

Демиелинизирующие заболевания ЦНС, рассеянный склероз (I)



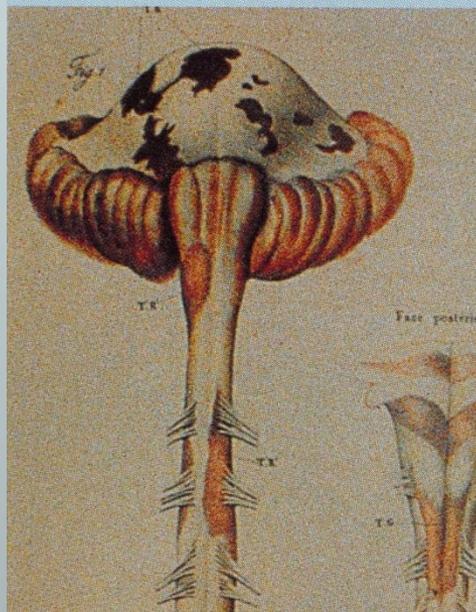
Тотолян Наталья Агафоновна

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

на 100.000 населения

Carswell 1838
J.-M. Charcot 1877



ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ИНСУЛЬТ	800
ЭПИЛЕПСИЯ	500
БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА	150
РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ	100
СИРИНГОМИЕЛИЯ	7
БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ	6
МИАСТЕНИЯ	5
СИНДРОМ ГИЙЕНА-БАРРЕ	2
АТАКСИЯ ФРИДРЕЙХА	2

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

*хроническое прогрессирующее заболевание
центральной нервной системы*

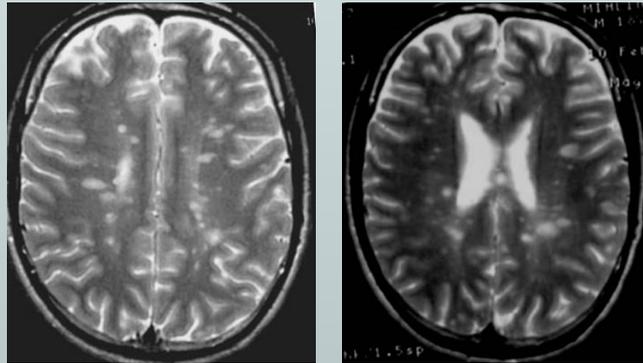


**В 80-85% случаев клинически протекает
с *обострениями* и ремиссиями (РРРС)**

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

**хроническое прогрессирующее заболевание
центральной нервной системы**

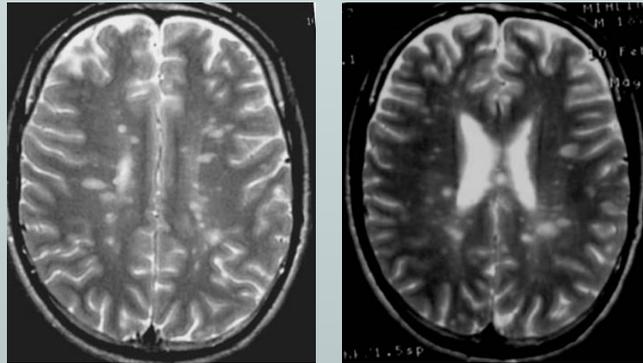
с множественными очагами *воспалительной демиелинизации*



РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

**хроническое прогрессирующее заболевание
центральной нервной системы**

с множественными очагами *воспалительной демиелинизации*



и (вторичной) диффузной *нейродегенерацией*



Идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания ЦНС

Воспалительные болезни ЦНС (G00-09)

- G04.0 **Острый диссеминированный энцефаломиелит**
- G04.8 Постинфекционный энцефалит и энцефаломиелит

Демиелинизирующие болезни ЦНС (G35-G37)

- G35 **Рассеянный склероз** > 90%
- G36.0 Оптиконейромиелит (болезнь Девика)
- G37.0 Диффузный склероз (периаксиальный энцефалит Шильдера)
- G37.3 Острый поперечный миелит
- G37.5 Концентрический склероз (Бало)
- H46 Неврит зрительного нерва

Идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания ЦНС

Клинически изолированные синдромы:

- неврит зрительного нерва (ретробульбарный неврит)
- поперечный миелит / миелопатия
- острый ствольной синдром

Рассеянный склероз:

