

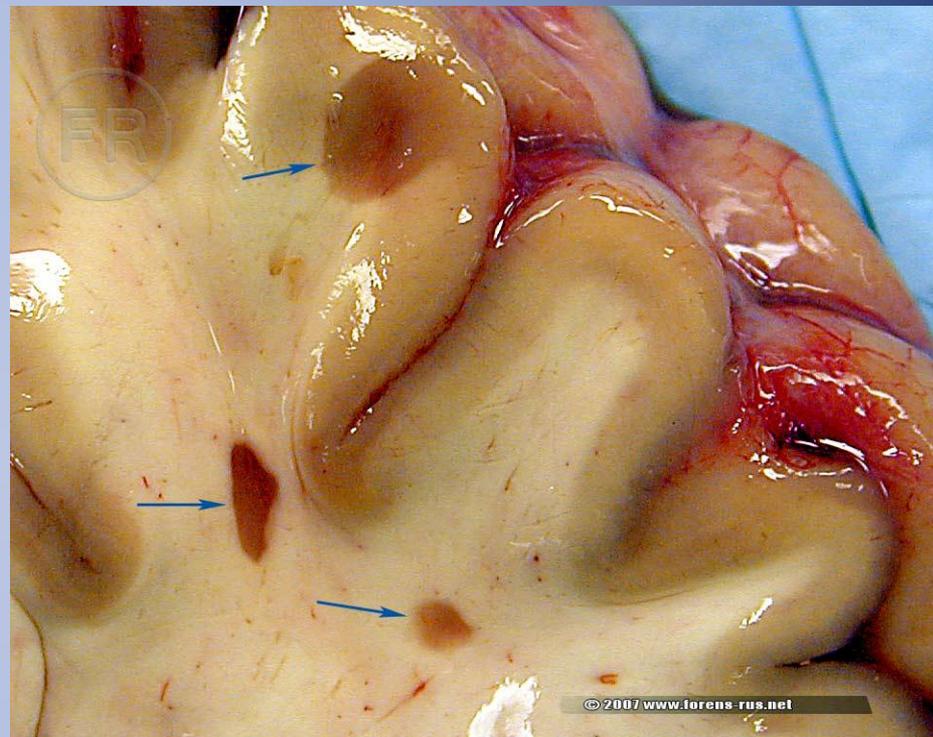
склероз

Емельяненко Ю.С.

ОМП 402.

Рассеянный склероз

- это хроническое иммуновоспалительное заболевание, при котором, вследствие нарушений в работе иммунной системы, повреждается миелиновая оболочка нервных волокон, что приводит к постепенной утрате различных функций нервной системы, связанных с физическим и психоэмоциональным состоянием больного.



Катастрофа вселенского масштаба

3 000 000 человек.

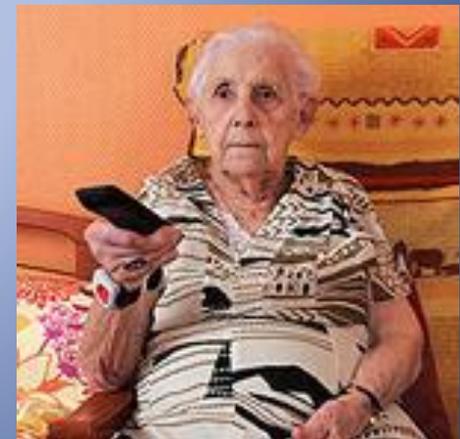
Распространенность заболевания зависит от географических зон, являясь наиболее низкой в области экватора и увеличиваясь к северу и югу.



Группа риска

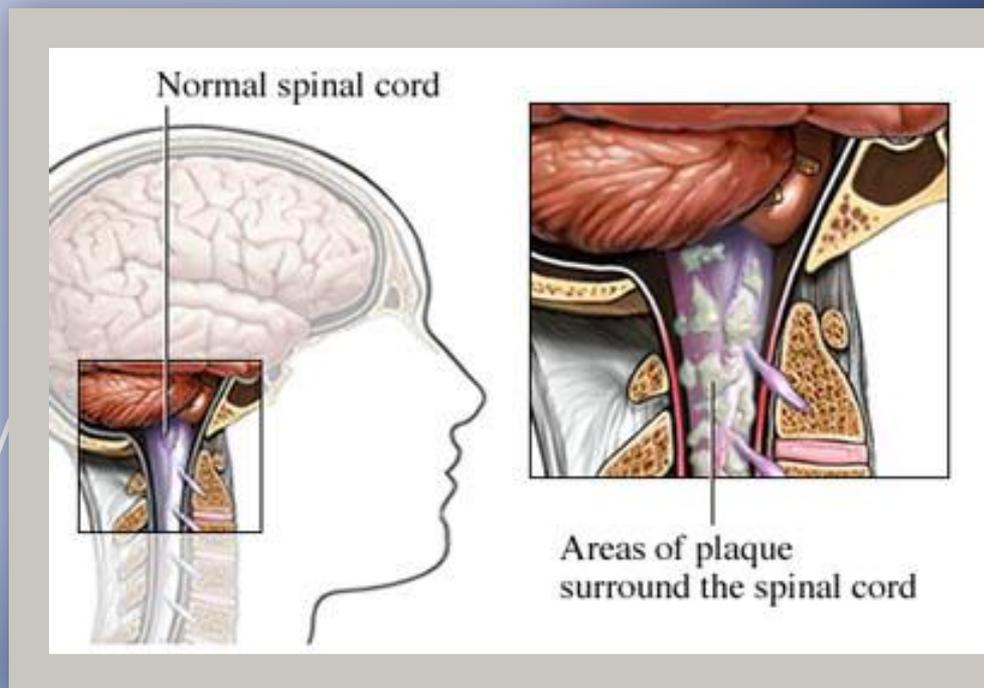
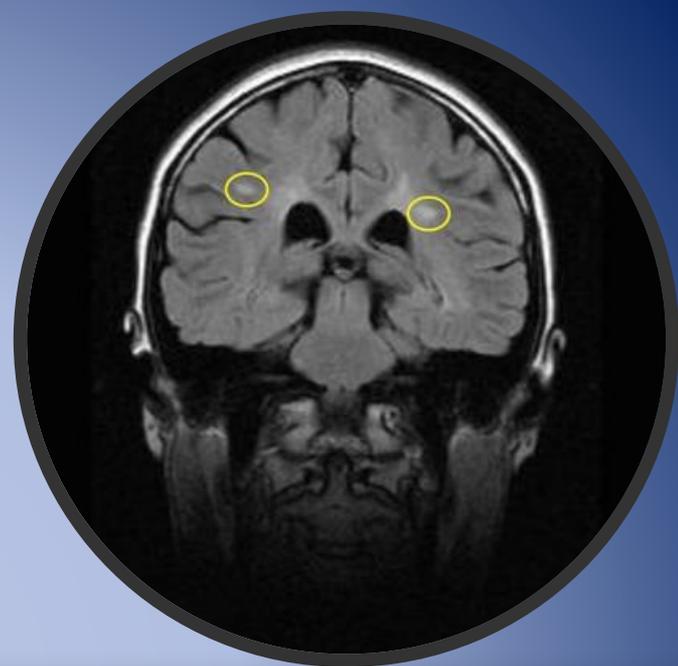
В России рассеянным склерозом заболевают от 10 до 70 человек на 100 000 населения.

