

Рассеянный склероз: диагностика, лечение.

Профессор кафедры неврологии
ВГМУ д м н Гуляева С.Е.

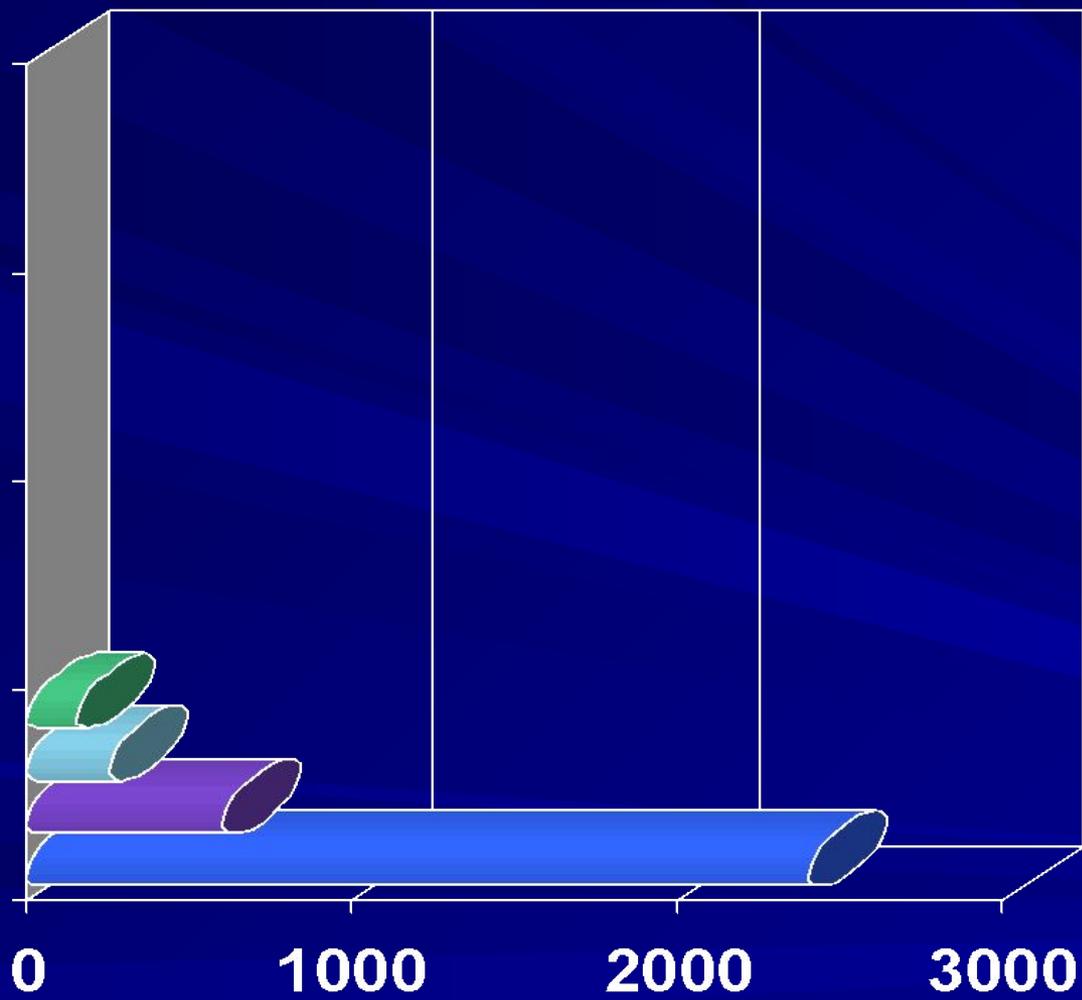
**Рассеянный склероз –
хроническое
прогрессирующее
демиелинизирующее
заболевание ЦНС,
поражающее
преимущественно лиц
молодого возраста.**



Пять особенностей рассеянного склероза:

- поражает лиц молодого и среднего возраста;
- возникает в основном у белого населения планеты;
- преобладает в северных регионах всех континентов;
- отличается многоочаговостью при расположении очагов на разных уровнях путей, реализующих движение;
- характеризуется ремитирующим течением.

Сравнительная стоимость (на 1 больного РС) по сравнению с другими неврологическими заболеваниями в США



- Ишемический инсульт
- Геморрагический инсульт
- Болезнь Альцгеймера
- Рассеянный склероз

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Среди заболеваний ЦНС РС занимает третье по частоте место (уступая сосудистым и эпилепсии).
- В других странах заболеваемость РС зависит от их географической широты и колеблется от 19 до 64 на 100 000 населения. Наблюдается так называемый градиент широты, когда число первичных случаев РС уменьшается по направлению с севера на юг и с запада на восток.
- В России зоной высокого риска (более 50 на 100 000) являются ее Северо-западные территории.

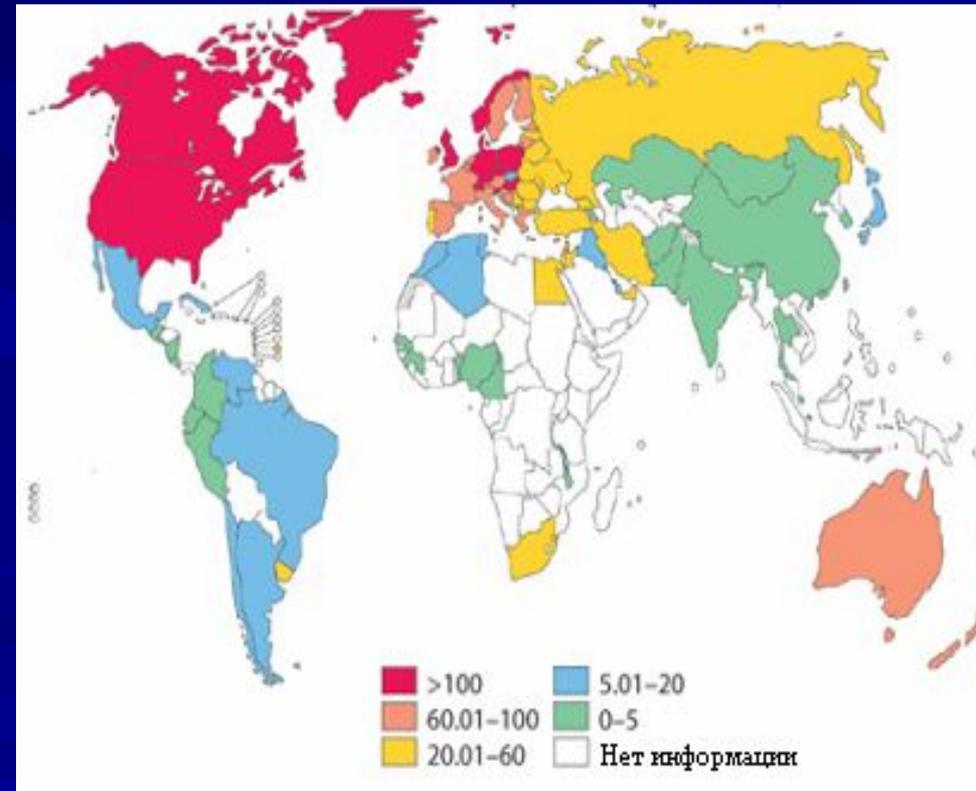
Эпидемиология

- **Имеются и эндемичные территории с постоянно высокой заболеваемостью, например, район Горски Катар в Хорватии, города Теплице и Билина в Богемиии др. Зарегистрированы так же и микроэпидемии или кластеры(гроздь), например, на Фарерских островах (Дания).**
- **Чаще болеют молодые женщины и вообще люди в возрасте от 18 до 30 лет.**

У лиц молодого возраста европеоидной расы РС самое распространенное неврологическое заболевание¹

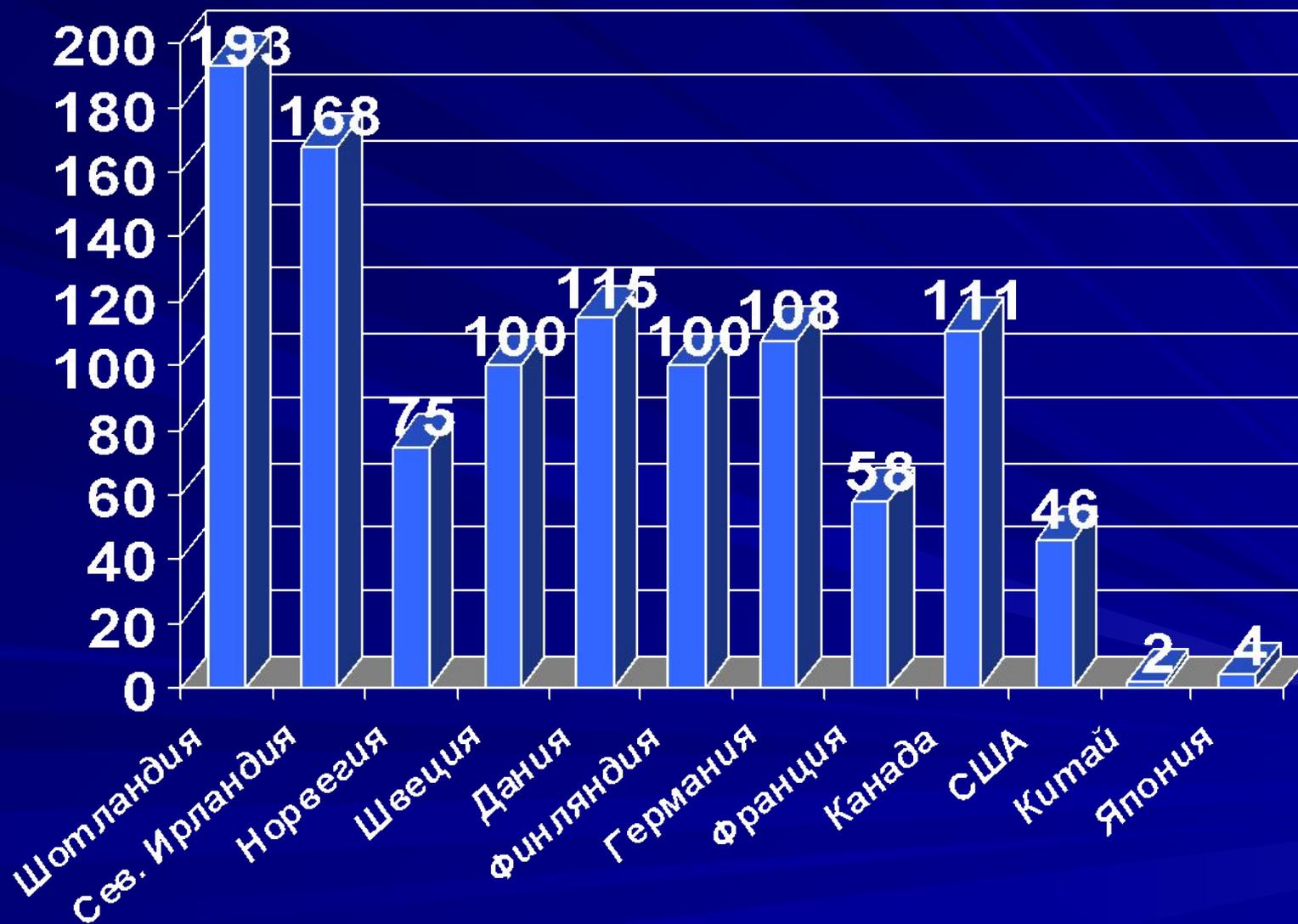
- РС – это хроническое аутоиммунное заболевание ЦНС
- РС страдают до 2,5 млн человек во всём мире^{1,3}
- Наибольшему риску подвержены европейцы²
 - 60-140 случаев на 100 000 в северных странах ЕС, США, Канаде, Австралии и Новой Зеландии
 - до 20 случаев на 100 000 в Центральной и Южной Америке
 - 5 случаев на 100 000 в Азии
- У женщин риск развития РС в 2-3 раза выше, чем у мужчин³
- РС, как правило, развивается в возрасте 20-40 лет^{1,3}

Распространённость РС на 100 000 населения²



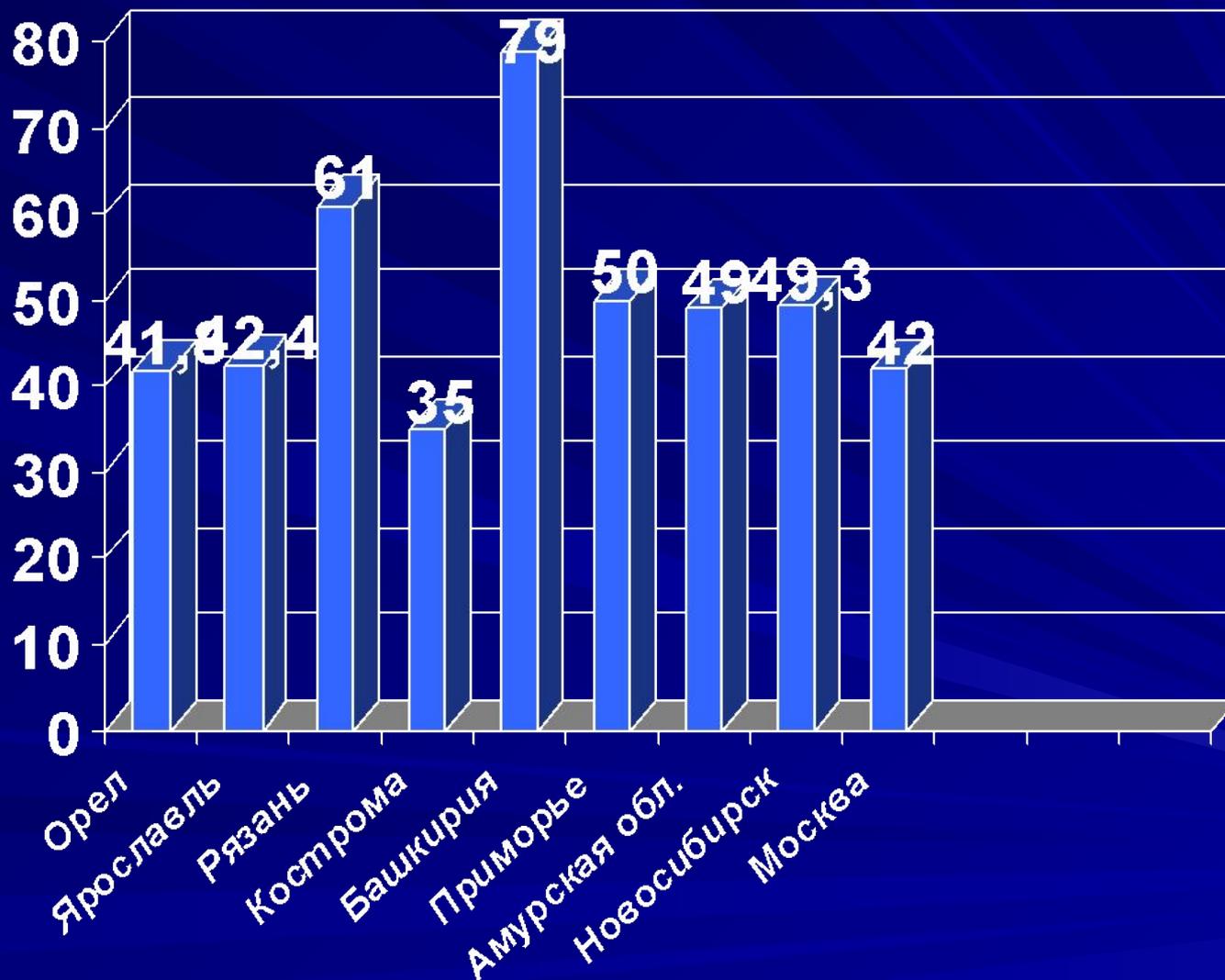
Распространенность РС в мире

(на 100 тыс. населения)



