксони при РС

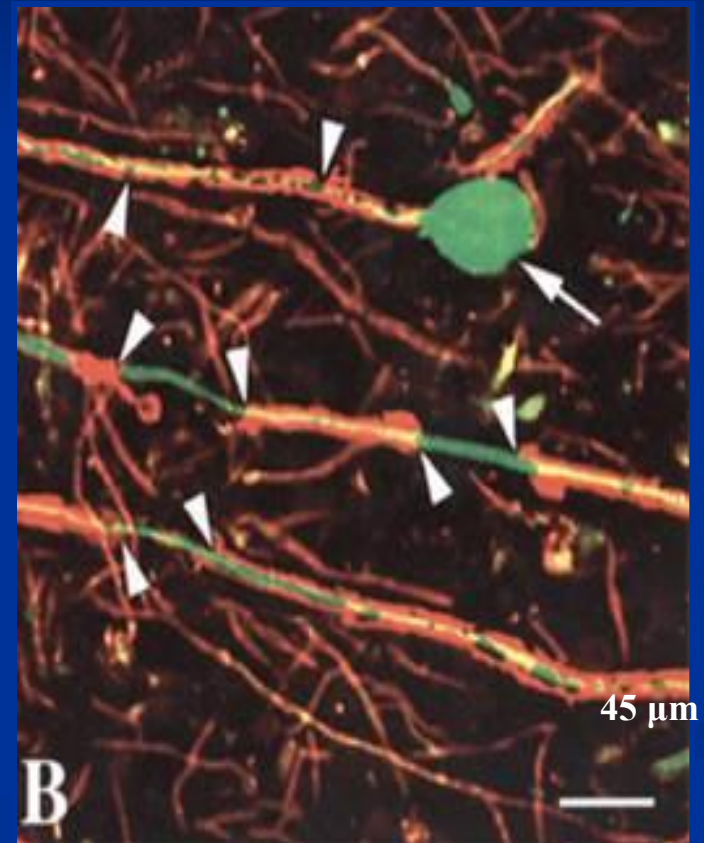


РС: захворювання, при якому руйнується мієлін та аксони

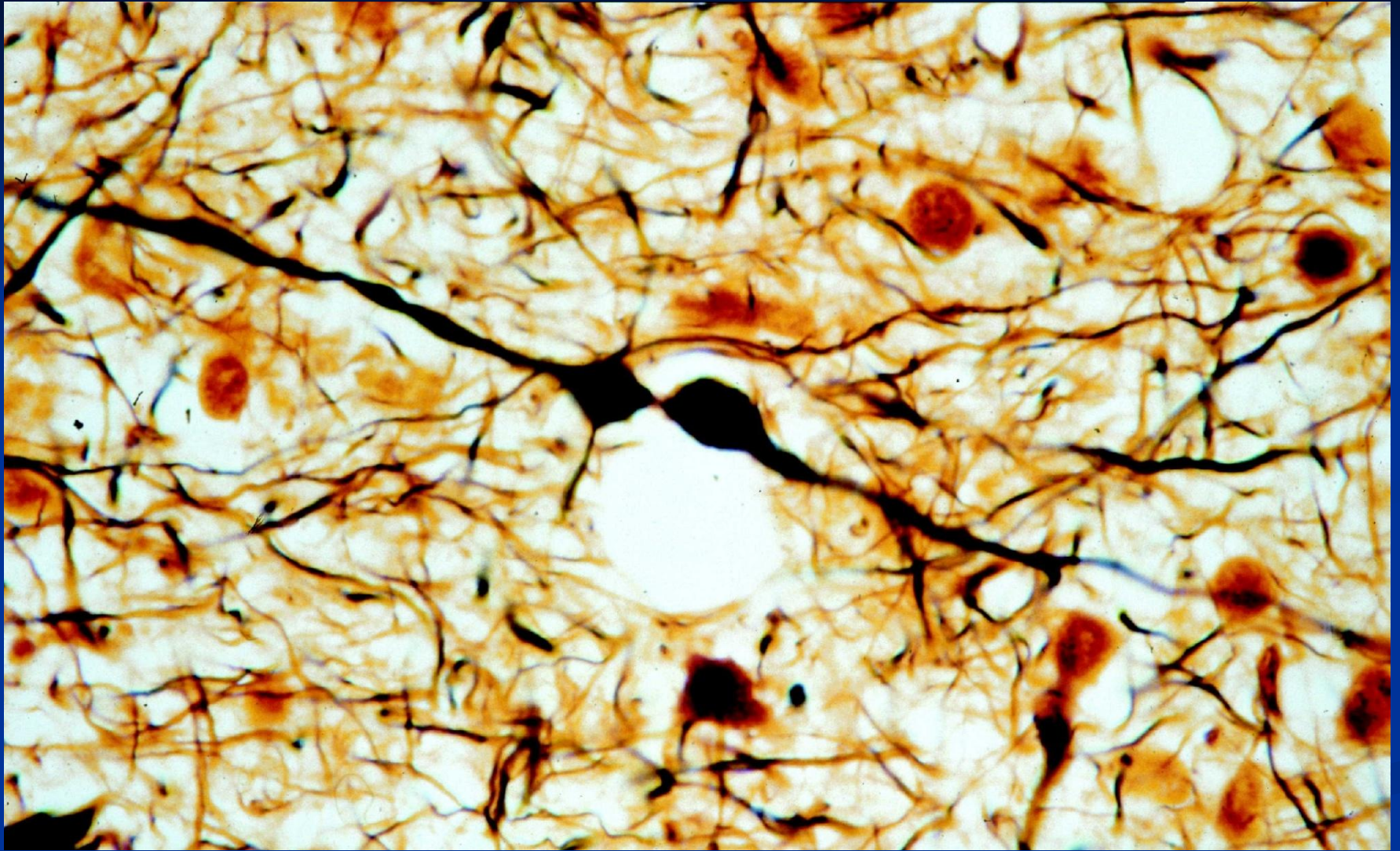
■ **Кінцеві аксональні овоїди**



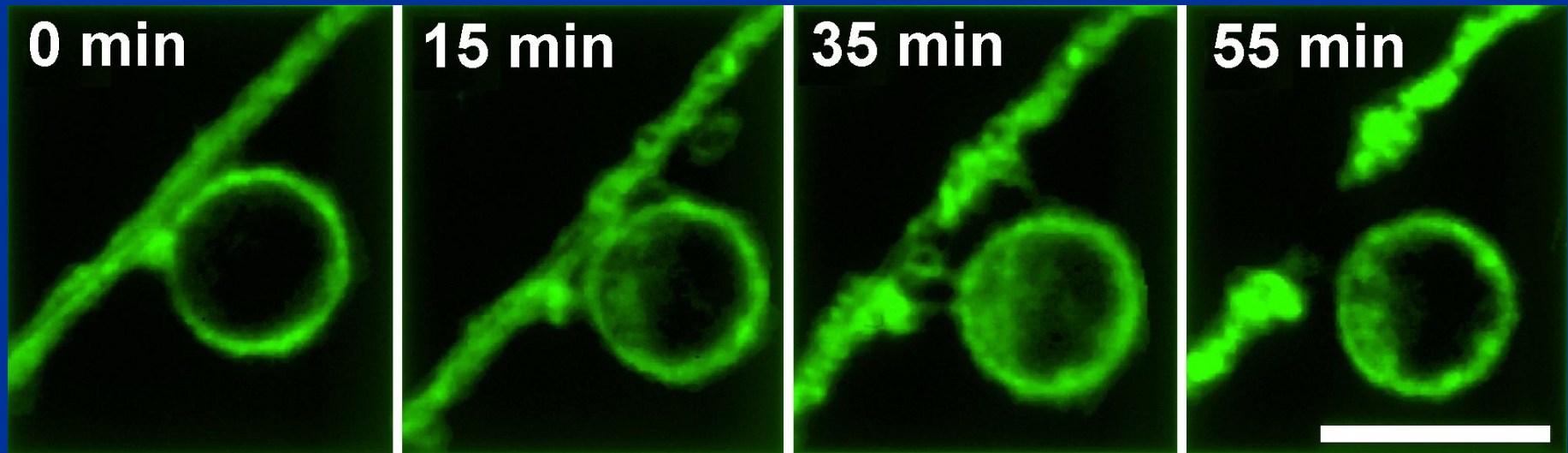
■ **Нефосфорильовані нейрофіламенти**



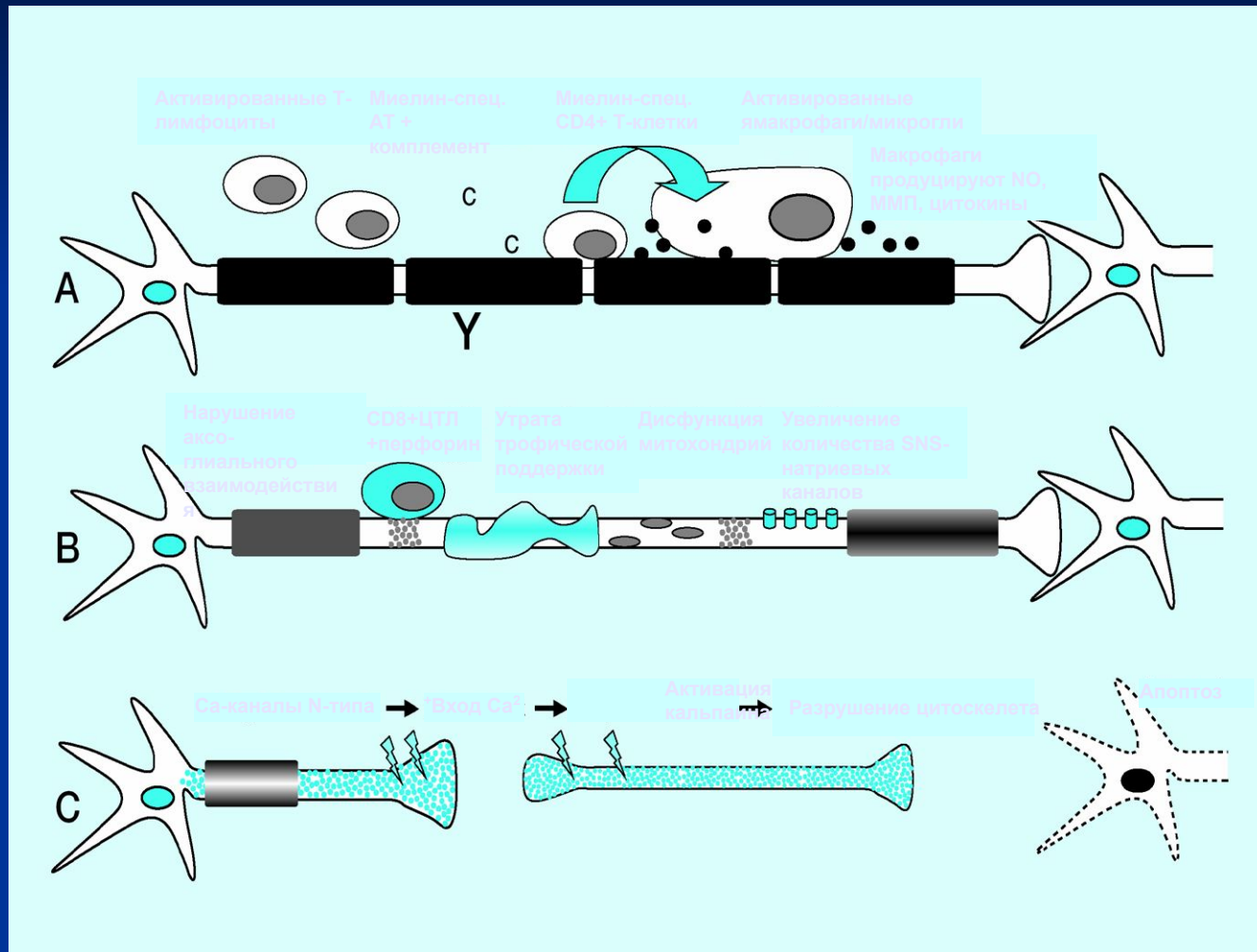
Пошкодження аксону при РС



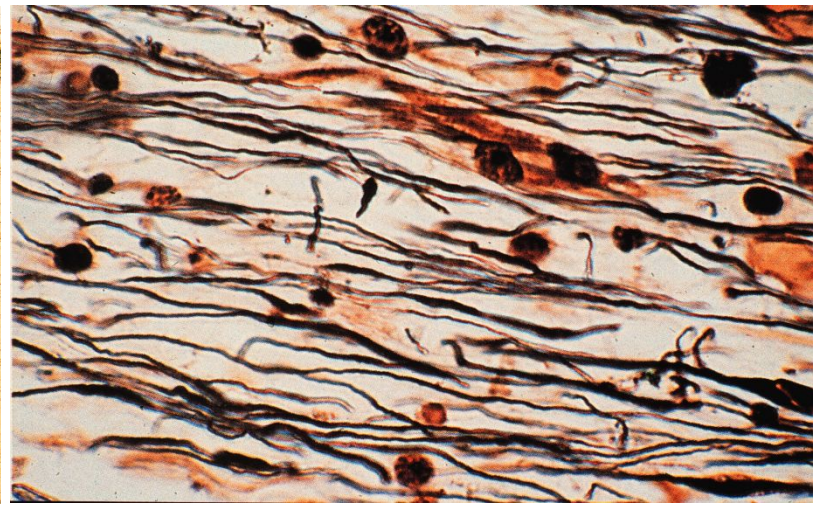
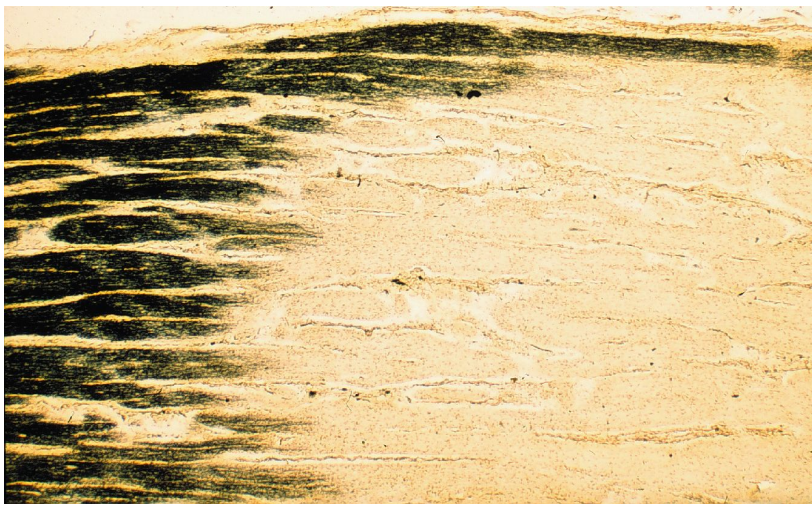
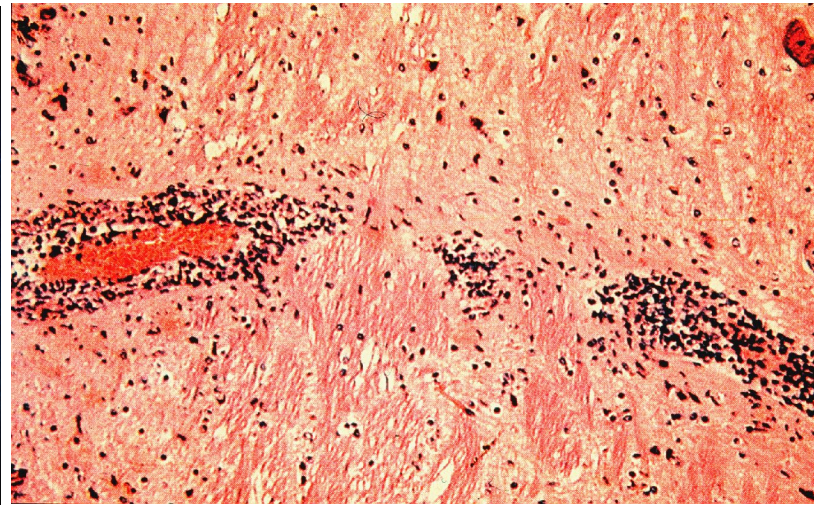
Пряме пошкодження мембрани нейрону CD8+ лімфоцитами



