

Морфологическая диагностика рассеянного склероза

Белорусский государственный медицинский университет

Рассеянный склероз – аутоиммунное хроническое демиелинизирующее заболевание ЦНС, характеризующееся появлением очагов распада миелина в различных отделах ЦНС. Аутоиммунные реакции с распадом миелина могут также наблюдаться при воспалительных и сосудистых заболеваниях нервной системы. Основным диагностическим признаком рассеянного склероза является появление бляшек демиелинизации в головном и спинном мозге различных стадиях созревания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, морфологическая диагностика.

Рассеянный склероз (G35) – хроническое демиелинизирующее заболевание ЦНС, характеризующееся появлением очагов распада миелина в различных отделах головного и спинного мозга, и относящееся к первой группе аутоиммунных заболеваний человека.

Болезнь чаще развивается у молодых людей, имея определенную географическую зависимость, встречаясь обычно в странах с умеренным климатом, в том числе и в Республике Беларусь с частотой 46,7 случаев на 100 тыс. населения (6). Прогнозируется увеличение частоты этой болезни до 50 случаев на 100000 населения (8).

Этиопатогенез рассеянного склероза остается неясным. Известно, что это мультифакториальное заболевание обусловлено взаимодействием инфекционного агента и генетической предрасположенности, и реализуется особенностями иммунной системы и типом метаболизма организма (9).

Если характер иммунных реакций и генетические маркеры болезни изучены достаточно подробно, то роль инфекционного агента лишь предполагается. Чаще всего предпочтение отдается вирусам (ветряная оспа, простой герпес, эпидемический паротит, краснуха, корь). Так, у 1/3 больных рассеянным склерозом в крови и в цереброспинальной жидкости обнаруживается повышенное количество специфических антител к вирусам простого герпеса 1, 2 и 6-го типов и цитомегаловирусу. Также уделяется внимание папова-вирусу, вызывающему прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию, так как этот вирус вызывает селективную демиелинизацию в ЦНС, репродуцируясь в олигодендроглиоцитах и влияя на метаболизм миелина. В литературе описаны наблюдения сочетания рассеянного склероза с герпетическим менингоэнцефалитом (11)

Первоначальным этапом в развитии аутоиммунного процесса является активация Т-лимфоцитов, которые, проникая через гематоэнцефалический барьер, взаимодействуют с антиген-представляющими клетками, вызывая каскад иммунологических реакций с включением в патогенез провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Механизм и последовательное вовлечение различных аутоантигенов в иммунологический процесс остаются неясными. Возможно, он обусловлен особенностью обменных взаимоотношений в глиа-миелин-нейрональных комплексах в определенных критических зонах головного и спинного мозга. Не исключается роль структурно-функциональной

неполноценности регуляторных систем организма в пусковом механизме заболевания. В пользу этого предположения свидетельствуют факты развития заболевания после черепно-мозговой травмы, церебрального арахноидита, переохлаждения, ОРВИ, стресса или заболеваний эндокринных желез (аутоиммунный тиреоидит, диабет и др.).

Морфологическим маркером болезни является наличие “бляшек” рассеянного склероза – очагов демиелинизации (16), которые в зависимости от стадии морфогенеза бывают трех типов: 1) острые активные бляшки, 2) хронические неактивные бляшки и 3) хронические активные бляшки.

1. Острые активные бляшки имеют четко очерченную границу демиелинизации, так как аксон, входя в бляшку, теряет миелиновую оболочку. О гибели миелина в этой области свидетельствует наличие макрофагов с пенистой цитоплазмой, содержащей продукты распада миелина. В области краев бляшки появляется интенсивная зона инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками. Аналогичные инфильтраты могут появляться и в центре бляшек при условии, если там располагаются кровеносные сосуды. Обычно вокруг кровеносных сосудов скапливаются Т-лимфоциты-супрессоры, а по периферии бляшек демиелинизации – Т-лимфоциты-хелперы. По периферии бляшки и в перифокальной зоне скапливается большое количество тучных астроцитов с утолщенными отростками. Олигодендроглиоциты в области демиелинизации практически отсутствуют.

2. Хроническая неактивная бляшка рассеянного склероза также имеет четкую зону демиелинизации. Проходящие через нее аксоны полностью лишены миелиновой оболочки и плотно окружаются отростками фибриллярных астроцитов и глиальными волокнами. Таким образом, в области хронической неактивной бляшки формирует волокнисто-клеточный глиоз, который чаще всего имеет изоморфный характер. Лимфоплазматические инфильтраты исчезают, появляются признаки периваскулярного склероза. Олигодендроглиоциты в такой бляшке не определяются. Тем не менее, в отдельных случаях в области бляшки могут развиваться процессы ремиелинизации, вследствие чего проходимость некоторых аксонов может восстанавливаться.

