

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ
КАФЕДРА НЕРВОВИХ ХВОРОБ З НЕЙРОХІРУРГІЄЮ ТА
МЕДИЧНОЮ ГЕНЕТИКОЮ

„Затверджую”

Завідувач кафедри

проф. М.Ю.Дельва _____

„29” листопада 2019 р.

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ЛЕКЦІЇ

Для циклу тематичного удосконалення лікарів-неврологів:
«Демієлінізуючі захворювання»

Розділ 1: «Епідеміологія, етіологія, патогенез, патоморфологія розсіяного склерозу»

Тема: «Етіологія, патогенез та патоморфологія розсіяного склерозу»

Тривалість: 2 год

ПОЛТАВА 2019

1. Науково-методичне обґрунтування теми: розсіяний склероз (РС) є автоімунним захворюванням, частка якого становить 11 % від усіх захворювань нервової системи, він посідає 4-те місце за поширеністю серед уражень ЦНС, а економічні збитки від РС колосальні, бо витрати на це захворювання на рік в провідних країнах Європи сягають 1,2 млрд фунтів стерлінгів (Велика Британія), а в США - 9,7 млрд. доларів, з яких до 65 % припадає на безпосередню медичну допомогу та забезпечення медикаментами, а біля 30% - на соціальну підтримку.

В основі патогенезу розсіяного склерозу лежить імунозапальна демієлінізація (автоімунне руйнування мієліну) та нейродегенерація, при цьому пошкодження нервових клітин відбувається як безпосередньо в місці вогнища, так і дифузно в тканинах мозку. Це захворювання складно діагностується через схожість його проявів із симптомами інших хвороб.

РС зазвичай маніфестує у пацієнтів віком від 20 до 40 років і вражає жінок у двічі-тричі частіше, ніж чоловіків. Ця патологія є превалюючою причиною нетравматичної інвалідності серед молодих дорослих осіб. Крім того, вказане захворювання являє собою значний тягар з огляду на якість життя хворих, соціальні та особисті витрати. У більшості пацієнтів (85–90 %) перебіг хвороби від початку є рецидивуючим і характеризується загостренням неврологічних симптомів, пов'язаних із зонами запалення в центральній нервовій системі (ЦНС). Протягом двох десятиліть у понад половини нелікованих пацієнтів відзначають поступове погіршення стану, незалежно від тяжкості нападів. Первинно-прогресуючий перебіг розсіяного склерозу спостерігається приблизно у 10–15 % випадків.

2. Навчальні цілі лекції: знати етіологію, особливості патогенезу та патоморфологічні зміни при розсіяному склерозі.

3. Цілі розвитку особистості майбутнього фахівця (виховні цілі): формування у лікарів-курсантів сучасного клінічного мислення, дотримання правил лікарської етики.

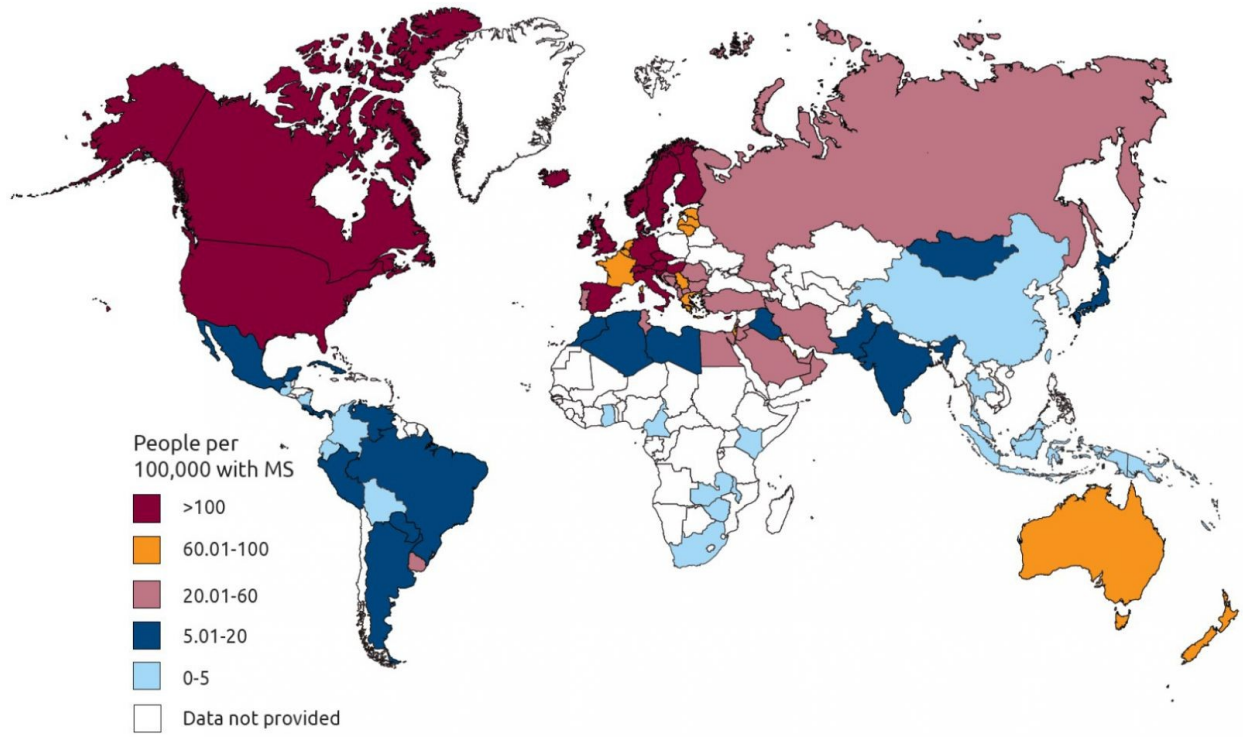
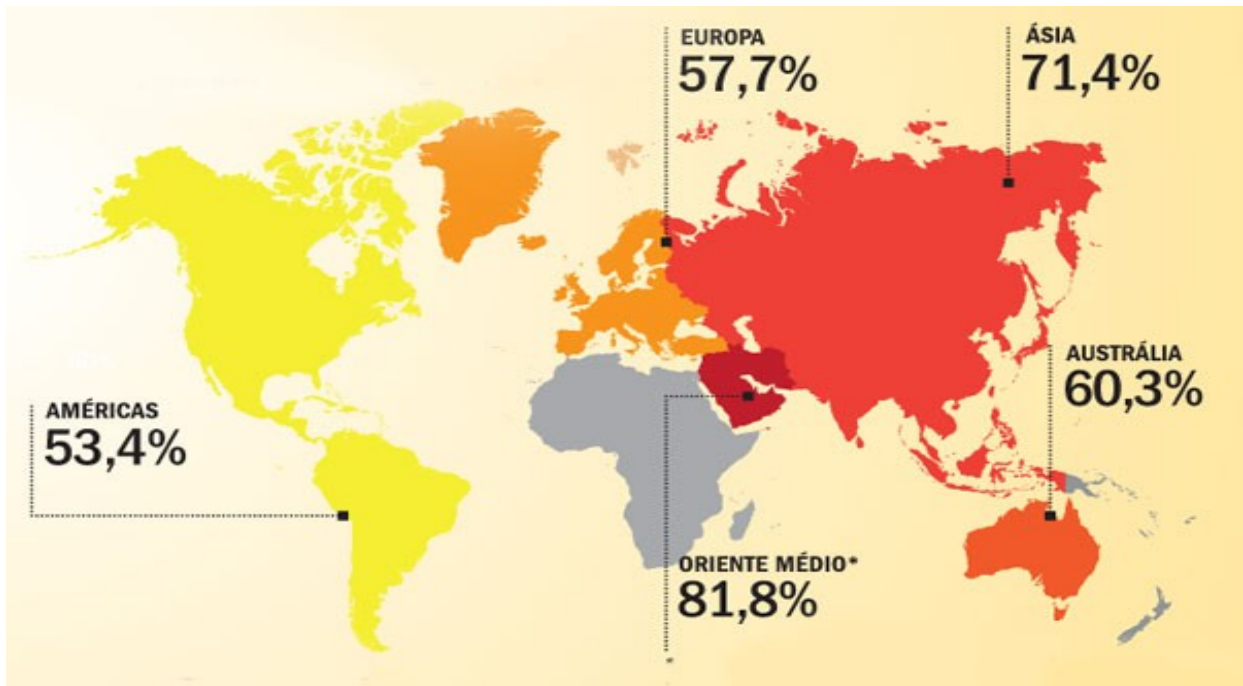
4. Міждисциплінарна інтеграція:

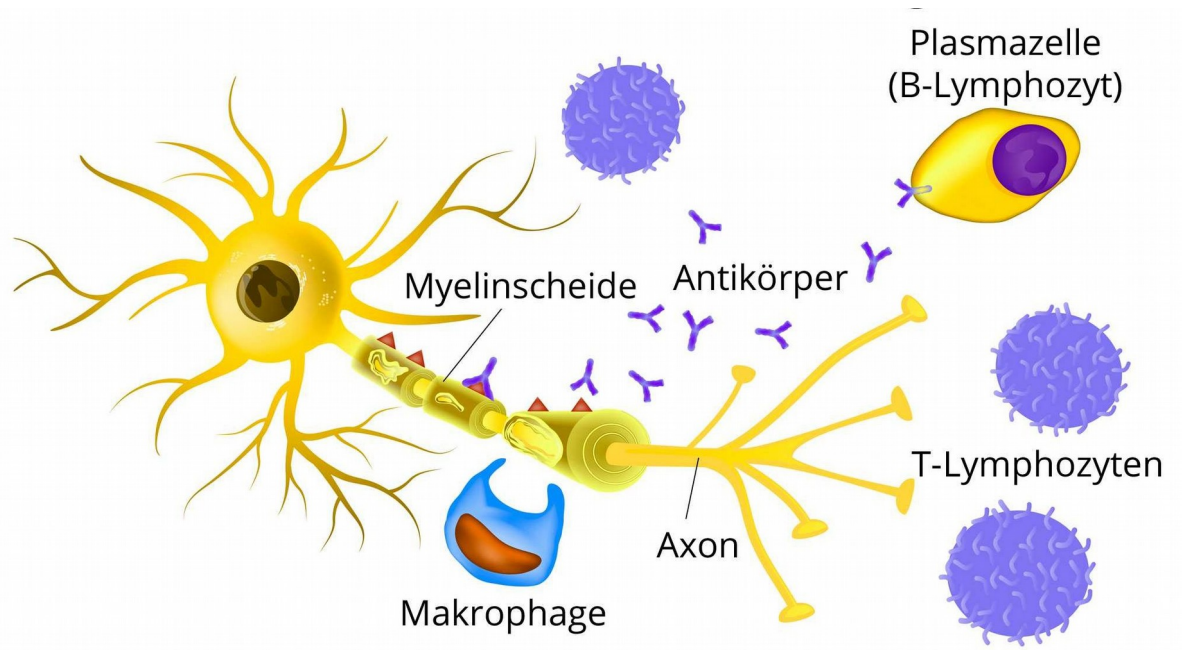
Дисципліни	Знати	Вміти
1.Кафедра нормальної фізіології	Описувати функціональні особливості головного і спинного мозку	Оцінити патологічні зміни
2.Кафедра пат. анатомії	Морфологічні зміни головного мозку при демієлінізуючій патології	Ідентифікувати морфологічний субстрат патології
3.Кафедра	Описувати особливості	Оцінити патологічні зміни