У большинства больных первые симптомы заболевания возникают в молодом возрасте (от 20 до 40 лет). Женщины заболевают в 1,5-2 раза чаще, чем

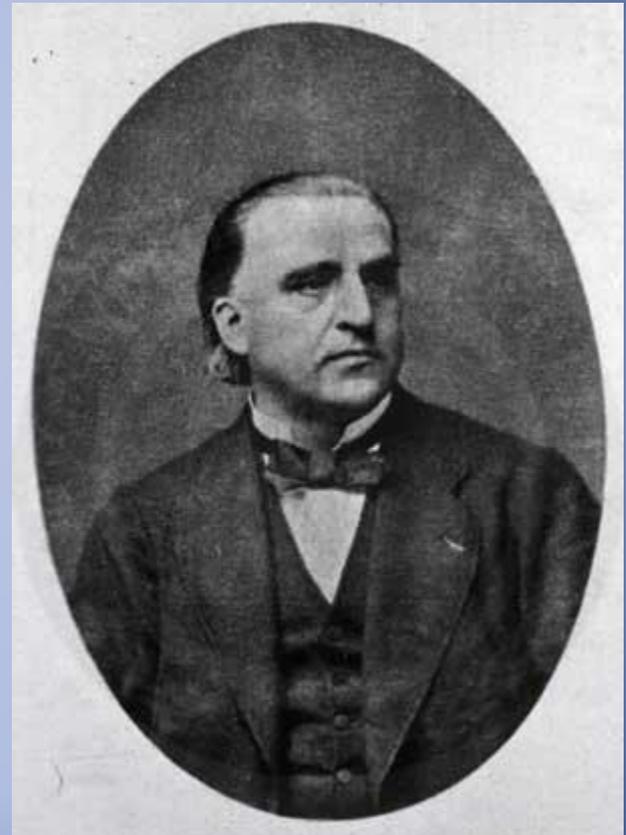


История

Впервые морфологическую картину рассеянного склероза описали французские ученые Крювелье и Красвелл в 1835 году. Ими были обнаружены "островки серой дегенерации, разбросанные по спинному мозгу, стволу мозга, мозжечку и иногда по большим полушариям".



Первое подробное описание рассеянного склероза принадлежит известному французскому невропатологу Жану Мартену Шарко (1856 год).



Жан Мартен Шарко
выделил наиболее
характерные
симптомы
заболевания

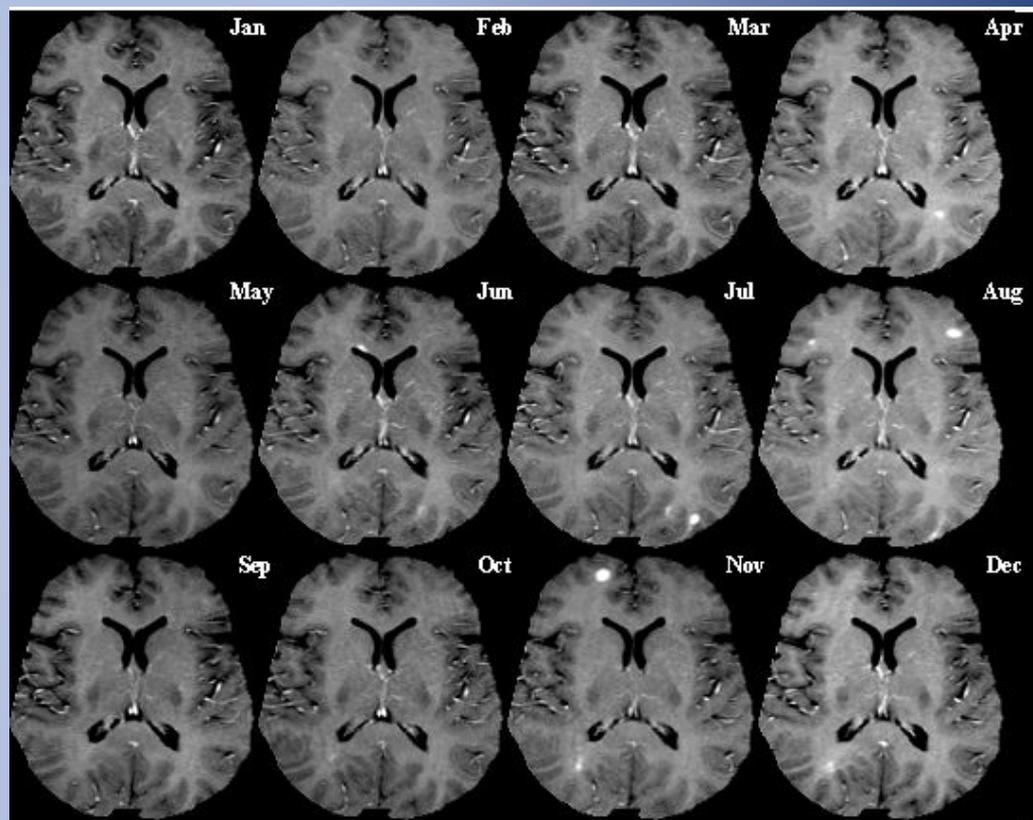
нистагм (усиливающееся
при приближении к цели)