3. Хронические активные бляшки появляются в стадии обострения болезни и характеризуются появлением по периферии хронической неактивной бляшки макрофагов, вследствие прогрессирующего распада миелина, а также Т-лимфоцитов и реактивных астроцитов. В таких бляшках уже появляются первые признаки повреждения аксонов в виде набухания и фрагментации осевых цилиндров. Существует мнение, что аксональные изменения только частично коррелируют с процессами демиелинизации. Более тесно они связаны с выраженностью воспалительного процесса в бляшках рассеянного склероза или же связаны с “какими-то другими” процессами (12), так как выявляются в веществе головного и спинного мозга вне бляшек и могут предшествовать процессам демиелинизации.

Таким образом, при рассеянном склерозе имеют место альтеративные (демиелинизация, повреждение осевых цилиндров), пролиферативные воспалительные (лимфоплазматические инфильтраты) изменения, а также репаративные процессы (ремиелинизация, волокнисто-клеточный глиоз), соотношение которых зависит от особенностей течения болезни. Такое соотношение морфологических изменений в ЦНС определяет первично-прогрессирующее

течение рассеянного склероза, при котором на первый план выступает повреждение олигодендроглиоцитов и распад миелиновых оболочек, а воспалительные изменения представлены слабо. При вторично-прогрессирующем течении болезни аксональные изменения выражены более значительно, а процессы ремиелинизации практически отсутствуют.

Гибель нейронов и аксональная дегенерация присоединяется на последующей стадии развития болезни, в некоторых случаях не раньше 5-10 лет от дебюта заболевания.

В зависимости от локализации бляшек в ЦНС клинико-морфологически выделяют спинальную, церебральную и спино-церебральную формы болезни.

Продолжительность болезни колеблется от 2 до 14, иногда до 35 лет. Считается, что в большинстве случаев летальный исход наступает от интеркуррентных заболеваний и осложнений: бронхопневмонии, сепсис, который осложняет течение пролежней и восходящих пиелонефритов. В ряде случаев рассеянный склероз рассматривается как сопутствующее заболевание у больных погибших от осложнений ИБС и других заболеваний. В редких случаях летальный исход обусловлен непосредственно рассеянным склерозом, что наблюдается при бульбарных формах болезни, при остро прогрессирующем течении, в случаях тяжелого поражения спинного мозга с гибелью мотонейронов.

При вскрытии умерших, страдавших рассеянным склерозом, в зависимости от длительности болезни обращает на себя внимание очаговый или диффузный отек и помутнение мягкой мозговой оболочки, иногда с мелкими субарахноидальными кровоизлияниями. Довольно часто эта оболочка плотно связана с подлежащим веществом головного мозга. Масса головного мозга может быть уменьшена. Извилины больших полушарий сужены, борозды между ними широкие и глубокие, что свидетельствует о нарастающем атрофическом процессе, в пользу которого также свидетельствует заместительная гидроцефалия. Эпендима обычно гладкая, блестящая, в некоторых случаях на эпендиме могут обнаруживаться бугорковые выпячивания, вследствие субэпендимального глиоза (4).

В веществе головного и спинного мозга выявляются видимые невооруженным глазом очажки (бляшки) серого или серо-розового цвета различных размеров, чаще округлой или овальной формы, с четкими границами. Чаще всего такие бляшки обнаруживаются в веществе спинного мозга, несколько реже-в головном мозге и крайне редко в мозжечке. Как правило, бляшки располагаются в белом веществе. Реже они могут распространяться на серое вещество, включая кору и подкорковые ядра. В спинном и продолговатом мозге бляшки обычно локализируются по периферии и могут иметь клиновидную форму.

В области варолиева моста бляшки рассеянного склероза располагаются, как правило, по периферии или вблизи эпендимы 4-го желудочка, в мозжечке бляшки обнаруживаются в глубине белого вещества, вблизи зубчатых ядер. Также они могут выявляться в мозолистом теле, вблизи субэпендимальной зоны, реже в области подкорковых ядер.

Излюбленная локализация бляшек в головном мозге-перивентрикулярное белое вещество. Располагаясь чаще всего в субэпендимальных отделах, бляшки распространяются на всю субэпендимальную зону, окружая боковые желудочки. Довольно часто обнаруживаются в зрительных нервах, особенно на уровне зрительного перекреста. В то же время, исследования Во et al. (15) показали, что у

большинства больных (около 84,4%) рассеянным склерозом бляшки располагаются в области коры больших полушарий, чем и объясняется прогрессирующее эпилептиформное либо дементное синдромов.