Распространенность РС в России

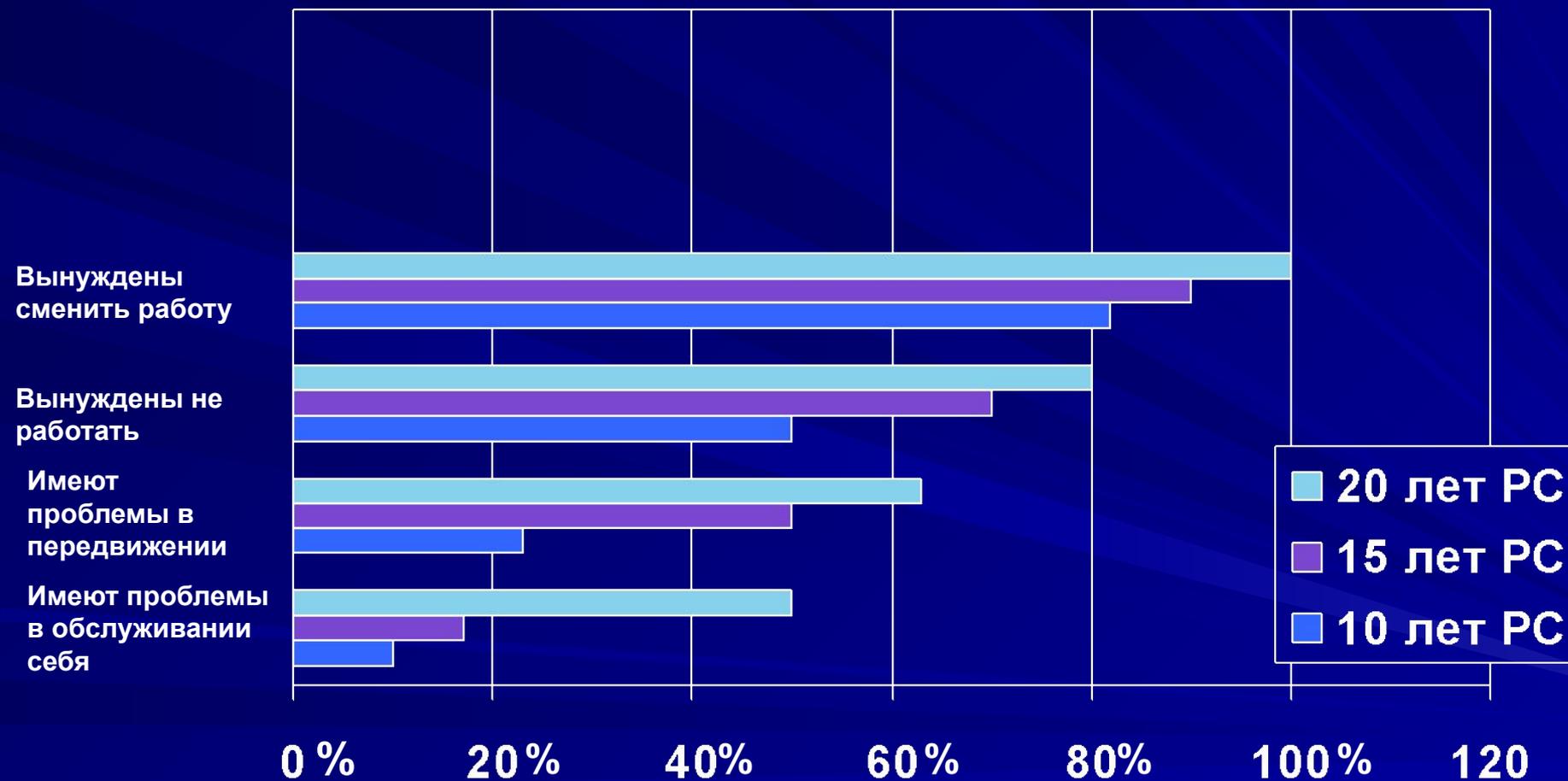
(на 100 тыс. населения)



Особенности распространённости РС в последнем десятилетии

- **Увеличение числа вновь заболевших;**
- **Максимум роста в Северной и Центральной Европе, Канаде, США, России;**
- **Увеличение удельного веса детей и женщин;**
- **Болеют лица европейской расы;**
- **Заболевание не встречается у эскимосов, народов Крайнего Севера и Центральной Африки;**
- **Семейный РС составляет 5-10% от всех случаев;**
- **Более раннее начало у женщин;**
- **Менее благоприятные формы и типы течения у мужчин;**
- **Периоды микроэпидемий РС в зонах заболеваемости**

Прогноз: Независимо от типа течения через 15-20 лет все больные теряют трудоспособность, а 80% способность к самообслуживанию



ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА



- **В 1868 году** французский патоморфолог и невролог **Жан Мартен Шарко** (1825-1893) обратил внимание на факт обнаружения многоочаговости (рассеянности) поражения головного и спинного мозга в форме мелких островков глиосклероза (бляшек) при секции лиц, умерших в молодом возрасте, от заболевания с дефектом движений и зрения, которое отличалось ремитирующим течением .

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА



- В 1878 г. Луисом Ранвье был открыт миелин и описаны олигодендроциты, образующие миелин.
- С этого времени РС называется демиелинизирующим заболеванием.
- Слово «склероз» сохранилось в названии исторически и отражает только конечную стадию формирования фокуса демиелинизации.

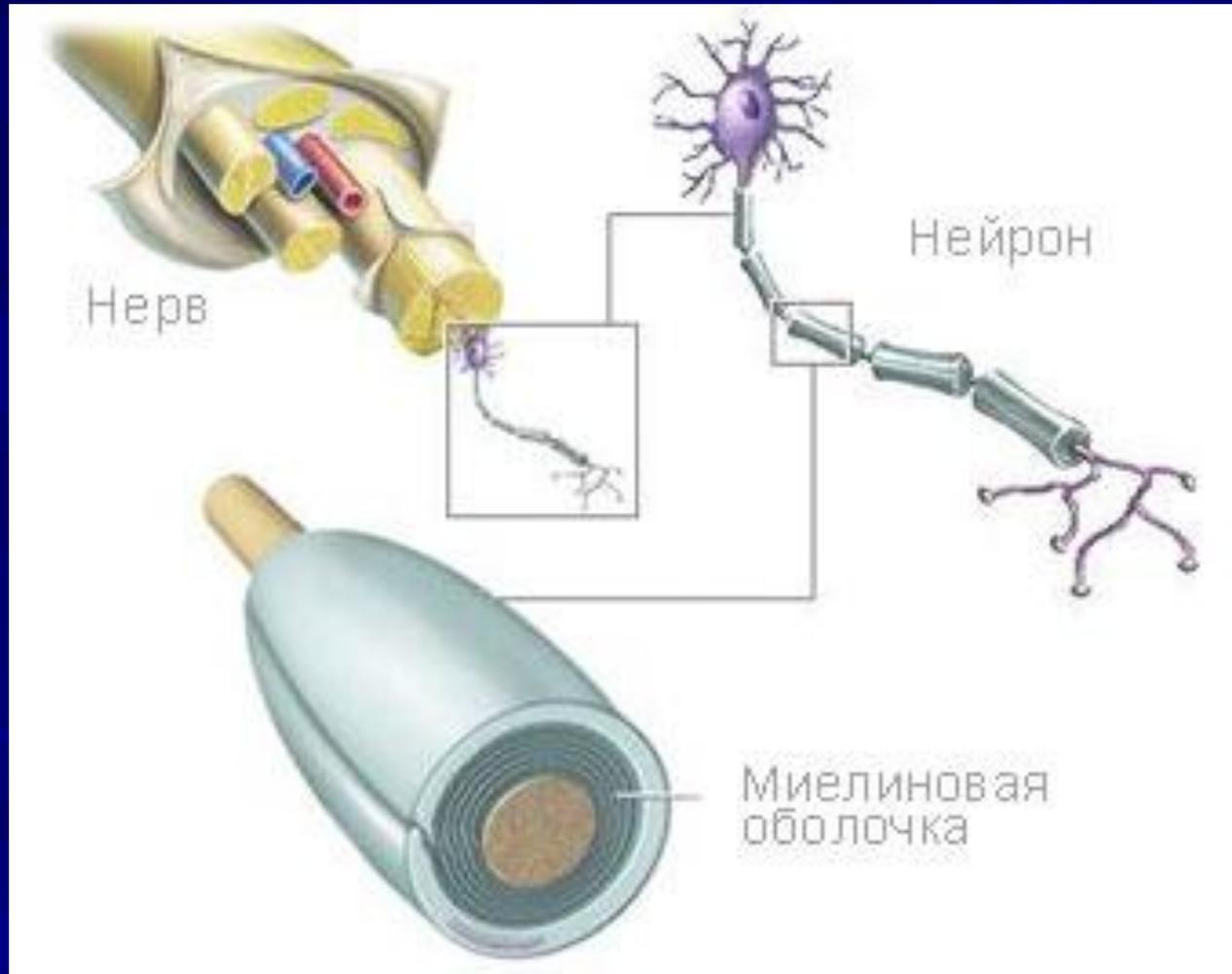
ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

- В 1935 г. Томасом Риверсом демиелинизирующее заболевание было воспроизведено на животных.
- В 1942 г. Г.Петте выдвинул понятие о нейроаллергии.
- В 1981 г. внедрена магнитно-резонансная томография мозга.

Миелин – это белково-липидная мембрана, которая многократно закручиваясь вокруг нервного волокна, сопровождает его на всем протяжении, обеспечивая:

- ***защиту;***
- ***питание;***
- ***изоляцию;***
- ***ускорение проведение импульса.***

Рассеянный склероз поражает миелиновую оболочку нервного волокна



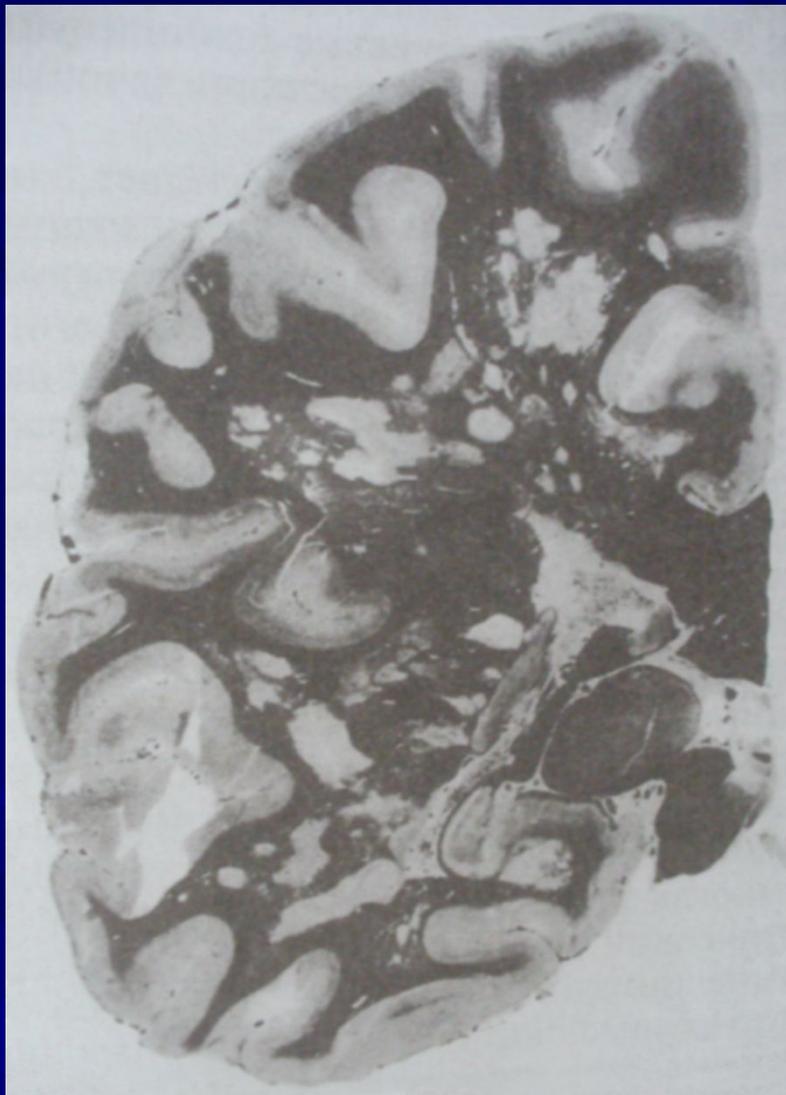
Морфологическая основа

- очаги разрушения миелина и осевых цилиндров, преимущественно двигательных путей.

Макроскопически:

наличие, так называемых, «склеротических бляшек» - пятен серовато-розового цвета различной величины и плотности, преимущественно в перивентрикулярной зоне головного мозга и в боковых столбах спинного мозга.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ



- **Множественные очаги повреждения миелина в белом веществе головного мозга.**

ПАТОМОРФОЛОГИЯ



- Полная утрата миелина в средних и глубоких отделах белого вещества.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ



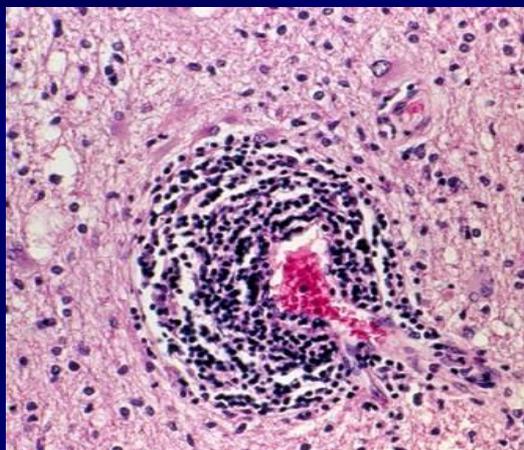
- Очаги демиелинизации (бляшки) в боковых и задних столбах спинного мозга.

Гистология

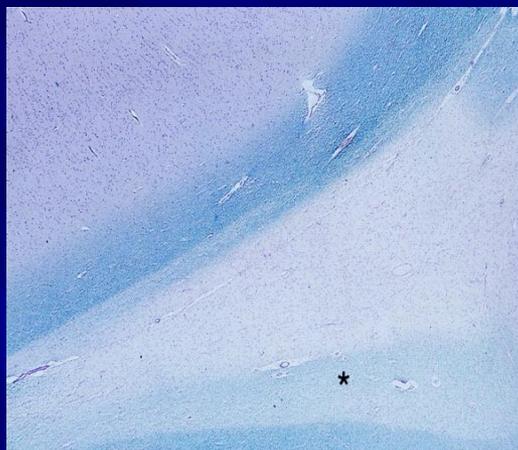
- отражает различную степень выраженности пероксиального повреждения и поражения осевых цилиндров. Наблюдается разная степень их окраски. В одних случаях повреждение миелина, в других - восстановление, в третьих - и повреждение и восстановление.