- Рецидивирующе-ремиттирующий
- Вторично-прогрессирующий
- Первично-прогрессирующий
- Рецидивирующе-прогрессирующий
(транзиторный прогрессирующий, доброкачественный, фулминантный)

Острый диссеминированный энцефаломиелит:

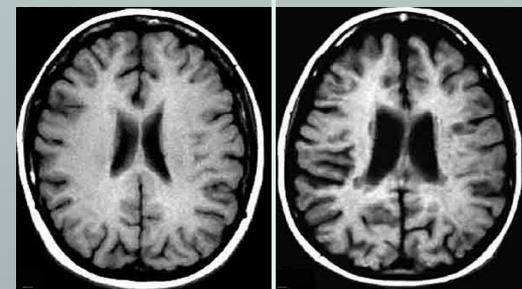
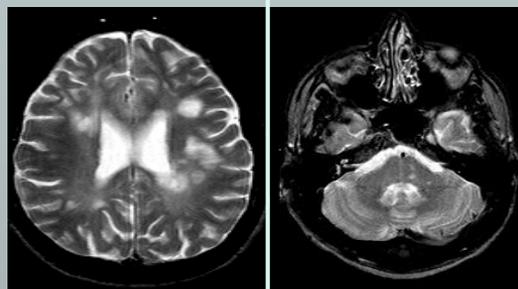
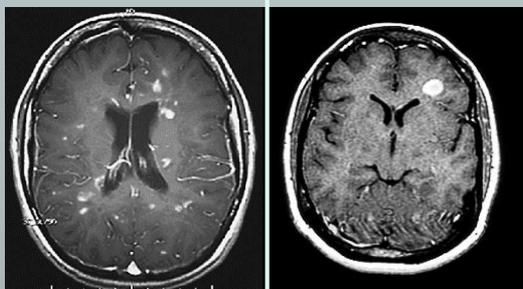
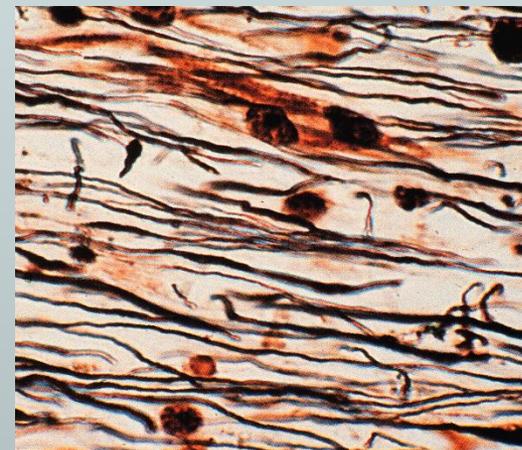
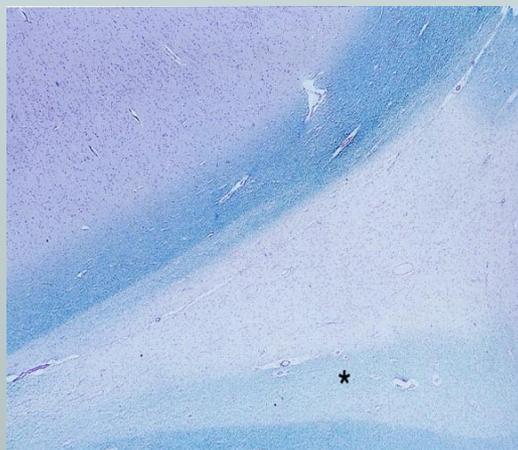
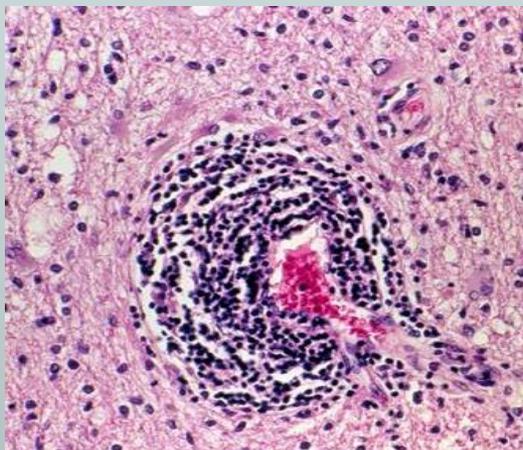
- монофазный
- мультифазный
- возвратный