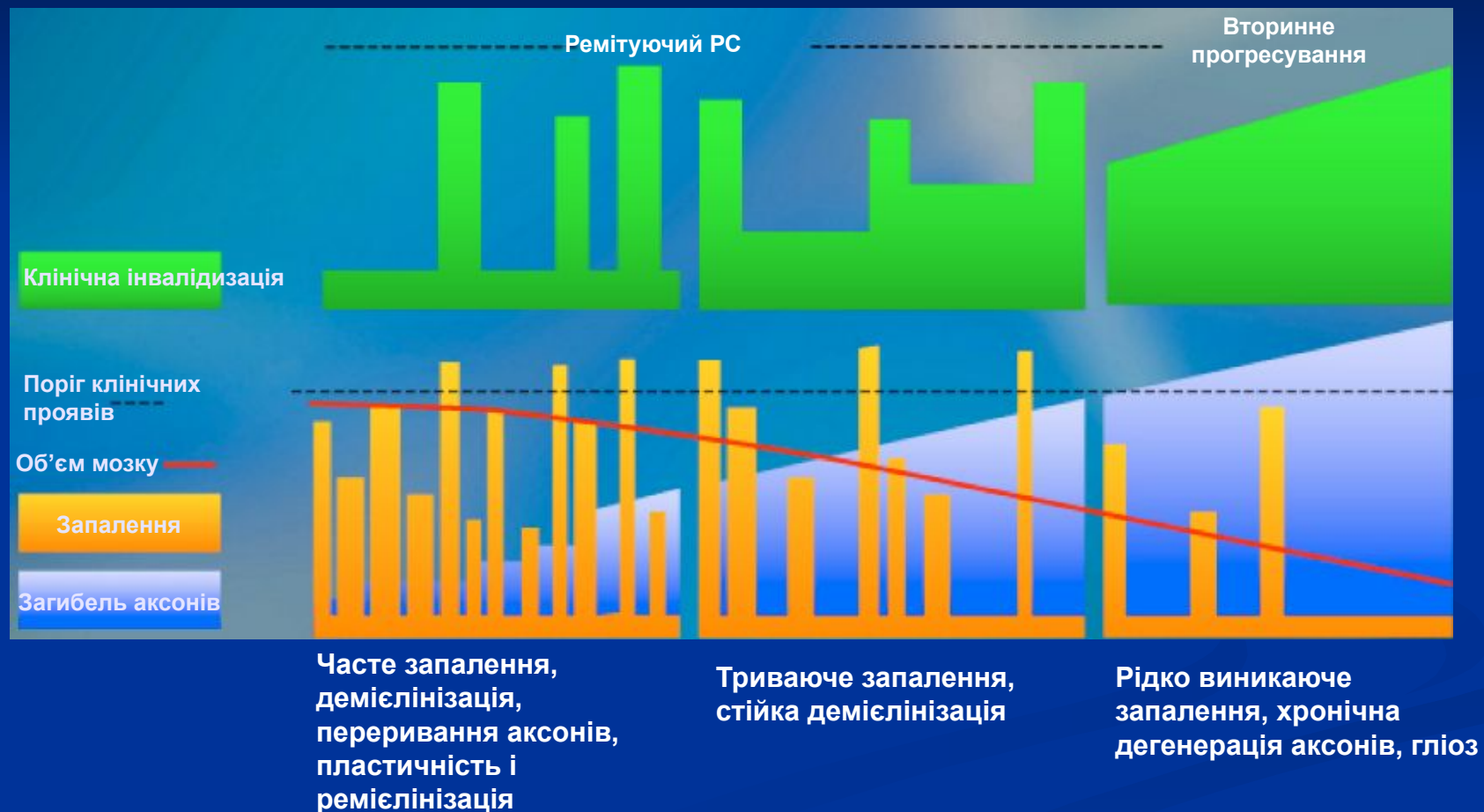
Пошкодження аксонів при РС: можливі механізми



Патоморфологія РС



Запалення і загибель аксонів при РС



Подвійна природа запалення і нейродегенерації при РС

Фаза запалення

Загострення
Гострий перебіг
Множинні вогнища
Вогнища накопичення
гадоліній-вмісного контрасту
Наявність ремісій
Неспецифічне ушкодження
аксонів

Фаза дегенерації

Прогресування
Хронічний перебіг
Дифузне ушкодження
Відсутність вогнищ накопичення
гадоліній-вмісного контрасту
Постійне наростання тяжкості стану
Вторинна загибель аксонів

Із загостреннями

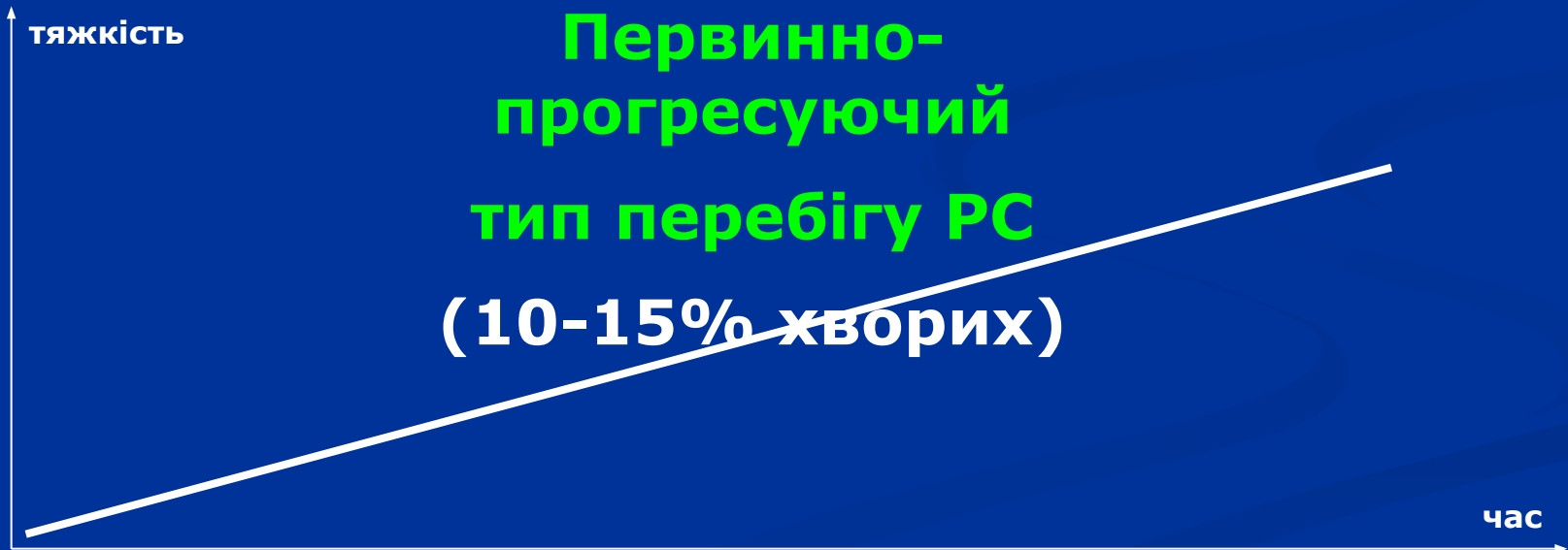
Без загострень

Час

Типовий перебіг



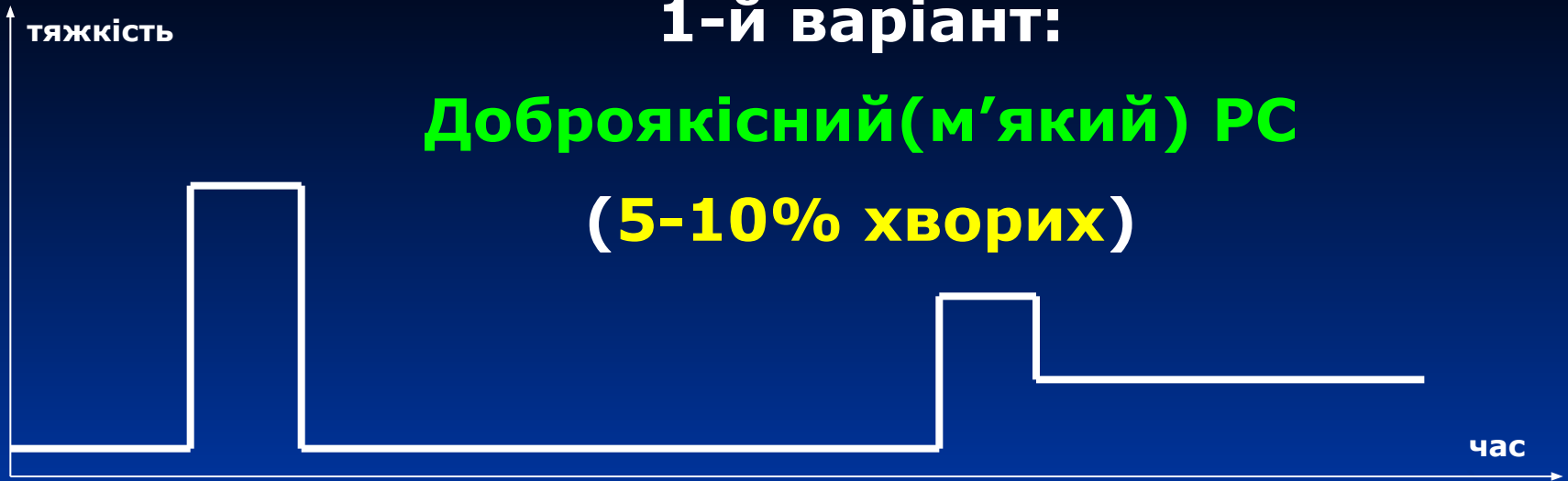
Первинно-прогресуючий
тип перебігу РС
(10-15% хворих)



1-й варіант:

Доброякісний (м'який) РС

(5-10% хворих)

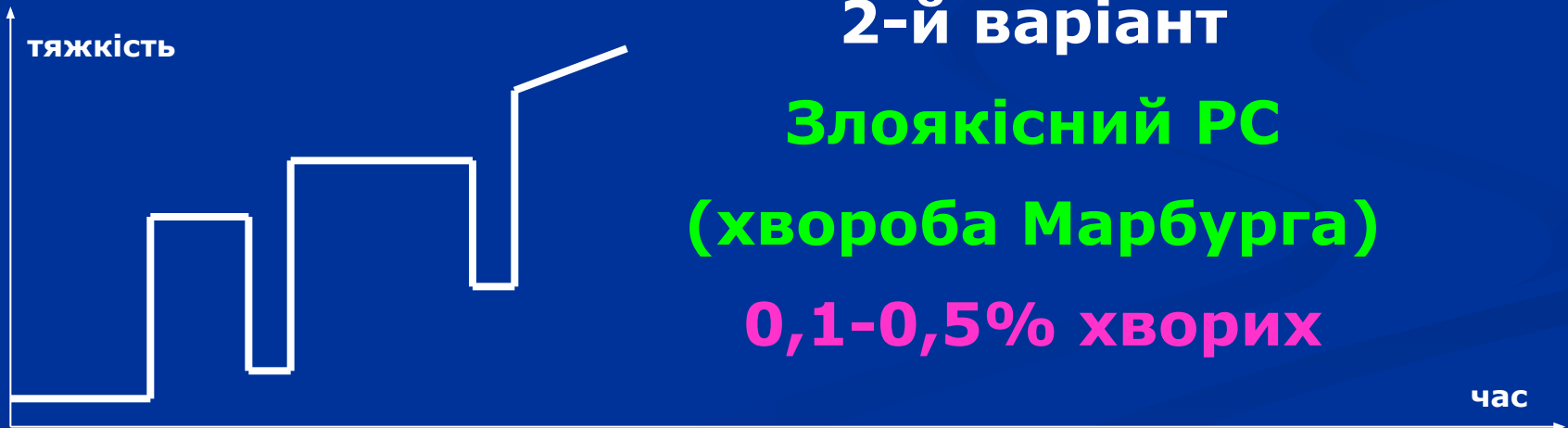


2-й варіант

Злоякісний РС

(хвороба Марбурга)

0,1-0,5% хворих



Діагностика розсіяного склерозу

- Наявність об'єктивних свідчень ураження нервової системи.
- Наявність клінічно двох окремо розташованих вогнищ (**дисемінація в місці**).
- Переважне ураження білої речовини головного і спинного мозку.
- Клінічні симптоми повинні мати тимчасовий характер (**дисемінація в часі, флуктуація**).
- Дебют захворювання в 10-50 років.
- Виключення іншої неврологічної патології.

Критерії Макдональда

- 2 і більше клінічних епізодів; об'єктивні клінічні ознаки 2 або більше вогнищ;
- 2 і більше клінічних епізодів або об'єктивні клінічні ознаки 1 вогнища і ознаки дисемінації в просторі на МРТ, 2 і більше вогнища на МРТ, відповідний РС і позитивний аналіз ліквору або очікувати до наступного клінічного епізоду із залученням іншої ділянки мозку;
- Один клінічний епізод, об'єктивні клінічні ознаки 2 або більше вогнищ, ознаки дисемінації в часі на МРТ або очікувати появу другого клінічного епізоду;
- Один клінічний епізод, об'єктивні клінічні ознаки 1 вогнища і ознаки дисемінації в просторі часі на МРТ або 2 і більше вогнища на МРТ, відповідний РС і позитивний аналіз ліквору або другий клінічний епізод.