Основные патоморфологические этапы в развитии РС

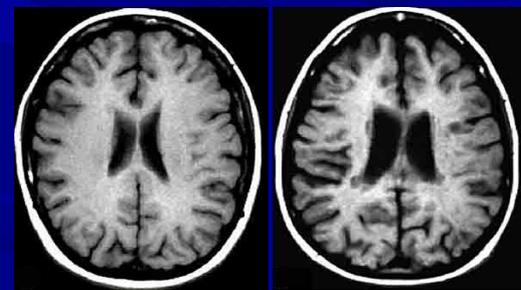
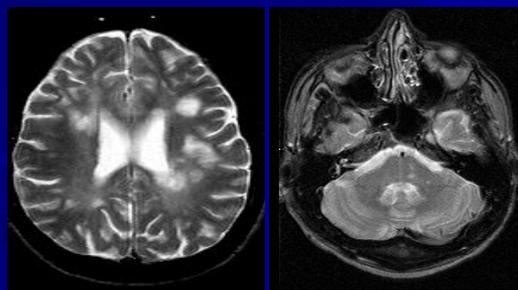
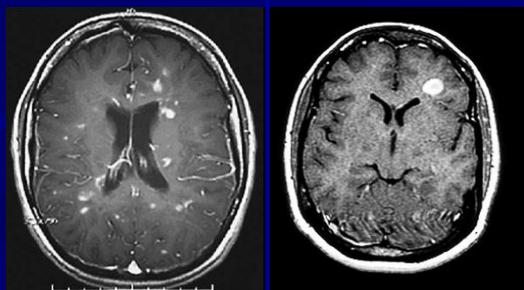
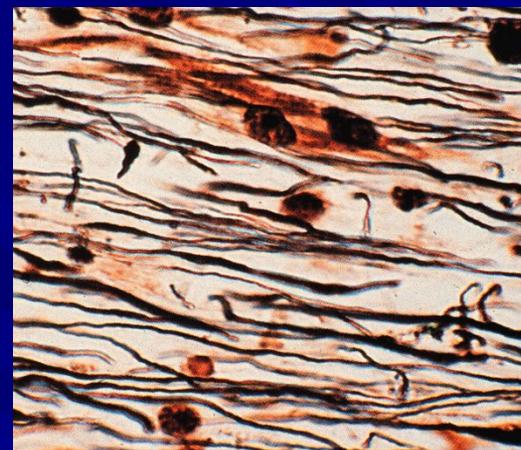
Воспаление



Демиелинизация

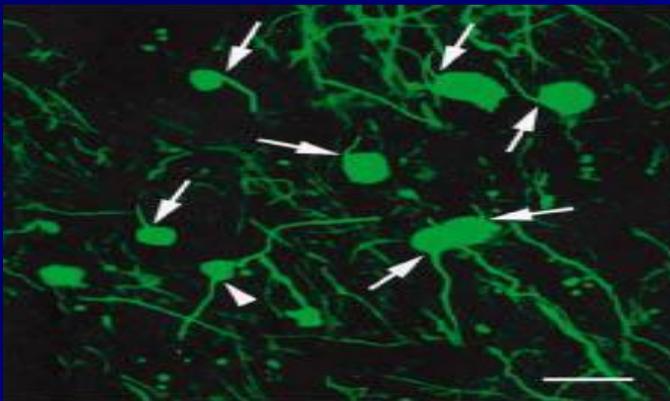
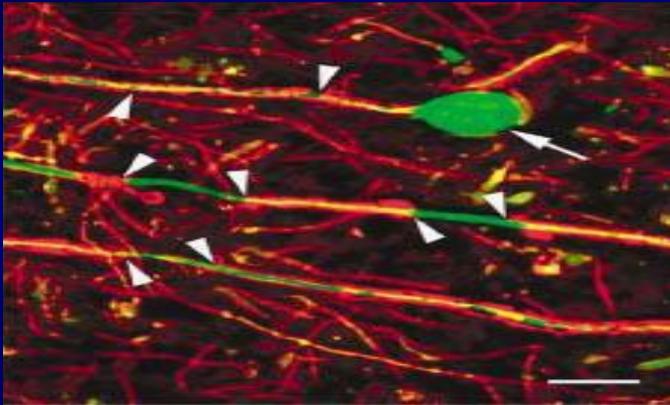


Гибель аксонов



Повреждение и потеря аксонов

Распад аксонов типичен для бляшек при РС



- Аксоны с разрушенной миелиновой оболочкой (треугольные метки)
- Распад аксонов, характерные овоидные утолщения аксонов в местах повреждения (стрелки)

Этиология – не известна,
она имеет две основы для предположений.

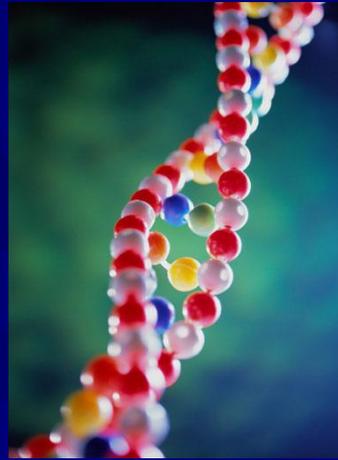
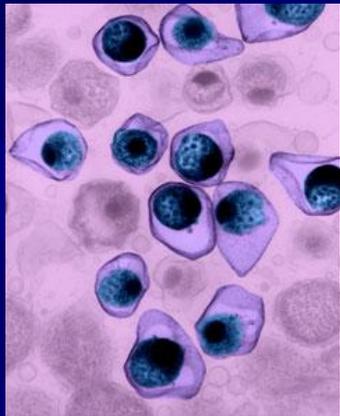
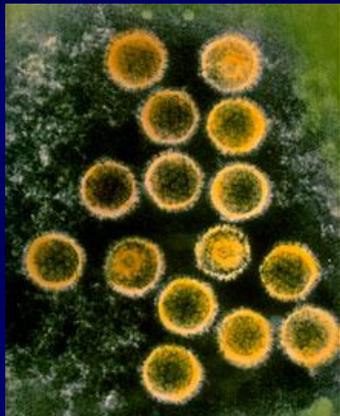
1. Наличие внешнего фактора

- очевидно инфекционного
(избирательность поражения путей и
указание на эпидемические вспышки
заболевания в отдельных зонах его
регистрации).

2. Наличие внутреннего фактора

- дефекта набора генов, контролирующих
иммунный ответ организма (дебют, формы и
течение болезни).

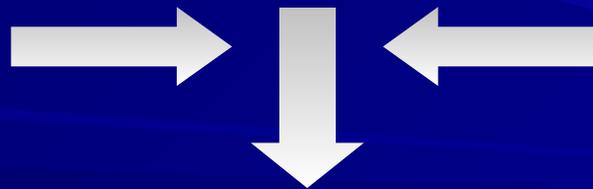
Пусковые механизмы РС



Генетическая
предрасположенность

Возбудители
инфекционных
заболеваний

Факторы окружающей
среды



Нарушенный иммунологический ответ → РС

Генетика

- Полигенное заболевание (нет одного гена). Наиболее типично I L2RA (CD 25 – 5 хромосома)
- При проведении геномного поиска (мета-анализа) единственный универсальный локус был картирован на 6 хромосоме в области молекул HLA II класса главного комплекса гистосовместимости с участием DR 2 (15)

Генетическая предрасположенность к рассеянному склерозу имеет сложный характер

- У однояйцевых близнецов пациента с РС шанс развития заболевания составляет 1:3¹
- Генетическая предрасположенность не связана с генными мутациями¹
- Аллельная вариация в главном комплексе гистосовместимости II класса оказывает наиболее выраженный эффект на генетический риск²
- Предрасположенность к РС преимущественно связана с гаплотипами DR2 (DRB1*1501, DRB5*0101 и DQB1*0602), которые вносят основной вклад в повышение риска РС у европеоидов^{3,4}
- В крупном мета-анализе были установлены предрасполагающие к РС локусы в TNFRSF1A, IRF8 и CD6⁵
- Существует множество других генных полиморфизмов, повышающих предрасположенность к РС (напр., II7R, II2R)

Инфекционные факторы

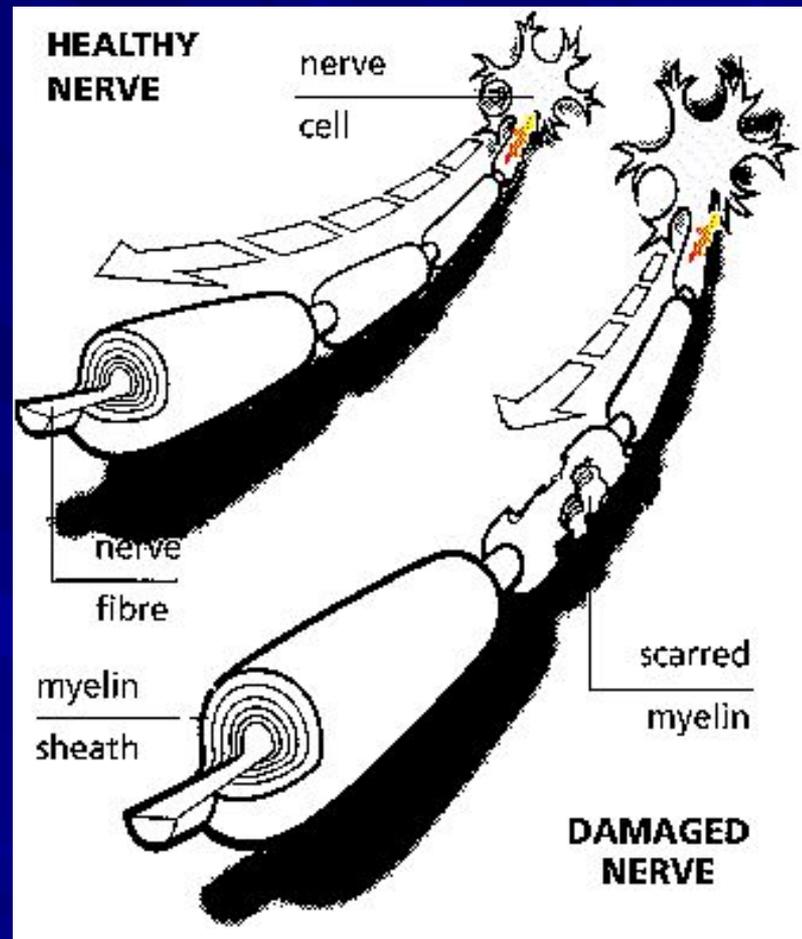
- Учитываются ретровирусы, герпес, бактериальные инфекции, вирус Эпштейн-Барра (EBV) – ДНК – вирус.
- Имеются доказательства особой связи РС с EBV и частота связи с мононуклеозом (у больных РС из ЦСЖ выделено 13 клонов клеток специфичных к белку EBV).

Факторы окружающей среды, повышающие риск развития РС

- **Вирусные инфекции**
 - вирус Эпштейна-Барр
 - другие вирусы (цитомегаловирус, вирус герпеса 6 типа, ретровирусы?)
- **Географическая широта/витамин D**
 - частота выше в умеренных широтах, где меньше воздействие солнечного света
 - снижена активация провитамина D ультрафиолетом
 - иммуносупрессивное действие витамина D?
- **Курение**

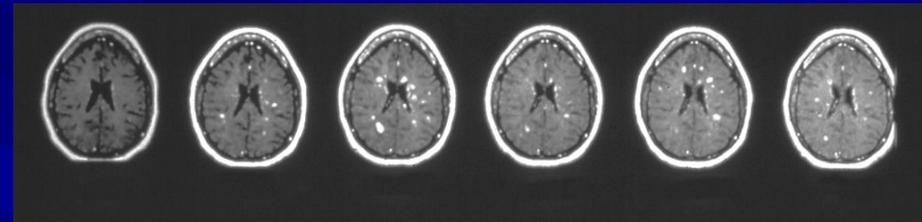
ПАТОГЕНЕЗ РС

- Точный патогенез не известен.
- Иммунологические нарушения при РС многообразны и являются ведущими в механизмах развития заболевания. Считается, что они обусловлены антигенными структурами центральной нервной системы.

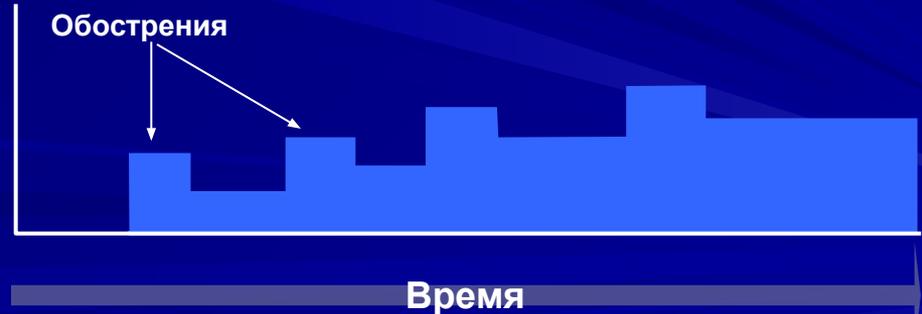


Патогенез РС

- Сложный и многофакторный
- Причины/триггеры неизвестны
- Взаимодействие факторов
 - Инфекционных
 - Генетических
 - Иммунологических
 - Факторов внешней среды
- Приводит к **ВОСПАЛИТЕЛЬНОМУ** повреждению ЦНС
- Ремиттирующее течение
 - Патологический процесс
 - Клиническая картина



Нарастание дефицита



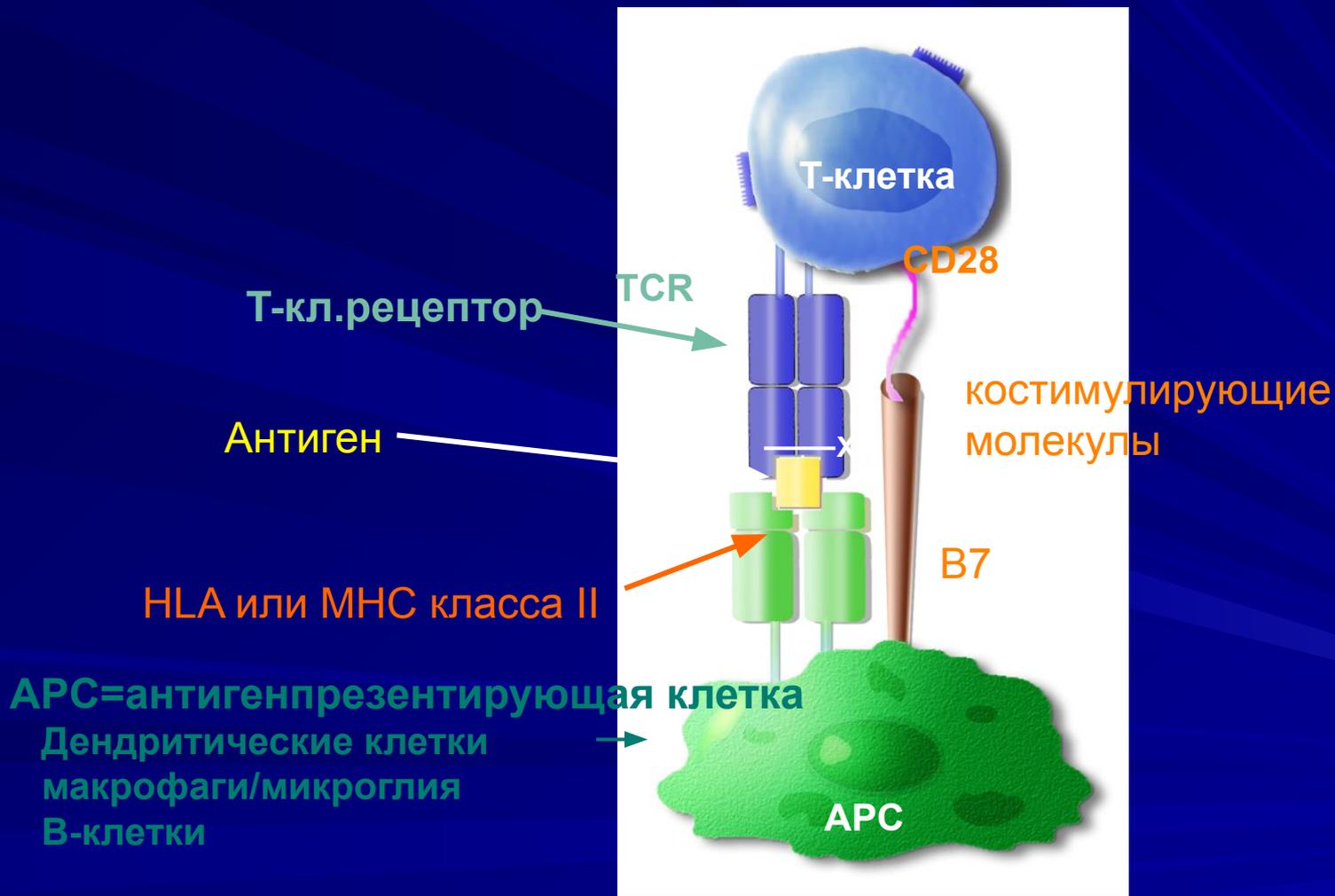
Гипотеза

Заболевание возникает в организме с генетически детерминированным дефектом иммунного ответа при воздействии первичного внешнего патогенного стимула (в виде вирусной инфекции), способного вызвать активацию аутореактивных Т-клеток. Активированные Т-клетки проникают через ГЭБ и атакуют антигены миелина (клетки глии). Клетки глии, поглощая и презентирруя на своей мембране данные антигены в комплексе с HLA-молекулами II класса, трансформируются в главное звено аутоиммунного процесса. Теперь они выделяют цитокины. Активные метаболиты кислорода, которые выделяются в ходе патологических реакций, запускают реакции окислительного стресса, ускоряя апоптоз. Результатом становится с одной стороны - очаговые разрушения миелина и гибель олигодендроцитов (формирование бляшки), с другой - под влиянием эндогенных нейротрофических факторов реализуются процессы ремиелинизации. Так возникает сочетание аутоиммунного и нейродегенеративного процессов.