Оптикомиелит Девика

Неуточненное демиелинизирующее заболевание

Патоморфологические составляющие РС

Воспаление → Демиелинизация → Гибель аксонов



Нейродегенерация при рассеянном склерозе



Дойников Б.С. *D Zeitschr Nervenheilkunde* 1915;26:233–47

Дойников Борис Семенович, ВМА 1936-1948

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ

I. Стадия инициации болезни



II. Стадия обратимых симптомов

III. Стадия необратимых симптомов

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ: I. Стадия инициации болезни



1. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

УМЕРЕННАЯ АССОЦИАЦИЯ С РС:

- HLA-DR-DQ (DRB1*1501, DQA1*01012, DQB1*0602) 6p21.3
- IL2RA
- TNF- α 6p21.3
- TCR 7q35 и 14q11.2

СЛАБАЯ АССОЦИАЦИЯ С РС (или отдельные популяции):

- Антагонист рецептора IL-1 β 2q14.2
- CTLA4 2q33
- HLA-DP 6p21.3
- HLA-A и B 6p21.3
- Белки теплового шока (HSP70) 6p21.3
- Иммуноглобулины 14q32
- Рецептор IL-4 16p12.1 и 16p11.2
- Основной белок миелина 18q22
- Аполипопротеин E-II 19q13
- 2'3'циклическая нуклеотид 3'фосфодиэстераза 17q11
- Калпаин (Ca-активируемая невральная протеиназа)

МЕТА-АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ БЛИЗНЕЦОВЫХ ПАР

конкордантность (%)

МОНОЗИГОТНЫЕ ПАРЫ	ДИЗИГОТНЫЕ ПАРЫ	СИБСЫ
27/101 (27%)	5/142 (4%)	(5%)

Bobowick 1978, Kinnunen 1988, Heltberg 1988, Sadovnick 1993, Mumford 1994

2. Экзогенные факторы

ПЕРЕКРЕСТНОЕ РЕАГИРОВАНИЕ ВИРУСНЫХ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПЕПТИДОВ С КОМПОНЕНТАМИ МИЕЛИНА*

■ Иммунодоминантный регион ОБМ:

(7 вирусных и 1 бактериальный пептиды активируют ОБМ - специфичные клоны Т-лф больных РС)

- *HSV*
- *EBV*
- *аденовирус 12 типа*
- *вирус гриппа А*
- *вирус папилломы человека*

■ Другие участки ОБМ:

- *вирус кори*
- *вирус гепатита В*
- *вирусы гриппа*
- *аденовирусы*
- *коронавирус 229 Е*

*Jahnke U et al. Science 1985; 229: 282-284;
Fujinami RS, Oldstone MBA Science 1985; 230: 1043-1045;
Wucherpfennig KW, Strominger JL Cell 1995; 80: 695-705

2. ЭКЗОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ*

- Географическая широта, инсоляция (УФЛ), витамин Д
OR=20
- Возраст инфицирования EBV, адаптивный иммунный ответ на EBV: **
99% больных РС серо+ (и 95% общей популяции)

серология «+» vs «-»:
OR=12.5
+ инфекционный мононуклеоз: ↑ риск РС в 2-3 раза
- Курение
OR=1.4
- «гигиеническая» гипотеза
OR=3

* Taylor BV The major cause of multiple sclerosis is environmental: genetic has a minor role – Yes. MSJ 2011 17(10) 1171-3
** Owens JP, Bennett JL Trigger, pathogen, or bystander: the complex nexus linking Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. MSJ 2012 18(9) 1204-8.