Ключові ланки в Діагностичному Процесі

- Анамнез:
 - Попередні епізоди
 - Інші захворювання
 - Сімейний анамнез
- Детальний огляд:
 - ‘об’єктивні ознаки’
- Додаткові методи:
 - MRI
 - OBs

Діагностика розсіяного склерозу

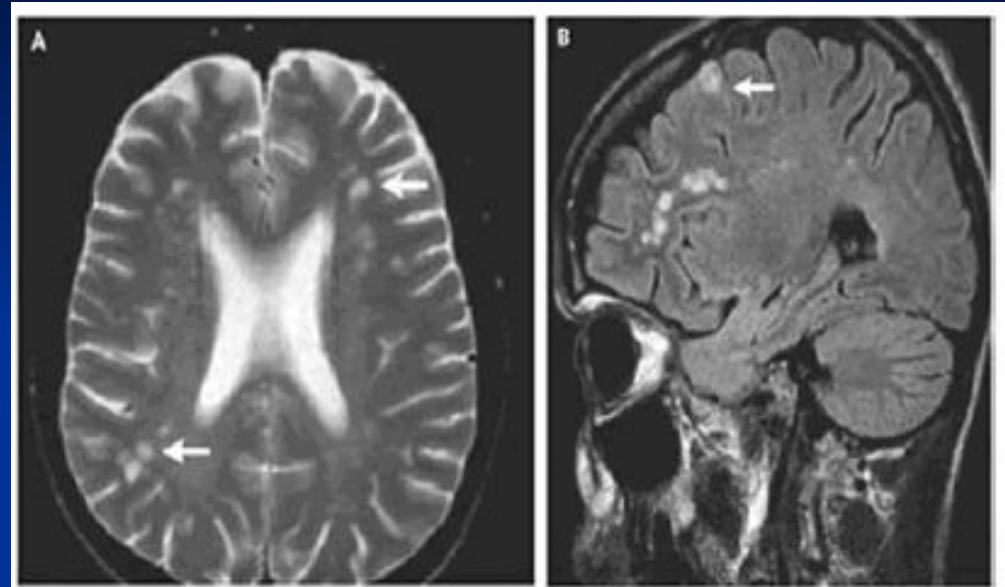
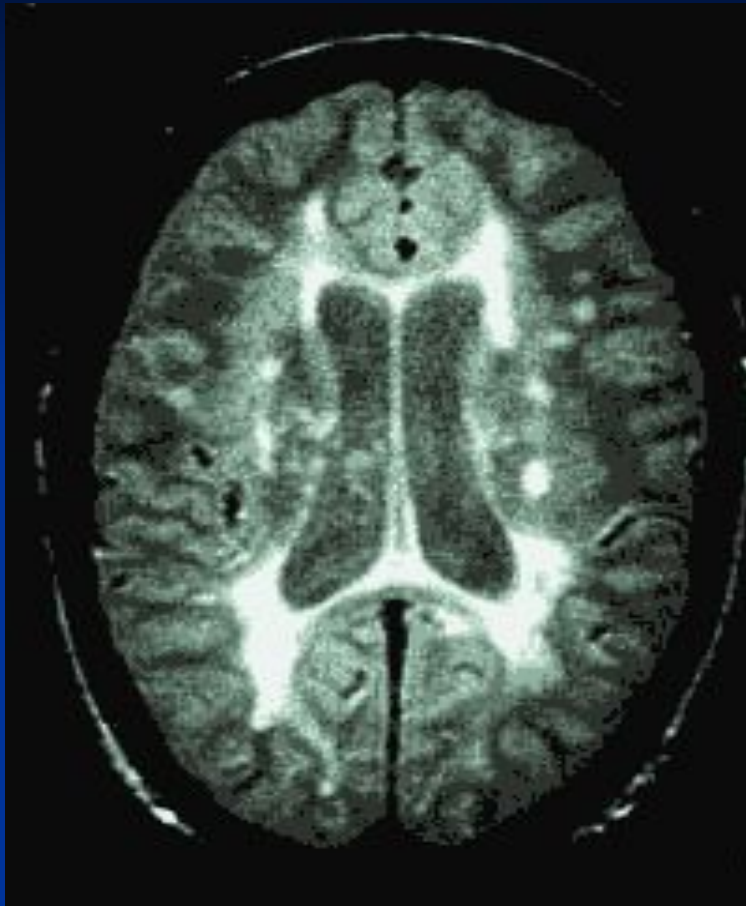
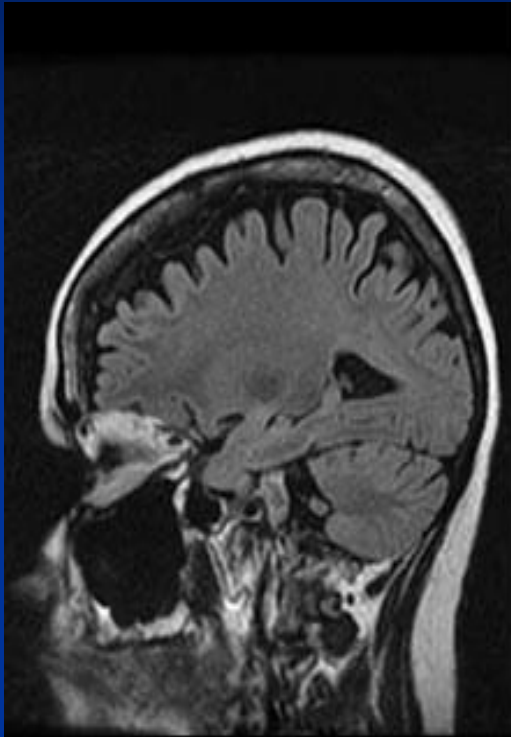


Рис. 1. МРТ-снимки мозга в аксиальной (А) и сагиттальной (В) проекциях. Множественные гиперинтенсивные участки поражения как белого (А), так и коркового серого вещества мозга (В)

Вогнища демієлінізації при розсіяному склерозі

Вогнища демієлінізації при розсіяному склерозі



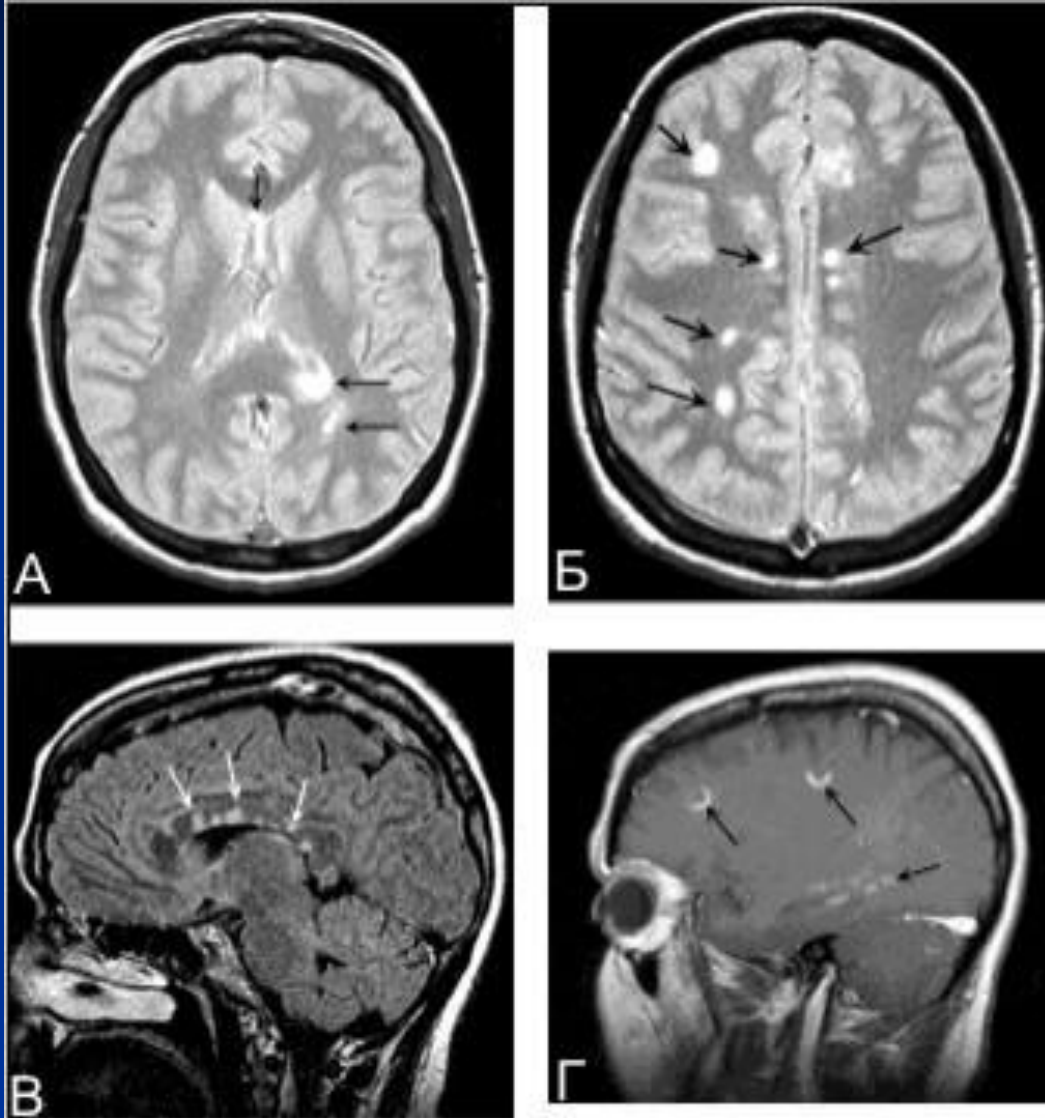
Healthy brain



Brain with damage (lesions or plaques) caused by MS



Вогнища демієлінізації при розсіяному склерозі

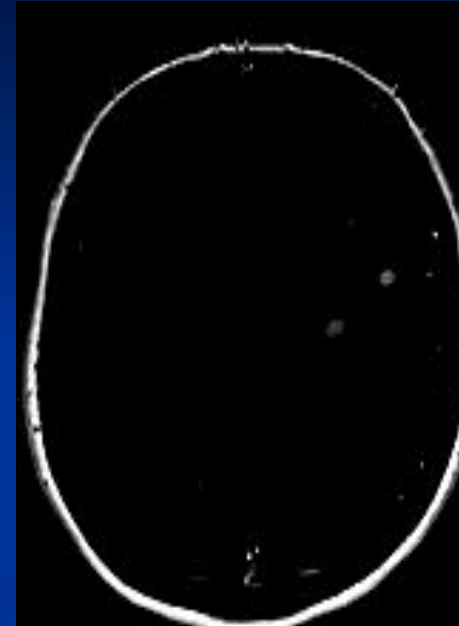
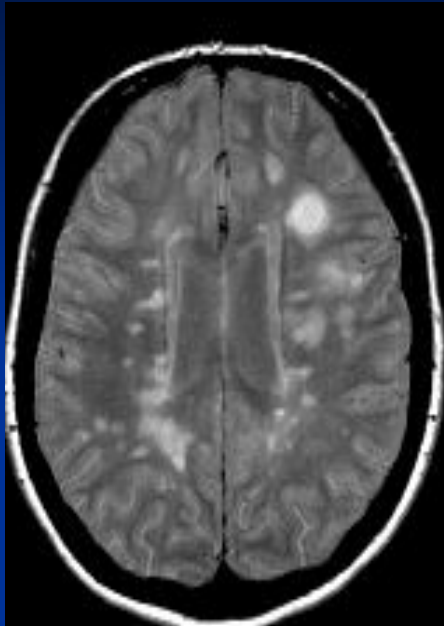


Діагностика розсіяного склерозу

- Визначення олігоклональних імуноглобулінів у лікворі
- Імунологічний моніторинг (порівняння показників імунітету з попередніми показниками того ж хворого)

МРТ В ДІАГНОСТИЦІ РС

Особливості вогнищ



Локалізація:

- Перивентрикулярні
- Інфратенторіальні
- В мозолистому тілі (сагітальні зрізи)
- Юкстакортикальні (U-подібні волокна)

Форма:

- Неправильної форми
- Овальні

Розподілення:

- Асиметричне

Зміни:

- Різні

MRT-КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ РС

- Paty et al.** ≥ 3 T2-гіперінтенсивних вогнища, одне з яких прилежить до шлуночка
- Fazekas et al.** ≥ 3 T2-гіперінтенсивних вогнища при дотриманні 2 і більше умов: розмір $>5\text{мм}$, прилежить до шлуночка, інфратенторіальна локалізація
- Barkhof et al.** Можлива модель трансформації в РС (80% при дотриманні всіх 4 умов):
вогнище, що накопичує контраст (мінімум 1);
юкстакортикальна локалізація (мінімум 1);
перивентрикулярна локалізація (мінімум 3);
інфратенторіальна локалізація (мінімум 1)

МРТ В ДІАГНОСТИЦІ РС

Вогнища в спинному мозку

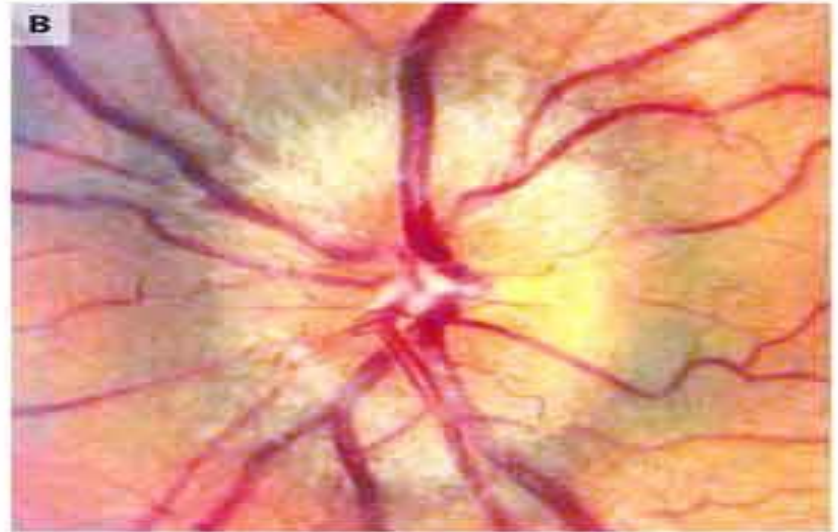


The papilla of a patient with acute demyelinating ON:

A: Normal finding

B: Swelling (diffus, mild)

C: peripapillary bleeding (in this case with anteriore ischemisc neuropathy opticus)