События вне ЦНС

- Активация аутореактивных анергичных Т-клеток крови при взаимодействии с антиген-презентирующими (дендритными) клетками.
- Пролиферация Т-клеток и их дифференцировка (Th1 и Th2).
- Провоспалительные цитокины активируют В-лимфоциты, макрофаги, другие Т-клетки, а также усиливают экспрессию молекул адгезии

Антигенпрезентация- необходимое условие активации Т-клеток



T-клетки с CD4 рецептором дифференцируются в T_H1 и T_H2 клетки



T_H1 цитокины

- IL-2
- IL-12
- IFN- γ
- TNF- α

продуцируют T_H1 цитокины, активирующие макрофаги



продуцируют T_H2 цитокины и активируют В-клетки

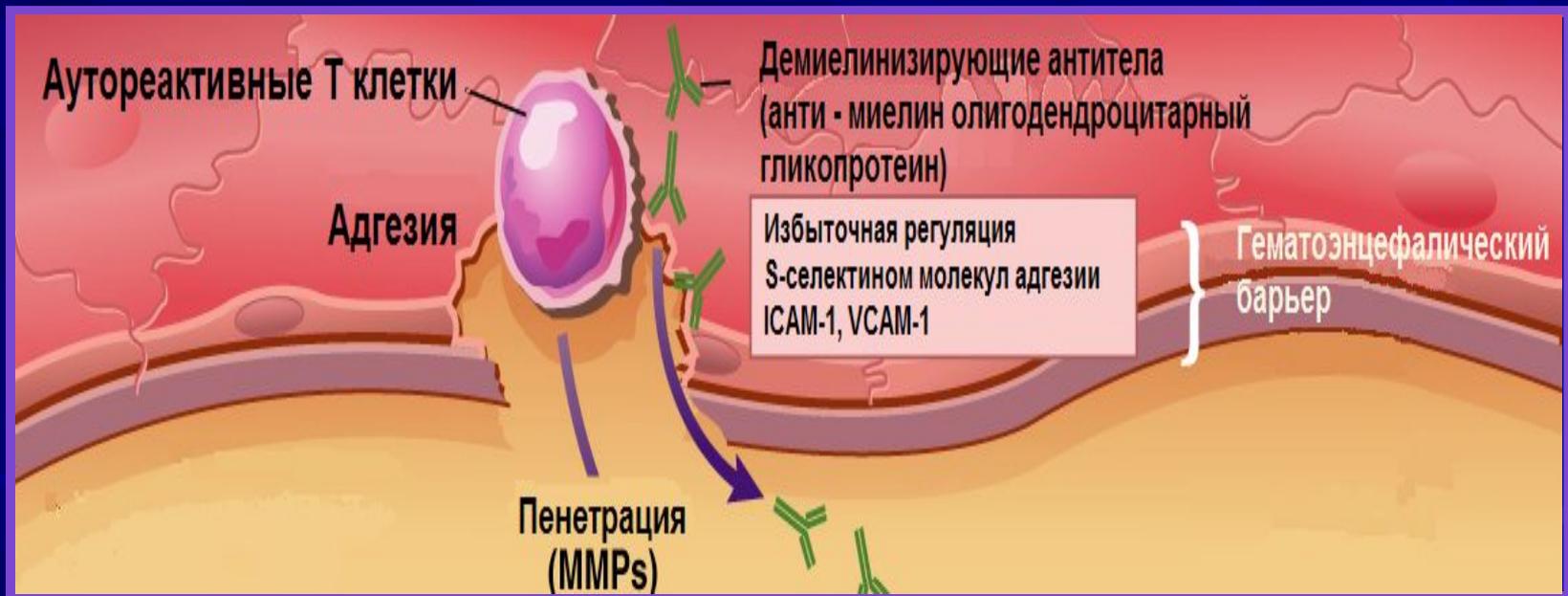
T_H2 цитокины

- IL-4
- IL-10
- IL-13
- TGF- β (T_H3)



Проникновение через ГЭБ

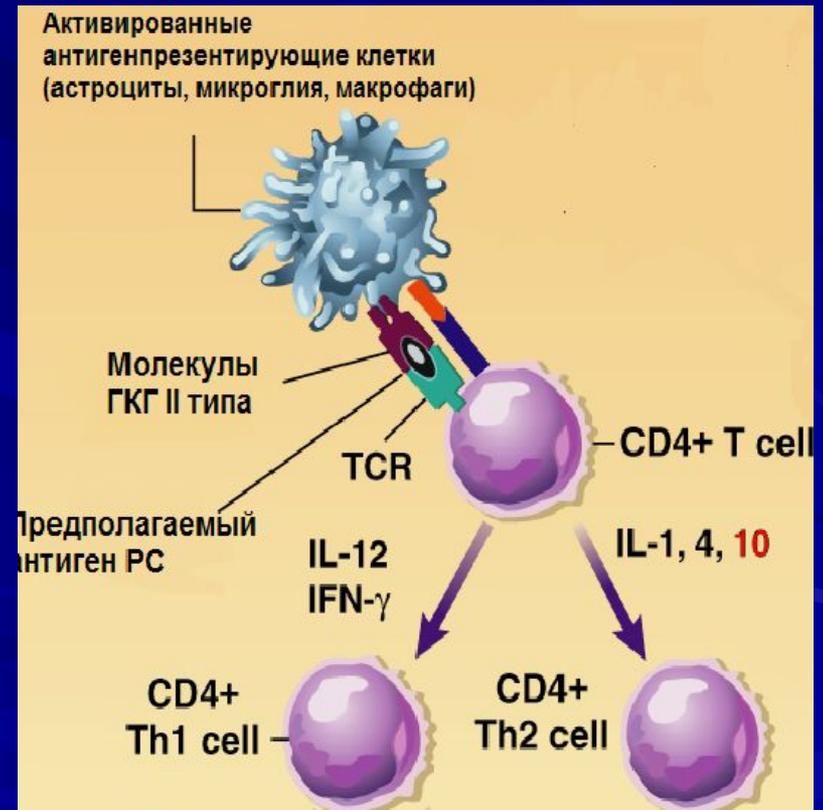
В результате повреждения ГЭБ аутореактивные Т-клетки и антитела из крови проникают в ЦНС



Активация иммунных клеток в ЦНС

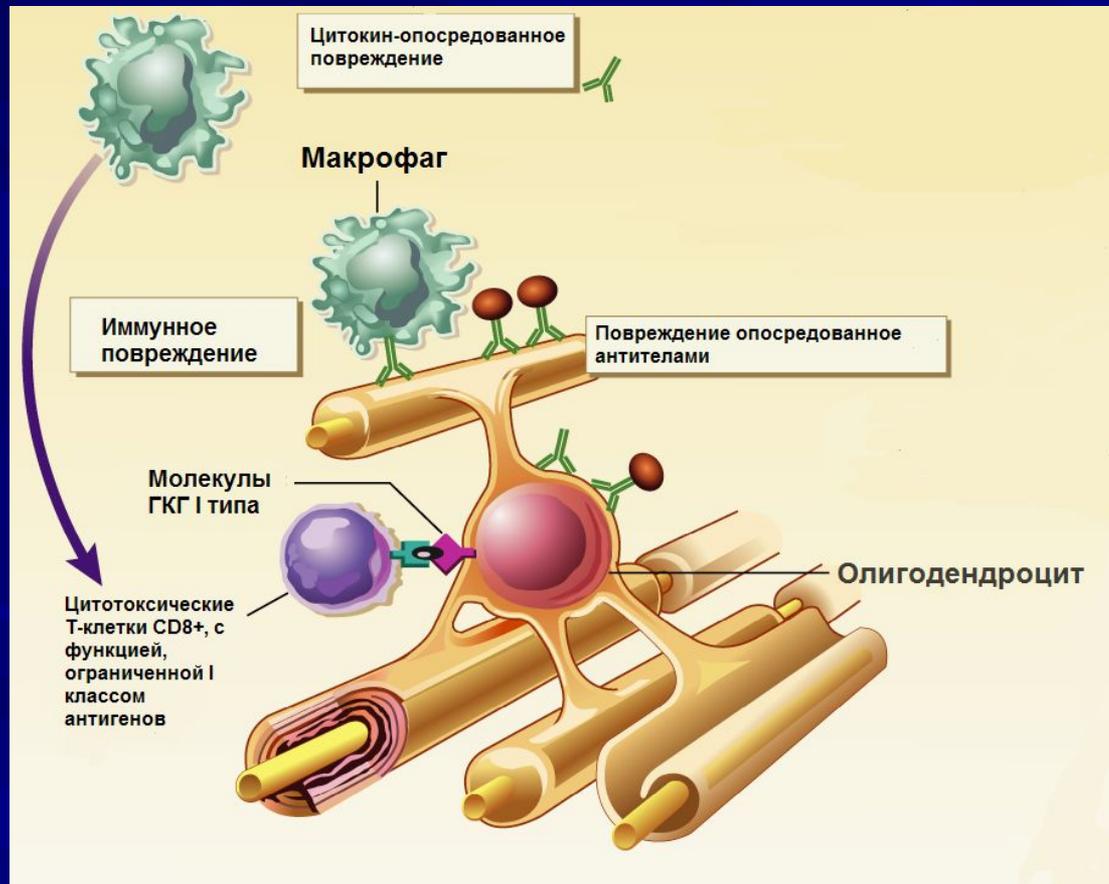
Активация Т-клеток – ключевое событие в воспалительном каскаде

- В результате презентации антигена в ЦНС происходит активация CD4+ Т клеток. Они пролиферируют и дифференцируются в Th1-клетки, синтезирующие провоспалительные цитокины
- Это приводит к запуску воспалительного каскада и иммуно-опосредованной демиелинизации



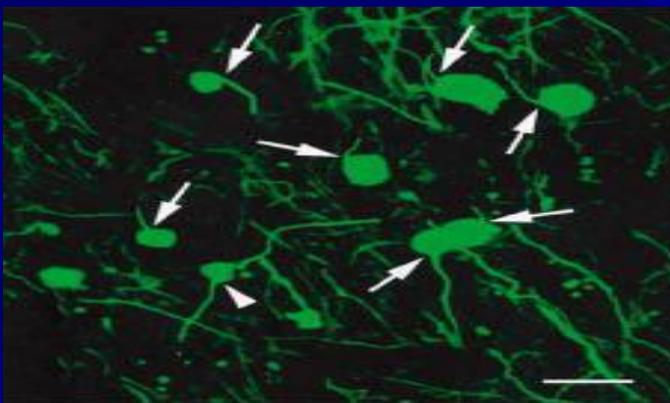
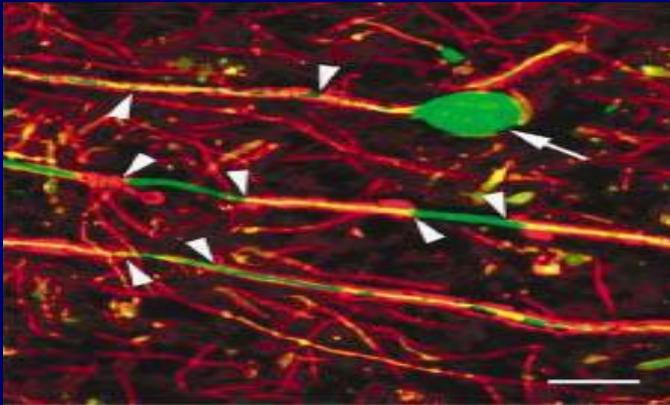
Механизмы демиелинизации

Иммунные клетки, цитокины и антитела играют роль в демиелинизации



Повреждение и потеря аксонов

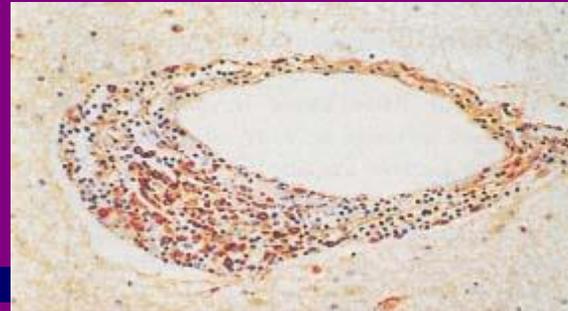
Распад аксонов типичен для бляшек при РС



- Аксоны с разрушенной миелиновой оболочкой (треугольные метки)
- Распространение демиелинизации приводит к распаду аксонов
- Распад аксонов, характерные овоидные утолщения аксонов в местах повреждения (стрелки)

Три компонента в патогенезе рассеянного склероза:

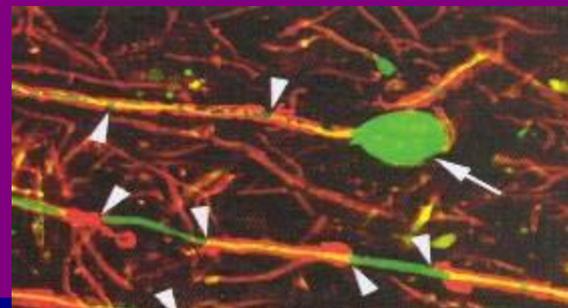
Воспаление



Демиелинизация



**Нейрональное и
аксональное
повреждение**



Динамика патогенетических механизмов РС



Ремиттирующий



Вторично-прогрессирующий



Первично-прогрессирующий

Клиника

отражает чередование процессов демиелинизации и ремиелинизации двигательных путей. Поражение их различных уровней приводит к нарушению движений и координации, развитию патологии функции тазовых органов.

У каждого больного имеется свой индивидуальный набор симптомов и их особое сочетание.

Начальные проявления рассеянного склероза

Симптомы и синдромы (могут сочетаться)	Жалобы больного	Частота (%)
Парезы мышц конечностей	Слабость, частая утомляемость одной и более конечностей	17-48
Неврит зрительного нерва	Снижение остроты зрения на один глаз, «туман» или темное пятно перед глазом	25-45
Сенсорные нарушения	Чаще чувство онемения, стягивания, «ползания мурашек» в конечностях	25-35
Стволовые и мозжечковые симптомы	Головокружение с тошнотой, двоение изображения, затруднения при чтении (нечеткость изображения, потеря строки), шаткость походки	15-25
Сфинктерные расстройства, другие симптомы	Повелительные позывы или задержки мочеиспускания	3-11

Частота типичных клинических проявлений РС

Симптомы	1 группа ¹ (%)	2 группа ² (%)
Симптомы поражения пирамидного пути	93	89
Нарушения координации	87	74
Нарушения черепных нервов (кроме II пары)	81	58
Нарушения чувствительности	65	77
Нарушения функций тазовых органов	63	60
Поражения зрительных нервов	40	52
Нейропсихологические нарушения	20	62

1. 408 больных, проживающих в США (Kurtzke J.F., 1961)

2. 520 больных, обследованных на кафедре неврологии и нейрохирургии Московского РГМУ (Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н., 1997)

Формы РС:

- Церебральная
- Спинальная
- Цереброспинальная

Течение

рассеянного склероза зависит от:

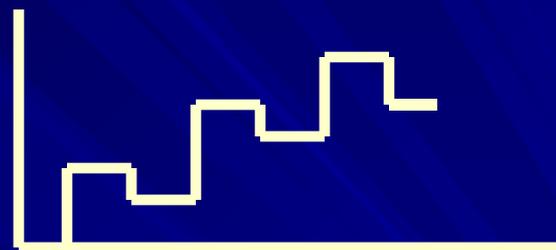
- ***Длительности ремиссии (от нескольких месяцев до 10 лет);***
- ***Частоты обострений;***
- ***Степени восстановления функций;***
- ***Скорости прогрессирования необратимых нарушений.***