дрожание и

скандированную
(прерывистую) речь
("триада Шарко").



В 1955 году установил, что при рассеянном склерозе встречаются 685 симптомов, однако, он не выявил ни одного симптома специфического именно для этого заболевания.



Классификация

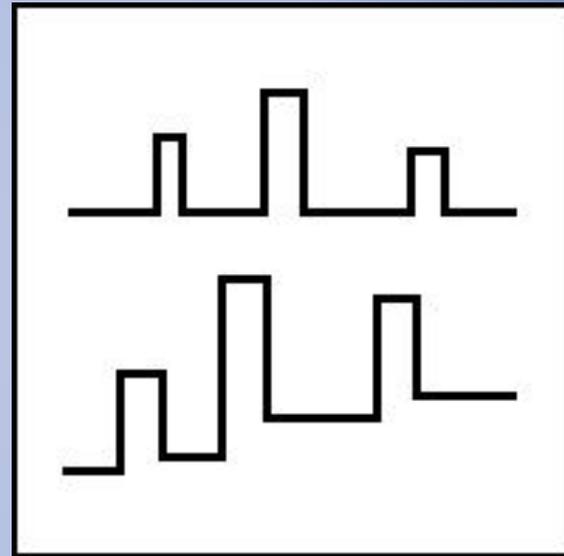
- I. Ремиттирующий (ремиттирующе-рецидивирующий) рассеянный склероз
- II. Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз
- III. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз
- IV. Ремиттирующе-прогрессирующий рассеянный склероз

Ремиттирующий склероз

Характеризуется наличием периодических обострений (атак), под которыми понимают появление новых или усиление уже имеющихся объективных симптомов поражения нервной системы. При постановке диагноза «обострение» подразумевается, что нарастание симптомов должно быть стойким (более 24 часов), должна отсутствовать лихорадка, инфекции, интоксикации, которые могут приводить к псевдообострениям. Кроме того, в течение минимум 30 дней состояние пациента должно быть стабильным.

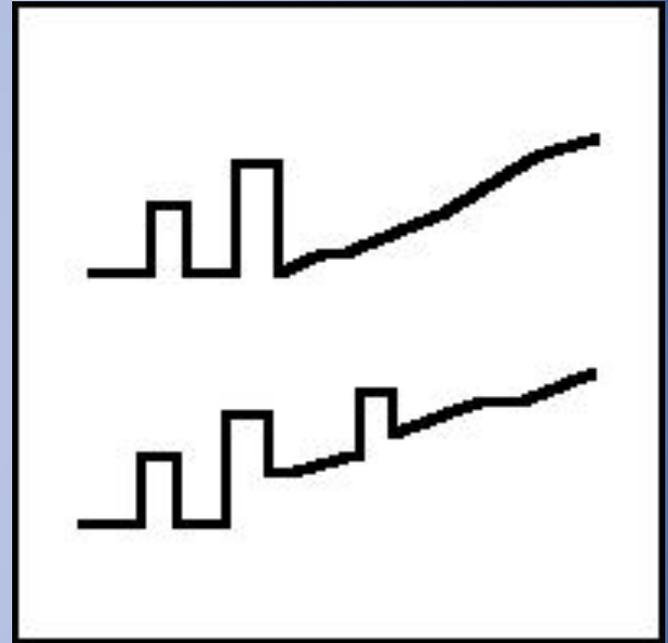
Во время ремиссии симптомы заболевания могут регрессировать полностью или частично сохраняться – так называемая остаточная неврологическая симптоматика.

В периоды ремиссии нарастания объективных неврологических симптомов не наблюдается, однако самочувствие пациента может меняться даже в течение дня.



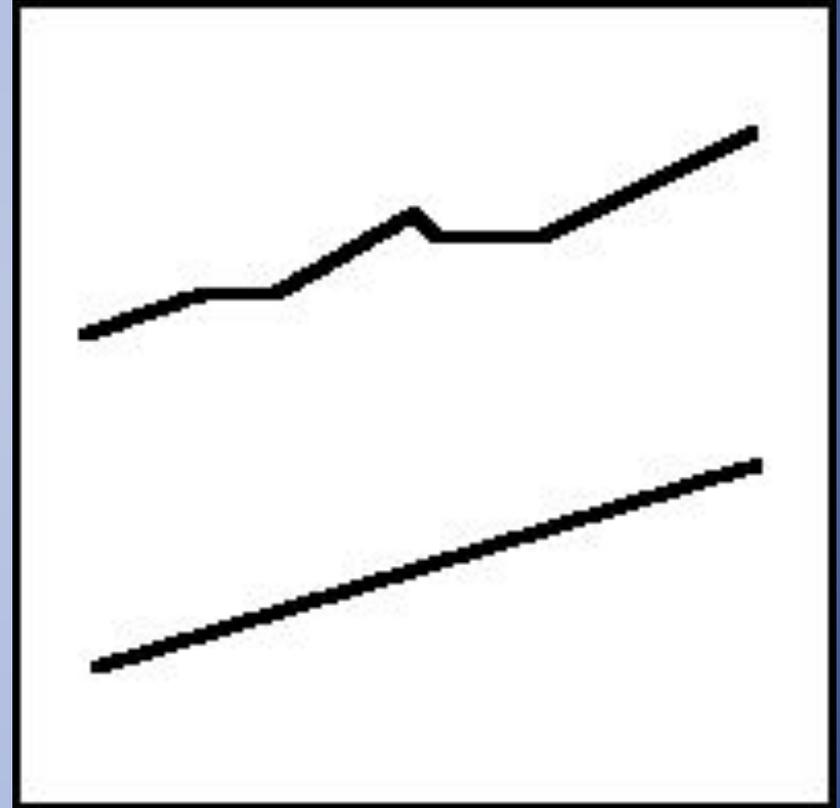
Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