Консистенция бляшек зависит от их морфологического вида и стадии болезни. Острые активные бляшки обычно мягкой консистенции и могут напоминать очаги серого размягчения. Хронические неактивные бляшки, как правило, плотные, твердые. При этом в зависимости от длительности болезни при макроскопическом исследовании ЦНС можно в одном и том же наблюдении найти и мягкие и плотные бляшки.

При микроскопическом исследовании кроме процессов демиелинизации, которые, как полагают, ограничиваются территорией бляшек, почти постоянно обнаруживаются лимфоплазмочитарные инфильтраты и склероз мягкой мозговой оболочки с очаговой облитерацией субарахноидального пространства, особенно в тех ее участках, которые прилежат к зонам демиелинизации (10). При спинальной форме болезни такие изменения мягкой мозговой оболочки появляются по всей окружности спинного мозга и, как правило, выявляются в глубине передней разделительной борозды. В головном мозге инфильтрация и склероз этой оболочки встречается в глубине борозд больших полушарий и по ходу стволовых отделов.

В ряде случаев на гистологических препаратах удается обнаружить небольшие полоски демиелинизации, соединяющие отдельные бляшки. Исследуя распространенность демиелинизирующего процесса, Giro и Bertrand (цит. по 10) еще в 1924 году пришли к выводу, что при рассеянном склерозе существует три элективные зоны поражения: 1) субэпендимальная зона, 2) периваскулярная зона и 3) подболобочные участки коры больших полушарий. В последнем случае имеется в виду молекулярный слой коры больших полушарий. Кроме того, известно, что демиелинизация в основном развивается по ходу вен.

В последнее время появились сообщения о возможности первичного повреждения нейронов и аксонов. В пользу такого предположения приводятся данные МРТ-исследования о наличии у больных РС признаков церебральной атрофии, которая обусловлена гибелью нейронов и аксональной дегенерацией.

В настоящее время считается, что основными факторами хронизации процесса при болезни являются изменения аксонов, а не повреждение олигодендроглиозитов с нарушением их способности осуществлять ремиелинизацию. Стойкий клинический дефект развивается в тех случаях, когда гибель аксонов превышает порог компенсаторных возможностей ЦНС.

Известно, что первичное повреждение нейрона с аксональной дегенерацией также характерно для хронических вирусных (например, герпетических), прионовых и дегенеративных заболеваний нервной системы, а основным диагностическим критерием рассеянного склероза является наличие рассеянных очагов демиелинизации (бляшек), которые на определенной стадии болезни реформируются в очажки волокнисто-клеточного глиоза. Гибель нейронов и аксональная дегенерация присоединяется на последующей стадии развития болезни.

О.Н.Гайкова и соавт. (3) считая, что глиоз является одним из характерных морфологических проявлений рассеянного склероза, использовали морфометрический метод, подсчитав количество астроцитов и олигодендроглиозитов в бляшках. Они установили, что количество олигодендроглиозитов в бляшке уменьшается до 32,4% (при норме 70% постоянного

клеточного состава). При этом 16% незрелых олигодендроцитов находятся в состоянии апоптоза. Процентное соотношение астроцитов несколько увеличивается, а абсолютное – уменьшается. На этом основании авторы делают вывод о том, что называть глиозом процесс, при котором уменьшается количество клеток глии, в том числе и астроцитов, не правомерно. Однако плотная консистенция старых бляшек обусловлена не столько увеличением количества астроцитов, а увеличением количества глиальных волокон в виде волокнистого изоморфного глиоза. Можно согласиться с мнением, что понятие “склероз”(sclerosis-разрастание соединительной ткани), не отражает сущность патологических процессов при этом заболевании. В то же время, такое название прочно закрепилось в неврологии и невропатологии, как, например, цирроз в гепатологии.

Не следует забывать, что в острой активной бляшке наряду с макрофагами появляется большое количество тучных астроцитов, которые также обладают макрофагальной функцией. Такие астроциты отличаются обильной, хорошо видимой цитоплазмой, окрашенной гомогенно в розовый цвет, и нередко содержат два и более ядра. Иногда тучные астроциты располагаются настолько густо, что по клеточному строению напоминают опухоль, что может привести к диагностической ошибке при микроскопическом исследовании биоптата из этой зоны. Наличие среди тучных астроцитов скоплений макрофагов позволяет исключить опухолевый процесс.