патологічної фізіології	запального та дегенеративного процесу	
4.Кафедра психіатрії, наркології та медичної психології	Основні психічні розлади у пацієнтів з демієлінізуючою патологією	Визначати основні клінічні синдроми та призначити патогенетичне лікування
5. Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб	Основні синдроми ураження	Описувати дані анамнезу та об'єктивного дослідження хворого
6.Кафедра офтальмології	Основні синдроми ураження зорового нерву	Виявляти порушення зорового аналізатора у хворих при демієлінізуючій патології
7.Кафедра урології	Основні синдроми ураження функції тазових органів	Виявляти порушення функції тазових органів при демієлінізуючій патології
Внутрішньо-предметна інтеграція:		
1.Кафедра нервових хвороб	Методику обстеження неврологічного хворого	Провести неврологічний огляд пацієнта Визначити основні синдроми ураження

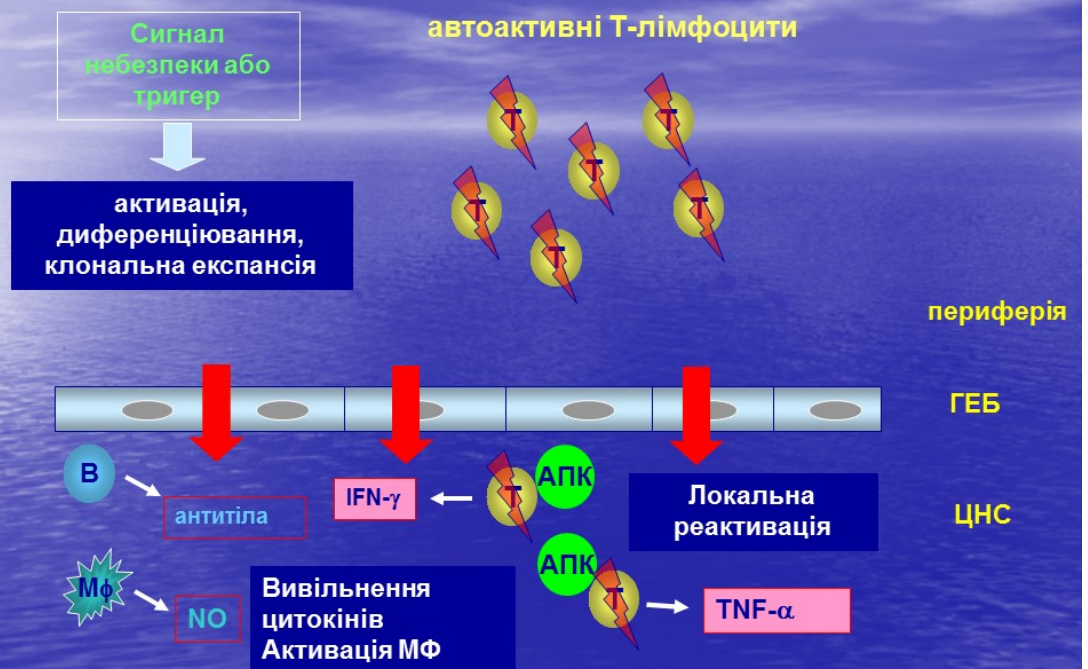
№ п/п	Основні елементи лекції та їхній зміст	Тип лекції. Засоби активізації слухачів. Матеріали методичного забезпечення	Розподіл часу
1.	<p><i>Підготовчий етап</i></p> <p>Визначення актуальності теми</p> <p>Визначення навчальних цілей лекції</p> <p>Забезпечення позитивної мотивації</p>	<p>Пункт 1. Навчально-методичне обґрунтування теми</p> <p>Пункт 2. Навчальні цілі лекції</p> <p>Пункт 1. Навчально-методичне обґрунтування теми</p>	5 хв.
2.	<p><i>Основний етап</i></p> <p>Викладення лекційного матеріалу за планом:</p> <p>1.Епідеміологія РС.</p> <p>2.Фактори ризику при розсіяному склерозі.</p> <p> 2.1 Генетика</p> <p> 2.2 Стать</p> <p> 2.3 Географічний фактор</p> <p> 2.4 Інфекційний фактор</p> <p> 2.5 Інші фактори ризику</p> <p>3. Патогенез та патофізіологія РС.</p> <p>4.Патоморфологічні зміни при РС.</p>	Тематична клінічна лекція з елементами проблемності	65 хв.
1. 2. 3.	<p>Заключний етап</p> <p>1. Резюме лекції, загальні висновки</p> <p>2. Відповіді на можливі запитання</p> <p>3. Завдання для самопідготовки слухачів</p>	<p>Перелік навчальної літератури</p> <p>ЗАПИТАННЯ</p>	10 хв.

6. Зміст лекційного матеріалу (структурно – логічна схема)

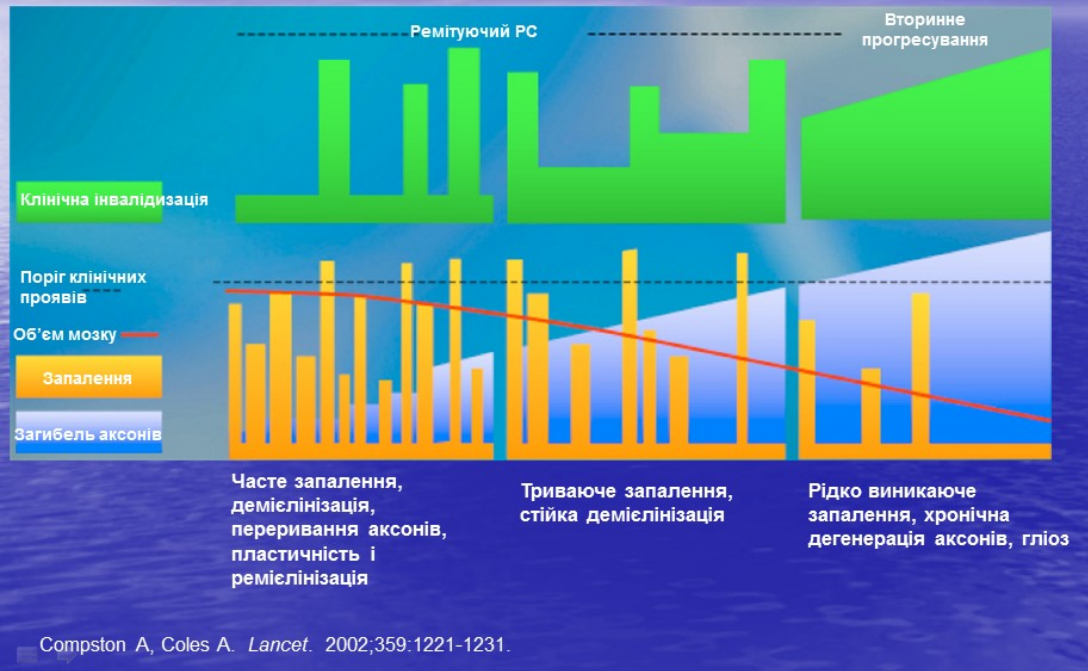




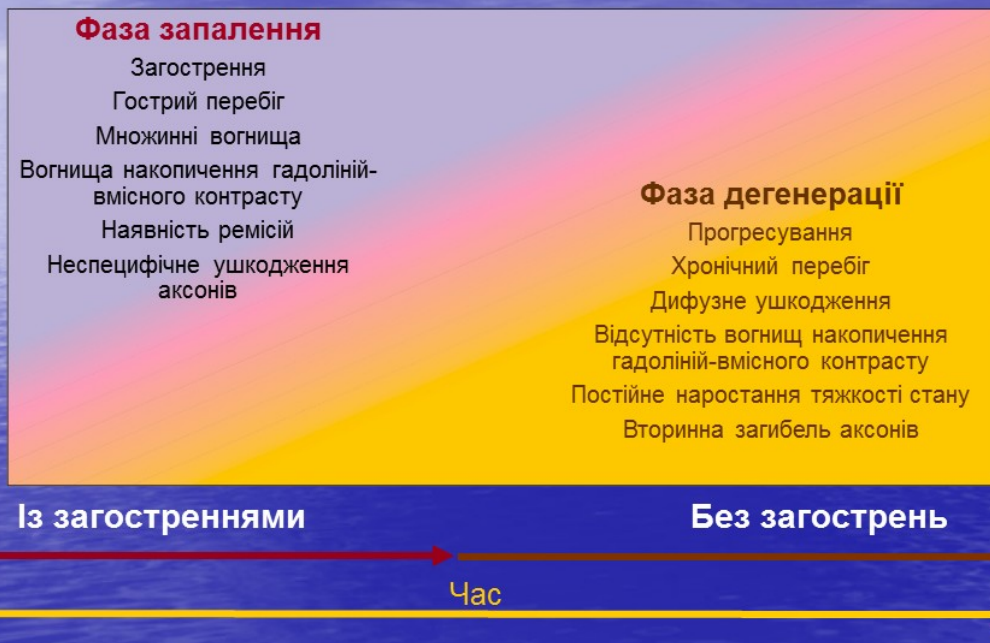
РС як автоімунний процес, опосередкований Т-лімфоцитами



Запалення і загибель аксонів при РС



Подвійна природа запалення і нейродегенерації при РС



7. Тези змісту лекції:

1. Епідеміологія.

Розсіяний склероз (РС) — хронічне прогресуюче імунозумовлене демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи, яке є провідною причиною нетравматичної неврологічної інвалідизації населення молодого віку. У світі у близько 2–3 млн осіб діагностоване це захворювання. Поширеність РС становить 50–300 на 100 тис. населення (Thompson A.J. et al., 2018b). Вивчення епідеміології РС є актуальною проблемою у зв'язку з певними закономірностями поширення захворювання у світі.

Поширеність РС нижча в екваторіальній зоні і зростає у міру віддалення від неї, зі збільшенням градуса географічної широти — так званий градієнт широти (Пажигова З.Б. и соавт., 2014). J.F. Kurtzke (1975) виділив три зони поширеності РС: високого, середнього та низького ризику (>30 ; 5–29 та <5 на 100 тис. населення відповідно).