Выделяют ВП РС с обострениями и без них. Обычно в начале прогрессирования обострения сохраняются, а по мере развития заболевания становятся все менее выраженными. Без проведения специфического лечения вторичное прогрессирование развивается через 10 лет у 50% пациентов с ремиттирующим РС, а через 25 – 30 лет – у 90% больных.



Первично-прогрессирующий рассеянный склероз

Характеризуется постепенным неуклонным нарастанием объективных неврологических симптомов с самого начала заболевания. При этом резких ухудшений (обострений) и улучшений (ремиссий) не отмечается. Возможны периоды некоторой стабилизации состояния, сменяющиеся более быстрым нарастанием симптомов. Первично прогрессирующий РС чаще начинается у мужчин в возрасте 35 – 45 лет.



Реммитирующе-прогрессирующий склероз

При этом типе течения
прогрессирование с обострениями с
самого начала....

Редкие варианты

Доброкачественный РС.

Некоторые исследователи выделяют в отдельную группу пациентов с ремиттирующим РС, у которых через 15 и более лет после начала заболевания, без проведения специфического лечения, отсутствует выраженная инвалидизация. Вопрос о наличии доброкачественного РС остается спорным, так как показательно, что у большинства этих пациентов в дальнейшем развивается вторичное прогрессирование заболевания [Hawkins and McDonnell, 1999].

Злокачественный РС. Известен под названием вариант Марбурга. Тяжелейшее демиелинизирующее заболевание, прогрессирующее с самого начала и, обычно, в течение нескольких месяцев приводящее к смерти.

Болезнь Девика (оптикомиелит). Встречается в 1% случаев, характерным является сочетание поражения зрительных нервов и спинного мозга (поперечный миелит).

Первые жалобы могут быть связаны со снижением остроты зрения, сужением полей зрения, глазодвигательными нарушениями.

Первые симптомы РС, как правило, носят транзиторный характер с последующим полным восстановлением (ремиссией).

Основные симптомы рассеянного склероза

Высшая нервная

деятельность:
утомляемость
когнитивные нарушения
депрессия
неустойчивость настроения

Зрительные нарушения:
нистагм, двоение
нарушение остроты зрения

Речь:
дизартрия

Глотание:
дисфагия

Двигательная система:
слабость
спазмы, судороги
атаксия

Чувствительность:
снижение чувствительности
парестезии
боли

Кишечник:
недержание стула и газов
запоры или диарея

Мочепускание и половая система:
сильные позывы
недержание мочи
задержки мочеиспускания
эректильная дисфункция
снижение либидо



Клиническая картина

Классические симптомы

К классическим симптомам рассеянного склероза относятся наиболее распространенные симптомы, непосредственно отражающие поражение проводящих систем мозга.

Сюда же относятся и характерные для рассеянного склероза симптомокомплексы, связанные с многоочаговостью процесса демиелинизации.

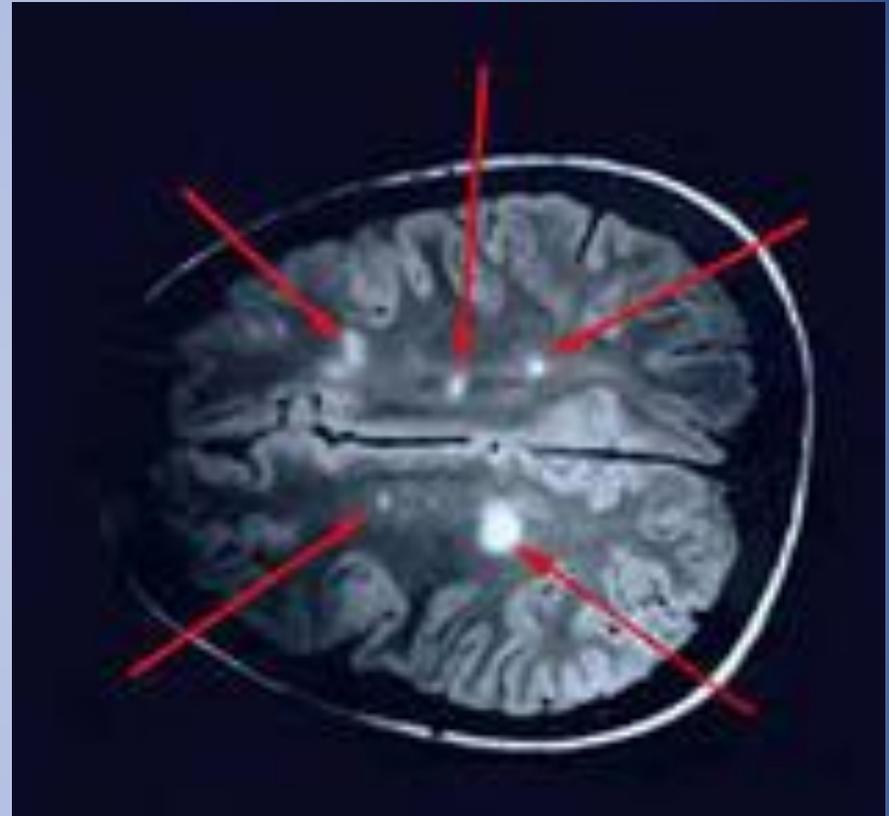
Редкие

Редкие клинические проявления заболевания, которые могут вызвать трудности при проведении дифференциального диагноза, относятся ко второй группе симптомов.