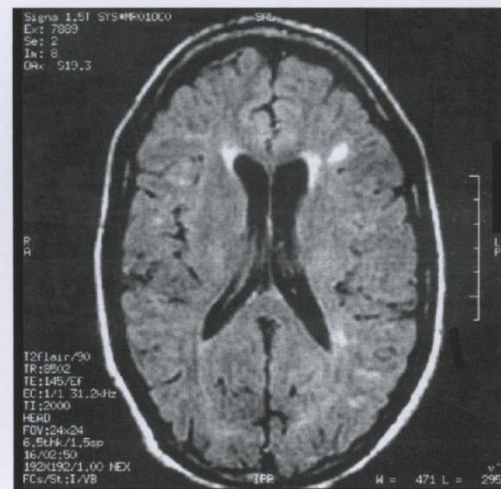
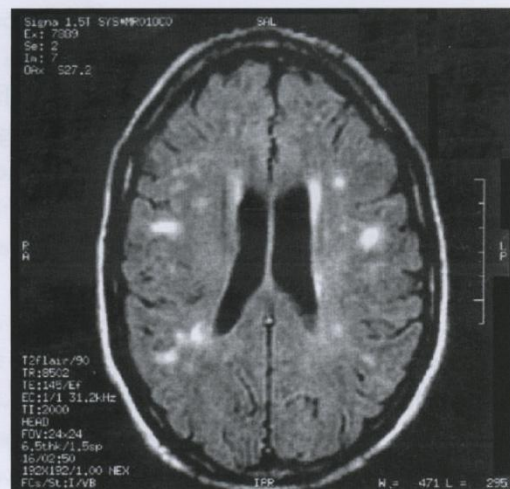
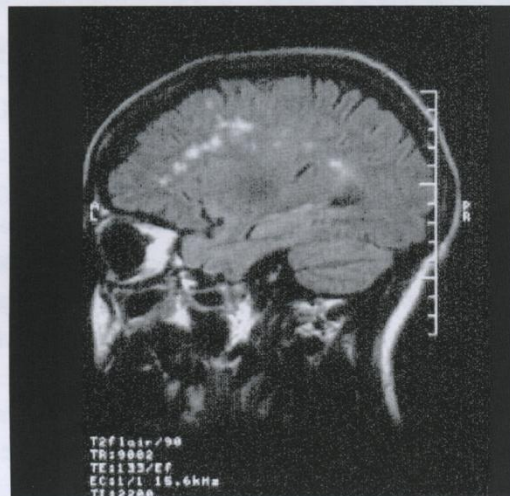


Figure 1. Brain magnetic resonance images from a 34-year-old Caucasian female showing multiple periventricular regions with increased T2 intensity, and infratentorial and supratentorial lesions

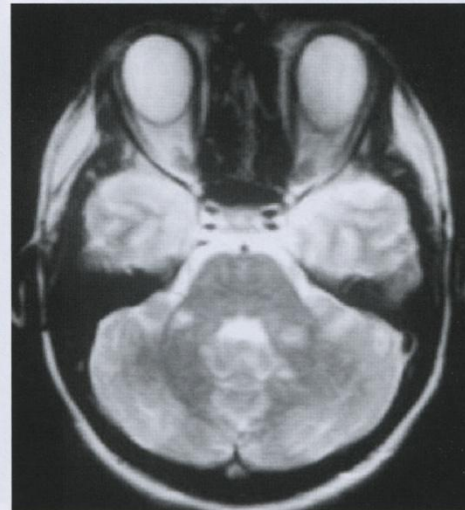
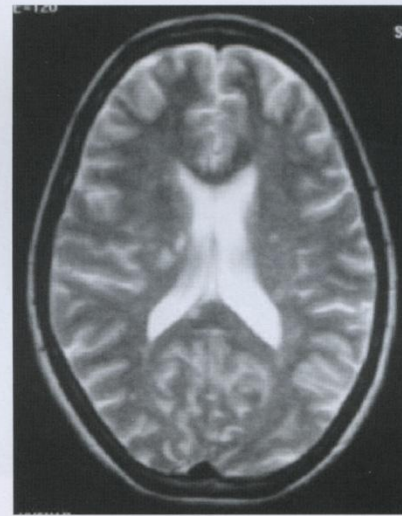
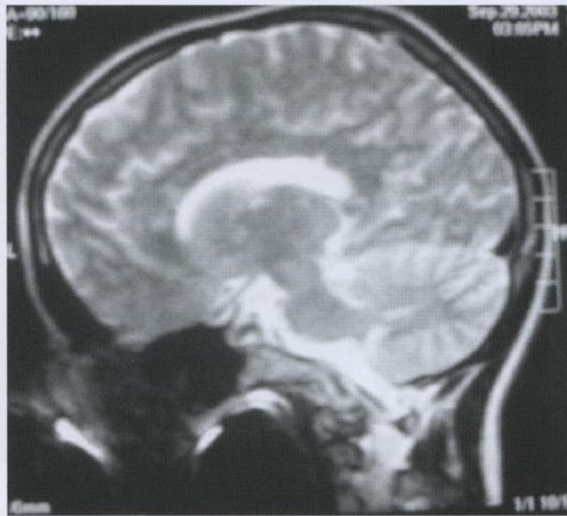


Figure 2. Magnetic resonance images of the brain of a 24-year-old Caucasian female showing multiple, small, bilateral areas of hyperintense lesions in the periventriculum, brainstem and cerebellum

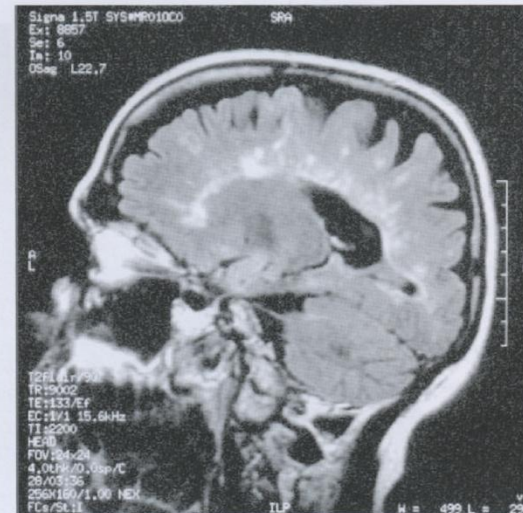
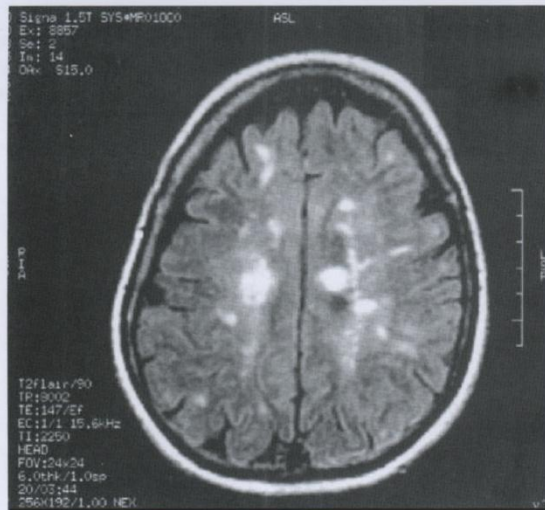


Figure 3. These magnetic resonance images taken from the brain of a 41-year-old Caucasian female show multiple hyperintense lesions of periventricular distribution, and infratentorial and supratentorial lesions

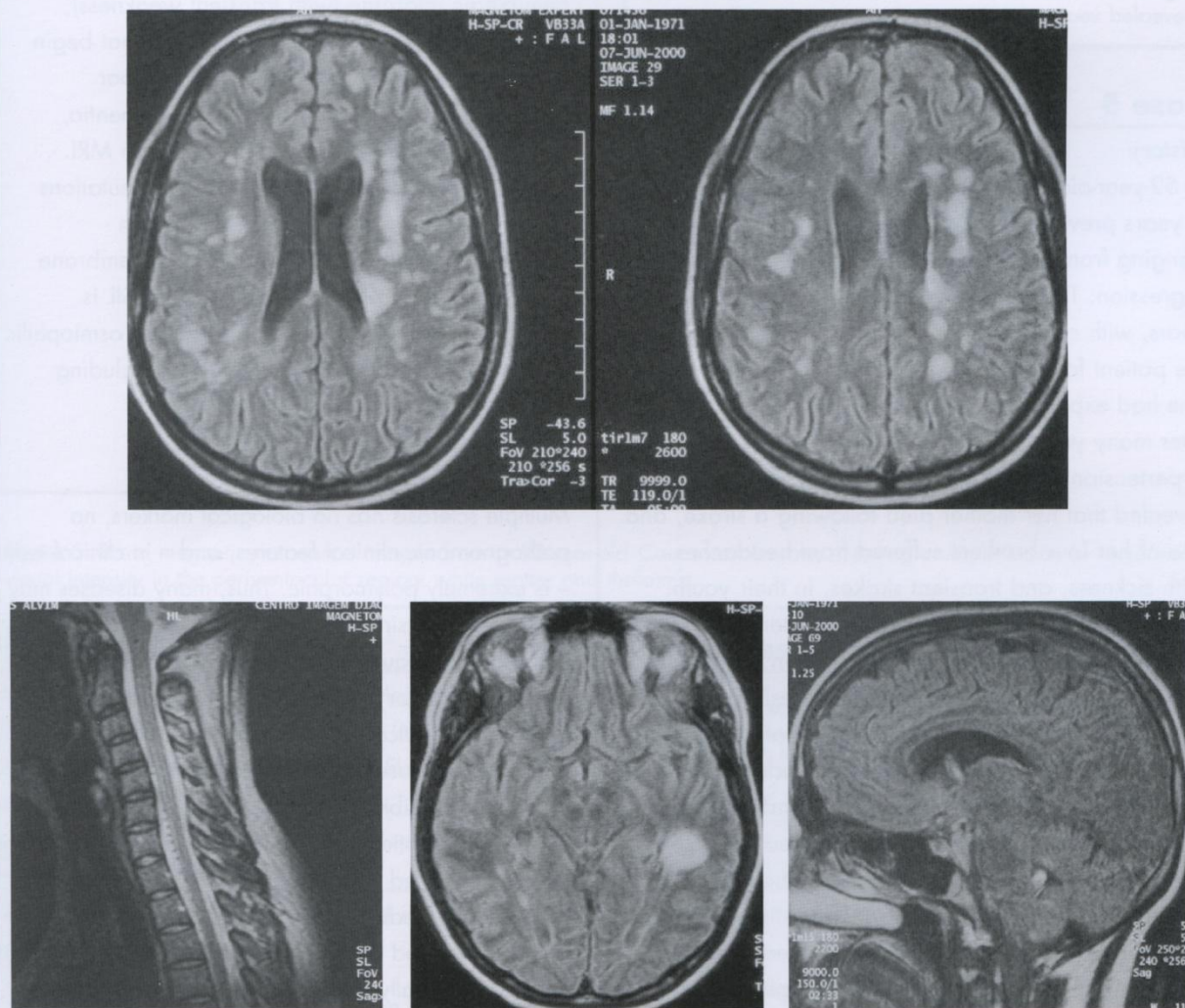


Figure 4. Magnetic resonance images of the brain of a 29-year-old Caucasian female, revealing multiple lesions in the periventricular region and dilated spinal arteries