Навіть у межах однієї країни поширеність РС може коливатися залежно від широти. Так, у Франції найнижчу поширеність (86,1 на 100 тис. населення) відзначали у Верхніх Піренеях на Південному Заході, найвищу (296,5 на 100 тис. населення) — в Мозелі на Північному Сході (Pivot D. et al., 2016). Подібну картину спостерігали в Ірландії, де поширеність РС на Півночі досягає 290,3, на Півдні — 127,3 на 100 тис. населення (Lonegan R. et al., 2011).

Дані епідеміологічних досліджень свідчать, що одним із факторів ризику розвитку РС є народження у Північних регіонах. Яскравим прикладом цього є дослідження, проведене Р. Berg-Hansen та співавторами (2015) у Норвегії — країні з високою поширеністю РС. У ньому порівнювали цей показник серед корінного населення і різних етнічних груп мігрантів. Серед корінних жителів поширеність РС досягала 212 на 100 тис., тоді як серед мігрантів становила 79 на 100 тис. населення. При цьому найнижчу поширеність реєстрували серед популяцій мешканців Африканського та Азіатського регіонів, що відрізняються нижчою поширеністю РС (Eskandarieh S. et al., 2016). Примітним також є те, що поширеність РС серед другого покоління мігрантів (тобто людей того самого етнічного походження, які народилися в Норвегії) вища, ніж першого покоління (Berg-Hansen P. et al., 2015).

Різні аспекти клінічного перебігу РС також можуть залежати від місця проживання. Дослідження із залученням даних >22 тис. пацієнтів із 21 країни показало, що народження і проживання у північних широтах пов'язане з більш раннім початком РС (Tao C. et al., 2016). У метааналізі даних 9811 пацієнтів із 30 країн виявлено менший період між загостреннями РС у пацієнтів, які живуть північніше (Spelman T. et al., 2014). В іншому метааналізі показано, що у пацієнтів із РС, які народилися у північних широтах, в цереброспінальній рідині частіше виявляють олігоклональні антитіла, що свідчить про можливо меншу частоту неправильного діагнозу (Dobson R. et al., 2013). У дослідженнях, проведених в Японії та Новій

Зеландії, у пацієнтів, які проживали у Північних районах, виявлено більш сприятливий перебіг захворювання (Alla S. et al., 2016; Nakamura Y. et al., 2016).

Україна розташована між 52° 20' і 45° 20' північної широти, її населення станом на 01.01.2019 р. становить 42 153 201 особу (Державна служба статистики України, 2019). За період 1999–2010 рр. РС в Україні досяг значень зони високої поширеності: у 1999 р. вона становила 33,7 на 100 тис. населення, а станом на 2010 р. збільшилася у >1,5 раза (51,6 на 100 тис. населення). Найбільша поширеність у 2010 р. відзначена в Північно-Західних областях — Волинській, Тернопільській та Рівненській (101,0; 88,5; 80,8 на 100 тис. населення відповідно). Зоною найнижчої поширеності став Південний Схід країни — від 22,1 на 100 тис. населення в Кіровоградській до 44,8 на 100 тис. населення в Миколаївській області (Волошина Н.П. и соавт., 2010).

За даними офіційної статистики в Україні на 01.01.2018р. зареєстровано 20934 хворих, розповсюдженість РС складала 60,2 випадки на 100 тис. населення, в тому числі з діагнозом, встановленим вперше – 1184 особи.

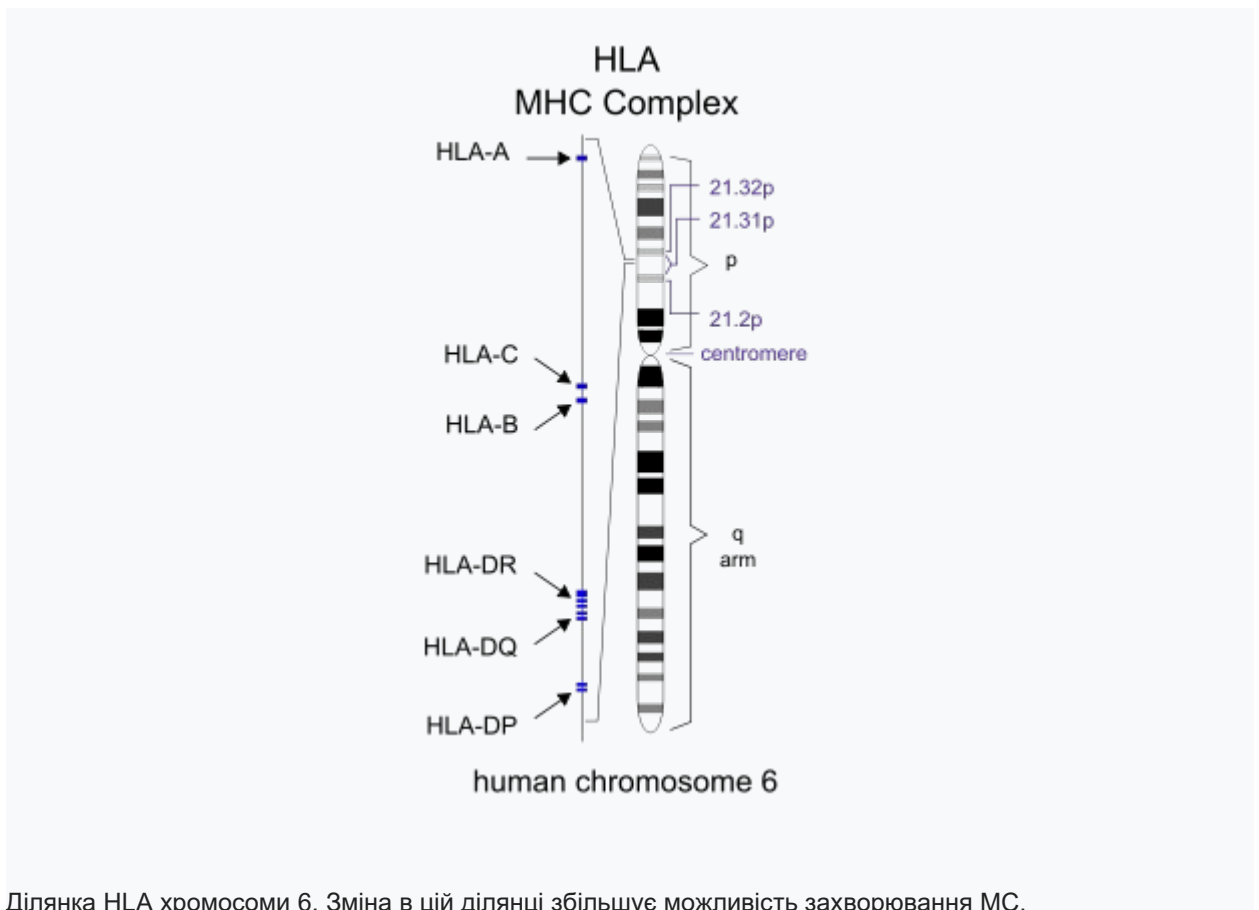
Доступність нових засобів діагностики і підвищення обізнаності лікарів сприяє виявленню більшої кількості нових випадків РС, однак не може повністю пояснити таке стрімке підвищення поширеності захворювання, що робить вивчення особливостей епідеміології РС на території країни ще більш актуальним.

Розташування України та її площа з урахуванням даних про вплив географічних особливостей на епідеміологію і клініку РС дозволяють припустити різницю у перебігу та симптоматиці хвороби у пацієнтів, які проживають у різних частинах країни. П.В. Волошин та співавтори (2007) порівнювали епідеміологію і клініку РС у пацієнтів, що живуть на Сході та Заході України, на прикладі Харківської та Львівської областей. Крім вищої поширеності РС у Львівській області спостерігали більш несприятливий перебіг рецидивуючо-ремітуючого (РР) РС з вищою частотою пірамідних і сфінктерних порушень у дебюті й неповних ремісій після загострень порівняно із пацієнтами Харківської області. Популяції пацієнтів також мали різну частоту вихідних факторів, таких як міграція у ранньому віці та вірусні інфекції до дебюту РС, які можуть виступати факторами ризику розвитку захворювання.

2. Фактори ризику при розсіяному склерозі

2.1 Генетика.

На даний момент причини РС невідомі; однак, вважається, що захворювання може спровокувати комбінація природних факторів, таких як збудники інфекцій та генетика.



Ділянка HLA хромосоми 6. Зміна в цій ділянці збільшує можливість захворювання РС.

Під генетичною схильністю до РС розуміють схильність до «слабкості мієлінових оболонок» (до прискореного катаболізму білків мієліну при недостатності функції мієлін-продукуючих олігодендроцитів). На наявність спадкової схильності вказують результати епідеміологічних досліджень: РС уражає переважно людей білої раси, і рідко - монголоїдної та негроїдної, навіть у зонах високого ризику (країни Америки і Південної Африки). Аналогічна картина простежується і в певних регіонах СНД.

РС не вважається спадковою хворобою; однак, декілька генетичних варіацій продемонстрували вплив на підвищення ризику. Вірогідність захворювання значно вища у родичів людей хворих на РС, при чому ризик вищий для близьких родичів. У повних близнюків ступінь ризику для обох становить 30 %, в той час як для неповних близнюків цей показник становить близько 5 %, в однокровних братів та сестер — 2,5 %, а в братів та сестер, в яких спільний лише один з батьків, цей показник ще нижчий. Якщо обоє батьків уражені, для їх дітей ризик буде в 10 разів вищим ніж в середньому серед популяції. Також у деяких етнічних групах РС більш поширений ніж в інших.

Специфічні гени, що пов'язують з РС, включають різницю в системі людського лейкоцитарного антигену (HLA) — групі генів хромосоми 6, що служить основним комплексом гістосумісності (ОКГ). Такі зміни в області HLA пов'язані зі схильністю до захворювання, що відома вже більше тридцяти років, та, додатково, ця ж

область бере участь в розвитку інших аутоімунних захворювань, таких як діабет типу I та системний еритематозний вовчак. Найбільш послідовними результатами є зв'язок між множинним склерозом та алелями ОКГ, визначеним як DR15 та DQ6. Інші локуси показали захисний ефект, наприклад, HLA-C554 та HLA-DRB1*11. Загалом, згідно оцінок, до зміни HLA відносять 20-60 % генетичної схильності. Завдяки сучасним генетичним методам (дослідження геному) відкрито принаймні дванадцять інших генів поза областю HLA, що помірно підвищують можливість MS.

2.2 Стаття.