Множественность очагов демиелинизации при возможности их расположения практически в любом месте центральной нервной системы (и даже периферической нервной системы) обуславливает полиморфность симптомов РС, но в то же время придает клинике заболевания определенные специфические особенности, позволяющие в большинстве случаев поставить достоверный диагноз.

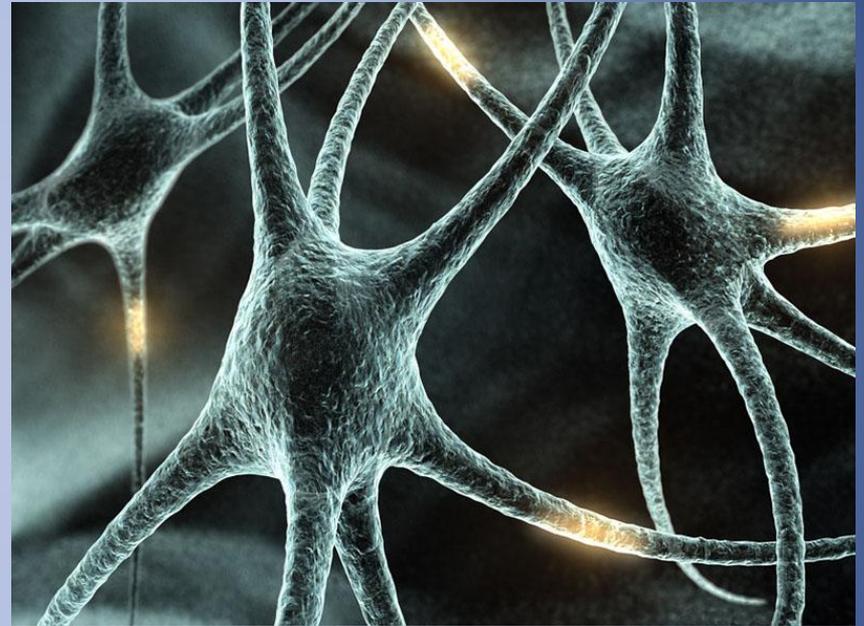
Нарушение чувствительности

Достаточно частый симптом рассеянного склероза. Медикаментозное лечение обычно назначается только при выраженных болях или дизестезиях. Положительным эффектом обладают комбинированные препараты витаминов группы В (нейромультивит, мильгамма). Хорошо купируются антиэпилептическими препаратами (карбамазепин, фенитоин) пароксизмальные болевые симптомы, такие как «электрические» прострелы, синдром Лермитта.



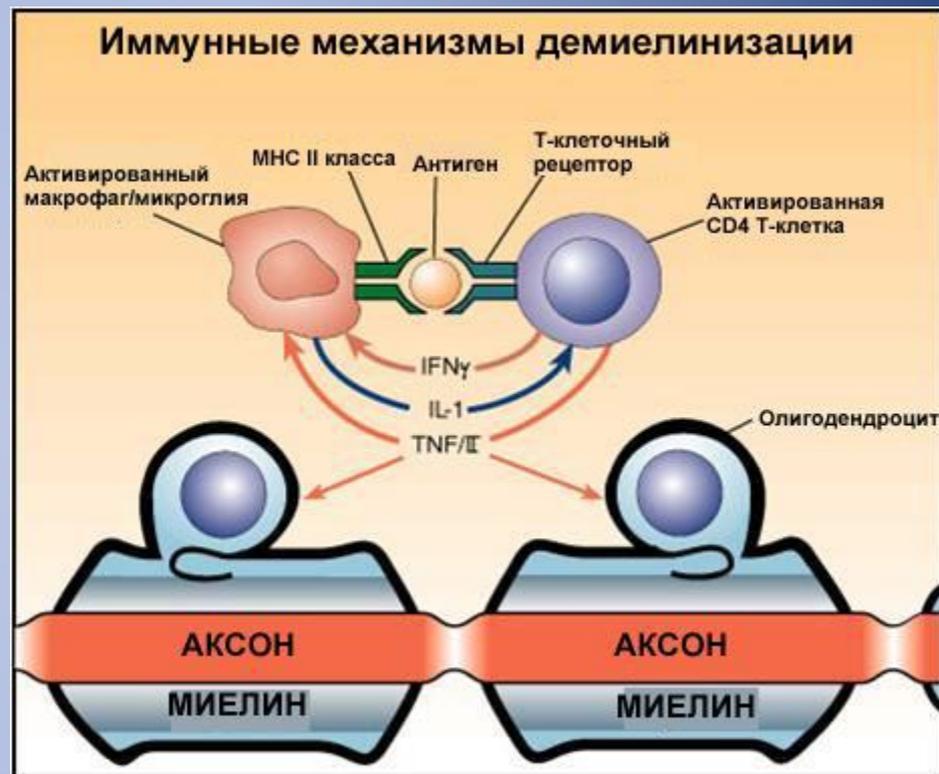
Считается, что иммунные процессы индуцируются антигенными структурами ЦНС и прежде всего – основным белком миелина и гликопротеином миелина – макромолекулами олигодендроцита. Активация анергичных Т-лимфоцитов на периферии (вне ЦНС) является первым этапом иммунопатогенеза рассеянного склероза.