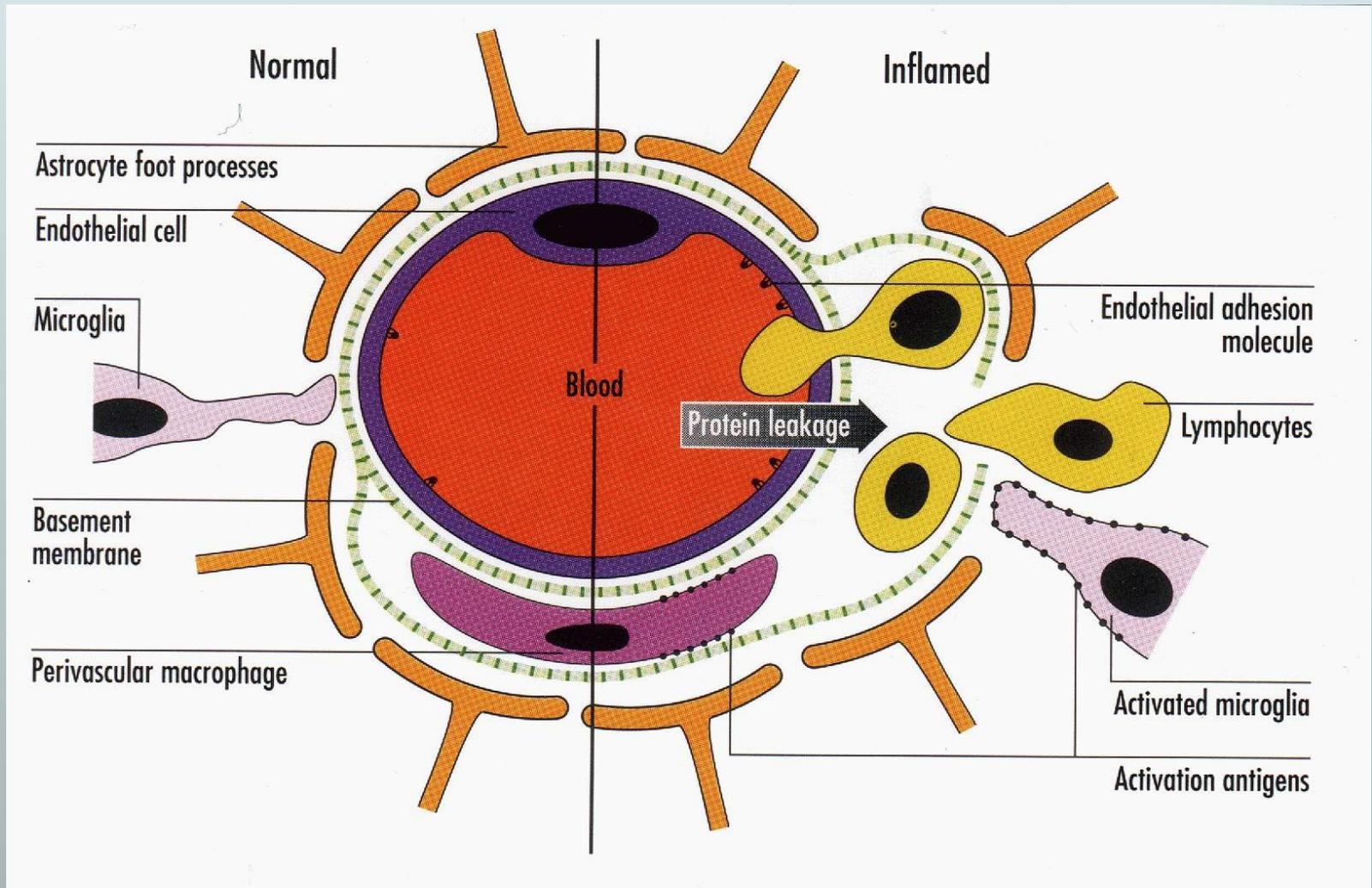
ИММУНОПАТОГЕНЕЗ: II. Стадия обратимых симптомов



7. Системный триггер

- Вирусные инфекции (ОРВИ, герпетические, инфекции ЖКТ)
- до 50 – 70% обострений РС ассоциируется с ОРВИ
- После ОРВИ в 10 – 30% случаев развивается обострение РС
- Периоды гормональной перестройки (роды, аборт)
- Вакцинации ?