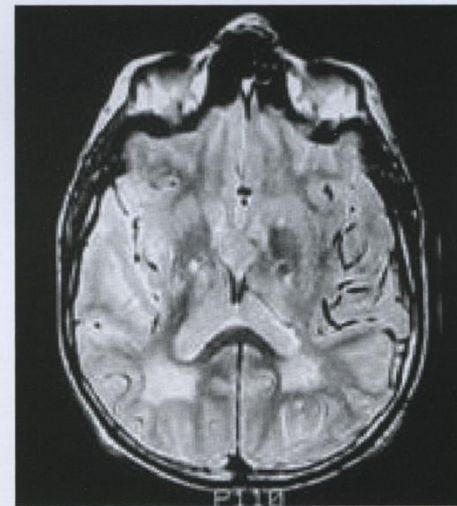
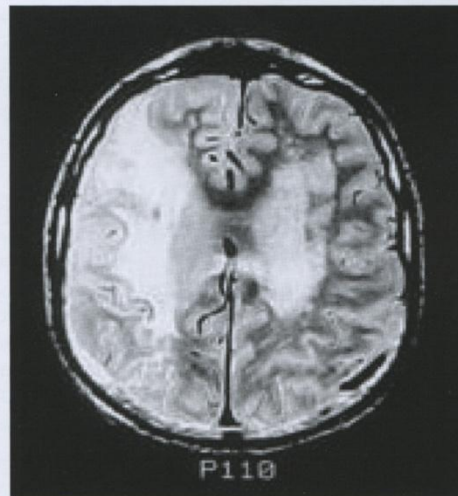
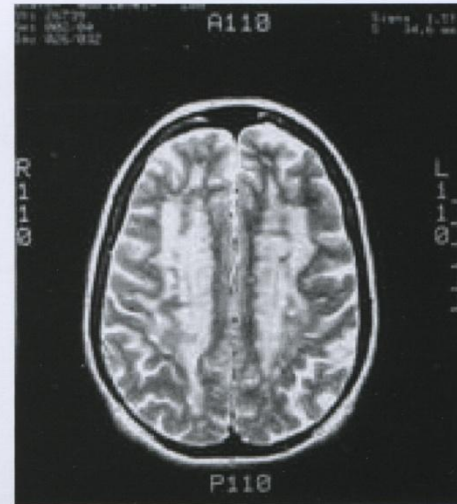
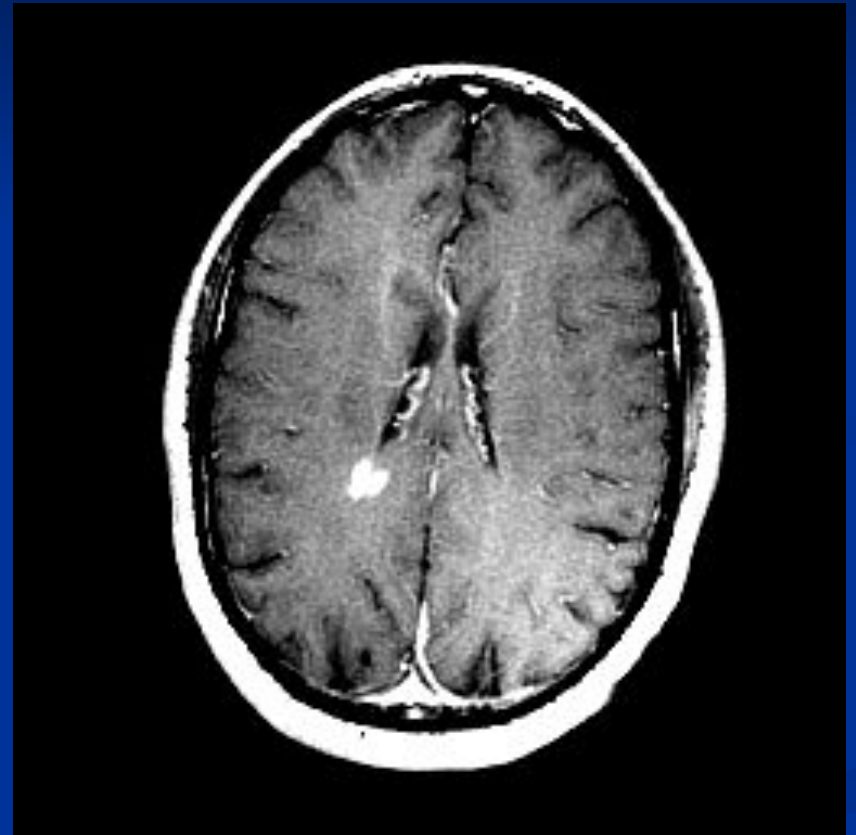
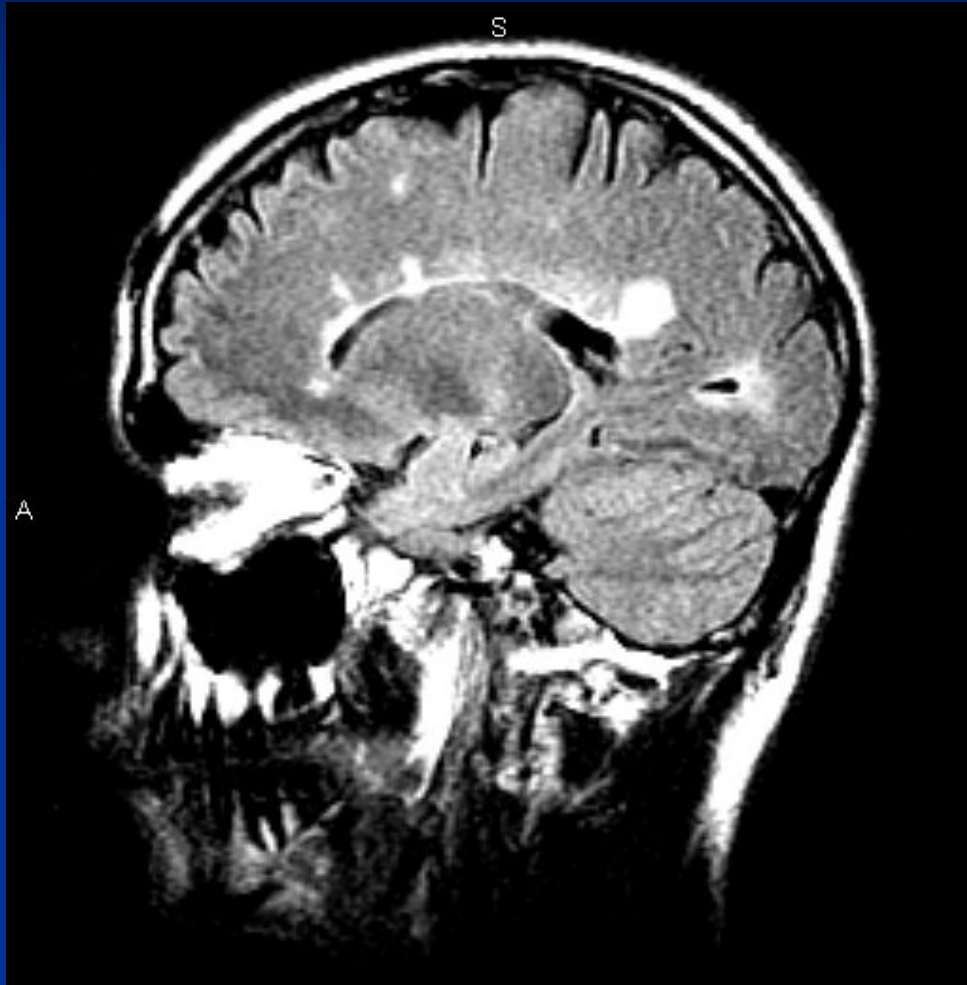
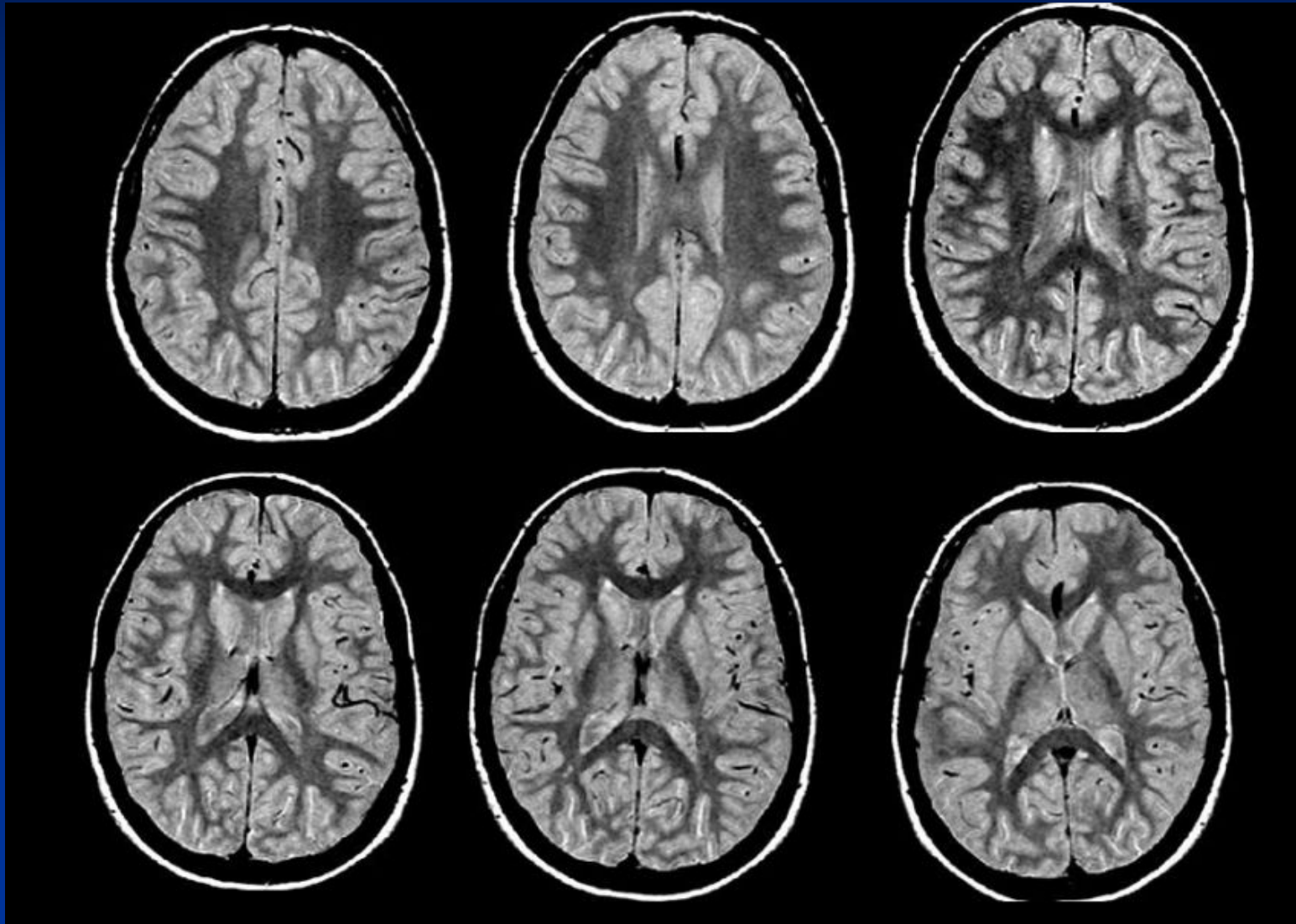


Figure 6. Brain magnetic resonance images from a 52-year-old Caucasian female, showing multiple areas of increased signal intensity in the periventricular region, white matter and thalamus

MRI Scans



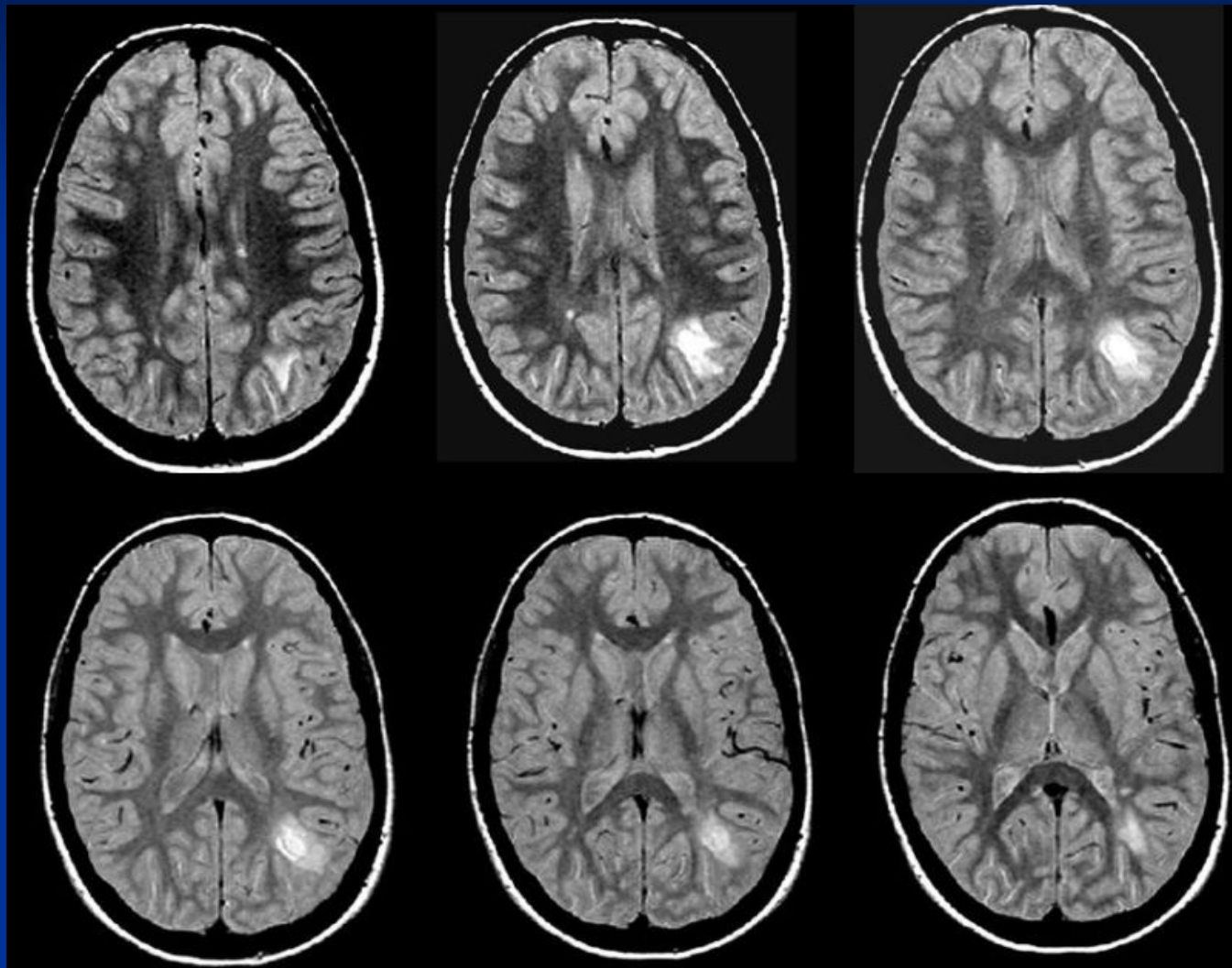
Brain MRI



Spinal Cord MRI



Brain MRI



РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Клінічні форми

1. Цереброспінальна.
2. Церебелло-спінальна.
3. Церебральна.
4. Спінальна.
5. Стовбурово-мозочкова.

РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Варіанти перебігу та прогноз

Перебіг РС носить хронічний характер. У більшості клінік прийняті наступні терміни для позначення періодів захворювання.

Загострення: поява нового симптому або групи симптомів після того, як стан хворого залишався стабільним протягом місяця.

Ремісія: значне поліпшення стану хворого у вигляді зменшення вираженості або зникнення симптому або групи симптомів, що триває не менше доби.

Хронічне прогресування: збільшення тяжкості симптому захворювання протягом двох місяців без стабілізації стану.

Стабілізація: відсутність загострення, прогресування і ремісії не менше одного місяця.

Ремітуючий перебіг: перебіг із загостреннями і ремісіями без ознак прогресування. Розрізняють також м'який і злоякісний перебіг РС. До першого відносять тривалий перебіг (10-15 років і більше) захворювання, що супроводжується мінімальними порушеннями. При злоякісному перебігу настає повна інвалідизація хворого протягом перших п'яти років.

Якщо хворіють люди старше 40 років, при цьому хвороба носить ремітуючий характер з першою ремісією не менше року і тривалістю першого загострення не більше трьох місяців, то можна говорити про сприятливий процес захворювання. Всі інші випадки вважаються несприятливими.

РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

ТИПОВІ КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Симптоми ураження пірамідного шляху

Це найбільш часте ураження при РС, воно становить 85-97%. Залежно від локалізації вогнища виникають гемі- або парапарези, рідше монопарези. Найбільш часто страждають нижні кінцівки, рідше верхні; вони залучаються пізніше. Клінічно проявляються патологічні пірамідні рефлекси, підвищення надкосничних, сухожильних рефлексів, зниження або повна відсутність черевних рефлексів. Останній симптом - це тонкий, ранній прояв зацікавленості поразки пірамідного шляху.

Центральні парези й паралічі супроводжуються змінами м'язового тону - як спастикою, так і гіпотонією, дистонією. Однією з проблем для хворих РС є збільшення тону по спастичному типу. Як правило, воно спостерігається у хворих з нижнім парапарезом.

Розсіяний склероз - демієлінізуюче захворювання, яке характеризується ознаками багатоочагового ураження нервової системи. Вперше був описаний Шарко в 1968 році. Висока значимість проблеми визначається його значною поширеністю, а також тим, що хворіють переважно особи молодого віку.

РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

ТИПОВІ КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Симптоми ураження мозочка

Зустрічаються в 62-87% випадків. Хворі скаржаться на порушення ходи і рівноваги. Клінічно проявляються порушеннями координації і зниженням м'язової сили. Часто зустрічається динамічна і стратегічна атаксія, дисметрія, асинергія, інтенційний тремор, скандована мова, мегалографія. Характерно пароксизмальне наростання атаксії до неможливості ходити.

РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

ТИПОВІ КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Симптоми ураження черепних нервів

Спостерігаються в 36-81% випадків. Вогнища демієлінізації часто утворюються у внутрішньомозкових частинах нервів, тому можуть відзначатися симптоми як центрального, так і периферичного ураження рухових черепних нервів, частіше III, V, VI, VII пари нервів. Найбільш частим клінічним симптомом ураження стовбура мозку є окорухові порушення, які викликають двоїння.

Характерний симптом дискоординованого руху очних яблук, недоведення очних яблук в сторони, іноді спостерігається легкий птоз. Рідко зустрічаються зміни зіничних реакцій. Одним з основних проявів РС є ністагм як наслідок ураження верхніх відділів стовбура.

РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

ТИПОВІ КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Симптоми порушення чутливості

Зустрічаються у 56-92% пацієнтів. Один з найбільш частих симптомів РС - зміна глибокої та поверхневої чутливості. Найчастіше на ранніх стадіях відзначається невеликий розлад больової чутливості, дизестезія в дистальних відділах кінцівок. Особливістю порушень чутливості є те, що хворі не можуть чітко їх описати і часто скаржаться на оніміння і печіння в кінцівках.

Симптоми зорових порушень

Зустрічаються в 36-52% випадків. До зорових порушень належить зниження гостроти зору, а також зміна полів зору. Часто ретробульбарний неврит є першим симптомом захворювання. При офтальмологічному дослідженні виявляються центральні скотоми, звуження полів зору, минуще зниження гостроти зору.

РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

ТИПОВІ КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Симптоми порушення функції тазових органів

Спостерігаються в 26-53% випадків. Це один з перших і найбільш часто зустрічаються симптомів при РС. Найбільш рано проявляються порушення сечовипускання по центральному типу, можуть бути як почастищення, так і затримка сечі, а також імперативні позиви. На більш пізніх стадіях це, як правило, нетримання сечі. У чоловіків може бути зниження потенції, пов'язане з пошкодженням спинного мозку вогнищем демієлінізації.

Нейропсихологічні симптоми

Мають місце в 65-95% випадків. Вони можуть включати в себе порушення пам'яті, гостроти мислення і всілякі порушення емоційного характеру. Особливу увагу заслуговує депресія зі станами апатії і тривоги. Часто при РС відзначається ейфорія, що поєднується зі зниженням інтелекту. У жінок відзначаються істеричні реакції, що є причиною невідповідності скарг хворих і об'єктивної неврологічної симптоматики.

РОЗСИЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Рідкісні (атипові) клінічні прояви

Пароксизмальні стани

Складають 5-17%. Це можуть бути короткі сенсорні і моторні розлади, тонічні спазми, геміфаціальні спазми, гострі напади гікавки і похіхання.

Вегетативні порушення

До них відносяться симпато-адреналової кризи, напади гіпотонії, брадикардії.

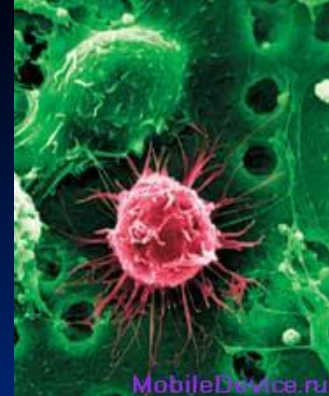
Симптоми ураження периферичної нервової системи

Сюди відносяться синдром полінейропатії, а також розвиток м'язової атрофії.

Диференціальна діагностика розсіяного склерозу

У початкових стадіях РС слід диференціювати з **невротичними розладами, синдромом Мен'єра, ретробульбарним невритом, пухлиною головного і спинного мозку, мозочка, розсіяним енцефаломієлітом, дегенеративними захворюваннями нервової системи**. Спінальні форми РС можуть проявлятися аналогічно пухлинам спинного мозку. Але симптоматика РС в початкових стадіях характеризується меншою виразністю парезів, чутливих і тазових розладів. Від хвороби Штрюмпеля РС відрізняється наявністю ознак ураження інших відділів нервової системи.

Основні завдання лікування РС



- Купірувати загострення захворювання;
- Впливаючи на осередки аутоімунного запалення, стимулювати розвиток або посилення компенсаторно-пристосувальних механізмів;
- Запобігти або віддалити в часі розвиток нових загострень або зменшити їх вираженість
- Впливати на симптоми, що ускладнюють можливість виконувати роботу, вести звичний спосіб життя
- Вибрати заходи, що дозволяють хворому пристосуватися до наявних наслідків хвороби, щоб максимально полегшити життя

Можливі стратегії лікування



Лікування розсіяного склерозу

- Попередження повторних загострень
- Лікування загострення розсіяного склерозу
- Лікування прогресуючого розсіяного склерозу
- Лікування окремих симптомів

Попередження повторних загострень розсіяного склерозу

- В- інтерферон 1-b - 0, 25 мг п/шк через день
- В- інтерферон 1-a (**ребіф, авонекс**) - 22 мг
(при гарній переносимості - 44 мг) п/шк 3
рази в тиждень або 30 мг в/м 1 раз в тиждень
- Глатирамеру ацетат (**копаксон**) - 20 мг щодня
- **Мітоксантрон** 12 мг / м2

Лікування загострення розсіяного склерозу

1. Високі дози кортикостероїдів:
метилпреднізолон 500 мг протягом 5 днів
2. Поєднання мітоксантрону і метилпреднізолону
3. Плазмаферез, гемосорбція

Схема лікування РС в період загострення

- метилпреднизолон 500 мг протягом 5 днів і
плазмаферез або

- Поєднання мітоксантрону і метилпреднізолону і
плазмаферез, гемасорбція

Схема лікування РС в період ремісії

- ◎ В- інтерферон 1-b - 0, 25 мг п / шк через день або
- ◎ Ребіф, Авонекс - 22 мг (при гарній переносимості - 44 мг) п / шк 3 рази в тиждень або 30 мг в / м 1 раз в тиждень (1-2 роки) або
- ◎ Глатирамеру ацетат (копаксон) - 20 мг щодня (1-2 роки) або
- ◎ Мітоксантрон 12 мг / м2
- ◎ Міорелаксанти для лікування спастичності.
- ◎ Загальзміцнювальна, ноотропна, судинна терапія, заохочування фізичного навантаження.

Демієлінізуючі захворювання нервової системи (Пріонні хвороби)

Лектор

ЗАВІДУВАЧ КАФЕДРИ,
Д.МЕД.Н., ПРОФЕСОР
КОЗЬОЛКІН ОЛЕКСАНДР АНАТОЛІЙОВИЧ

ПРІОННІ ХВОРОБИ

особливий клас смертельних
нейродегенеративних захворювань
людини і тварин, збудником яких є
пріон - безнуклеїновий
низькомолекулярний білок, стійкий
до інактивуючих впливів.

ПРІОННІ ХВОРОБИ

В останні роки проблема пріонних хвороб придбала важливе науково-практичне значення, оскільки відкриття пріонів в 80-ті роки ХХ століття стало проривом у вивченні інфекційної патології, мікробіології, молекулярної біології, патоморфології і філософії живого в цілому.

Зростання практичного інтересу до пріонних хвороб в даний час пов'язаний зі спалахом спонгіформною енцефалопатії корів у Великобританії ("коров'ячий сказ"), а також з виявленням в європейських країнах молодих людей, які страждають так званим "новим варіантом" хвороби Крейтцфельда-Якоба (ХКЯ).

ПРІОННІ ХВОРОБИ

Теоретичний інтерес до проблеми обумовлений результатами молекулярно-біологічних досліджень пріонів, що дозволили зібрати і в великій мірі систематизувати величезний матеріал про структуру, функції і накопичення в зараженому організмі цих нових і незвичайних збудників.

Події останнього часу все частіше переконують в необхідності враховувати зростаючу ймовірність зустрічі з пріонними хворобами людини і тварин, а значить, для лікаря будь-якого фаху важливо хоча б мати уявлення про дану проблему.

ПРІОННІ ХВОРОБИ

Перші згадки про те, що зараз ми називаємо пріонною патологією, сягають **XVIII** століття і стосуються спалаху **хвороби серед овець у Франції** (хвороба овець називали la tremblante - хвороба, що трясеться), в Німеччині (Gnubberkrankheit - хвороба, зудить або Traberkrankheit - хвороба рисаків). Образні назви відображають різноманітність клінічних проявів хвороби, відомої сьогодні як **скрепі** (to scrape - чесати, скребти; scarpie - короста овець). Однак проблема пріонних хвороб для медичної науки зародилася в рамках вчення про повільні інфекції, коли в **1954 р В. Sigurdsson** виклав результати своїх багаторічних досліджень масових захворювань серед овець (на прикладі скрепі).

ПРІОННІ ХВОРОБИ

Незважаючи на явні клінічні відмінності і неоднакову локалізацію ушкоджень органів і тканин, В. Sigurdsson зумів виявити серед вивчених їм захворювань принципову схожість, яке в сучасному вигляді може бути підсумовано у вигляді 4 головних ознак, що відрізняють повільні інфекції:

- тривалий інкубаційний період (місяці і роки);
- повільний прогрес;
- незвичайність ураження органів і тканин;
- неминучість смертельного результату.

ПРІОННІ ХВОРОБИ

У 1957 р D. C. Gajdusek і V. Zigas виявили і описали нове захворювання серед папуасів-канібалів, яке відоме сьогодні під назвою "куру". Хвороба носила масовий характер і незабаром була доведена її інфекційна природа. Після заборони канібалізму епідемія в племені була припинена.

У 1959 р завдяки дослідженням W. Hadlow було виявлено клініко-морфологічну схожість куру і скрепі, в результаті чого було доведено наявність повільних інфекцій у людини. У 1967 р J. Griffiths висунув гіпотезу, згідно з якою збудником скрепі є білок, що самореплікується.

ПРІОННІ ХВОРОБИ

Одним з видатних наукових досягнень ХХ століття в області біології і медицини стало відкриття в 1982 році американським молекулярним біологом, професором **Стенлі Прюзинером** нового типу інфекційних агентів - пріонів. Це не просто важливий етап у розвитку молекулярної біології. Це нова ера розвитку біології і медицини, оскільки виявлено принципово новий тип інфекційних захворювань, що відрізняється своєю природою виникнення і розвитку. За ступенем складності своєї будови пріони відносяться до найбільш простим з відомих на сьогоднішній день інфекційних агентів.

НОБЕЛІВСЬКА ПРЕМІЯ

Стенлі Прюзинер
відкриття *пріонів*



ПРІОННІ ХВОРОБИ

Пріони являють собою унікальний клас інфекційних агентів, які складаються тільки з змінених білкових молекул хазяїна. Пріони **не містять нуклеїнових кислот** і, таким чином, відрізняються від всіх відомих мікроорганізмів, таких як бактерії, грибки, віруси і вірусоподібні частки. Після багаторазових пасажів в культурі було доведено, що патогенні пріон-протеїни, здатні до трансмісії, є мутантами клітинної ізоформи нормального пріон-протеїну. До теперішнього часу встановлено 18 різних мутацій людського гена PrP, які пов'язані з різними пріоновими хворобами.

ПРІОННІ ХВОРОБИ

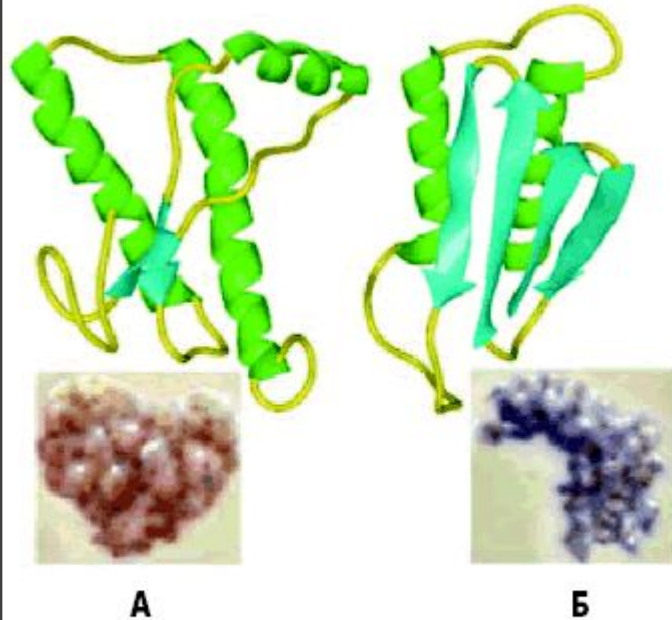
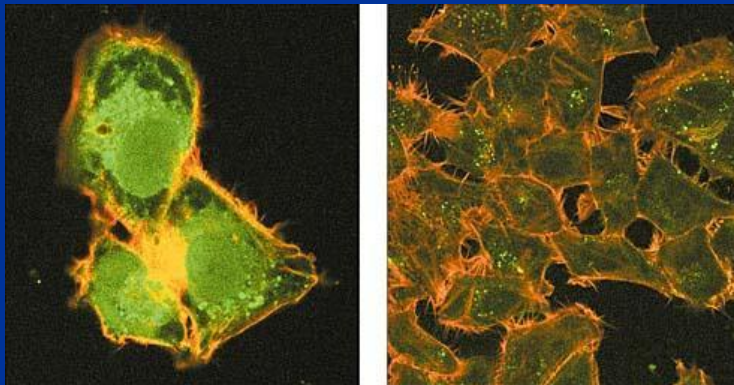


Рис. 1. Модель конформационной структуры нормального (А) и измененного (Б) протеин-прионов

Протеїн-пріон (PrP)

сіалоглікопротеїд з молекулярною масою 33000-35000 дальтон, або 33-35 kD, що кодується єдиним геном, розташованим у людини в 20 хромосомі. Він складається у людини приблизно з 254 амінокислот, включаючи 22-членний N-термінальний сигнальний пептид. Пріон PrP-с знайдений у всіх ссавців. Його життєвий напівперіод становить кілька годин, але він добре зберігається протягом розвитку. Пріони дуже стійкі до різних фізико-хімічних впливів.



ПРІОННІ ХВОРОБИ

PrP-с входить до складу зовнішніх клітинних мембран, пов'язаний із зовнішньою поверхнею клітин якорем гліколіпиду і бере участь в ендоцитозі й катаболізмі клітин. Незважаючи на те, що найвищий рівень концентрації PrP виявлено в нейронах, його можуть синтезувати і багато інших клітин організму. Роль нормального протеїн-приона (PrP) у здорових індивідуумів ще до кінця невідома. Пріон-протеїн необхідний для нормальної синаптичної функції.

Передбачається, що пріони беруть участь в міжклітинному впізнаванні і клітинної активанції. Деякі вважають, що їх функцією є пригнічення вікових процесів і тому пріонові хвороби подібні за своїми клінічними і морфологічними характеристиками до геронтологічних захворювань.

ПРІОННІ ХВОРОБИ

Протеїн-пріон (PrP) існує в двох формах:

- у вигляді **нормальної, неінфекційної форми**, яка зустрічається в головному мозку як в нормі, так і в інфікованих хворих. Ця форма позначається як клітинний протеїн-пріон, або PrP^c;
- **ізоформа**, або PrP^{Sc} (від - хвороба овець), яка є патологічною, інфекційною формою і накопичується в головному мозку тільки у хворих людей і тварин, які страждають спонгіформною трансмісивною енцефалопатією.

ПРІОННІ ХВОРОБИ

патогенез

Виходячи із встановленого факту, що пріонові хвороби унікальні з генетичної та інфекційної точки зору, Прюзинер запропонував у 1991 році сучасну концепцію патогенезу спонгіформних трансмісивних енцефалопатій. Суть її полягає в тому, що людина може бути інфікована пріонами двома способами:

1. Спадкова передача за Менделем

(аутосомно-домінантний тип спадкування). Однак, це не *prima facie* успадкування, а послідовне - через попередню генну аутореплікацію інфекційного агента.

2. Трансмісія інфекційного агента аліментарним або ятрогенним шляхом.

ПРІОННІ ХВОРОБИ

Пріонні захворювання є одночасно і інфекційними, і спадковими хворобами. Вони можуть бути і спорадичними в тому сенсі, що є випадки, в яких не виявляють ніякого відомого фактора ризику, хоча найбільш ймовірно, що інфекція була придбана одним з двох раніше зазначених способів. Виходячи із сучасних знань, трансмісія пріонових енцефалопатій визначається трьома факторами: *дозою інфекта, шляхом інфікування, видовим бар'єром.*

ПРІОННІ ХВОРОБИ

патогенез

Доза інфекційного агента, що отримана господарем, залежить від кількості тканини інфекту і його вірулентної здатності (інфекційний титр). Але необхідно завжди пам'ятати, що при повторній експозиції обов'язково існує ризик кумулятивного ефекту.