Заметим, что клоны аутореактивных Т-лимфоцитов, реагирующих с собственными антигенами ЦНС, присутствуют и у здоровых людей, но в минимальных количествах и в неактивном состоянии.

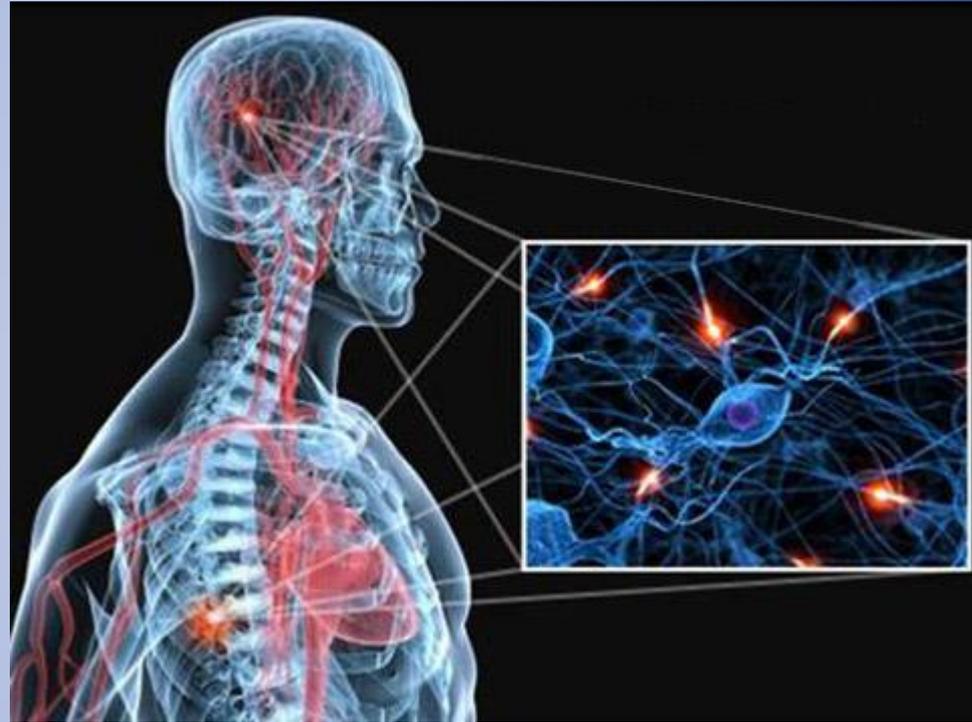


Иммунологические изменения при рассеянном склерозе проявляются отклонениями клеточного и гуморального иммунитета.

Со стороны клеточной реактивности определяются: снижение содержания Т-клеток супрессоров, подавление Т-клеточного ответа на митогены, невысокий потенциал NK-клеток и изменение продукции интерферонов, увеличение цитотоксичности мононуклеарных клеток, изменения в системе интерлейкинов.



Активность иммунопатологических реакций определяется уровнем антиген-представления в ткани и активностью адгезии клеток к эндотелию сосудов, активацией Т-клеток, которая при ответе на некоторые антигены может иметь поликлональный характер. Баланс супрессорных и активационных цитокинов, их растворимых рецепторов и ингибиторов носит решающее значение в прогрессировании иммунопатологического процесса в ЦНС.



Бляшки-очаги демиелинизации.

Ведущая черта этих очагов – демиелинизация. Активация резидентных клеток ЦНС – микроглии и астроглии – стимулирует секрецию ими цитокинов и хемокинов (факторов, привлекающих клетки в очаг воспаления).

В очаги мигрируют клетки гематогенного происхождения – моноциты/макрофаги, Т- и В-лимфоциты.

Так начинается формирование бляшки. В очаге воспаления клетки секретируют множество активных молекул: цитокины, антитела, кислородные и азотные радикалы, протеазы.

Эти молекулы являются основными факторами повреждения олигодендроцитов и миелина.

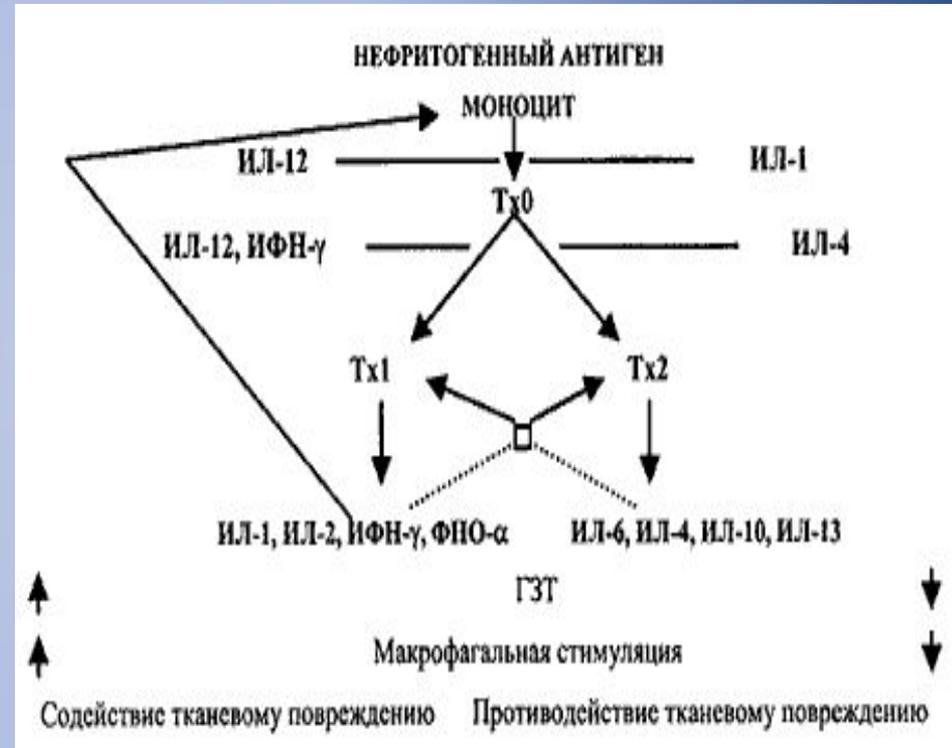
Начавшееся разрушение миелина приводит к появлению в нем протеолитически активных фрагментов, что способствует его дальнейшему повреждению. По волокнам в очаге воспаления и демиелинизированным волокнам нарушено проведение нервного импульса, что и приводит к возникновению клинических симптомов.