9. ВОСПАЛЕНИЕ В ЦНС



ИММУНОПАТОГЕНЕЗ: III. Стадия необратимых СИМПТОМОВ

9 Воспаление в ЦНС

Ишемия

Токсические факторы

Повреждение ОДЦ, демиелинизация

10

Гибель аксонов

14

Астроцитарный глиоз

16

15

Вторичная дегенерация, атрофия

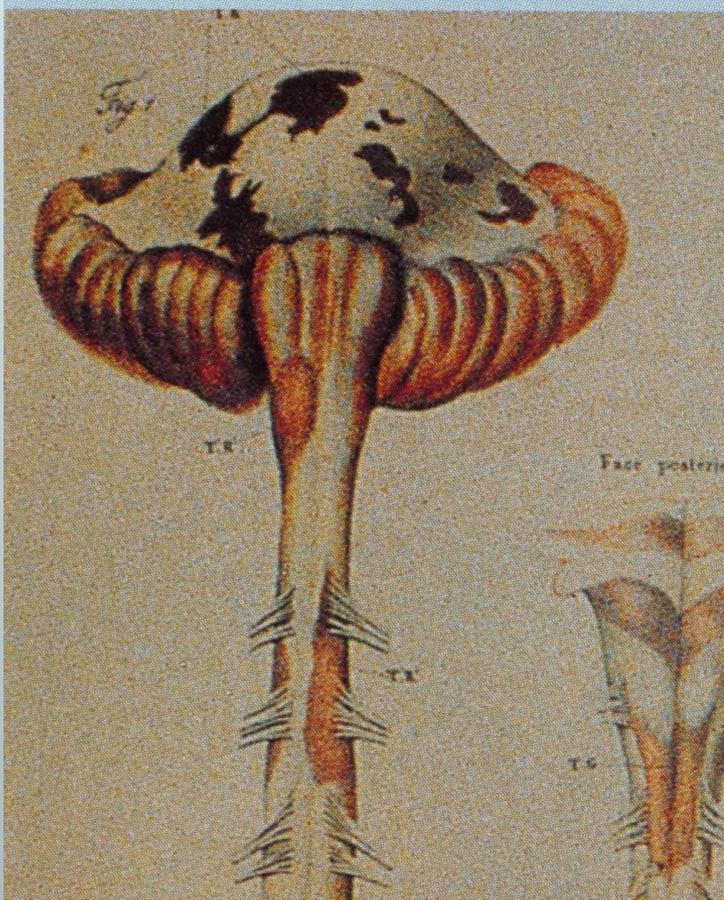


15. ВТОРИЧНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ, АТРОФИЯ

Вторичная дегенерация в ЦНС = распространение повреждения из первичного очага на прилежащие участки

- 1. Валлеровская дегенерация аксонов (дистальнее повреждения):**
 - прекращение аксонального транспорта из тела нейрона
 - вход Са с активацией протеаз
 - активные деструктивные процессы
- 2. Токсическое действие воспалительных медиаторов:**
 - цитокины
 - свободные радикалы кислорода
 - NO
 - компоненты комплемента
 - металлопротеиназы
- 3. Генотоксины (факторы апоптоза)**

ПАТОМОРФОЛОГИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА



Carswell, 1838

В очагах:

- Дисфункция ГЭБ
- Отек
- Воспаление
- Демиелинизация
- Ремиелинизация
- Астроцитарный глиоз
- Гибель аксонов

В межочаговом белом веществе

В коре головного мозга

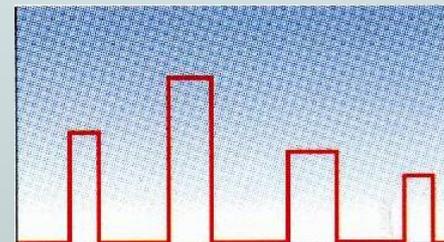
В мозговых оболочках

Рассеянный склероз: клинические проявления

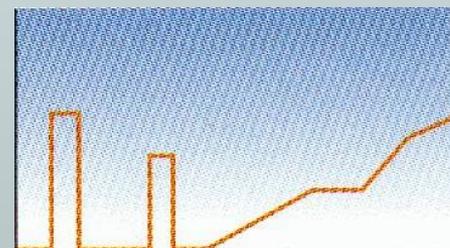
- Начало симптомов: 15 – 55 лет (95%)
- Ж : М = 2,5 : 1
- **Первый эпизод (КИС):**
 - Неврит зрительного нерва 20-25%
 - Парциальная миелопатия 40-45%
 - Стволовой синдром 10-15%
 - Церебральные синдромы
- **Клинические синдромы:**
 - Когнитивные нарушения
 - Дисфункция черепных нервов
 - Двигательные (парезы)
 - Сенсорные (проводниковые)
 - Нарушения координации
 - Дисфункция тазовых органов