При системном морфологическом изучении головного мозга больных рассеянным склерозом можно обнаружить мелкие очаги некрозов нервной ткани с наличием зернистых шаров вне бляшек и мелкие кисточки, являющиеся их следствием. Воспалительная реакция в таких очажках слабая или вовсе отсутствует. Некрозы встречаются вокруг кровеносных сосудов, в адвентиции которых могут встречаться единичные лимфоидные и плазматические клетки.

Постоянным морфологическим признаком рассеянного склероза также является отек нервной ткани (10). Отек проявляется ситообразным разрежением, создавая феномен кривозности, вплоть до образования лакун.

По мере прогрессирования болезни нарастает дефицит нейронов в различных слоях коры больших полушарий. В сохранившихся нервных клетках наблюдаются различные изменения по Нисслю: от острого набухания и накопления в цитоплазме липофусцина до тяжелых изменений, с гидropической дистрофией и пикнозом ядер.

Механизм демиелинизации при рассеянном склерозе также весьма разнообразен (8). По характеру демиелинизации можно выделить:

1. Первичное повреждение миелинообразующих клеток – олигодендроглиоцитов, которые чувствительны к гипоксии, воздействию токсических факторов. Не исключается поражение этих клеток вирусами – включение генома вируса в геном клетки с последующей продукцией дефектного миелина. Возможно первичное поражение миелинообразующих клеток вследствие обменных нарушений, возникающих при заболеваниях эндокринных желез, печени, желудочно-кишечного тракта.

2. Распад миелина с относительной сохранностью олигодендроглиоцитов возникает при сенсбилизации и развитии ГНТ на миелин и продукты его распада. Развивающийся аутоиммунный процесс присущ не только рассеянному склерозу, но и вакцинальным, сывороточным, паразитарным, паранеопластическим

процессам в нервной системе. Такой механизм демиелинизации характерен для экспериментального аллергического энцефаломиелита и полиневрита.

3. Разрушение миелина с одновременной гибелью олигодендроглиоцитов. Такой механизм определяется интенсивностью и скоростью развития патологического процесса: гипериммунная реакция с выделением провоспалительных цитокинов (ФНО-Л, G-ИФН), развитие ацидоза, избыточное накопление ПОЛ, токсических факторов.

Существует мнение, что при рассеянном склерозе в головном мозге развивается диффузный воспалительно-дегенеративный и атрофический процесс, который обуславливает выраженную клиническую картину не коррелирующую с результатами МРТ-исследования (2).

К особым вариантам рассеянного склероза в настоящее время относят: оптиконевромиелит, диффузный периаксиальный энцефалит (миелинокластический диффузный склероз /13/) и концентрический склероз Бало.

При оптиконевромиелите (болезнь Девика, по МКБ-10 G36.0) большие полушария, ствол и мозжечок остаются практически интактными. Демиелинизация развивается по ходу зрительных нервов. В отличие от рассеянного склероза в спинном мозге появляются крупные очаги некрозов с полным разрушением аксонов и интенсивной пролиферацией мелких кровеносных сосудов. МКБ-10 также предусматривает острый поперечный миелит при демиелинизирующей болезни ЦНС (G37.3).

В то время как при рассеянном склерозе происходит смена альтеративных и продуктивных изменений при диффузном периаксиальном энцефалите (болезнь Шильдера, по МКБ – 10 – диффузный склероз G37.0) развивается почти тотальная демиелинизация белого вещества больших полушарий по типу ГНТ. Морфологическая картина при этом варианте отличается от рассеянного склероза и других демиелинизирующих процессов тем, что между корой и вокруг кровеносных сосудов сохраняются полосы не измененных миелиновых волокон (14). Демиелинизация сопровождается воспалительной инфильтрацией и пролиферацией астроцитарной глии, среди клеток которой встречаются гигантские клетки с двумя и более ядрами. Морфологические изменения с обширной демиелинизацией, напоминающие болезнь Шильдера, описаны в ряде наблюдений хронического герпетического менингоэнцефалита (7).

При концентрическом склерозе Бало (G37.5) полосы демиелинизации возникают чаще всего в белом веществе височных долей и третьей лобной извилины. Демиелинизация с последующим глиозом развивается вокруг каждого кровеносного сосуда, вследствие чего при исследовании невооруженным глазом имеет концентрический характер, напоминая географическую карту.

Следовательно, с морфологической точки зрения развивающийся патологический процесс при рассеянном склерозе является гетерогенным, как по характеру, так и течению. Аутоиммунные реакции, проявляясь очагами демиелинизации, как известно, участвуют в патогенезе и других болезней нервной системы (воспалительных, сосудистых и др.). Кроме того, причиной распада миелина может быть хроническая гипоксия и метаболические нарушения.