патогенез

В ходе повреждения олигодендроцитов и миелина высвобождается большое количество аутоантигенов, дающих толчок к дальнейшему развитию аутоиммунного процесса.

Регуляторные механизмы, обеспечивающие в норме баланс про- и противовоспалительных цитокинов и своевременную супрессию иммунного ответа, оказываются при рассеянном склерозе несостоятельными, что и обуславливает прогрессирование патологического процесса.

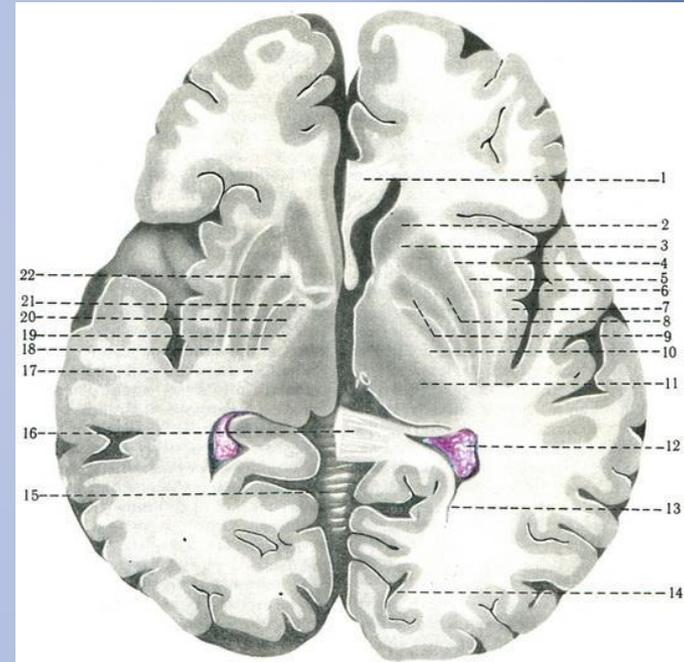


Патогенез

Повторное обострение проявляется воспалением по периферии зоны глиоза, очаг увеличивается в размерах.

Наряду с этим появляются новые очаги, а некоторые могут регрессировать. Формируются они вокруг сосудов (венул). Обычно очаги располагаются перивентрикулярно – у передних и задних рогов боковых желудочков, суправентрикулярно, в мозолистом теле.

Часто они локализируются в стволе головного мозга и мозжечке, шейно-грудном отделе спинного мозга, в корешках черепных нервов, могут располагаться также и в зоне входа корешков в спинной мозг. В случае далеко зашедшего процесса очаги могут распространяться и на серое вещество головного мозга. Кроме очаговых изменений, рассеянному склерозу присущи и диффузные – признаки воспалительного процесса в оболочках, атрофия и глиоз белого вещества.



Рассеянный склероз не является противопоказанием к рождению ребенка, существуют даже исследования, показавшие, что рождение детей замедляет прогрессирование заболевания.



Клиника

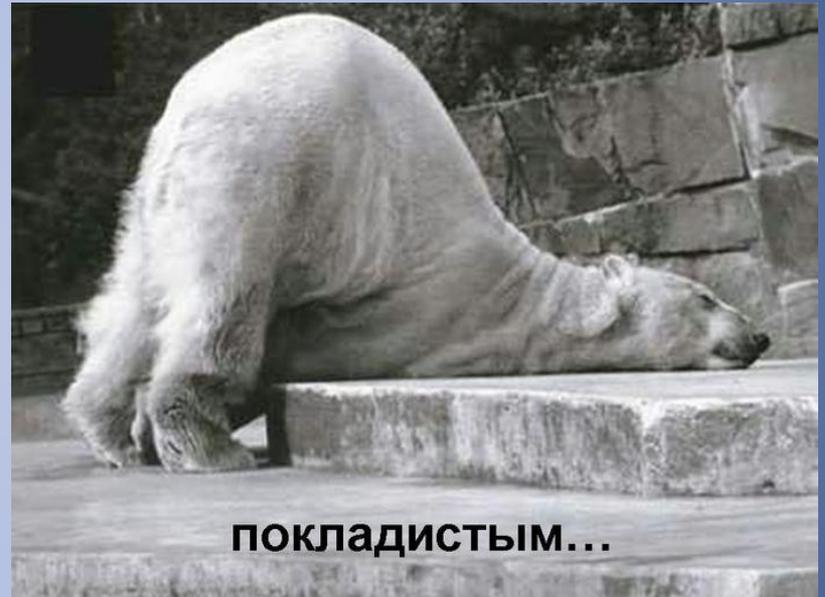
1. Симптомы поражения пирамидных путей.
2. Нарушения координации (поражение мозжечка)
3. Нарушения черепных нервов (кроме II пары).
4. Нарушения функций тазовых органов. настолько характерно, что Шейнберг предложил свою «триаду» симптомов, достаточную для постановки диагноза рассеянный склероз у 30 летних мужчин (недержание мочи, запор и импотенция)...



Усталость

Интересным синдромом рассеянного склероза является повышенная утомляемость, не связанная с мышечной слабостью и депрессивными настроениями.