РС: типы течения

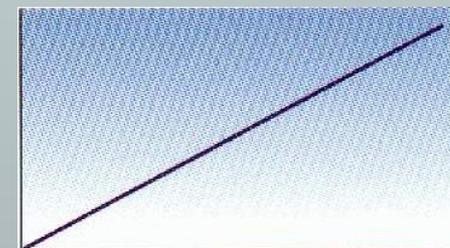
РПРС



ВПРС

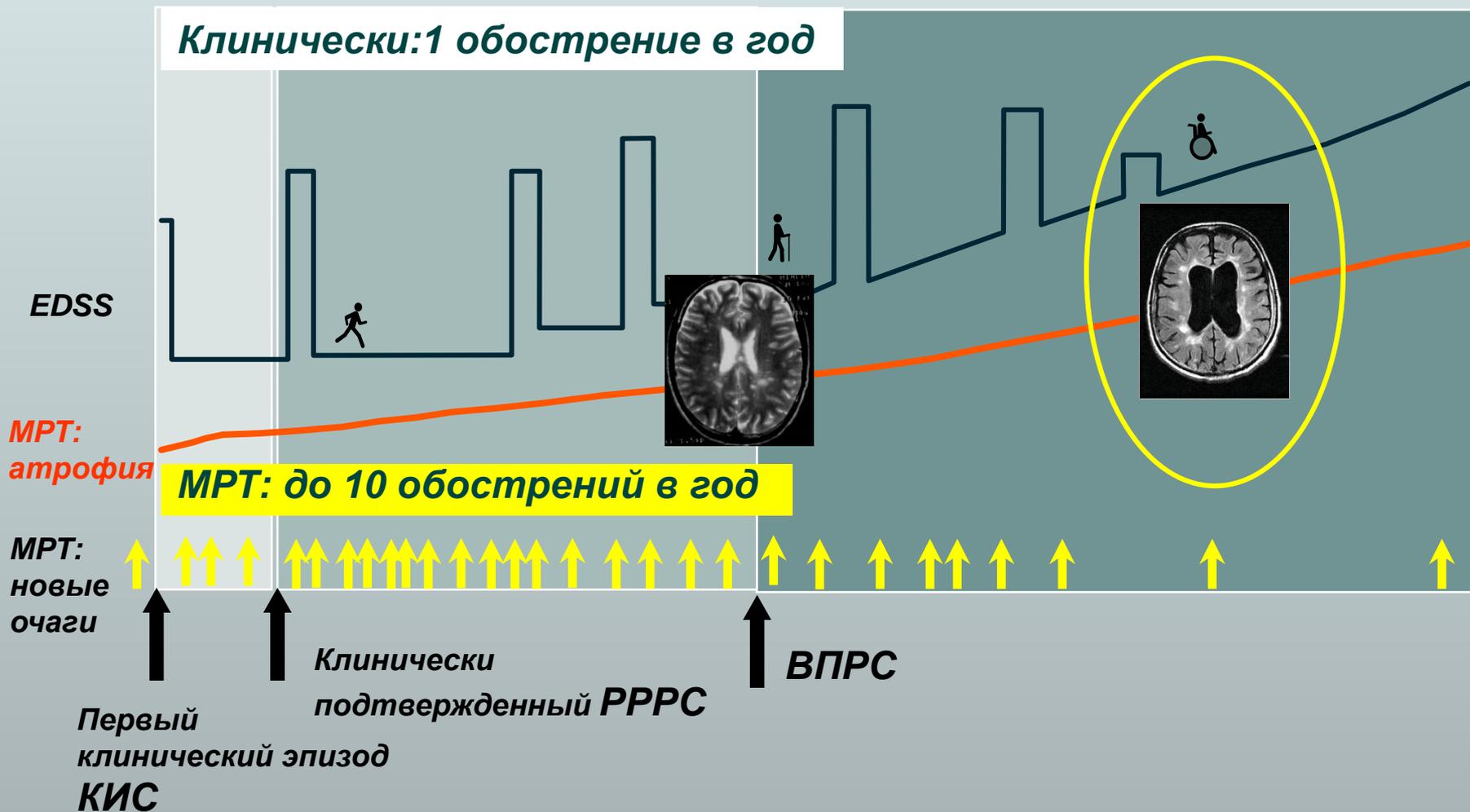


ППРС



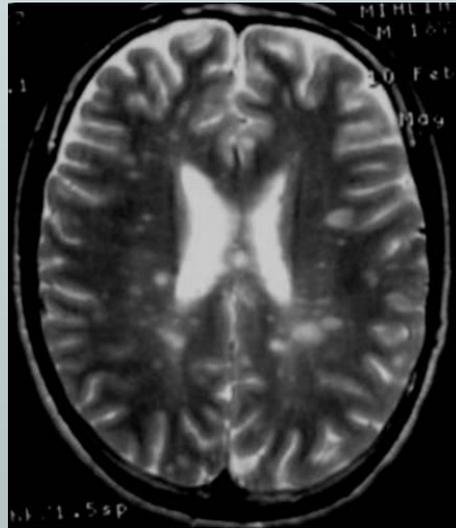
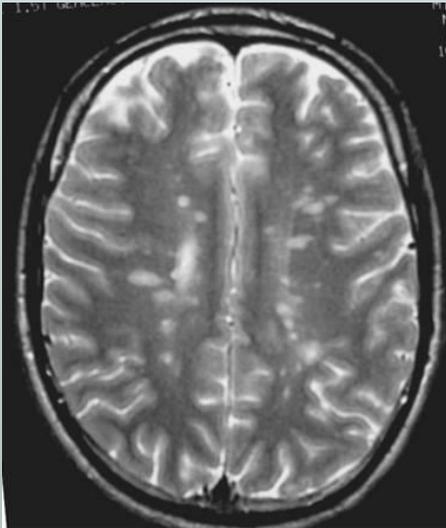
- **Обострение РС** – эпизод неврологической дисфункции с появлением новых или усилением имевшихся ранее симптомов, продолжающийся более 24 часов.
Интервал между началом одного и началом другого обострения составляет не менее 1 мес (3 мес для детей) *
- **Клиническая ремиссия** – период стабилизации / стабильности неврологических проявлений РС
- **Прогрессирование РС** – сохраняющееся не менее 6 мес нарастание инвалидизации по шкале EDSS (на 1 балл при исходных значениях <6.0 и на 0.5 балла при исходных значениях ≥ 6.0)

Рассеянный склероз - **ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ** заболевание центральной нервной системы



Клинически изолированный синдром (КИС) – вероятный РС

м.Л., 19 лет: лев. гемипарестезии 2 недели с регрессом. Об-но: 2-ст. знак Бабинского, ↓ вибр. чувствительность на лодыжках



Частые проявления КИС:

- неврит зрительного нерва (20-31%)
- подострая парциальная миелопатия
- стволовой синдром

Рассеянный склероз: критерии диагноза

1965 *Schumacher C.*

**диссеминация в пространстве и времени
!!! исключены другие заболевания**

1983 *Poser C.*

2001 *McDonald W.I.*

2005 *McDonald W.I., пересмотр
(Polman C. et al.)*

2010 *McDonald W.I., пересмотр
(Polman C. et al.)*

2017 *McDonald W.I., пересмотр
(Thompson A.J. et al.)*



КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА РС

модификация 2017 г. критериев W.I.McDonald

<i>Клинические проявления</i>	<i>Необходимые дополнительные исследования</i>