Не секрет, що жінки більше схильні до розвитку аутоімунного захворювання (АІЗ): вірогідність розвитку РС, ревматоїдного артриту, міастенії у жінок і чоловіків оцінюється як 2/1, або 3/1. В США з 8,5 мільйонів людей, хворих на АІЗ, близько 80% - жінки. При РС досліджується механізм материнського геномного імпрінтингу, разом з тим, немає переконливих доказів існування генів, асоційованих з РС на X-хромосомі. Тому, підвищення частоти РС у жінок пов'язується зі специфічними особливостями функціонування організму жінки. Взагалі, для жінок притаманна більш сильна імунна відповідь (ІВ) по відношенню до інфекції, що, можливо, допоможе пояснити, чому жінки мають більшу тривалість життя, ніж чоловіки: провоковані антигеном, лімфоцитохелпери чоловіків приводять до виникнення середнього ступеня „прозапальної” активації цитокінів, тобто до Th 2 типу ІВ, в якій превалює вироблення антитіл, тоді як імунна система (ІС) жінок, навпаки, сприяє формуванню більш вираженої „прозапальної” активації цитокінів, що приводить до ІВ Th 1 типу, в якій домінує вироблення цитотоксичних Т-клітин]. Під час вагітності ІВ жінок зміщується у бік Th 2 типу, тому деякі жінки з РС або іншими АІЗ почувають себе у цей період краще, особливо у останньому триместрі вагітності. Під час вагітності високий рівень регуляції естрогенів, прогестерону і кортизолу зміщує ІВ у бік Th2 типу. Навіть для тестостерону, концентрація якого збільшується у крові під час вагітності, притаманні протективні ефекти по відношенню до ІС. Дослідники наголошують, що при вагітності продукція естрадіолу суттєво зростає, і що даний гормон є одним із ймовірних кандидатів на роль протектора РС та інших АІЗ, пов'язаних з підвищеною Th 1-активністю. Таким чином, естрогени та інші статеві гормони модулюють ІС, піднімаючи, або понижаючи рівень, вище якого комбінація чинників різного характеру запускає РС. Інша точка зору на цю проблему: збільшення 22 захворюваності на РС у жінок пояснюється впливом клітин, що мігрують від матері до дитини під час вагітності і навпаки, на імунні функції, підкреслюючи, що ці клітини персистують протягом десятиліть як в дітях, так і в матері.

2.3 Географічний фактор

Серед зовнішніх ФР заслуговує уваги, передусім, варіабельність поширеності РС у залежності від клімато-географічних особливостей зони проживання, що є цікавою моделлю для вивчення етіопатогенезу РС. Серед

країн світу високі показники поширеності на 100 тис. населення відмічені в Угорщині (176 випадків), Словенії (150), Німеччині (149), США (135), Канаді (132), Чехії (130), Норвегії (125), а максимальні – в “кластерах” РС. Ці дані яскраво свідчать, що навіть в межах однієї країни та однієї географічної широти показники поширеності РС можуть різко коливатися, що вказує на домінуючу роль в генезі зростання частоти РС додаткового зовнішнього чинника (екологічного, соціального, психологічного), який, зазвичай, діє раптово і має характер пролонгованого дистресу. Доведена залежність варіабельності поширеності РС від міграційних особливостей, зі зменшенням ризику РС при переміщенні з зони високого ризику в зону низького ризику і навпаки, що демонструє негативний вплив на ІС процесу міграції в напрямку «небезпечних» щодо підвищення ризику РС територій і пов'язаних з ним фізіологічних і психологічних негараздів. Зрозуміло, що у причині «міграційного» зростання захворюваності на РС мають значення і інші ФР, роль яких потребує додаткового вивчення. I

2.4 Інфекційний фактор

Інфекційному агенту при вивченні генезу РС дослідники відводять надзвичайно важливу роль. Саме вірусним інфекціям (ВІ) більшість дослідників схильна приписувати провідну роль ініціації РС. Найбільш ймовірними тригерами запуску РС є віруси Епштейна-Барр, кору, краснухи, герпесвіруси 1-го, 2-го, 6-го типів, ретровіруси. Однак, при розвитку РС, може мати більше значення саме чутливість до «накопичувального» впливу різних вірусних інфекцій. Зважаючи на те, що для ініціації РС необхідна генетична схильність, вірусним і всім іншим інфекційним агентам відводиться роль "суперантигенів", що стимулюють неспецифічним чином всі імунні реакції, призводять до формування патологічної ІВ, що і визначає в подальшому розвиток РС.

2.5 Інші фактори ризику

Викликають зацікавленість повідомлення щодо впливу місяця народження (МНР) на розвиток РС, а також інших АІЗ: цукрового діабету 1 типу, целиакії, аутоімунних тиреоїдиту, артритів), хоча механізми цього впливу потребують подальшого вивчення. Зокрема, ризик РС може бути пов'язаний з МНР через вплив інфекційних чинників та сезонної недостатності вітаміну D. Зниження рівня ультрафіолетового опромінення у першому триместрі вагітності може бути тим критерієм, який підвищує аутоімунну чутливість плоду, про що свідчить можливість поєднання кількох АІЗ. У відповідності до даних Krassas G. E. et al. 2007, ритмічний малюнок МНР з превалюванням народження у травні-серпні, схожий у хворих на РС та на інші АІЗ, може підтверджувати гіпотезу спільного походження всіх АІЗ, а саме роль сезонної ВІ, дефіциту вітаміну D і низького рівня сонячного опромінення, як початкового тригера АІЗ в перинатальному періоді, з розвитком в подальшому специфічного пошкодження. Дефіцит вітаміну D в організмі людини сприяє підвищенню ризику РС, судинної патології, інших АІЗ, а також розвитку рухових і координаторних розладів. Вітамін D впливає на ІС через низку цитокінзалежних механізмів, що перешкоджають активації

системного запалення. Доведено, що рівень вітаміну D у сироватці крові молодих людей білої раси є важливим незалежним ФР розвитку РС.

Виявлено зв'язок між індексом маси тіла та ризиком розвитку РС. Доведено, що ожиріння у віці до 18 років, але не протягом подальшого життя, пов'язане з підвищеним удвічі ризиком РС.

Цілкові вірогідно, на розвиток РС справляють вплив різні екзотоксини (важкі метали, органічні барвники, паління), радіаційне забруднення, 24 високочастотні радіохвилі, надлишкове вживання м'яса і молока в їжу, які не є безпосередньою причиною демієлінізації, але сприяють імунопатологічним реакціям, що їй передують.

Зростання захворюваності на РС, що спостерігається в останні десятиліття, може бути адекватно пояснене зміною традиційного способу життя і формуванням психосоціального дистресу. Про важливу роль психоемоційного стресу (ПЕС) у розвитку РС наголошував ще Ж. М. Шарко: навіть низькорівневий тривалий ПЕС сприяє надмірному виробленню кортизолу, що виснажує ІС, а відсутність належного відпочинку, сну, депресія, тривога ще більше це поглиблюють. В подальшому неодноразово було підтверджено негативний вплив на розвиток РС проявів трагедії, горя, гніву, або, що ще гірше, прихованого гніву, розчарування в коханні чи бізнесі. У хворих на РС, які пережили потужний ПЕС, клінічні прояви захворювання є набагато глибшими, а прогресування значно прискорюється. «Кластери» РС в багатьох країнах можна розглядати з позицій соціально-стресових розладів: окупація (Фарерські Острови в Данії), зміна традиційного способу життя (будівництво нафтопереробних комбінатів на о. Сардинія, в Угорщині, в Норвегії і Чехії). Стосовно аварії на ЧАЕС, яка привела до зростання поширеності РС, існує можливість опосередкованого стресового впливу аварії на психоемоційний статус населення «забруднених» територій, з наступним виникненням імунопатологічних реакцій. Всі ці дані свідчать про те, що коли нестійкі до дії ПЕС особи опиняються в складних умовах існування, їх мозок швидко втрачає можливості компенсувати локальні порушення, розвивається декомпенсація, яка у генетично сприятливих та імунологічно підготовлених до РС осіб, на тлі вже існуючої особливої чутливості, «ранимості» мієлінових оболонки, проявляється їх запаленням і клінічною маніфестацією РС, а у інших осіб – маніфестацією алкоголізму, психозів, інших АІЗ. 25 Таким чином, з одного боку, низка захворювань (у тому числі, безумовно, і РС), виникають услід за впливами на організм різнопланових стресорних чинників (фізичних, хімічних, біологічних, екологічних, соціальних, комбінованих), а з іншого боку, патологічні стани виникають внаслідок такого впливу лише у 20-30% людей, якраз завдяки преморбідної, скоріш за все гіредітарно обумовленої неспроможності, нескоординованості систем, що приймають участь у формуванні нормального загального адаптаційного синдрому. Вище викладене дозволяє провести співставлення між дуже низьким ризиком РС у Китаї і пропагованим творцем традиційної китайської філософії Лао-Цзи (VI ст. до н.е.) «найкращим способом організації життя»: принципом увей

(релаксованої активності), що вчить адекватної до зовнішніх стимулів психічної концентрації або релаксації, метою чого є максимальна економія психічної енергії. Це актуально для хворих на РС, адже доведено, що одним із зовнішніх чинників, який слугує поштовхом у розвитку захворювання, є потужний ПЕС, що «руйнує» механізми нейропластичності (НП) мозку по забезпеченню компенсації ушкоджень НС. Ще Г. Сельє наголошував, що хронічні стресові ситуації можуть приводити до патологічних реакцій в органах і тканинах, які визначають терміном «психосоматичні захворювання». В їх генезі певне значення має і генетично обумовлена тенденція індивідуума до прояву аналогічних за своїм характером і місцем реалізації психофізіологічних реакцій у відповідь на різноманітні стресові подразники. Ці дослідження підтверджують дані Алексеєвої Т. Г. та співавт., 2000, щодо преморбідних особистісних тенденцій хворих на РС: змішаний тип реагування, наявність «хронічного адаптаційного синдрому». Порівняння особистісних профілів хворих та їх близьких родичів підтвердило преморбідні генетично детерміновані властивості особистості. Пацієнти з РС частіше відмічали стресові ситуації в сім'ї та в колективі протягом року до початку захворювання, а біля чверті з них в анкеті повідомили про ПЕС, як про домінуючий тригер запуску загострень РС. Інші автори доповідають про підвищену особистісну тривожність у хворих на РС, частий зв'язок дебюту і загострень РС з ПЕС, збільшення захворюваності РС в період соціальних потрясінь. Наукових досліджень, які вказують на ПЕС як на тригер розвитку загострень РС, з'являється все більше, при цьому більш потужний негативний ефект приписується хронічному ПЕС. У зв'язку з важливим значенням ПЕС у виникненні та перебігу РС, різноманітністю психоемоційних розладів в клініці РС і формуванням уявлення про РС, як про психосоматичну патологію, деякі дослідники пропонують виділити форму перебігу зі стрес-індукованим механізмом розвитку РС.