Для прижизненной диагностики рассеянного склероза предлагается использование биопсий кожи, в которой при микроскопическом исследовании

обнаруживают признаки демиелинизации, воспалительные и дистрофические изменения, коррелирующие с клиническими проявлениями болезни (1)

Клинико-морфологические исследования показали, что чем больше скорость прогрессирования болезни, тем короче продолжительность жизни больных. 78,2% больных умирают от интеркуррентных инфекций и септических состояний. У 1,95% больных развиваются бульбарные нарушения (5).

Таким образом, основным диагностическим критерием, определяющим нозологию рассеянного склероза, является морфологическая картина – наличие рассеянных бляшек с различной стадией развития в головном и спинном мозгу. Бляшки РС могут объективизироваться в настоящее время не только морфологически, но и с помощью современных методов нейровизуализации (КТ, МРТ, ПЭГ).

Литература

1. Бисага Г.Н., Онищенко Л.С., Адельсон Л.Н Морфологические изменения в коже при экспериментальном аллергическом энцефалите и рассеянном склерозе: обоснование нового диагностического теста // Бюл. эксперимен. биол. и мед. – 2000. – 130.-№ 10. – С.457-466.

2. Бисага Г.Н., Онищенко Л.С., Гайкова О.Н., Поздняков А.В. Внешне неизмененное белое вещество головного мозга при рассеянном склерозе: результаты морфологического и нейровизуализационного исследования / Нейроиммунология. 2005. – т. III. №2. – С.78-79.

3. Гайкова О.Н., Бисага Г.Н., Онищенко Л.С., Чикурова А.А. Характеристика глиальных реакций при рассеянном склерозе / Нейроиммунология, 2003.-т.1.-№2,- С.35-36.

4. Драгэнеску С. Множественный склероз // Патоморфология нервной системы. под ред. И.Т. Никулеску. Медицинское издательство. Бухарест, 1963. С. 426-431.

5. Егорова Г.П., Кузьмин И.К., Егоров М.И. Анализ летальности при рассеянном склерозе / Нейроиммунология. 2005. – т. III. №2. – С.82-83.

6. Латышева В.Я., Смычек Б.В., Светляк О.А. Эпидемиология рассеянного склероза в Республике Беларусь / Рассеянный склероз. Медико-социальные аспекты // Материалы Республиканской школы по неврологии для молодых специалистов. Гродно. 2004. – С. 5-10.

7. Морфологические особенности демиелинизации при хронических герпетических менингоэнцефалитах / Недзведь М.К., Недзведь Г.К., Недзведь Т.М., Петрович Г.Е., Куличковская И.В. // 11-я Всероссийская конференция “Нейроиммунология”. Спб.: 2002.-С.193-195.

8. Недзведь Г.К., Недзведь М.К. О нозологической самостоятельности рассеянного склероза / Нейроиммунология, 2003.-т.1.-№2,-С.103-104

9. Основные итоги научных исследований и организация медицинской помощи больным рассеянным склерозом в Республике Беларусь / Г.К.Недзведь, Я.Я.Гордеев, Н.Ф.Филлипович, В.М.Ходосовская и соавт.// Медицинская панорама. 2003.-№ 10. – С. 25-28.

10. Савенко С.Н. Рассеянный склероз и диффузный периаксиальный энцефалит “Здоров’я” Киев, 1966.-240с.

11. Сочетание рассеянного склероза с герпетическим менингоэнцефалитом / М.К.Недзьведь, Т.М.Недзьведь, Г.К.Недзьведь, Г.Е.Петрович и соавт. // XIII Всероссийская конференция “Нейроиммунология”, Спб-2004.-т.II. № 2. – С. 76.
12. Шмидт Т.Е. Патогенез, лечение и ведение больных рассеянным склерозом / Неврологический журнал 2003.-№3.-С.46-49.
13. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.: Медицина, 2003. – 160с.
14. Majdecki T. Choroby demielinizacyjne // *Neuropatologia kliniczna*. red. J.Dymecki, J.Kulczycki. Warszawa. – 1997. – S. 81-89.
15. Subpial Demyelination in the Cerebral cortex of Multiple Sclerosis Patients / L.Bo, C.Vedeler, H.Nyland, B.Traff et al. // *J.Neuropath. Exp.Neurol.*, 2003. – vol. 62.-№ 7. – P. 723-732.
16. Vogel F.S., Bouldin T.W. The nervous system // *Pathology*. ed. E.Rubin, J.Farber. J.B.Lippincot Company, Philadelphia/-1988. – P. 1372-1455.