Типы течения РС

Ремитирующий РС

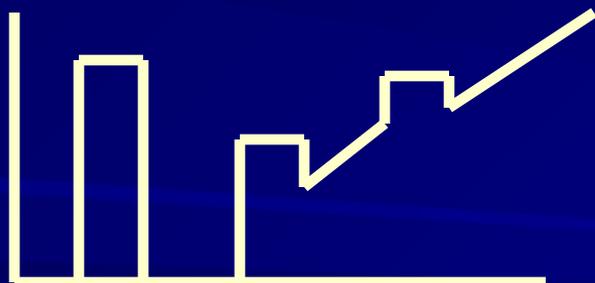
75-80%

или



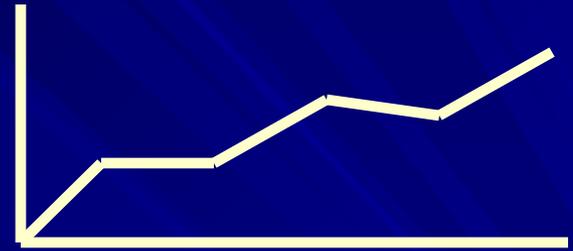
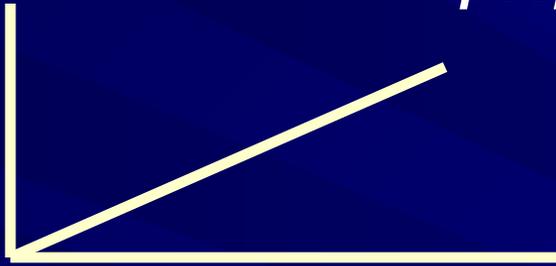
Вторично-прогрессирующий РС -
50% через 10 лет

или



Типы течения РС

*Первично-
прогрессирующий РС - 15%*



*Прогрессирующий РС
с обострениями 10 - 15%*



Доброкачественное течение - 25%

Злокачественное течение - 5%

Более чем у 80% пациентов с ремиттирующим РС в дальнейшем развивается вторичное прогрессирование

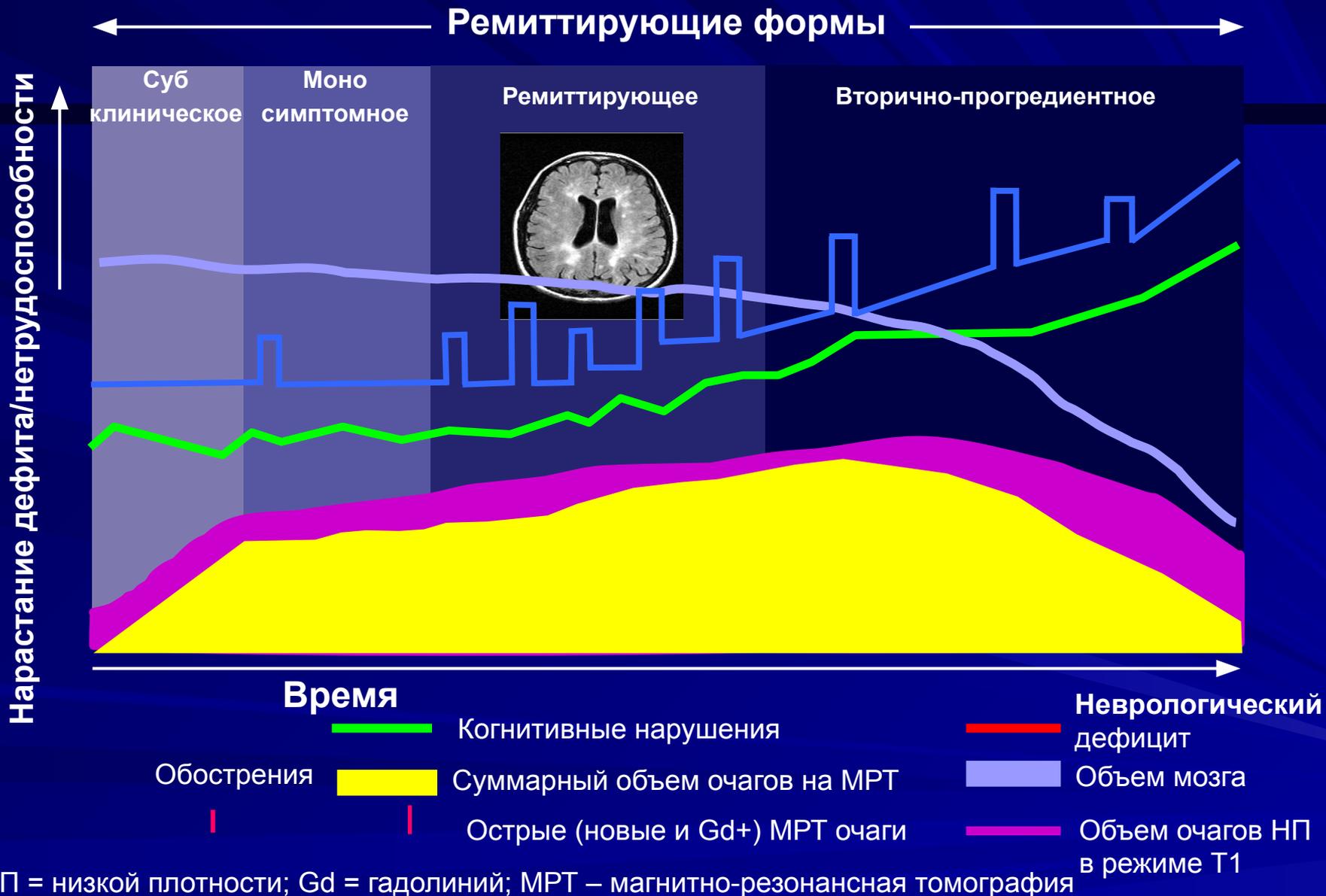
Через 6 - 10 лет после дебюта у 30-40% больных с ремиттирующим РС развивается вторично-прогрессирующий РС

Через 11 - 15 лет вторично-прогрессирующий РС выявляется у 58% больных

Через 25 лет вторично- прогрессирующий РС выявляется у 90% больных

ГОД
Ы

Естественное течение РС



Критерии диагностики РС

- I. Критерии Шумахера (1965) – «диссеминация в месте и времени»
- II. Критерии Позера (1983) –
 - «2 обострения + 2 очага»
- III. Критерии Мак Дональда (2001, 2005, 2010) –
 - «2 обострения + 2 очага + »

- В настоящее время **«золотым стандартом»** диагностики РС являются:

- ✓ данные анамнеза
- ✓ клиническая оценка заболевания
- ✓ результаты МРТ
- ✓ исследование ликвора

(Barkhof F., Filippi M., 1995)

Результаты иммунологических, биохимических, нейрофизиологических исследований имеют **вспомогательное значение** в диагностике заболевания

До настоящего времени нет патогномоничных для РС лабораторных тестов, в силу чего диагноз **РС остается диагнозом в первую очередь клиническим**

Схема постановки диагноза РС (W.I. McDonald с соавт.)

Клиника	Необходимые дополнительные данные для постановки диагноза РС
Две и более атаки, объективные клинические данные о наличии двух и более очагов	Не надо дополнительных данных
Две и более атаки, объективные клинические данные о наличии одного очага	С помощью МРТ доказать дессиминацию в месте (критерий 1), или при наличии двух и более характерных для РС очагов на МРТ плюс выявить характерные изменения в СМЖ (критерий 3), или ждать следующую клиническую атаку, указывающую на новую зону поражения
Одна атака, объективные клинические данные о наличии двух и более очагов	С помощью МРТ доказать дессиминацию в месте (критерий 1), или вторая клиническая атака
Одна атака, объективные клинические данные о наличии одного очага (моносимптомное начало)	С помощью МРТ доказать дессиминацию в месте (критерий 1), или при наличии двух и более характерных для РС очагов на МРТ плюс выявить характерные изменения в СМЖ (критерий 3), и доказать дессиминацию во времени (критерий 2) или вторая клиническая атака
Постепенное прогрессирование симптоматики, подозрительной на РС	Характерные изменения СМЖ (критерий 3) и дессиминация в месте, доказанная наличием 1) девяти и более T-2 очагов в головном мозге или 2) 2 и более очагов в спинном мозге, или 3) 3 – 8 очагов в головном мозге плюс один очаг в спинном мозге или характерные изменения ЗВП и 4 – 8 очагов в головном мозге или менее 4 очагов в головном мозге и один очаг в спинном мозге, выявленные при МРТ и доказательство дессиминации во времени (критерий 2) или продолжающаяся прогрессия на протяжении не менее одного года.

- Особое значение придается **результатам магнитно-резонансной томографии**, как основе постановки диагноза, что зачастую приводит к игнорированию клиники и постановки диагноза чисто по данным МРТ.
- **Учитывая тенденцию к смягчению критериев диагноза РС, необходимо поменять тактическую схему диагностики.**

Этапы диагностики РС

- Соответствие критериям РС
- Дифференциальная диагностика
- Дальнейшее уточнение диагноза
 - тип течения
 - стадия процесса
 - синдромальный диагноз
 - степень инвалидизации
 - патогенетические механизмы, преобладающие у данного пациента

Клинические признаки, свидетельствующие в пользу диагноза РС

- **1. Возраст начала заболевания от 10 до 59 лет;**
- **2. Ремиттирующий характер заболевания с двумя и более эпизодами ремиссий;**
- **3. Достоверное повреждение в двух и более участках ЦНС, с длительностью проявлений не менее 24 часов, которые появились с интервалом не менее чем в 1 месяц («диссеминация в месте и времени»);**
- **4. Наличие поражения двух и более систем (глазодвигательной, зрительной, вестибулярной, мозжечковой, пирамидной и др.);**

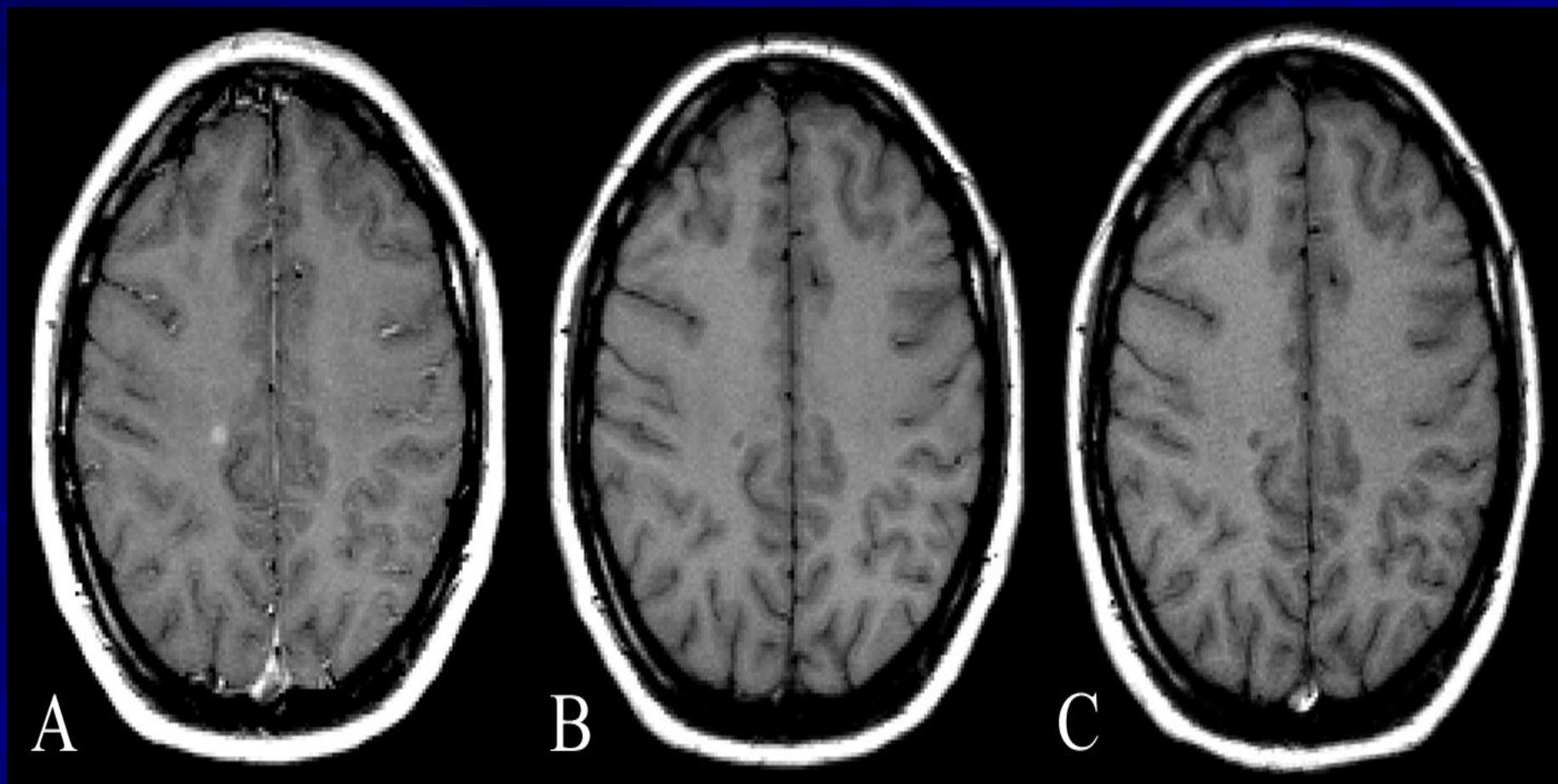
Клинические признаки, свидетельствующие в пользу диагноза РС

- 5. Преимущественное поражение белого вещества;
- 6. Лабильность, обратимость симптомов (особенно в начале заболевания);
- 7. Отсутствие в дебюте заболевания признаков поражения периферической нервной системы;
- 8. Наличие клинических диссоциаций, в том числе между субъективным состоянием и объективными данными;
- 9. Ухудшение симптоматики при повышении температуры (симптом Утгоффа, тест горячей ванны)
- **10. Отсутствие других (лучших) объяснений симптоматики**

- **Синдром клинической диссоциации часто является косвенным признаком диссеминации в месте и отражает наслоение симптомов поражения различных проводящих систем или разных уровней поражения, но оценивается только в комплексе с другими проявлениями заболевания.**

Основа диагностики

- **клиника** (диссеминация в месте и времени)
- **показатели МРТ** (очаги повышенной интенсивности овальной формы без масс эффекта на T2 ВИ и пониженной плотности на T1 ВИ)



Причины выявления очагов измененной плотности на МРТ

Возможность выявления очагов патологии на МРТ связана с характером воспаления – нарушением четко сформированного порядка воды между слоями миелиновой оболочки. Поскольку вода имеет более длительное время релаксации в магнитном поле, накопление парамагнитного контраста в зонах активного воспаления проводников с миелином позволяет определить динамику их морфологической структуры : активные очаги характеризуются большим накоплением контраста и особой яркостью, в старых - контраст накапливается по периферии и создает впечатление об их увеличении.