Поряд з психосоціальними чинниками, значну роль в розвитку РС має нездоровий спосіб життя: недостатня фізична активність, переїдання, паління, зловживання алкоголем. Паління вдвічі підвищує ризик РС, прогресування РС прискорюється у постійних курців. Разом з тим, відмічається проєктивний вплив невеликих доз алкоголю (червоне вино, пиво) на розвиток РС. Надмірне споживання насичених жирних кислот тваринного походження (жирне м'ясо, жирна риба, молоко) фігурує у якості причини виникнення РС, корелює з погіршенням перебігу РС, тоді як вживання в їжу поліненасичених жирних кислот (рослинних жирів, нежирної риби і овочів), кави і зеленого чаю виявляє проєктивний вплив щодо РС. Зв'язок частого споживання океанської риби зі зниженням темпів прогресування РС мав місце у молодих пацієнтів з незначною інваїдизацією. Протективний вплив дієти, багатой нежирною рибою, щодо розвитку РС, а також низки інших АІЗ, можна пояснити тим, що риба є багатим джерелом омега-3 поліненасичених жирних кислот, що справляють 27 протизапальні ефекти, які можуть бути опосередковані частковим скороченням синтезу інтерлейкіну (IL) -1. Зелений чай і кава містять високі концентрації

поліфенолів і інші фітохімічні з'єднання з протизапальними і нейропротективними властивостями.

Крім розглянутих вище механізмів, в розвитку і у прискоренні прогресування РС, приймає участь фізична травма. У 10-15% пацієнтів симптоми РС з'явилися вперше після фізичної травми, у 50% - після неї спостерігався рецидив, особливо після струсу головного або спинного мозку. Найбільш вірогідно, черепна або спінальна травма, перенесена перед клінічним дебютом РС, призводить до підвищення проникності гемато-енцефалічного бар'єру (ГЕБ) і зриву толерантності до антигенів мозку, а період між перенесеною травмою і дебютом РС може становити як кілька тижнів, так і декілька років. Інші види фізичної травми викликали загострення у хворих на РС: спінальна анестезія, оперативні втручання.

Фізичне виснаження від перевантажень і недостатній сон також погіршують стан хворих на РС.

Таким чином, більшість проаналізованих даних досліджень щодо зовнішніх ФР виникнення РС ставлять на перше місце у генезі захворювання інфекційний чинник, який, у осіб генетично схильних до аутоімунної патології, іноді навіть у перинатальному періоді, можливо, внаслідок багаторазового патологічного впливу, комбінуючись з іншими чинниками (географічними, натальними, міграційними, екологічними, токсичними, аліментарними, стресорними, травматичними), запускає імунопатологічний процес проти однієї або декількох систем організму, з формуванням в подальшому специфічної моно- або коморбідної аутоімунної патології. Проаналізувавши сучасні наукові джерела щодо ФР РС, можна прийти до наступного висновку: виникнення РС пов'язане з випадковим поєднанням виключно індивідуальних несприятливих зовнішніх і внутрішніх чинників. До вагомих при РС зовнішніх ФР на рівні сучасних знань слід віднести: регіон місця проживання (зони ризику), особливо в дитячому віці, інфікування 28 вірусними і бактеріальними інфекціями, особливості харчування, рівень урбанізації та ПЕС, тоді як до вагомих внутрішніх ФР - наявність комплексу локусів генів HLA, що обумовлюють генетичну неспроможність імунорегуляції, МНР, статеві, вікові.

3. Патогенез та патофізіологія РС.

За сучасними уявленнями РС - це хронічне АІЗ, при якому уражаються основні регуляторні системи (ендокринна, імунна і нервова), з генетичною схильністю до прискореного катаболізму білків мієліну при недостатності функції мієлін-продукуючих.

Патогенез РС складається з комплексу імунопатологічних і патохімічних реакцій, причому багато з них є надлишковим виразом фізіологічних. Первинні або вторинні порушення функціонування ІС при РС можуть бути обумовлені генетично: особливості дебюту, варіанти перебігу і результат РС визначає певний набір генів HLA-системи. Зміни в ІС призводять до пошкодження ГЕБ і аутореактивні Т-лімфоцити проникають в ЦНС. Вважається, що пусковим механізмом демієлінізації в ЦНС є саме аутореактивні CD4+ лімфоцити. У тканині мозку вони реактивуються

цитотоксичними Т-лімфоцитами, В-лімфоцитами, гліальними клітинами і макрофагами, запускаючи продукцію прозапальних цитокінів, аутоантитіл, хемокінів, вільних радикалів (ВР). При сприятливому перебігу РС клітинно-опосередковане запалення затихає під впливом регуляторних Т-лімфоцитів, протизапальних цитокінів - ІЛ-10, ІЛ-4, трансформуючого фактора росту, простагландину Е, що сприяють ремієлінізації пошкоджених аксонів.

Імунологічні зміни при РС проявляються відхиленнями клітинного і гуморального імунітету. З боку клітинної реактивності визначаються: зниження вмісту Т-клітин супресорів, придушення Т-клітинної відповіді на мітогени, невисокий потенціал нормальних клітин-кілерів, зміна продукції інтерферонів, збільшення цитотоксичності моноклеарних клітин, зміни в системі інтерлейкінів. Активність імунопатологічних реакцій визначається рівнем уявлення антигену в тканини і активністю адгезії клітин до ендотелію судин, а також активацією Т-клітин, яка при відповіді на деякі антигени може мати поліклональний характер. Баланс супресорних і активаційних цитокінів, їх розчинних рецепторів та інгібіторів має вирішальне значення в прогресуванні імунопатологічного процесу в ЦНС.

Ключовими факторами в розвитку імунопатологічних реакцій при РС є:

- порушення гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) і проникнення CD4 + Т-клітин в ЦНС, яке здійснюється за допомогою селектін-, інтегрин-опосередкованої адгезії, діapedезу і міграції до вогнища запалення за участю хемокінів;
- формування тримолекулярного комплексу при взаємодії CD4 + Т-клітин з антигенами, пов'язаними з молекулами ІІ класу головного комплексу гістосумісності на мембрані клітин, які представляють антиген;
- порушення b-клітинної толерантності і наростання титрів аутоантитіл до різних структур мієліну і олігодендроцитів;
- продукція прозапальних цитокінів - g-інтерферону (IFN-g), фактора некрозу пухлини альфа (TNF-a), лімфотоксину, активних форм кисню, ейкозаноїдів активованими Т-клітинами, макрофагами, мікроглією.

Згідно загальноприйнятим уявленням, в розвитку патологічного процесу при РС можна виділити 3 етапи:

I етап: розвиток імунологічних реакцій на периферії і в ЦНС.

II етап: демієлінізація.

III етап: аксональна дегенерація.

В результаті каскаду імунологічних і біохімічних порушень розвивається пошкодження мієліну і олігодендроцитів, на більш пізніх етапах патологічного процесу активуються неспецифічні механізми: фагоцитоз пошкоджених структур і проліферація гліальних елементів. Однак, крім розвитку запальних реакцій, демієлінізуючих процесів і гліальних порушень, в останні роки значну увагу приділяють також залученню аксонів в патогенез РС.

Аксональне пошкодження зустрічається на різних етапах демієлінізуючого процесу як в гострих і хронічних вогнищах, так і в незмінній білій речовині. При цьому на ранніх етапах захворювання

спостерігається так зване аксональне розщеплення, паралельно має місце демієлінізація. Остання, а також загибель аксонів призводять в майбутньому до атрофії головного і спинного мозку. Вважається, що розвиток незворотного неврологічного дефіциту і трансформація ремісивного перебігу з лабільністю симптомів у вигляді періодів погіршення і подальшого відновлення порушених функцій у вторинно прогресуючий перебіг з неухильним наростанням темпів інвалідизації пацієнтів, обумовлені аксональним пошкодженням.

В якості найбільш ймовірних причин деструкції аксонів при РС розглядають безпосереднє імунологічне пошкодження, запальні реакції і порушення трофічної підтримки мієліну або системи трофічних / протективних факторів.

Органи і тканини, що відносяться до ІС, ділять на дві групи: 1) «первинні органи імунорегуляції» - тимус та кістковий мозок; 2) «вторинні органи» - лімфатичні вузли, кишківник (згруповані лімфоїдні фолікули - Пейєрові бляшки підвздошної кишки, ізольовані лімфоїдні фолікули, лімфоїдна тканину апендиксу, мезентеріальні лімфатичні вузли), глоткове лімфатичне кільце, селезінка, печінка. Селезінка - основний фільтр циркулюючих у крові антигенів, а також місце формування імунної відповіді на чужорідні елементи і орган гемопоєзу. Значна роль у функціонуванні ІС відводиться печінці, синусоїди якої вистелені ендотеліальними та ретикулоендотеліальними клітинами, останні з яких є елементами ІС. Основна їх функція - виявлення антигенів. До органів ІС відносять і легені, що мають контакт з навколишнім середовищем, забезпечують захист від багатьох патогенних чинників (ПЧ), завдяки імунних і неімунних механізмів.

Нормальною є збалансована ІВ організму на антиген. У основі її порушень лежать різноманітні ефекти, від грубого ушкодження стовбурових клітин кісткового мозку до змін продукції цитокінів і модуляції щільності рецепторів на мембранах клітин. Неадекватні ІВ формуються і при різнопланових порушеннях органів, що не відносяться до ІС.

Велика роль у механізмах підтримання гомеостазу відводиться взаємодії НС та ІС у складі єдиної нейроімунної мережі, чільне місце в якій займають цитокіни (ІЛ 1, 2, 6, фактор некрозу пухлин (ФНП)- α - прозапальні, а ІЛ 4, 10 - протизапальні), а також гормони і нейромедіатори. В нервовій регуляції функції ІС беруть участь: гіпоталамус, гіпокамп, амігдала, холінергічні нейрони базальних ядер Мейнерта, дофамінергічні мезолімбічна і мезостріарна системи, серотонінергічні рафо-гіпоталамічна і рафо-стріарна системи, норадренергічні нейрони блакитної плями, що мають проєкції в гіпоталамусі, опіоїдергічні нейрони хвостатого і прилеглих ядер. При цьому вважається, що поламака будь-яких ланок складної системи нейроімунної взаємодії, об'єднаних механізмом тісних двосторонніх зв'язків, генетично детермінована або опосередкована іншими чинниками, може мати патогенетичне значення в ініціації під дією неспецифічних агентів низки патологічних імунних реакцій, що призводять до загибелі олігодендроцитів і

мієліну. Цю схему розгортання патології доцільно враховувати при розробці комплексних методів лікування РС.