≥ 2 обострений, ≥ 2 очагов	-
≥ 2 обострений, 1 очаг	МРТ: диссеминация в пространстве * <i>или</i> ждем обострение с новой локализацией очага
1 обострение, ≥ 2 очагов	МРТ: диссеминация во времени ** <i>или</i> ЦСЖ: олигоклональные IgG <i>или</i> ждем второе обострение
1 обострение, 1 очаг	МРТ: диссеминация в пространстве* <i>и</i> МРТ: диссеминация во времени** <i>или</i> ЦСЖ: олигоклональные IgG <i>или</i> ждем второе обострение с новой локализацией очага
Прогрессирование не противоречащих РС симптомов не менее 1 года (про- или ретроспективно)	≥ 2 признаков: а) МРТ г.м.: ≥1 T2-очагов (перивентрикулярно, юкстакортикально или инфратенториально) б) МРТ спинного мозга: 2 фокальных T2-очага в) ЦСЖ: олигоклональные IgG

Очаги = объективные признаки (clinical evidence)

КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА РС

Клинические проявления

+

МРТ

+

ЦСЖ



КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА РС (1)

<i>Клинические проявления</i>	<i>Необходимые дополнительные исследования</i>
<p>≥ 2 обострений ^а и объективные клинические признаки ≥ 2 очагов или объективные клинические признаки 1 очага + анамнестическое обострение ^б</p>	<p>—</p> <p>Важно помнить о других многоочаговых заболеваниях с рецидивирующим течением !</p>

КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА РС (2)

<i>Клинические проявления</i>	<i>Необходимые дополнительные исследования</i>
≥ 2 обострений, объективные клинические признаки 1 очага	МРТ: диссеминация в пространстве * <i>или</i> новое обострение с другой топической локализацией

КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА РС (3)