***Сроки проведения МРТ - исследований
- не ранее, чем через 6 недель после начала
обострения.***

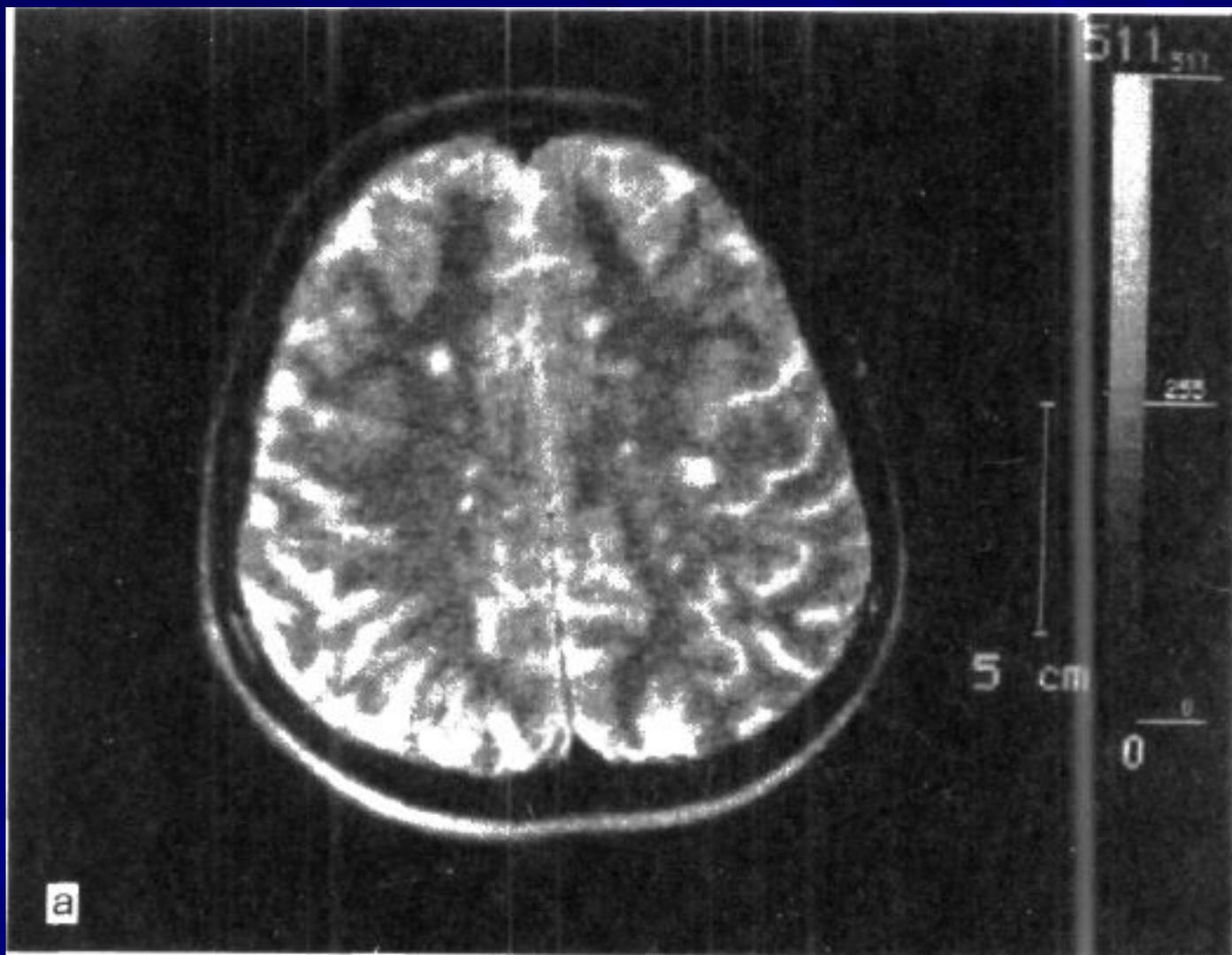
Этапы использования МРТ в диагностике РС:

- До 1988 г. – критерии Ч. Позера (1983);**
- После 1988 г. - критерии Farekas, 1988;
Paty, 1988 Barknoff, 1997**
- С 2001 г. - Mc Donald, 2001, 2011**

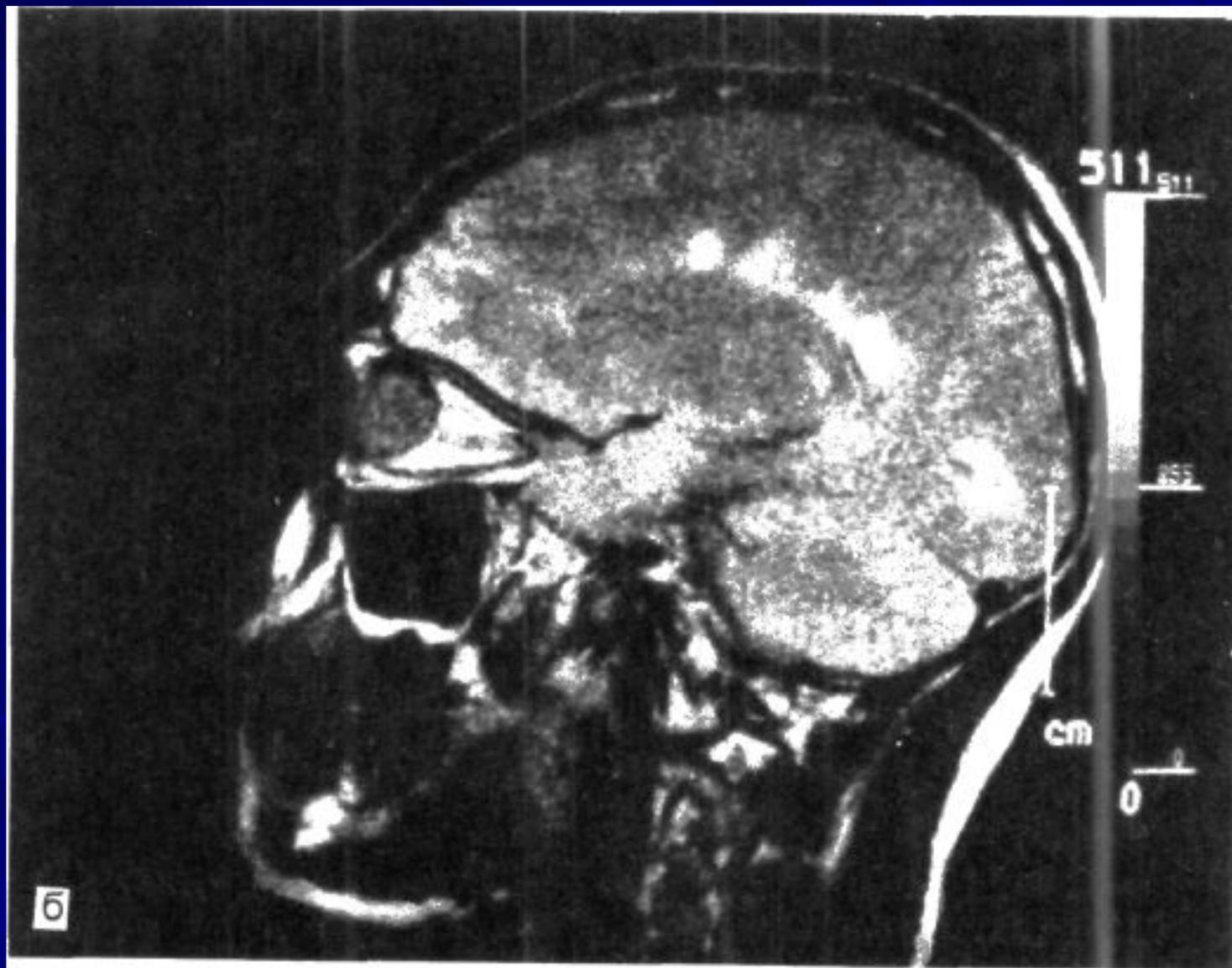
Типичные МРТ-находки при РС:

- - “Открытое кольцо” при накоплении контраста
- - Перивентрикулярные очаги (иногда сливающиеся)
- - Вовлечение мозолистого тела (пальцы Доусона)
- - Вовлечение инфратенториальных структур
- - Вовлечение U-образных волокон, прилежащих к коре
- - Вовлечение височной доли
- - Овальная форма очагов
- - Накопление контраста в некоторых очагах
 - **Но диагноз РС никогда не должен ставиться на основании МРТ!!!**

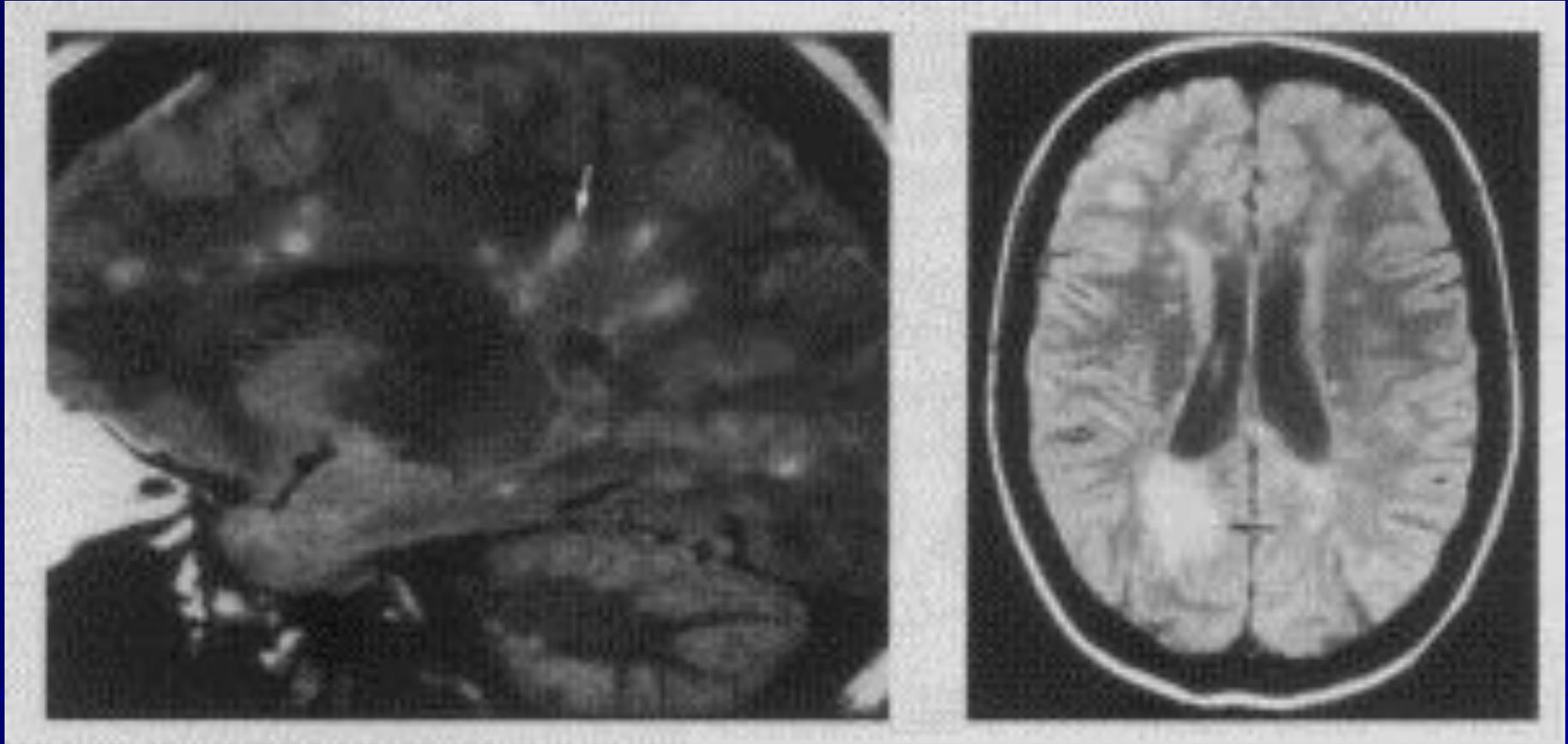
Очаги демиелинизации



Очаги демиелинизации

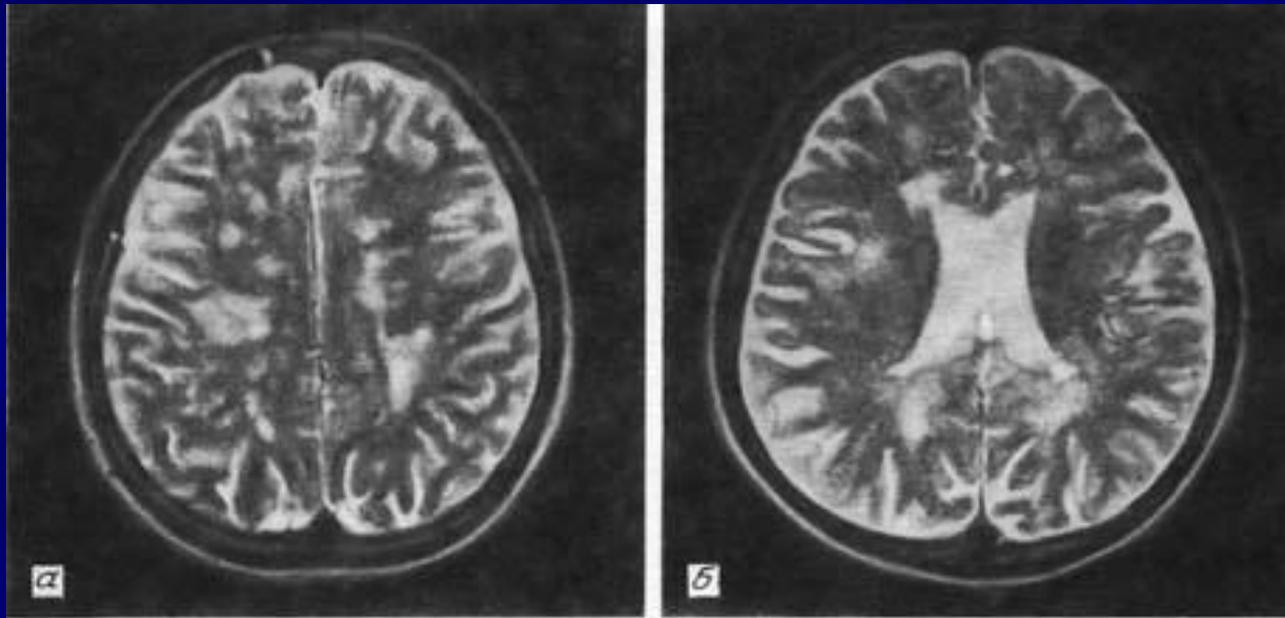


ДИАГНОСТИКА



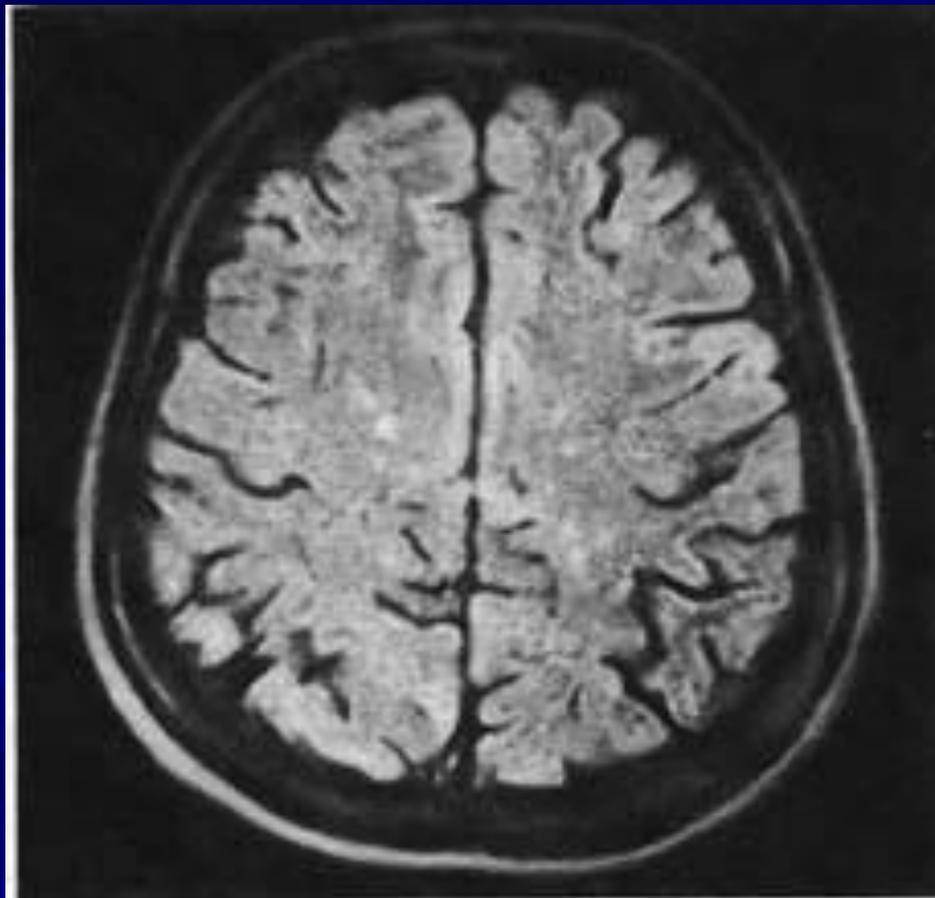
- *Типичное расположение очагов на МР-томограммах.*

ДИАГНОСТИКА



- МРТ: T2-взвешенные изображения головного мозга при ВП-форме РС.

ДИАГНОСТИКА



- МРТ: Импульсная последовательность *FLAIR* у больного с ПП-течением РС.