Эта постоянная усталость касается не только физической, но и интеллектуальной работы, сопровождается дисфориями и эмоциональной лабильностью. Именно из-за такой «немотивированной» усталости в первые годы заболевания 80% больных не могут выполнять привычную работу и семейные обязанности, что и является часто причиной депрессии, а не наоборот.



ПОКЛАДИСТЫМ...

Лечение

Различают ауто- и аллогенную трансплантацию.

В первом случае стволовые клетки забирают у пациента перед началом лечения и вводят обратно в организм после проведения курса радиохимиотерапии.

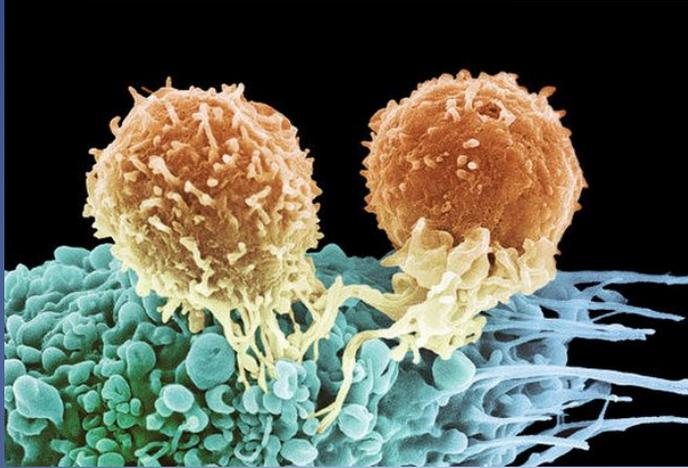
Во втором, источником стволовых клеток служит костный мозг донора.

Аллогенная трансплантация более рациональна при лечении аутоиммунных заболеваний, в отличие от ауто трансплантации, т.к. достаточно высок риск повторной аутоиммунизации организма, но с другой стороны более высокая смертность при аллотрансплантации (15-35%), чем при ауто (3-10%).

При рассеянном склерозе стволовая полипотентная клетка генетически стабильна, а аутореактивный клон Т-лимфоцитов образуется на более низком уровне клеточной дифференцировки [1,2].

Поэтому, путем использования иммуноаблативной терапии с последующей трансплантацией костного мозга или периферических стволовых кроветворных клеток, можно радикально очистить от патологического клона Т-лимфоцитов лимфатическую систему, а затем восстановить нормальную иммунную систему .

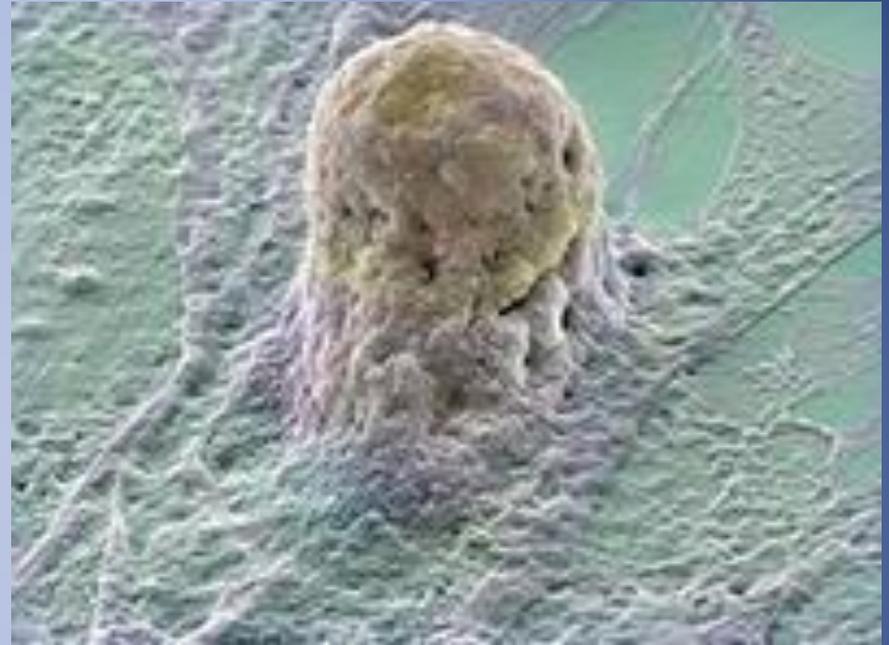
Методика и принципы



Идея применения трансплантации стволовых кроветворных клеток основана на том что изменения, приводящие к формированию клона аутоагрессивных Т- и В-клеток, происходят не на уровне стволовых клеток, а гораздо позже при их дифференцировки. Таким образом, если ликвидировать клон патологических клеток, то можно затем вырастить здоровые Т- и В-лимфоциты. На практике с этой задачей справляются при помощи высоких доз иммуносупрессоров, либо облучением лимфоидной системы организма. Затем, здоровые стволовые клетки крови вносят в «защищенную» строму костного мозга. В дальнейшем из них формируется клон ауторезистентных клеток.

Технология

1. Сбор периферических стволовых клеток крови. Для мобилизации используют колоний-стимулирующий фактор (нейпоген в дозе 10мг/кг в течение 3-4 дней). Затем проводят концентрирование и сбор стволовых клеток методом лейкофореза с использованием специальных фильтров. В полученный пул стволовых клеток добавляют криопротектор и хранят в жидком азоте до трансплантации.
2. Этап кондиционирования. Супрессивная терапия по методике BEAM (Кармустин 300 мг/м² в первый день, Цитозинарабинозин 200 мг/м² и Этопозид 200 мг/м² в 3,4,5 дни, Мелхалан 140 мг/м² в последний день).
3. Реинфузия стволовых клеток



Спасибо за то, что выслушали)