Шлях інфікування пріонами відіграє важливу роль у розвитку захворювання і має свою певну ієрархію. За ступенем значущості шляхи інфікування можна розподілити в такій послідовності:

- Інтрацеребральний;
- Інтравенозний;
- Інтраперитонеальний;
- Підшкірний;
- Оральний.

ПРІОННІ ХВОРОБИ

Видовий бар'єр. Встановлено, що для подолання видового бар'єру і поширення зараження всередині самого виду необхідні дуже високі дози інфекту. Однак, дослідники звернули увагу на той факт, що при однаковій дозі інфекту трансмісивність підгострих спонгіформних енцефалітів в одних випадках (наприклад, скрепі овець) залежить від джерел агента, а в інших - відразу і від виду донора, і від виду реципієнта.

ПРІОННІ ХВОРОБИ

патогенез

Основним проявом пріонних хвороб є спонгіоз сірої речовини, що супроводжується атрофією і загибеллю нейронів. Загибель нейронів при губкоподібних енцефалопатіях відбувається шляхом апоптозу. Виявляються такі функціональні зміни на рівні нейронів :
уповільнення проведення імпульсу (за рахунок демієлінізації волокон), порушення синаптичної передачі (відбувається "злипання" пресинаптичних бульбашок, зменшується їх кількість).

ПРІОННІ ХВОРОБИ

патогенез

Зміни на біохімічному рівні виражаються в зниженні активності окислювальних ферментів, антихолінестерази, холінацетилтрансферази, зростанні активності глікозильних гідролаз, зменшенні секреції серотоніну, норадреналіну, допаміну, підвищенні активності аргінази.

Концентрація аргінази в ЦНС, мабуть, є лімітуючим фактором, що визначає кількість аргініну, так як останній не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Пік наростання активності аргінази збігається з появою багаточисельних мембран в клітинах ЦНС, а деяке зниження її активності - з активним прогресуванням спонгіозу, дегенерацією синапсів і максимальним накопиченням збудника.

ПРІОННІ ХВОРОБИ

патоморфологія

Невропатологія пріонних хвороб людини характеризується 4 класичними мікроскопічними ознаками :

- спонгіозним змінами;**
- втратою нейронів;**
- астроцитозом;**
- формуванням амілоїдних бляшок.**

Макроскопічно у всіх випадках пріонових енцефалопатій відзначено незначне зменшення маси головного мозку, в окремих спостереженнях мала місце помірна атрофія звивин, головним чином в осіб з пролонгованим перебігом захворювання.

ПРІОННІ ХВОРОБИ

патоморфологія

Мікроскопічно пріонова спонгіформна енцефалопатія характеризується наявністю безлічі овальних вакуоль (спонгіоз) від 1 до 50 мікрон в діаметрі в нейропілі сірої речовини кінцевого мозку. Крім кори, спонгіозні зміни нейропілі й вакуолізація цитоплазми нейронів відзначаються по ходу всіх полів рогів Аммона, по ходу зубчастої фасції, в області підкіркових ядер, таламусі і корі мозочка. Залучення в патологічний процес мозочка є найбільш характерним проявом цієї хвороби, хоча ступінь спонгіозу в ньому дуже варіабельна. Злиття вакуоль не характерно для мозочкових ушкоджень. Спонгіоз частіше представлений мікровакуолями діаметром 1-50 мікрон, розташованими в молекулярному шарі.

ПРІОННІ ХВОРОБИ

патоморфологія

Одним з морфологічних ознак пріонових енцефалопатій є наявність **пріони-протеїнових (PrP) бляшок**, які виглядають як округлені еозинофільні структури.

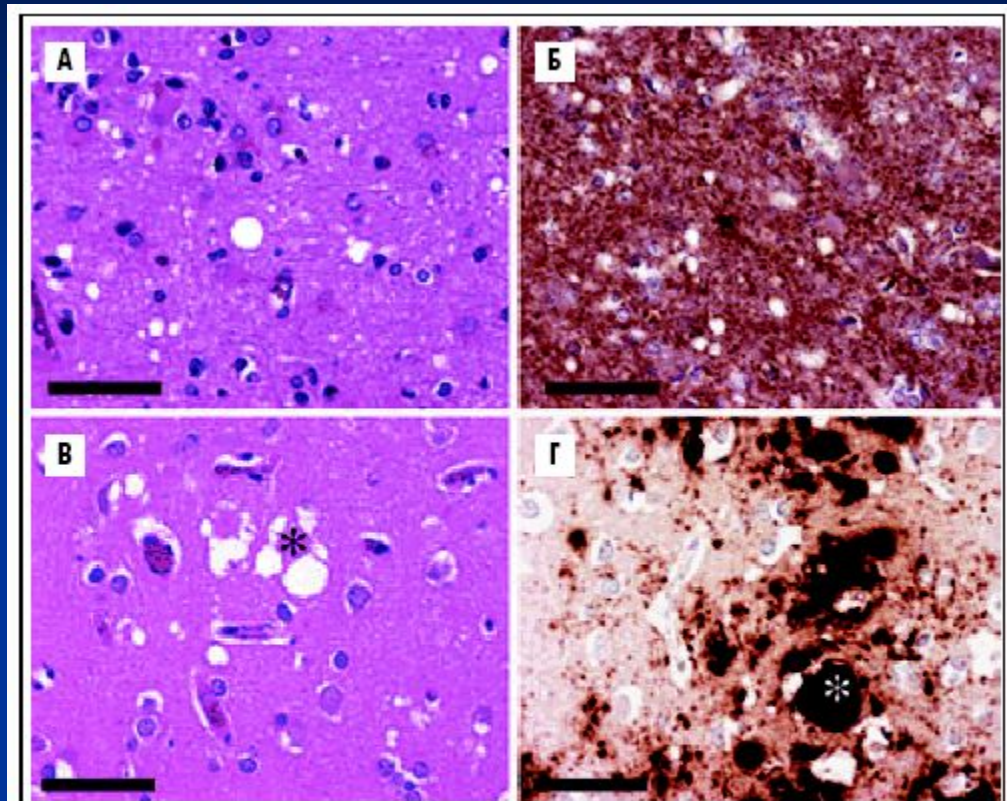
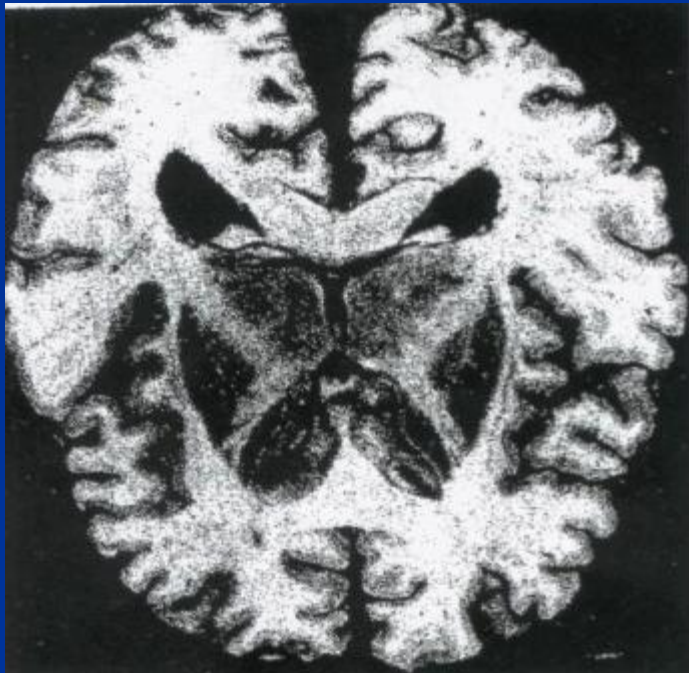


Рис. 3. Гистологическая картина прионовых инфекций

Примечание. В паренхиме головного мозга при спорадической БКЯ (А, Б) и вариантной БКЯ (В, Г) обнаруживаются астроглиоз и обширные губчатые изменения. Депозиты не чувствительных к протеазам прионов располагаются интрасинаптически (А, Б) и в форме ярких бляшек (В, Г; отмечены *). А, В – гематоксилин-эозин, $\times 400$. Б, Г – иммуногистохимическое выявление прионного белка, $\times 400$. Размер шкалы в левом нижнем углу – 50 нм.

ПРІОННІ ХВОРОБИ

Класифікація пріонних хвороб з урахуванням шляху передачі та причини

Типи хвороб	Клінічний синдром	Причина захворювання
Спорадичні	ХКЯ Атипічна ХКЯ	Можливо, соматична мутація PRNP або спонтанна конверсія Р Р (див. нижче)
Придбані (інфекційні)	Куру Ятрогенна ХКЯ Новий варіант ХКЯ	Канібалізм Інокуляція Аліментарний шлях
Спадкові	Спадкова ХКЯ Синдром Герстмана—Штреусслера—Шейнкера Фатальна родинна інсомнія Різні атипові деменції	Мутації PRNP

ПРІОННІ ХВОРОБИ

Класифікація пріонних хвороб з урахуванням природного господаря

Нозологічна форма	Господар
<u>Хвороба Крейтцфельда-Якоба</u>	<u>людина</u>
<u>Куру</u>	<u>людина</u>
<u>Синдром Герстмана-Штеусслера-Шейнкера</u>	<u>людина</u>
<u>Синдром «фатальної родинної інсомнії»</u>	<u>людина</u>
<u>Хронічна прогресуюча енцефалопатія дитячого віку, або хвороба Альперса</u>	<u>людина</u>
Скрепі	Вівці й кози
Трансмісивна енцефалопатія норок	норки
Хронічна виснажлива хвороба	олені й лосі
Губкоподібна енцефалопатія (ГЕ) великої рогатої худоби	корови и бики
ГЕ кішок	кішки
ГЕ екзотичних копитних	антилопи куду

ХВОРОБА КРЕЙТЦФЕЛЬДА-ЯКОБА

Зараження відбувається при вживанні в їжу м'яса корів, хворих на аналогічне захворювання. Випадки передачі від людини до людини були описані при імплантації внутрішньочерепних електродів, пересадці рогівки і, найчастіше, при введенні гормонів росту, екстрагованих з гіпофізу людини.

Форми ХКЯ:

- *спорадична форма* (85-90% всіх випадків);
- *сімейна форма* (10-15%);
- *ятрогенна форма* (% ще остаточно не встановлено).



Крім того, за пропозицією британських дослідників, в даний час виділена ще одна форма, так звана *<нова атипова форма>* хвороби Крейтцфельда-Якоба (nv-CJD).

ХВОРОБА КРЕЙТЦФЕЛЬДА-ЯКОБА

Спонтанна форма - класична (sCJD):

- Близько 40% хворих зі спорадичною формою мають підгострий перебіг з прогресуючими когнітивними порушеннями, в 40% випадків зустрічаються мозочкові порушення, в 20% - їх комбінація.

- Клінічна картина включає розлади поведінки, порушення вищих коркових функцій, коркові порушення зору (аж до коркової сліпоти), моочкову дисфункцію, поєднання пірамідної та екстрапірамідної симптоматики

- Епілептичні випадки - практично у всіх хворих розвиваються фокальні, в тому числі міоклонус повіки, міоклонус губи і / або вторинно генералізовані міоклонічні випадки, що можуть провокуватися фоно і фотостимуляцією, тактильним подразненням (дотиком). У більшості хворих під час ЕЕГ-дослідження виявляються характерні періодичні або псевдоперіодичні пароксизми гострих хвиль і / або спайки на загальному уповільненому низькоамплітудному тлі біоелектричної активності головного мозку.

в термінальній стадії - глобальні виражені когнітивні порушення,

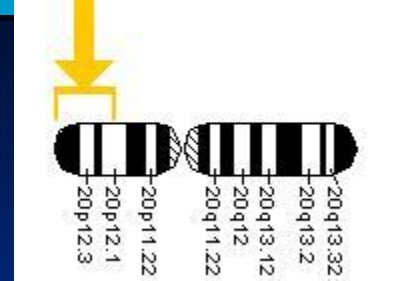
летальний результат через 8 місяців від дебюту захворювання.

ХВОРОБА КРЕЙТЦФЕЛЬДА-ЯКОБА

Спадкова форма ХКЯ (fCJD)

Карта хромосоми із зазначенням місця мутації.

Хвороба виникає в сім'ях, де успадковується пошкодження гена для пріонового протеїну. Дефектний пріоновий протеїн є набагато більш схильним до спонтанного перетворення в пріон. Ознаки та хід хвороби подібні, як при класичній формі.



Ятрогенна форма ХКЯ (iCJD)

Хвороба виникає ненавмисним внесенням пріонів в тіло пацієнта при медичному втручанні. Джерелом пріонів раніше були деякі ліки, інструменти або мозкові оболонки, які забиралися у мертвих людей і використовувалися для закриття рани при операціях мозку. Сьогодні це джерело зараження повністю усунуте. Ознаки та хід хвороби подібний до класичної форми.

ХВОРОБА КРЕЙТЦФЕЛЬДА-ЯКОБА

Новий варіант БКЯ (nvCJD)

Хвороба з'явилася вперше в 1995 р у Великобританії і від того моменту від неї померло не більше 100 чоловік. Найімовірніше, що вони заразилися м'ясними продуктами, що містять бичачі пріони з мозку «скажених корів». На відміну від «класичної» форми хвороба вражає і молодих людей у віці близько 20 років. В першу чергу вона проявляється в зміні особистості. Люди втрачають інтерес до свого хобі, цураються і своїх найближчих, піддаються депресіям.

Далі слідує схуднення, порушення координації рухів. Пацієнт нездатний сам про себе подбати, не дотримується основних правил гігієни, не може без чужої допомоги поїсти. Пошкодження мозку все більше і більше порушує основні життєві функції, і, нарешті, пацієнт помирає. На відміну від класичної форми при новому варіанті хвороби Кройтцфельда-Якоба віддалене настання недоумства, і пацієнт дуже довго усвідомлює своє погіршення стану.

ХВОРОБА КРЕЙТЦФЕЛЬДА-ЯКОБА

Основні характеристики:

1. Психічні розлади й сенсорні порушення;
2. Характерні глобальні когнітивні порушення й атаксія;
3. Описано кілька випадків захворювання, що дебютували з коркової сліпоти (варіант Heidenhain);
4. Епісиндром представлений так само міоклонічними припадками;
5. Мозочкова симптоматика виявляється в 100%.

ХВОРОБА КРЕЙТЦФЕЛЬДА-ЯКОБА

Стадії захворювання:

Продромальний період — симптоми неспецифічні і виникають приблизно у 30% хворих. Вони з'являються за тижні і місяці до виникнення перших ознак деменції і включають астенію, порушення сну і апетиту, уваги, пам'яті і мислення, зниження маси тіла, втрату лібідо, зміна поведінки.