ДИАГНОСТИКА



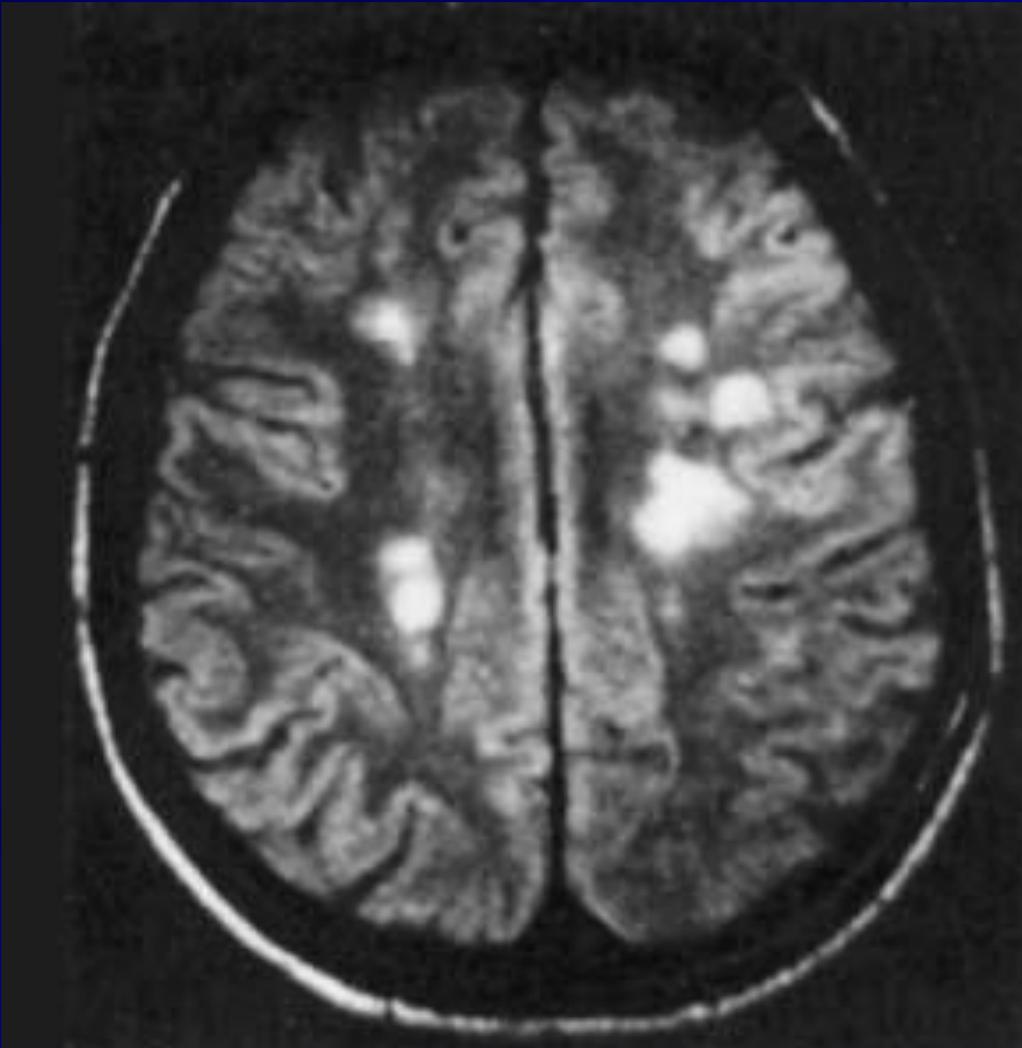
- МРТ (режим Т2): *томограмма на уровне глубокого белого вещества указывает на наличие трех гиперинтенсивных очагов.*

ДИАГНОСТИКА



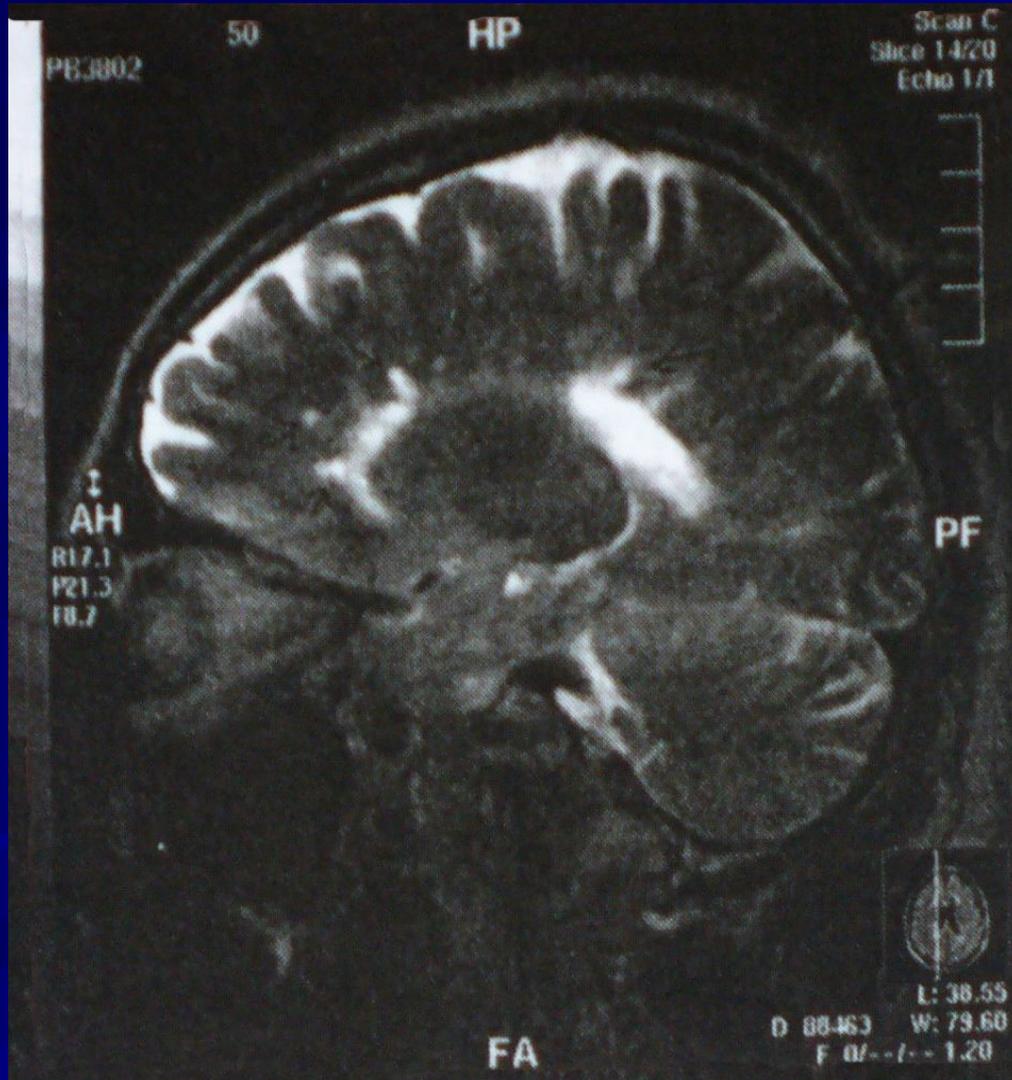
- МРТ (режим T2):
- парасагиттальная томограмма шейного отдела, на которой выявляется обширное поражение спинного мозга

ДИАГНОСТИКА



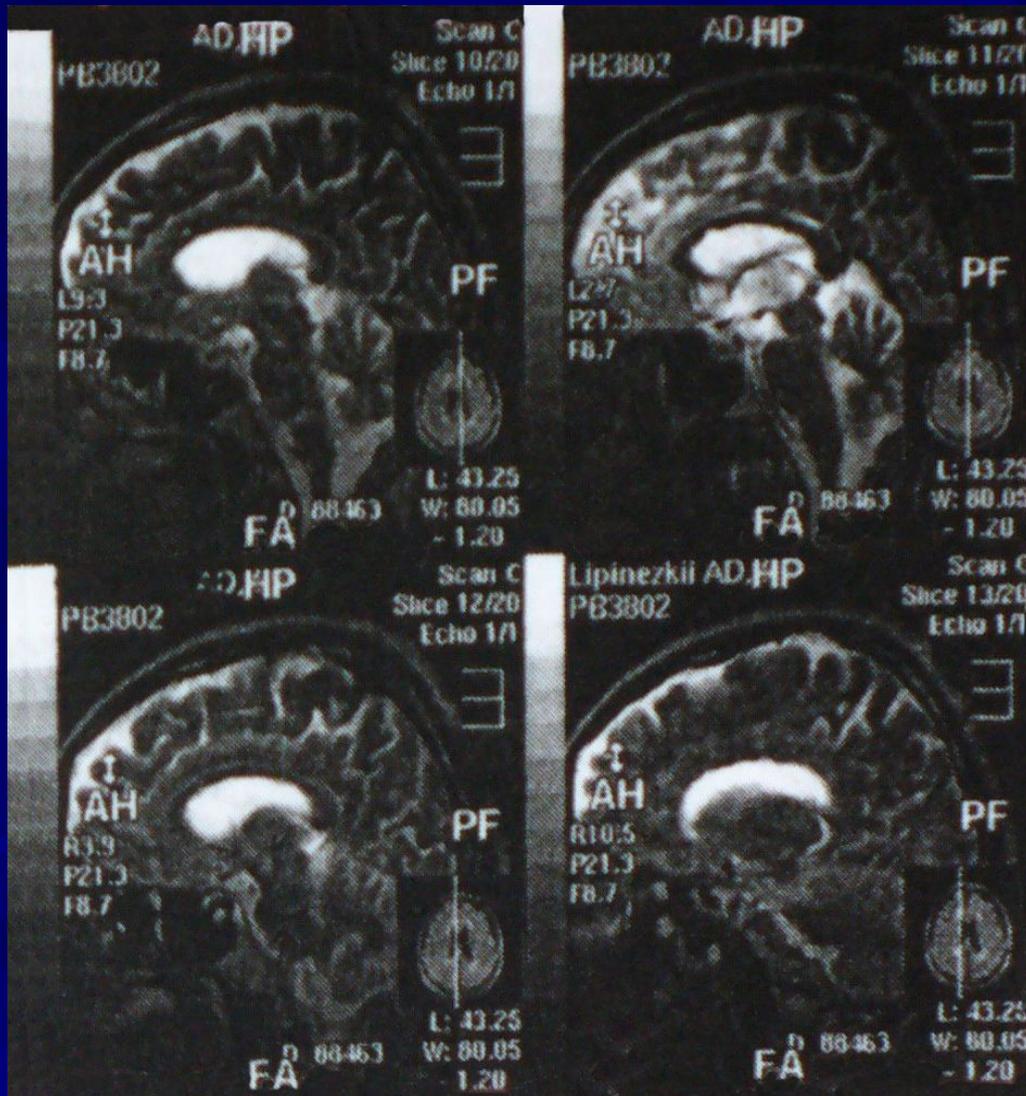
- МРТ(режим Т2):
- *множественные разнообразных размеров и форм очаги в белом веществе полушарий головного мозга.*

ДИАГНОСТИКА



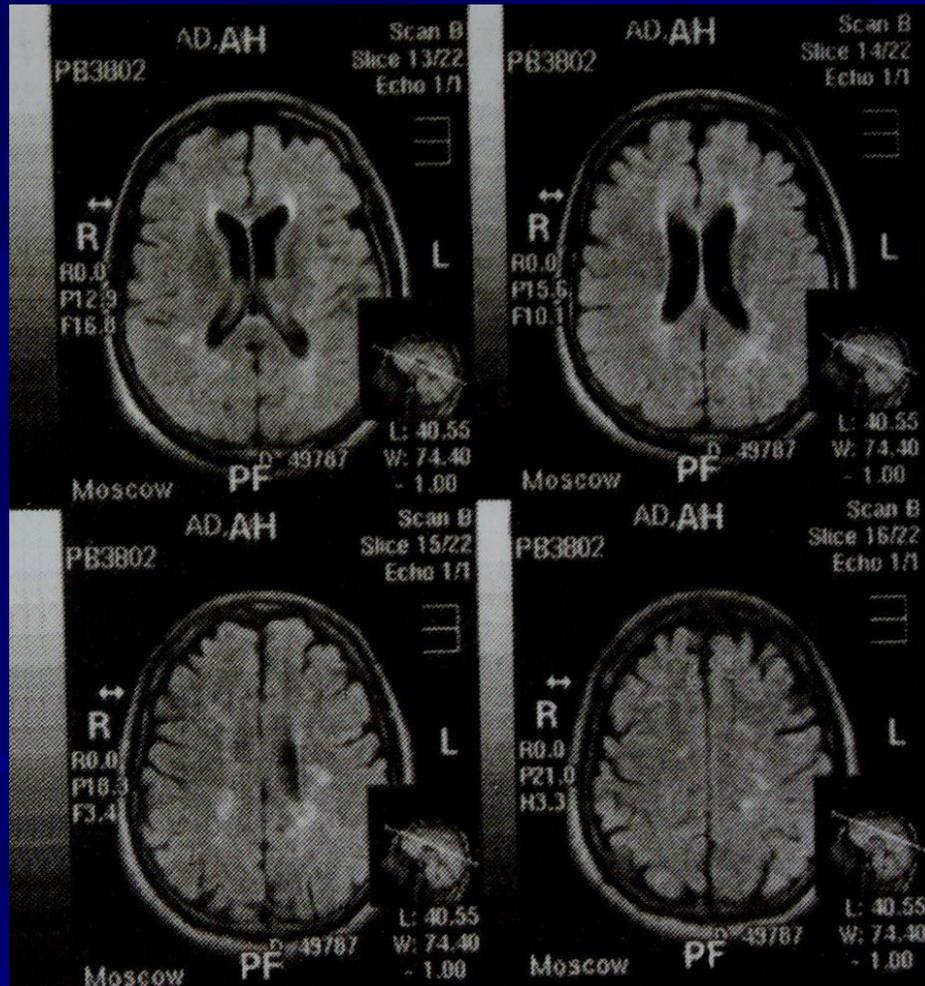
- МРТ (режим Т2):
- *очаги в мозолистом теле, распространяющиеся из него в белое вещество полушарий – «пальцы Доусона».*

ДИАГНОСТИКА



- МРТ (режим Т2):
- *очаги в стволе мозга.*

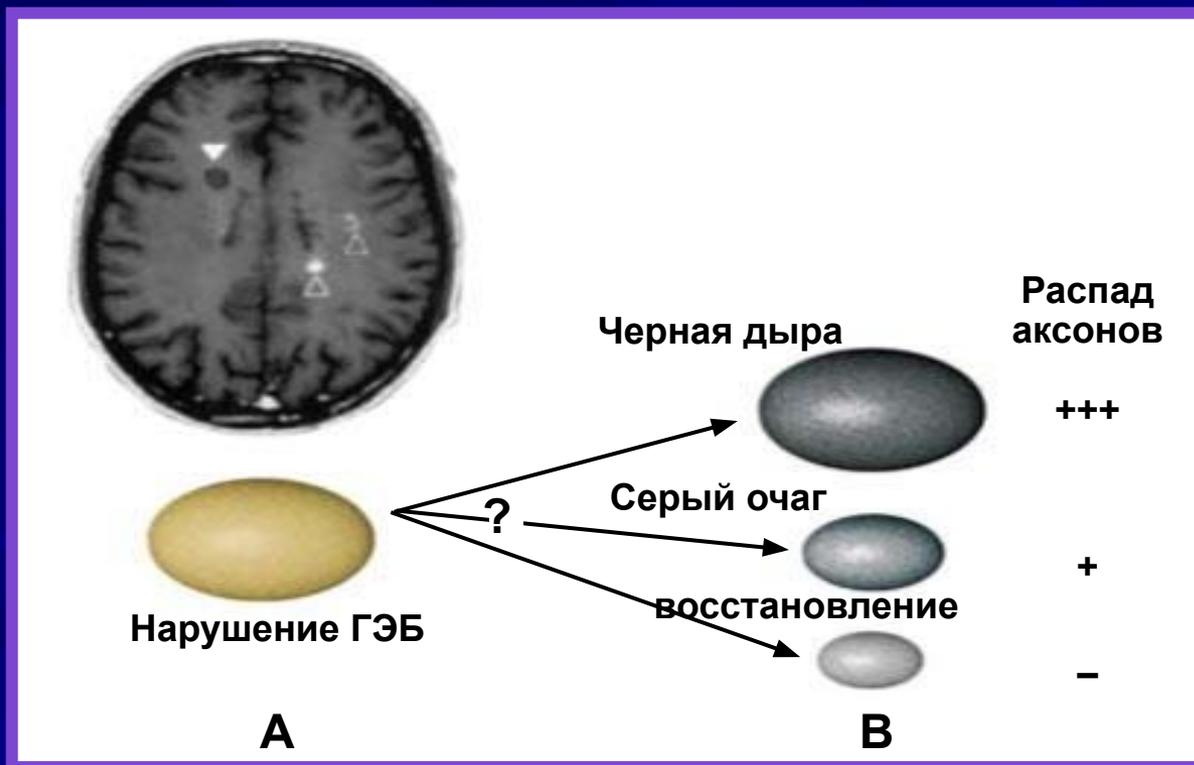
ДИАГНОСТИКА



- MPT (режим FLAIR):
- перивентрикулярные очаги.