Важливу роль в порушенні нейрокомунікацій при РС відіграють такі нейротрансмітери, як норадреналін, дофамін, серотонін, ацетилхолін, субстанція Р, гамма-аміномасляна кислота (ГАМК). Вивчення експериментального автоімунного енцефаліту (ЕАЕ) показали, що селективне виснаження норадреналіну в ЦНС призводить до загострення клінічних показників, а вибіркоче підвищення його рівня знижує активацію астроцитів мозочка. Подібно норадреналіну, рівень дофаміну зменшується при АІЗ, що вказує на його протективну роль при РС. Під час ранньої паралітичної стадії ЕАЕ відбувається ураження бульбоспинальних серотонінергічних нейронів, а відновлення порушених функцій ЦНС пов'язано з відновленням спінальної серотонінергічної передачі.

Механізм залучення ацетилхоліну в пригнічення запалення при РС є наступним: периферійна цитокін-опосередкована запальна реакція стимулює сенсорні аферентні п. *vagus*, у відповідь активується гіпоталамо-гіпофізарнонадниркова (ГГН) вісь, що сприяє збільшенню виділення адренокортикотропного гормону (АКТГ) і кортикостероїдів та зменшує рівень прозапальних цитокінів. Основною областю холінергічної регуляції в ЦНС, що відіграє важливу роль в когнітивних функціях, є гіпокамп. Внаслідок суттєвого ураження гіпокампа при РС, в ньому має місце селективний дисбаланс холінергічної нейротрансмісії і спостерігається зниження синтезу ацетилхоліну, що дає поглиблення КП.

Також було показано роль важливої біологічно активної речовини - субстанції Р - в реакціях з залученням ІС: субстанцію Р можуть виділяти не тільки ЦНС і ПНС, а й імунні клітини, які також експресують рецептори субстанції Р. Доведено, що субстанція Р є прозапальним модулятором ІВ. Виробляється субстанція Р і у вогнищах демієлінізації при РС: вона діє на ендотеліальні клітини, що призводить до зростання проникності судин і ГЕБ. ГАМК є потужним гальмівним нейромедіатором ЦНС: в ІС ГАМКрецептори експресуються на лімфоцитах і макрофагах, завдяки чому ГАМК має ефекти, аналогічні протизапальному впливу кортикостероїдів.

Ендокринні зміни при психоемоційному стресі підвищують проникність ГЕБ, ініціюючи зрив толерантності до антигенів мозку.

Таким чином, на сьогоднішній день не можна вважати РС повністю первинним АІЗ. Однак, враховуючи провідну роль імунологічних порушень, лікування цього захворювання в першу чергу ґрунтується на корекції розладів ІС. Проте, патогенез РС є багатограним, він розгортається в центрі взаємодії нервової, імунної, серцево-судинної та ендокринної систем, за участю зовнішніх тригерних чинників і генетичної передумовленості. З вище наведених даних видно, що ІС представлена у багатьох первинних і вторинних органах, і порушення в кожному з них може привести до порушення резистентності і формуванню патології ІС. Також, цьому може сприяти неповноцінність механічних бар'єрів і розлади інших органів, що не мають прямого відношення до ІС. Нарешті, формування імунопатології може

виникнути у разі дезінтеграції вроджених і адаптивних механізмів резистентності. Всі ці шляхи можуть сприяти формуванню багатьох АІЗ, зокрема РС. Для усунення розладів кожної ланки, що входить до складу ІС, з одного боку, і ліквідації дезінтеграції всіх її ланок, повинен існувати механізм, що складається, по-перше, з ізолюваного точного впливу на розлагоджену ланку, а по-друге, здатний саногенетичним шляхом відновити збалансований ритм всієї ІС і усунути в перспективі спричинені порушення роботи ІС вторинні розлади (зокрема, ураження ЦНС при РС).

Важливими є повідомлення щодо можливості інгібування процесів надмірного гліюзу (а, відповідно, і запобігання АУ при РС). Такими властивостями володіють ендогенні опіюїдні пептиди. Цікаві данні щодо інгібування надмірного гліюзу отримані також в іншій роботі, де показано, що сафінамід (а також, до певної міри і фекаїнід) мають значний проєктивний вплив щодо пошкодження аксонів, демієлінізації і інших уражень нервових утворень при експериментальному аутоімунному енцефаліті, навіть якщо їх застосовувати вже після початку нейродегенерації. Також показано, що білок фібриноген викликає значну активацію клітин мікроглії і пошкодження аксонів, ще перед початком запальної інфільтрації. Таким чином, впливи, що пригнічують процеси активації мікроглії, можуть стати важливими чинниками у лікуванні РС, особливо його ранніх стадій, зменшуючи ступінь дегенерації аксонів, а відповідно симптомів неврологічного дефіциту та інвалідизації.

В теперішній час доведено, що існує зв'язок між ендогенними опіюїдними системами (ЕОС) і різними варіантами клінічного перебігу РС. Так, концентрація бета – ендорфіну в мононуклеарах периферичної крові була значно вищою у пацієнтів з ремітуючо-рецидивуючим РС (РРРС), в порівнянні з пацієнтами з прогресуючими формами перебігу, а це, на думку дослідників, підкреслює, що бета – ендорфін (та інші ендогенні опіюїди) приймає важливу участь у пригніченні процесів запалення в ЦНС при РС. Було показано, що ендогенні опіюїди здатні пригнічувати клітинний цикл активації, викликати супресію циркулюючих астроцитів, але не впливають на міграцію астроцитів, апоптоз і некроз. При ЕАЕ і у хворих на РС ендогенні опіюїди здатні зменшувати втому, біль, депресію, спастичність і підвищувати ЯЖ хворих на РС. Втрата опіюїдних рецепторів у хворих на РС може частково пояснити механізм центрального невропатичного болю. Роль опіюїдних механізмів в патогенезі РС підтверджує і такий факт: у вагітних більш високими є рівні ендогенних опіюїдів, в той же час, у вагітних пацієнток з РС ремісія спостерігається довше і відмічається менше рецидивів. Через 2-3 місяці після пологів частота рецидивів зростає, що корелює зі зменшенням рівня ендогенних опіюїдів. Тому, у якості нової лікувальної стратегії при РС запропоновано використання процесів ремієлінізації і функціонального відновлення нейронів (де задіяні опіюїдні механізми), оскільки імуносупресивні та імуномодулюючі препарати не завжди ефективні в профілактиці прогресування РС. Таким чином, нормалізація ендогенних опіюїдних механізмів, особливо

немедикаментозним шляхом (адже застосування відповідних медикаментів пов'язано з низкою труднощів), є перспективним напрямком лікування РС, насамперед, таких його проявів, як біль, депресія, втома, ПС, спастичність.

При РС одним з важливих патофізіологічних механізмів (ПМ) ушкодження мієліну, олігодендроцитів, аксонів і, внаслідок цього, порушення швидкості проведення імпульсу (ШП) по нервовому волокну можуть бути вільнорадикальні - реакції. При цьому утворюються активні форми кисню, для яких властивим є ушкоджувальний вплив на структури НС. Під вплив цитокінів і активних форми кисню можуть також підпадати ендотеліальні клітини, що спричиняє порушення проникності ГЕБ і сприяє міграції запальних клітин в ЦНС. Крім того, з патологічним впливом цитокінів, ВР і продуктів окислення пов'язують також і механізм АУ при РС. До ферментативних антиоксидантів відносяться супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, інші глутатіон-залежні ферменти. До неферментативних - вітаміни Е і К, убіхінон, триптофан, фенілаланін, аскорбінова кислота, тіолові з'єднання, хелатні сполуки. Дослідження систем антиоксидантного захисту при РС показало зниження активності токоферолів (при загостренні і прогресуванні РС), а також ферментів глутатіонредуктази и каталази (незалежно від стадії і перебігу РС). Можливе поступове зниження вмісту антиоксидантів по мірі розвитку РС: активність ферментативних антиоксидантів різко падає при тривалості РС 10 і більше років. Таким чином, доведено участь ВР-реакцій у пошкодженні мієліну, олігодендроцитів і аксонів при РС, що підкреслює необхідність пошуку методів для їх адекватної корекції у хворих на РС.

В останні роки доведено роль дисфункції натрієвих (Na^+) каналів в ПМ при РС: імуномодуляції, дегенерації аксонів, розвитку ремісії, ушкодженню нейронів Пуркінє, формуванні мозочкової дисфункції. Імуноцитохімічні дослідження при автопсії тканин померлих від РС показали, що різні типи Na^+ каналів дифузно розподілені уздовж великих ділянок демієлінізованих аксонів. Роль іонних каналів у розвитку клінічних симптомів при РС визначається також порушенням їх функцій: внаслідок демієлінізації, взаємний вплив активації Na^+ каналів і $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ насосу уздовж незахищеного аксону, може збільшити приплив Na^+ , концентрацію внутрішньоклітинного кальцію (Ca^{2+}), що буде сприяти поглибленню порушення провідності. Важливим є вивчення досвіду використання блокаторів Na^+ каналів, інгібіторів $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ насосу та інгібіторів Ca^{2+} залежних протеаз, що націлені на різні елементи механізму руйнування аксонів при РС: блокатори Na^+ каналів фенітоїн, ламотриджин показали захисний ефект, запобігаючи дегенерації аксонів ЦНС, поліпшуючи ШП, покращуючи клінічні результати впродовж терміну призначення (до 6-ти місяців).

Виділяють збудливі і гальмівні амінокислоти, серед них глутамат є головним збудливим нейротрансмітером ЦНС. Глутамат має важливе значення для підтримки синаптичної пластичності у фізіологічних умовах, однак надмірна його дія у разі багатьох неврологічних захворювань, в тому

числі і нейродегенеративних, призводить до пошкодження і загибелі нейронів (ексайтотоксичність). Результати досліджень нейротрансмітерних амінокислот підтверджують участь глутамат-опосередкованої токсичності в загибелі олігодендроцитів і нейронів при РС, збільшення вмісту в лікворі аспартату та глутамату. При цьому, підвищення рівня глутамату виявлено в групі хворих з грубими мозочковими порушеннями, а рівня аспартату - у хворих з важкими проявами ретробульбарного невриту.

Гліцину відводять роль в інгібіторних механізмах спинного мозку при РС, пов'язаних з протидією спастичності.

За умов активації різних механізмів, здатних змінювати функцію нервових шляхів і синапсів, мозок може адаптуватися до постійних змін навколишнього середовища і патологічних подразників. Основна роль нейропластичності (НП) у фізіологічних умовах пов'язана з розвитком мозку, навчанням і пам'яттю, тоді як при патології – з відновленням мозкових пошкоджень. Під НП розуміють широкий спектр змін: сила синаптичної передачі, провідність іонних каналів, формування нових синапсів, кіркова реорганізація, індукція нейрогенезу, зміни рівноваги процесів збудження/гальмування головного мозку. Важливе значення НП у репаративних механізмах в ЦНС при РС та інших нейродегенеративних захворюваннях (від чого залежить клінічне покращення), визначають процеси, що сприяють формуванню функціонального адаптивного мозкового резерву. Дослідження головного мозку хворих за допомогою функціональної МРТ показують, що НП може компенсувати мозкові ураження при РС за рахунок синаптичної реорганізації структур ЦНС в зоні демієлінізації, або завдяки задіяння віддалених неушкоджених ділянок мозку, включаючи провідні шляхи, причому це стосується як рухових, так і психічних функцій. Однією з найбільш важливих форм НП є довгострокове потенціювання: цей механізм збережений у пацієнтів з ремітуючим перебігом РС і має важливе значення у відновленні неврологічних розладів. Він функціонує також і у хворих зі стабільним РС, тоді як втрачає свою ефективність у разі прогресування, що пов'язано зі значною активацією глутамат-ергічних механізмів і пригніченням ГАМК-ергічних.