Ініціальний період - для перших ознак захворювання зазвичай характерні зорові порушення, головні болі, запаморочення, нестійкість і парестезії. У основної частині хворих поступово розвивається, рідше - гострий або підгострий дебют. У деяких випадках, як при так званих аміотрофічних формах, неврологічні знаки можуть передувати початку деменції.

Розгорнутий період - зазвичай відзначається прогресуючим спастичним паралічем кінцівок із супутніми екстрапірамідними знаками, тремором, ригідністю і характерними рухами. В інших випадках може відзначатися атаксія, зниження зору або м'язова фібриляція і атрофія верхнього рухового нейрона.

ХВОРОБА КРЕЙТЦФЕЛЬДА-ЯКОБА

ДІАГНОЗ

Визначена ХКЯ:

-Характерна неврологічна та морфологічна в тому числі патолого-анатомічна і нейрорадіологічна симптоматика.

-Протеазорезистентний PrP (за даними Western-блоттинга).

Виявлення скрепі-асоційованих фібрил.

Ймовірна ХКЯ:

-Прогресуюча деменція.

-Характерний ЕЕГ-патерн (для спорадичної ХКЯ).

-По меншій мірі 2 ознаки з нижчеперерахованих:

- * міоклонус;
- *погіршення зору;
- * мозочкова симптоматика;
- * пірамідні або екстрапірамідні симптоми;
- * акінетичний мутизм.

Можлива ХКЯ:

-Прогресуюча деменція.

-Нетипові зміни на ЕЕГ (або ЕЕГ провести неможливо).

- По меншій мірі, 2 ознаки з нижчеперерахованих:

- * міоклонус;
- *погіршення зору;
- * мозочкова симптоматика;
- * пірамідні або екстрапірамідні симптоми;
- * акінетичний мутизм.
- * Тривалість захворювання - менше 2 років.

ХВОРОБА КРЕЙТЦФЕЛЬДА-ЯКОБА

ДІАГНОЗ

- 1) характерні дані **магнітно-резонансної томографії (МРТ)** головного мозку (особливо на пізніх стадіях розвитку захворювання) у вигляді білатеральних гіперінтенсивних сигналів на Т2-зважених зображеннях (симптом «медових сот»), переважно в області хвостатих ядер (в області головки), подушки головним чином таламуса; показано, що симптом «медових сот» найбільш характерний для нвХКЯ; можуть виявлятися ознаки атрофії кори великих півкуль і мозочка;
- 2) **позитронно-емісійна томографія** менш інформативна, виявляються множинні зони гіпометаболізму глюкози на рівні підкіркових ядер і кори великих півкуль і півкуль мозочка;

ХВОРОБА КРЕЙТЦФЕЛЬДА-ЯКОБА

ДІАГНОЗ

- 3) для спорадичної ХКЯ характерно виявлення на ЕЕГ трифазної активності, рання пароксизмальна активність зазвичай діагностується через 12 тижнів і більше від дебюту спорадичною ХКЯ (у 80-88% хворих); фокальна, білатеральна і генералізована миоклонічна пароксизмальна активність діагностується в 15, 53 і 100% випадків при продромальній, початковій і термінальній стадіях ХКЯ відповідно; можуть реєструватися різні види періодичної пароксизмальної активності: двофазні або трифазні періодичні комплекси, що виникають кожні 1-2 с; періодичні комплекси з мультифазною конфігурацією; періодичні поліспайкові розряди. **ЕЕГ-патерн «спалах-пригнічення» характерний для термінальної стадії захворювання з явищами декортикації;**
- 4) для нової форми вище описані зміни ЕЕГ не характерні, ЕЕГ-патерн може значно не змінюватися в порівнянні з віковою нормою;

ХВОРОБА КРЕЙТЦФЕЛЬДА-ЯКОБА

ДІАГНОЗ

- 5) *результати тестування когнітивних функцій* (наприклад, менше 24 балів по короткій шкалі MMSE);
- 6) *аналіз ліквору* (люмбальна пункція повинна проводитися у всіх випадках захворювання), враховуються тиск ліквору, рівень цукру, цитоз, наявність бактеріальних і вірусних культур, криптококового антигену та ін .; може бути невелике підвищення рівня білка (але не більше 100 мг / дл); важливим діагностичним критерієм є рівень маркера в лікворі - чутливість і специфічність цього тесту перевищує 90%; якщо діагноз неясний, то можливе проведення прижиттєвої біопсії мозку (при наявності інформованої згоди з боку родичів або опікунів в разі недієздатності пацієнта);
- 7) морфологічне і гістологічне дослідження тканин головного мозку (кори, підкіркових ядер) при аутопсії (*посмертна діагностика*).

ПРІОННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

ХВОРОБА КУРУ



Хвороба Куру - найтиповіший приклад трансмісивних пріонових захворювань людини. Це неврологічне захворювання зустрічається виключно серед жителів племен гірської місцевості окапі і Форес (острова Папуа-Нова Гвінея), що відрізняються близькородинними зв'язками, серед яких до недавнього часу існував ритуал канібалізму. Найбільш ймовірна гіпотеза щодо походження і поширення Куру серед ізолюваних племен Нової Гвінеї полягає в тому, що це захворювання почалося спонтанно в одного представника племені як випадок спорадичної ХКЯ, а потім трансмісивно передано іншим членам племені у зв'язку з ритуальним канібалізмом.

ПРІОННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

СИНДРОМ ГЕРСТМАНА-СТРАУССЛЕРА-ШЕЙНКЕРА

Йдеться про виключно рідкісне сімейне захворювання, яке передається по аутосомно-домінантному типу. Воно було вперше описано в 1936 році. Спочатку вважали, що це захворювання сімейне, але тепер відома також спорадична форма.

Цей синдром зустрічається у осіб в 40-50 років і характеризується, головним чином, мозочковою атаксією, розладами ковтання і фонації, прогресуючою деменцією на протязі від 6 до 10 років (середня тривалість хвороби становить 50 місяців), після чого настає смерть.

ПРІОННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

СИНДРОМ ГЕРСТМАНА-СТРАУССЛЕРА-ШЕЙНКЕРА

Морфологічні зміни при цьому синдромі аналогічні звичайним трансмісивним підгострим спонгіформними енцефалопатіям. Відмінною його рисою є наявність великої кількості концентричних амیلіодних пластин, які виявляються частіше в молекулярному шарі кори мозочка, але також їх можна виявити і в корі мозку.

Іммунопозитивні бляшки можуть бути величиною від 150 до 500 мікрон в діаметрі. Вони слабо PAS позитивні і рідко дають зелене подвійне променезаломлення при фарбуванні конго червоним. Схожість з хворобою Альцгеймера полягає в наявності нейрофібрилярних структур в цитоплазмі нейронів. Відмінною рисою є те, що головний білковий компонент амیلіодних ядер - це пріон протеїн PrP, які не АВ пептид.

ПРІОННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

ФАТАЛЬНА СІМЕЙНА ІНСОМНІЯ

Це спадково обумовлена, невиліковна пріонова хвороба, що описана відносно недавно, в 1986 році. Зустрічається дуже рідко. Має аутосомно-домінантний тип спадкування, тобто уражаються обидві статі і відсутні носії. Якщо людина має патологічний ген, то захворювання обов'язково розвивається, однак ступінь його вираженості може значно варіювати.

Хвороба має безліч проявів в результаті дистрофічних змін центральної частини головного мозку - в таламусі. Також спостерігається формування амілоїдних бляшок. Вони являють собою воскоподібну речовину, що складається з білків, з'єднаних з полісахаридами.

ПРІОННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

ФАТАЛЬНА СІМЕЙНА ІНСОМНІЯ

При фатальній сімейній інсомнії уражається таламус, який є комунікатором зв'язків між корою півкуль і тілом, пропускає сигнали в обох напрямках в необхідні зони кори або частини тіла. Вважається, що при засинанні знижується ефективність проведення імпульсів через таламус.

При сімейній фатальній інсомнії відбувається порушення цієї функції, а також порушуються інші циркадні ритми, що впливають на кров'яний тиск, частоту серцевих скорочень, температуру тіла і гормональні ритми. Відсутнє вироблення слізної рідини, знижується больова чутливість і рефлексорна активність, розвивається деменція, на шкірі іноді з'являються висипання. Порушення сну може призвести до галюцинацій і коми.

ПРІОННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

ФАТАЛЬНА СІМЕЙНА ІНСОМНІЯ

У клінічній картині захворювання розрізняють 4 стадії. 1 стадія - це прогресивне безсоння - основний прояв фатального родинного безсоння. Перша стадія може тривати приблизно 4 місяці, поступово розвиваються панічний страх і різні фобії. На другій стадії, що триває близько п'яти місяців, з'являються галюцинації, тривожне збудження і пітливість. Третя стадія триває близько трьох місяців і характеризується повним безсонням. Хворі виглядають набагато старшими за свої роки, відзначається виражена нестриманість у вчинках. Четверта стадія триває 6 місяців, характеризується деменцією і повним безсонням. Зазвичай в цій стадії спостерігається загибель хворих від виснаження або пневмонії.

Патоморфологічні зміни виявляються в таламусі і характеризуються відсутністю ознак запалення, загибеллю нейронів, астрогліозом; іноді виявляються спонгіоз й амілоїдні білкові депозити. В асоціативних і моторних ядрах таламуса уражується 90% нейронів, в лімбіко-паралімбічних, інтраламінарних і ретикулярних ядрах - 60%.

ПРІОННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

ФАТАЛЬНА СІМЕЙНА ІНСОМНІЯ

Патоморфологічні зміни виявляються в таламусі і характеризуються відсутністю ознак запалення, загибеллю нейронів, астрогліозом; іноді виявляються спонгіоз й амілоїдні білкові депозити. В асоціативних і моторних ядрах таламуса уражується 90% нейронів, в лімбіко-паралімбічних, інтраламінарних і ретикулярних ядрах - 60%.

ПРІОННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

ХРОНІЧНА ПРОГРЕСУЮЧА ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ ДИТЯЧОГО ВІКУ АБО ХВОРОБА АЛЬПЕРСА

Являє собою рідкісну хронічну прогресуючу енцефалопатію, яка поєднується з ураженням печінки, розвивається в дитячому та юнацькому віці (від народження до 18 років) і триває в середньому 8 місяців (до 1 року). Також описано випадки, коли захворювання розвивалося в пренатальному періоді, при цьому спостерігалися виражена мікроцефалія, затримка внутрішньоутробного розвитку, акинезія плода, мікро- і ретрогнатія, порушення рухливості суглобів. Захворювання є спадковим і має аутосомно-рецесивний тип спадкування.

Розвиток захворювання в більш пізньому періоді життя зустрічається дуже рідко. Клінічна картина характеризується сильними головними болями, порушенням зору, множинними інсульто-подібними станами (з епілептіформними припадками), прогресивної гіпотонією, ураженням печінки (хронічний гепатит з виходом в цироз), іноді розвивається геморагічний панкреатит. Смерть зазвичай настає в результаті печінкової недостатності.

ПРІОННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

СПОНГІФОРМНИЙ МІОЗИТ ІЗ ПРІОН-АСОЦІЙОВАНИМИ ВКЛЮЧЕННЯМИ

Гістологічно виявляється спонгиоз, близький по морфології до хвороби Крейтцфельда-Якоба, дистрофічні зміни нейронів і астрогліоз кори потиличної області, смугастого тіла, в невеликому ступені - тім'яної області, склероз Амонієвого рогу, дистрофічні зміни в задніх стовпах спинного мозку і невелике зменшення кількості клітин Пуркін'є в мозочку. У печінці виявляються поширені центролобулярні некрози.

Хвороба трансмісивна. Вона була відтворена на хом'яках при внутрішньоцеребральному введенні субстрату, отриманого від хворих дітей.

ПРІОННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

СПОНГІФОРМНИЙ МІОЗИТ ІЗ ПРІОН-АСОЦІЙОВАНИМИ ВКЛЮЧЕННЯМИ

У 1993 серед великої групи вікових міопатій була звернута увага на осіб, що страждали міозитом із незвичайними включеннями - тільцями. Ці захворювання нерідко описують як прогресуючу хворобу м'язового виснаження у літніх людей. Найчастіше міозит з включеннями виявляється у віці від 50 до 60 років і старше. Захворювання характеризується повільно прогресуючою слабкістю, часто супроводжується болем у м'язах, що не усувається при стероїдній терапії. У деяких випадках клініка блискавична. Відомі і спорадичні, і сімейні форми.

Гістологічно виявляється некротична міопатія з наявністю вакуолей. Ці вакуолі в заморожених зрізах містять спіралеподібні конгофільні нитки. При електронній мікроскопії ці вакуолі являють собою чітко обмежені маси амілоїдоподібних філаментів. Імуногістохімічно амілоїдні маси складаються з пріон-протеїнів PrP, Ab-пептидів і аполіпопротеїну E. Крім того, ці речовини виявляються в м'язових волокнах у вигляді ниткоподібних депозитів. У літературі висловлюється припущення про можливість існування й інших пріонових захворювань м'язової тканини.

ПРІОННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

СПОНГІФОРМНИЙ МІОЗИТ ІЗ ПРІОН-АСОЦІЙОВАНИМИ ВКЛЮЧЕННЯМИ

Гістологічно виявляється некротична міопатія з наявністю вакуолей. Ці вакуолі в заморожених зрізах містять спіралеподібні конгофільні нитки. При електронній мікроскопії ці вакуолі являють собою чітко обмежені маси амілоїдоподібних філаментов.

Імуногістохімічно амілоїдні маси складаються з пріон-протеїнів PrP, Ab-пептидів і аполіпопротеїну E. Крім того, ці речовини виявляються в м'язових волокнах у вигляді ниткоподібних депозитів. У літературі висловлюється припущення про можливість існування і інших пріонових захворювань м'язової тканини.

ПРІОННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

СПРОБИ ЛІКУВАННЯ

В даний час немає засобів, здатних хоча б затримати розвиток пріонної патології у людини. Деяких результатів вдалося досягти в експериментах на мишах, наприклад, препарат MS-8209 - похідне амфотерицину В - достовірно подовжував інкубаційний період у заражених скрепі хом'яків.

В останні роки була показана здатність барвника конго червоного істотно подовжувати інкубаційний період заражених скрепі хом'яків, схожу дію має і препарат антрациклін й інші речовини. Однак всі розробки ще дуже далекі навіть від стадії клінічних випробувань, крім того, більшість досліджень ведеться практично навмання в силу обмеженості наших знань про пріоновий білок.

ПРІОННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

СПРОБИ ЛІКУВАННЯ

Основний спрямований пошук ефективних методів лікування пріонних хвороб ведеться в трьох напрямках:

- 1 спроба виключити продукцію пріонних білків у людини за допомогою антизмістовних олігонуклеотидів до PRNP;
- 2 спроба запобігти конформаційних змін нормального PrP (стабілізувати його);
- 3 спроба зв'язати активний центр патогенного пріонного білка, тобто запобігти його поверхневій взаємодії з нормальним клітинним PrP.



ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!