Эволюция МРТ-очагов при РС

Очаги, накапливающие контраст могут восстановиться, а могут превратиться в «черную дыру», что отражает аксональное повреждение



Сложность дифференциальной диагностики РС обусловлена:

Изменением течения заболевания («мягкие», доброкачественные формы, увеличение числа первично-прогрессирующих форм, детский РС и др.)

Универсальностью патогенетических механизмов, лежащих в основе повреждения нейронов и глии (нарушения иммунного статуса, нарушения микроциркуляции, активация ПОЛ и др.)

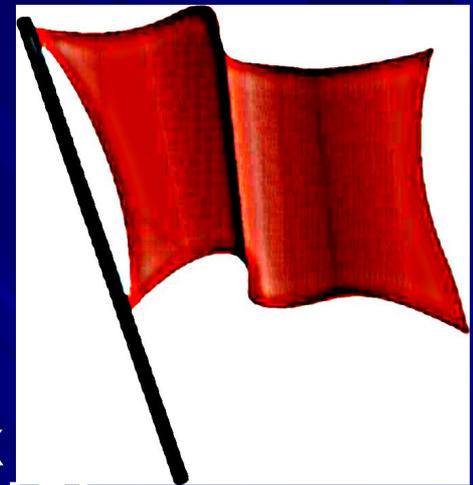
Неспецифичностью основных клинических и морфологических признаков заболевания

Переоценкой роли дополнительных методов (МРТ) и недооценкой клинических данных

- **Необходимо отметить возможность существования у одного пациента и очагов, типичных для РС, и иных, в частности - «сосудистых» очагов, что отражает параллельно текущие патологические процессы – аутоиммунной воспалительной демиелинизации и хронической ишемии головного мозга, что можно видеть, например, в случае развития артериальной гипертензии у пациента с рассеянным склерозом.**

Признаки, делающие РС

сомнительным – клинические «красные флаги» (1)



Нормальный неврологический статус

Возраст дебюта до 16 и после 50

Семейный анамнез (2 и более больных демиелинизирующим заболеванием ЦНС)

Длительное благоприятное течение (в течение 5 лет – незначительные симптомы)

Неуклонное прогрессирование заболевания (для РС)

Ведущей жалобой является боль

Признаки психиатрической патологии (соматоформные расстройства и др.)

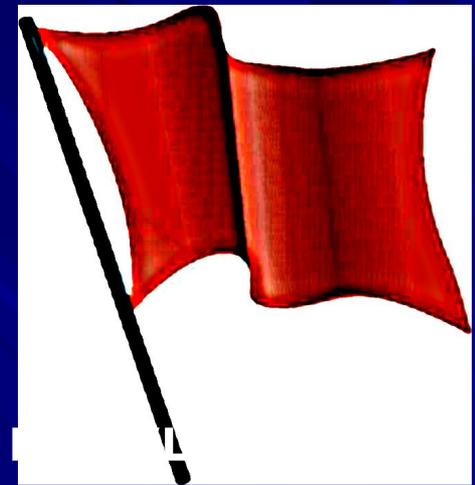
Признаки системности поражения

Лихорадка

Признаки, делающие РС

сомнительным – клинические «красные флаги» (2)

- **Наличие общемозгового синдрома (нарушение уровня сознания)**
- **Признаки поражения коры больших полушарий (значительная ранняя деменция, эпилептические приступы, афазия и др.)**
- **Признаки поражения периферической нервной системы на ранних стадиях (невропатии, фасцикуляции)**
- **Выпадение полей зрения по типу гемианопсии**
- **Экстрапирамидные нарушения**
- **Остро возникший гемипарез или глухота**
- **Отсутствие типичных для РС симптомов (оптических невритов, тазовых нарушений, с. Лермитта и др.)**



Параклинические красные флаги

МРТ-признаки, делающие диагноз РС сомнительным

- - **Нормальная МРТ-картина головного мозга (1,5 Т)**
- - **Очень маленькие очаги**
- - **Подкорковая локализация (внутренняя капсула)**
- - **Преимущественно субтенториальная локализация**
- - **Значительное вовлечение серого вещества (базальные ганглии)**
- - **Симметричные сливные очаги в полушариях**
- - **Значительный масс-эффект**
- - **Фокальная атрофия мозжечка, ствола**
- - **Отсутствие перивентрикулярных очагов или очагов в мозолистом теле**

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- **Аутоиммунные заболевания:** гранулематозный ангиит, системная красная волчанка, узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, синдром Шегрена.
- **Инфекционные заболевания:** боррелиоз, ВИЧ-инфекция, нейросифилис.
- **Воспалительные заболевания:** острый диссеминированный энцефаломиелит, саркоидоз, болезнь Бехчета.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Герeditарные заболевания: адренолейкодистрофия, зрительная атрофия Лебера, спиноцеребеллярные дегенерации, митохондриальные энцефалопатии.
- Другие заболевания: подострая комбинированная дегенерация спинного мозга (дефицит витамина В₁₂), мальформация Арнольда-Киари, опухоли головного мозга.

Расширенная Шкала Инвалидизации (EDSS)

- 0** **Норма в неврологическом статусе**
- 1** **Признаков инвалидизации нет. Только микросимптомы**
- 2** **Легкие признаки инвалидизации только в одной функциональной системе (ФС)**
- 3** **Передвигается самостоятельно. Умеренные признаки инвалидизации в одной ФС**
- 4** **Может пройти без посторонней помощи или остановки коло 500 метров, относительно выраженные признаки инвалидизации в одной ФС**
- 5** **Может пройти без посторонней помощи или остановки коло 200 метров, Повседневная активность нарушена**
- 6** **Ходьба с периодической или односторонней поддержкой около 100 метров**
- 7** **Не может пройти даже и 5 метров без помощи. Прикован к инвалидной коляске, в которой передвигается самостоятельно**
- 8** **Прикован к кровати или передвигается в инвалидной коляске. Нуждается в посторонней помощи**
- 9** **Беспомощный, прикованный к постели больной**
- 10** **Заболевание является причиной смерти**

***Принципы лечения
рассеянного склероза***

Задачи :

- купировать обострение инвалидизации;**
- не допустить обострения в период ремиссии (стабилизировать патологический процесс);**
- замедлить прогрессирование на этапе вторичной прогрессивности;**
- предупредить трансформацию ремитирующего течения во вторично-прогрессивную форму.**

Достижения в лечении :

- создание нового поколения кортикостероидных препаратов (метилпреднизолон);**
- предложение нового метода иммуносупрессии – плазмофереза;**
- разработка новой методики иммуномодулирующей терапии в период ремиссии.**

Терапия обострений (стандарт терапии) :

Глюкокортикостероиды - предпочтительна пульс-терапия метилпреднизолоном.

Метипред в/в 500-1000 мг на 400 мл р-ра Na Cl

3 дня подряд, затем через день 3-4 раза.

Преимущества высоких доз преднизолона :

- достаточно безопасны;**
- не вызывают привыкания;**
- снижают риск развития обострений в дальнейшем.**

Побочные эффекты метилпреднизолона :

- желудочно-кишечные кровотечения;**
- повышение риска переломов костей;**
- аритмии;**
- анафилактические реакции;**
- возбуждение, эйфория.**

Стандарт обследования перед назначением кортикостероидов:

- гастроскопия;
- клин. анализ крови;
- об. анализ мочи;
- ЭКГ.

Тактика ведения во время лечения метипредом:

- щадящая диета;
- назначение антацидных средств;
- назначение калийсодержащих препаратов;
- ограничение приема жидкости;
- контроль АД.

Методика проведения плазмофереза:

- 1. *Стартовая* – 5 операций в течение 2-х недель при условии удаления за одну процедуру 1,5 объема плазмы.**
- 2. *Стационарная* – последующие еженедельные операции в течение 6 недель.**

Методика сочетания плазмофереза с метипредом (при грубом неврологическом дефиците и нарушении витальных функций) :

**1. Метипред 500 – 1000 мг
ежедневно от 1 до 5 суток**

2. Плазмоферез

1 – 4 сеанса по стандартной схеме

***Иммуномодулирующая
терапия РС:
препараты трех линий***

Группы препаратов

- Первая линия:

Бетаферон, Ребиф, авонекс,
инфибета, экставия, ронбетал;
копаксон

- Вторая линия:

митоксантрон, гилениа
(финголимод), тизабри (натализумаб)

- Третья линия:

пересадка аутологичных клеток
костного мозга

Интерфероны и Копаксон (глатирамера ацетат)

История открытия интерферонов

**1957 г. – открытие интерферонов
(Исаак и Линдерман).**

**1983 г. – с помощью модификации гена
β-интерферона получен первый интерферон-
β-1б, пригодный для применения в клинике
(коммерческое название - Бетаферон).**

1986 г. – начало клинических испытаний.

**1988 г. – первые результаты по использованию
Бетаферона**

Интерфероны – группа, включающая:

- около 20 интерферонов α
- один β -интерферон
- один γ -интерферон

***Это очищенный, стерильный, белковый продукт, полученный методом рекомбинации ДНК из штамма E. Coli..
Состоит из 165 аминокислот.***

Механизм действия интерферонов изучен недостаточно.

Предполагают, что они:

- снижают проницаемость ГЭБ;**
- подавляют активность гамма-интерферонов (цитокинов);**
- подавляют активность Т-лимфоцитов;**
- снижают экспрессию HLA молекул антигенпредставляющими клетками.**

Показания к назначению Бетаферона:

- ремитирующее течение РС;**
- наличие не менее 2-х обострений за последние 2 года;**
- способность к самостоятельному передвижению (не более 5,5 баллов по шкале EDSS).**

Причины разочарований в использовании интерферонов:

- дозозависимый эффект;**
- наличие множества противопоказаний;**
- большой процент побочных эффектов;**
- выработка антител к самим интерферонам (неразрешимая проблема).**

Противопоказания к назначению интерферонов β – 1б :

- нейродегенеративные заболевания;**
- склонность к депрессиям и суицидам;**
- беременность и лактация;**
- повышенная чувствительность к интерферону β - 1б;**
- лечение антиконвульсантами;**
- лечение препаратами, токсически влияющими на ферменты печени.**

Побочные эффекты при лечении интерферонами β – 1б :

- гриппоподобные состояния;**
- сердечно-сосудистая недостаточность;**
- гематологические реакции (лейкопения, тромбоцитопения);**
- усиление неврологических симптомов и появление НОВЫХ;**
- депрессия с суицидальными мыслями;**

Основные интерфероны β , применяемые в лечении РС.

Наименование	Фирма-производитель	Режим применения	Применяется в России
Бетаферон (интерферон β -1b) 8 млн. МЕ № 15	« Schering » Германия	подкожно, через день	с 1996 г.
Ребиф (интерферон β -1a) 6 млн. МЕ (22 мкг) №3 12млн. МЕ (44 мкг)№3	« Serono » Швейцария	подкожно, 3 раза в неделю	с 1999 г.
Авонекс (интерферон β -1a) 6 млн. МЕ (30 мкг) №1	« Biogen B.V.» США	в/м, 1 раз в неделю	с 2000 г.

Современные препараты для лечения РС относятся к категории дорогостоящих, их применение требует больших затрат из государственного бюджета.

В связи с этим, актуально внедрение в практику биоаналогов, в том числе - отечественных, не уступающих по эффективности, переносимости и безопасности оригинальному препарату, у которого закончился срок патентной защиты

Отечественные препараты для лечения РС:

**- Ронбетал – первый
отечественный препарат
рекомбинантного человеческого
интерферона beta - 1 b (2009);**

**- Инфибета – Российский
биоаналог
beta интерферона - 1 b**

Копаксон (глатирамера ацетат) 20 мг

№ 28

- единственный антигенспецифичный препарат для лечения РС, неинтерфероновой природы;
- смесь синтетических полипептидов, образованных 4 аминокислотами;
- имеет сходство с основным белком миелина.

Механизм действия:

- образует с главным комплексом гистосовместимости более прочную связь, чем ОБМ, вытесняя его из тримолекулярного комплекса и является «ложной мишенью» для аутоагрессивных Т-лимфоцитов (блокирует аутоиммунные реакции);
- активация выработки противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10);
- активация выработки нейротрофических факторов.

Сравнительная характеристика терапевтического эффекта Копаксона и Бетаферона

	Копаксон	Бетаферон
Снижение частоты обострений	на 32 %	на 31 %
Снижение степени инвалидизации	у 50 %	у 28 %
Стабилизация состояния	у 70% через 5 лет	у 34 % в первые годы
Уменьшение площади очагов на МРТ	в 14 %	в 5 %
Уменьшение образования новых очагов на МРТ	в 19 %	в 5 %
Профиль безопасности	только местные реакции	много побочных эффектов и противопоказаний
Новая форма для приема внутрь	проходит испытания	нет
Выработка антител, обладающих нейтрализующим действием	нет	выражена

Препараты второй линии:

**Митоксантрон – это
иммуносупрессант**

20 мг в/в 1 раз в 3 месяца (5мг/л)

**20 мг в/в 1 раз в месяц в сочетании
с 1 г метилпреднизолона в течение
6 месяцев (но могут быть
злокачественные заболевания
крови)**

**Поэтому его лучше в виде
индукции, то есть перед курсом
лечения интерферонами и
копаксоном однократно.**

Натализумаб (тизабри):

1 раз в 4 недели

**тем пациентам, у которых
нет положительного
эффекта и агрессивное
проявление патологии
(могут развиться шоковые
реакции)**

Финголимод (гилениа)

Блокирует S 1 P1 рецептор

При этом лимфоциты T1 не могут
выходить из лимфоузлов.

Обладает нейропротективным
действием.

Показан при агрессивном типе течения

Таблетированный препарат (0,5 мг)

На фоне 1 дозы замедление
сердечного ритма м.б. AV блокада,
внезапная смерть, ИМ, усиление
брадикардии (первые 6 мес.
мониторинг ЭКГ)

Критерии по выбору терапии

- **Вначале меняют препараты первой линии**
- **Затем переходят к препаратам второй линии**

Стратегия терапии:

- Раннее начало! (можно даже при первом обострении, если имеется МРТ-подтверждение)

- Использовать 2 варианта:

- 1 – начинать с более сильного препарата;**
- 2 – начинать с менее сильного препарата.**

- Учитывать симптом опережения препаратом, т.е. - если при назначении Бетаферона, на 6 – 18 месяцев низкий эффект (образуются нейтрализующие антитела и м.б. усугубление симптомов), то переходить на копаксон!

- При злокачественном течении, если нет эффекта от препаратов первой линии, переходить к препаратам второй линии!

Ожидается синтез новых

препаратов:

терефлунамид

Алентузумаб

Натализумаб

Ритуксимаб

Поиск оптимальных препаратов

продолжается!

Таким образом, главным итогом последнего 25-летия явилось :

- возможность причислить РС в число *курабельных* заболеваний;**
- разработка системы лечения обострений;**
- синтез новых фармакологических препаратов, модулирующих течение РС в фазу ремиссии;**
- надежда на внедрение новой формы Копаксона для приема внутрь;**
- синтез и внедрение новых препаратов интерфероновой природы.**

Остаются открытыми вопросы :

- использования цитостатиков для лечения РС;
- испытания иммуноглобулина G для в/в введения;
- активности симптоматического лечения.

Благодарю за внимание!