4. Патоморфологічні зміни при РС.

В теперішній час з'являється все більше робіт, які повідомляють, що патогенез, а зокрема дегенерація аксонів (приблизно 12-42% від загальної їх кількості), і погіршення клінічного перебігу РС (прогресування) також тісно пов'язані зі значною активацією ендогенної мікроглії. При проведенні гістопатологічного аналізу хронічних бляшок РС, активована мікроглія, як і макрофаги, були розташовані поблизу пошкоджених аксонів, приймаючи участь у їх руйнуванні, із залученням у цей ПМ медіаторів закису азоту (NO), ФНП- α , протеаз і глутамату. Видимі аксональні ушкодження (АУ), які спостерігаються під час активації мікроглії при РС в процесі нейронального запалення, можуть ініціювати нейротоксичний каскад в білій і сірій речовині мозку, навіть в тих нейронах, де немає ніяких очевидних змін в цитоархітектурі, тим самим сприяючи розвитку нейродегенеративного

процесу. При автопсії в білій речовині мозку людей, померлих від гострого РС, знаходять вузлики (кластери) ущільнень, що утворюють мікроглія разом з макрофагами, які є початковим етапом ПМ пошкодження аксонів і формування РС - бляшки. Також подібні вузлики знаходили в аксонах білої речовини мозку без явних ознак демієлінізації, у хронічних хворих на РС. Ці дані свідчать про те, що вузлики мікроглії можуть викликати аксональне ушкодження (АУ), що передує демієлінізації і валеровській дегенерації.

Симптоми неврологічного дефіциту у хворих на РС розвиваються внаслідок утворення вогнищ демієлінізації в сірій і білій речовині головного і спинного мозку, патоморфологічними характеристиками яких є: руйнування олігодендроцитів, демієлінізація аксонів, їх дегенерація, пошкодження і втрата, нейронів. Функціональні порушення під час екзацерацій РС і наступні незворотні неврологічні зміни, що проявляються інвалідизацією, обумовлені різним ступенем ушкодження нервової тканини, але при цьому ні клінічних, ні імунологічних, ні нейровізуалізаційних чітких критеріїв прогнозування ступеня відновлення неврологічного дефіциту в даний час не існує.

8. Матеріали для активізації слухачів під час викладання лекції

Запитання:

1. Який рівень поширення захворюваності на РС в Україні за останні роки?
2. Комбінація яких факторів може спровокувати розвиток РС?
3. Який варіант розвитку хвороби з точки зору генетичних варіацій?
4. Які ключові патогенетичні ланки можна виділити при вивченні РС?
5. Яку роль відіграють вільно радикальні реакції в патогенезі РС?
6. Виділіть основні ланки впливу цитокінів при РС?
7. Який вплив мають неферментативні антиоксиданти на патогенез РС?
8. Яке місце займає дисфункція натрієвих каналів при вивченні патогенетичних механізмів РС?

9. Матеріали для самопідготовки:

А) за темою викладеної лекції:

Основні запитання:

1. Епідеміологія РС.
2. Фактори ризику при розсіяному склерозі.
3. Патогенез РС.
4. Патофізіологія РС.
4. Патоморфологічні зміни при РС.

Тестові завдання:

1. Розсіяний склероз частіше зустрічається в країнах:
 - A. з жарким кліматом
 - B. ближче до полюсів північного та південного
 - C. з жарким і помірним кліматом
 - D. з помірним кліматом і північних регіонах
 - E. не залежить від кліматичних умов, однаково поширений на всіх
 - F. континентах

2. Які патоморфологічні зміни в нервовій системі спостерігаються при розсіяному склерозі?
 - A. крововилив у нервову тканину
 - B. дистрофічні зміни нейрона
 - C. демієлінізація нервових волокон
 - D. запальні зміни оболонки
 - E. постішемичний гліоз

3. Назвати фактори ризику розсіяного склерозу:
 - A. вік після 60 років
 - B. спадкова схильність
 - C. підвищений артеріальний тиск
 - D. куріння
 - E. зловживання алкоголем

4. У виникненні розсіяного склерозу відіграють роль:
 - A. вірусна інфекція, генетична схильність, місце проживання
 - B. вірусна інфекція, травми, місце проживання
 - C. географічна широта, тромбози судин, інфекції
 - D. вірусна інфекція, алергії, травми
 - E. алергічна непереносимість деяких харчових продуктів, тромбози судин, травми

5. Розсіяним склерозом переважно хворіють люди у віці:
 - A. 40 - 60 років
 - B. 3 - 10 років
 - C. 15 - 20 років
 - D. 16 - 40 років
 - E. 45 - 75 років

6. Які фактори мають значення у виникненні розсіяного склерозу?
 - A. артеріальна гіпертензія
 - B. вірусна інфекція
 - C. порушення обміну міди
 - D. бактеріальна інфекція

Е. куріння, токсичні фактори

7. Які патоморфологічні зміни в нервовій системі спостерігаються при розсіяному склерозі?

- А. аксональна дегенерація
- В. крововилив у нервову тканину
- С. дистрофічні зміни нейрона
- Д. запальні зміни оболонок
- Е. зміни відсутні

8. Назвіть фактор ризику виникнення розсіяного склерозу:

- А. артеріальна гіпертензія
- В. порушення обміну міді
- С. бактеріальна інфекція
- Д. вагітність
- Е. куріння, токсичні фактори

9. Назвати фактори ризику розсіяного склерозу:

- А. вік після 60 років
- В. вік до 40 років
- С. підвищений артеріальний тиск
- Д. куріння
- Е. зловживання алкоголем

10. Назвати фактори ризику розсіяного склерозу:

- А. спадкова схильність
- В. вік після 60 років
- С. підвищений артеріальний тиск
- Д. куріння
- Е. зловживання алкоголем

11. В етіології розсіяного склерозу відіграють роль:

- А. вірусна інфекція
- В. судинні фактори
- С. токсичні
- Д. травматичні
- Е. ендокринні

Література

1. Неврологія: нац. підручник / І.А. Григорова, Л.І. Соколова, Р.Д. Герасимчук та ін.; за ред. І.А. Григорової, Л.І. Соколової. – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 640 с.
2. Державна служба статистики України (2019) Чисельність наявного населення України на 1 січня 2019 року: Стат. зб. Київ, 83 с.
3. Генетические аспекты рассеянного склероза / Е. Ю. Скрипченко [и др.] // Нейрохирургия и Неврология детского возраста. - 2017. - N 1 ЕБ. - С.12-17. - Библиогр.: с.16-17 . - ISSN 1680-6786.
4. Основні патогенетичні механізми процесу демієлізації в центральній нервовій системі та можливості його корекції / Л. Д. Пічкур [та ін.] // Український неврологічний журнал. - 2017. - N 2. - С.12-19
5. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз: руководство для врачей / Т.Е.Шмидт, Н.Н.Яхно. – 5-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2016. – 272 с.
6. Волошин П.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні / П.В. Волошин, Т.С. Міщенко, Є.В. Лекомцева // Міжнародний неврологічний журнал. – 2006. – № 3(7). – С. 9–13.
7. Волошина Н.П. Влияние инфекционного фактора на состояние гематоэнцефалического барьера у больных рассеянным склерозом / Н.П. Волошина, В.В. Васильевский, М.Е. Черненко // Український вісник психоневрології. – 2013. – №21(1). – С. 5–7.
8. Розсіяний склероз: глобальні перспективи / Т.С. Міщенко, О.Д. Шульга, Н.В. Бобрик, Л.А. Шульга // Український медичний часопис. – 2014. – № 3(101)-V/VI. – С. 84-87.
9. A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis / Rovira A., Swanton J., Tintoré M. [et al.] // Arch Neurol. – 2009. – Vol. 66(5). – P. 587–592.
10. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald Criteria» / Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. [et al.] // Ann. Neurol. – 2005. – Vol. 58(6). – P. 840–846.
11. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. [et al.] // Ann. Neurol. – 2011. – Vol. 69(2). – P. 292–302.
12. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review / E. Kingwell, J.J. Marriott, N. Jetté [et al.] // BMC Neurol.– 2013 Sep 26;13:128. doi: 10.1186/1471-2377-13-128.
13. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome / Okuda D.T., Mowry E.M., Beheshtian A. [et al.] // Neurology. – 2009. – Vol. 72(9). – P. 800–805.
14. Katz Sand I.B. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis / I.B. Katz Sand, F.D. Lublin // Continuum (Minneapolis, Minn.). – 2013. – № 19(4 Multiple Sclerosis). – P. 922–943.
15. Multiple Sclerosis International Federation (2013) Atlas of MS 2013: Mapping multiple sclerosis around the world (<http://www.msif.org/about-ms/publications-and-resources/atlas-of-ms-2013.aspx>).

16. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis / McDonald W.I., Compston A., Edan G. [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2001. – Vol. 50(1). – P. 121–127.
17. Волошин П.В., Волошина Н.П., Тайцлин В.И. и др. (2007) Рассеянный склероз в Украине: распространенность, течение, прогноз, лечение, фармакоэкономика. *Укр. вісн. психоневрол.*, 15(50): 6–21.
18. Волошина Н.П., Грицай Н.Н., Дыкан И.Н. (2010) Рассеянный склероз: актуальность проблемы в Украине, современные аспекты иммунопатогенеза, клиники, диагностики и лечения. *Конспект невролога*, 2: 30–51.
19. Міщенко Т.С., Шульга О.Д., Бобрик Н.В., Шульга Л.А. (2014) Розсіяний склероз: глобальні перспективи. *Укр. мед. часопис*, 3(101): 84–87.
20. Пажигова З.Б., Карпов С.М., Шевченко П.П., Бурнусус Н.И. (2014) Распространенность рассеянного склероза в мире (обзорная статья). *Международ. журн. эксперимент. образ.*, 1–2: 78–82.
21. Alla S., Pearson J.F., Taylor B.V. et al. (2016) An investigation of the relationship between latitude and multiple sclerosis severity in New Zealand. *Mult. Scler.*, 22(5): 705–707, doi: 10.1177/1352458515605909.
22. Becuş T., Popoviciu L. (1994) Epidemiologic survey of multiple sclerosis in Mureş County, Romania. *Rom. J. Neurol. Psychiatry*, 32(2): 115–122.
23. Berg-Hansen P., Moen S.M., Sandvik L. et al. (2015) Prevalence of multiple sclerosis among immigrants in Norway. *Mult. Scler.*, 21(6): 695–702, doi: 10.1177/1352458514554055.
24. Broła W., Sobolewski P., Flaga S. et al. (2017) Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 51(1): 82–85, doi: 10.1016/j.pjnns.2016.11.005.
25. Dobson R., Ramagopalan S., Davis A., Giovannoni G. (2013) Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 84(8): 909–914, doi: 10.1136/jnnp-2012-304695.
26. Eskandarieh S., Heydarpour P., Minagar A. et al. (2016) Multiple sclerosis epidemiology in East Asia, South East Asia and South Asia: a systematic review. *Neuroepidemiology*, 46(3): 209–221, doi: 10.1159/000444019.
27. Etemadifar M., Mehrabi B., Kiani-Peykani R. et al. (2016) Soil heavy metals are associated with the distribution of multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Acta Neurol. Scand.*, 134(4): 292–299, doi: 10.1111/ane.12543.
28. Häsänen E., Kinnunen E., Alhonen P. (1986) Relationships between the prevalence of multiple sclerosis and some physical and chemical properties of soil. *The Science of the total environment*, 58(3): 263–272, doi: 10.1016/0048-9697(86)90206-8.
29. Kurtzke J.F. (1975) A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. *Acta Neurol. Scandinav.*, 51(2): 110–136, doi: 10.1111/j.1600-0404.1975.tb01364.x.

30. Loneragan R., Kinsella K., Fitzpatrick P. et al. (2011) Multiple sclerosis prevalence in Ireland: relationship to vitamin D status and HLA genotype. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 82(3): 317–322, doi: 10.1136/jnnp.2010.220988.
31. Marcoci C., Lisnic V., Gavriliuc M. et al. (2016) Prevalence of multiple sclerosis in the republic of Moldova. *Neuroepidemiology*, 46(3): 166–172, doi: 10.1159/000443931.
32. Nakamura Y., Matsushita T., Sato S. et al.; Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium (2016) Latitude and HLA-DRB1*04:05 independently influence disease severity in Japanese multiple sclerosis: a cross-sectional study. *J. Neuroinflammation*, 13(1): 239, doi: 10.1186/s12974-016-0695-3.
33. Pivot D., Debouverie M., Grzebyk M. et al. (2016) Geographical heterogeneity of multiple sclerosis prevalence in France. *PloS One*, 11(12): e0167556, doi: 10.1371/journal.pone.0167556.
34. Spelman T., Gray O., Trojano M. et al. (2014) Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent. *Ann. Neurol.*, 76(6): 880–890, doi: 10.1002/ana.24287.
35. Tao C., Simpson S.Jr., van der Mei I. et al.; MSBase Study Group (2016) Higher latitude is significantly associated with an earlier age of disease onset in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 87(12): 1343–1349, doi: 10.1136/jnnp-2016-314013.
36. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F. et al. (2018a) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.*, 17(2): 162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
37. Thompson A.J., Baranzini S.E., Geurts J. et al. (2018b) Multiple sclerosis. *Lancet*, 391(10130): 1622–1636, doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1.
38. Tsai C.P., Lee C.T. (2013) Multiple sclerosis incidence associated with the soil lead and arsenic concentrations in Taiwan. *PloS One*, 8(6): e65911, doi: 10.1371/journal.pone.0065911.
39. Zeman D., Kušnierová P., Hradílek P. (2019) Roztroušená skleróza: likvorové biomarkery zánětu a tkáňového poškození. *Symposium Dialog, Valeč*, 72 p.

Інформаційні ресурси:

1. <https://www.umj.com.ua/article/170341/porivnyalna-harakteristika-epidemiologiyi-ta-kliniki-rozsiyanogo-sklerozu-na-pivdni-ta-pivnochi-ukrayini-na-prikladi-populyatsij-mikolayivskoyi-ta-rivnenskoyi-oblastej>
2. https://nmapo.edu.ua/zagruzka2/DrAr/Dr_Chupryny%20G.pdf
<https://neuronews.com.ua/ru/issue-article-804/Raseyanny-skleroz-aktualnye-voprosy-epidemiologii-i-etiotogeneza#gsc.tab=0>

Б) за темою наступної лекції «Синдромологія розсіяного склерозу»:

Основні запитання:

1. Історичні аспекти РС.
2. Класифікація РС.
3. Типи перебігу РС.
4. Симптоми РС.
5. Типові симптомокомплекси при РС.
6. Шкала стану функціональних систем (FSS).
7. Шкала EDSS.
8. Критерії МакДональда 2017 р.

Література:

1. Л.И. Сандригайло. Анатомо-клинический атлас по невропатологии / Под ред. Н.С. Мисюка и А.М. Гурлени. Уч. изд. – М.: «Высшая школа», 1978. – 268 с.
2. Неврологія: нац. підручник / І.А. Григорова, Л.І. Соколова, Р.Д. Герасимчук та ін.; за ред. І.А. Григорової, Л.І. Соколової. – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 640 с.
3. Яворська Н.П., Гриб В.А., Смілевська В.В., Генік С.І. За ред. доц. Яворської Н.П., проф. Гриб В.А. Діагностичні алгоритми в неврології. – К.: Видавничий дім Медкнига. – 2016
4. Скоромец А.А. Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: Руководство для врачей. – 6-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Политехника, 2007. – 615 с.
5. Скоромец А.А. Неврологический статус и его интерпретация: учебное руководство для врачей / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец; под рук. Проф. М.М. Дьяконова. -2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012.- 264с.
6. Справочник по формированию клинического диагноза болезней нервной системы / Под ред. В.Н. Штока, О.С. Левина.— М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006.— 250 с.
7. Литвиненко Н.В., Кривчун А.М., Таряник К.А. Обстеження пацієнта в клініці нервових хвороб. Навчальний посібник для студентів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівня акредитації. Полтава, 2018.-149 с.
8. Литвиненко Н.В., Санік О.В. Алгоритми засвоєння практичних навичок та вмінь в неврології. Навчальний посібник для лікарів-інтернів зі спеціальності «неврологія». Полтава, 2018.-158 с.
9. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз: руководство для врачей / Т.Е.Шмидт, Н.Н.Яхно. – 5-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2016. – 272 с.

10. Волошина Н.П. Влияние инфекционного фактора на состояние гематоэнцефалического барьера у больных рассеянным склерозом / Н.П. Волошина, В.В. Васильевский, М.Е. Черненко // Український вісник психоневрології. – 2013. – №21(1). – С. 5–7.
11. A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis / Rovira A., Swanton J., Tintoré M. [et al.] // Arch Neurol. – 2009. – Vol. 66(5). – P. 587–592.
12. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald Criteria» / Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. [et al.] // Ann. Neurol. – 2005. – Vol. 58(6). – P. 840–846.
13. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. [et al.] // Ann. Neurol. – 2011. – Vol. 69(2). – P. 292–302.
14. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review / E. Kingwell, J.J. Marriott, N. Jetté [et al.] // BMC Neurol. – 2013 Sep 26;13:128. doi: 10.1186/1471-2377-13-128.
15. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome / Okuda D.T., Mowry E.M., Beheshtian A. [et al.] // Neurology. – 2009. – Vol. 72(9). – P. 800–805.
16. Katz Sand I.B. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis / I.B. Katz Sand, F.D. Lublin // Continuum (Minneapolis, Minn.). – 2013. – № 19(4 Multiple Sclerosis). – P. 922–943.
17. Multiple Sclerosis International Federation (2013) Atlas of MS 2013: Mapping multiple sclerosis around the world (<http://www.msif.org/about-ms/publications-and-resources/atlas-of-ms-2013.aspx>).
18. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis / McDonald W.I., Compston A., Edan G. [et al.] // Ann. Neurol. – 2001. – Vol. 50(1). – P. 121–127.
19. Dobson R., Ramagopalan S., Davis A., Giovannoni G. (2013) Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 84(8): 909–914, doi: 10.1136/jnnp-2012-304695.
20. Häkänen E., Kinnunen E., Alhonen P. (1986) Relationships between the prevalence of multiple sclerosis and some physical and chemical properties of soil. The Science of the total environment, 58(3): 263–272, doi: 10.1016/0048-9697(86)90206-8.
21. Kurtzke J.F. (1975) A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. Acta Neurol. Scandinav., 51(2): 110–136, doi: 10.1111/j.1600-0404.1975.tb01364.x.

22. Spelman T., Gray O., Trojano M. et al. (2014) Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent. *Ann. Neurol.*, 76(6): 880–890, doi: 10.1002/ana.24287.
23. Tao C., Simpson S.Jr., van der Mei I. et al.; MSBase Study Group (2016) Higher latitude is significantly associated with an earlier age of disease onset in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 87(12): 1343–1349, doi: 10.1136/jnnp-2016-314013.
24. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F. et al. (2018a) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.*, 17(2): 162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
25. Thompson A.J., Baranzini S.E., Geurts J. et al. (2018b) Multiple sclerosis. *Lancet*, 391(10130): 1622–1636, doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1.

Інформаційні ресурси:

1. <https://www.umj.com.ua/article/170341/porivnyalna-harakteristika-epidemiologiyi-ta-kliniki-rozsiyanogo-sklerozu-na-pivdni-ta-pivnochi-ukrayini-na-prikladi-populyatsij-mikolayivskoyi-ta-rivnenskoyi-oblastej>
2. https://nmapo.edu.ua/zagruzka2/DrAr/Dr_Chupryny%20G.pdf
3. <https://neuronews.com.ua/ru/issue-article-804/Rasseyanny-skleroz-aktualnye-voprosy-epidemiologii-i-etiotogeneza#gsc.tab=0>
4. https://www.medscape.com/viewarticle/903802?src=WNL_confwrap_181029_MSCPEDIT&uac=303633DY&impID=1783971&faf=1#vp_1
5. <https://www.umj.com.ua/article/77390/suchasni-pidxodi-do-likuvannya-pri-zagostrenni-rozsiyanogo-sklerozu-z-pozicij-dokazovoi-medicini>

Методичну розробку підготувала: доцент Пінчук В.А.

Рецензував:

Методичні розробки обговорені та затверджені на кафедральному засіданні протокол № _____ від 29 листопада 2019 року.

Дата перегляду та доповнення «___» _____	20	р.	Протокол № _____
Дата перегляду та доповнення «___» _____	20	р.	Протокол № _____
Дата перегляду та доповнення «___» _____	20	р.	Протокол № _____
Дата перегляду та доповнення «___» _____	20	р.	Протокол № _____
Дата перегляду та доповнення «___» _____	20	р.	Протокол № _____