<i>Клинические проявления</i>	<i>Необходимые дополнительные исследования</i>
1 обострение, объективные клинические признаки ≥ 2 очагов	МРТ: диссеминация во времени ** <i>или</i> новое обострение

КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА РС (4)

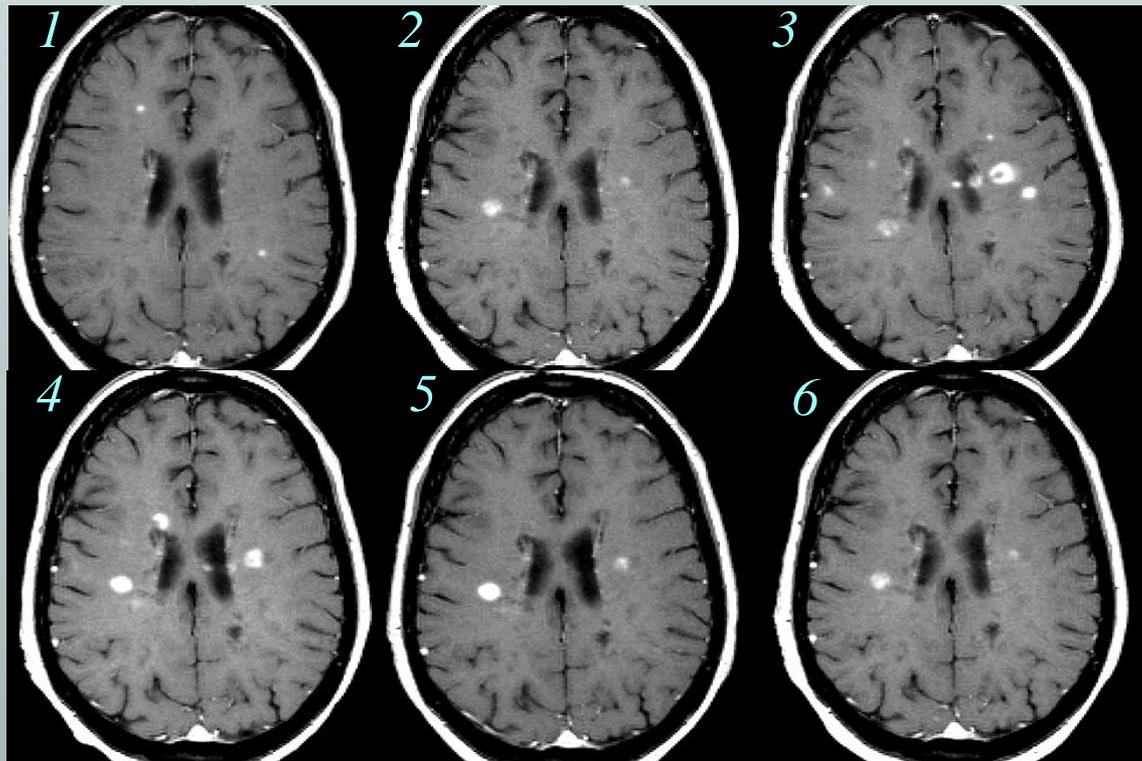
<i>Клинические проявления</i>	<i>Необходимые дополнительные исследования</i>
1 обострение, объективные клинические признаки 1 очага (КИС)	МРТ: диссеминация в пространстве* <i>или</i> новое обострение с другой топической локализацией <i>и</i> МРТ: диссеминация во времени** <i>или</i> ждем второго обострения

КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА РС (5)

<i>Клинические проявления</i>	<i>Необходимые дополнительные исследования</i>
Прогрессирование не противоречащих РС симптомов на протяжении одного года (ретро- или проспективно)	≥ 2 признаков: а) ДП в гол.мозге: ≥ 1 T2-очага типичной локализации (перивентрикулярная, юкстакортикальная, инфратенториальная) б) ДП в сп.мозге: ≥ 2 T2-очагов в) ЦСЖ «+» (ОП IgG или ↑индекса IgG)***

MPT: диссеминация во времени (ДВ)*

- а)** *новый T2-очаг и / или Gd+ очаг(и) по сравнению с исходной MPT, независимо от времени проведения исходной MPT* **или**
- б)** *Одновременное наличие бессимптомных Gd+ и Gd- очагов независимо от времени проведения MPT*



MPT с интервалом 1 мес, немые очаги, F.Barkhof

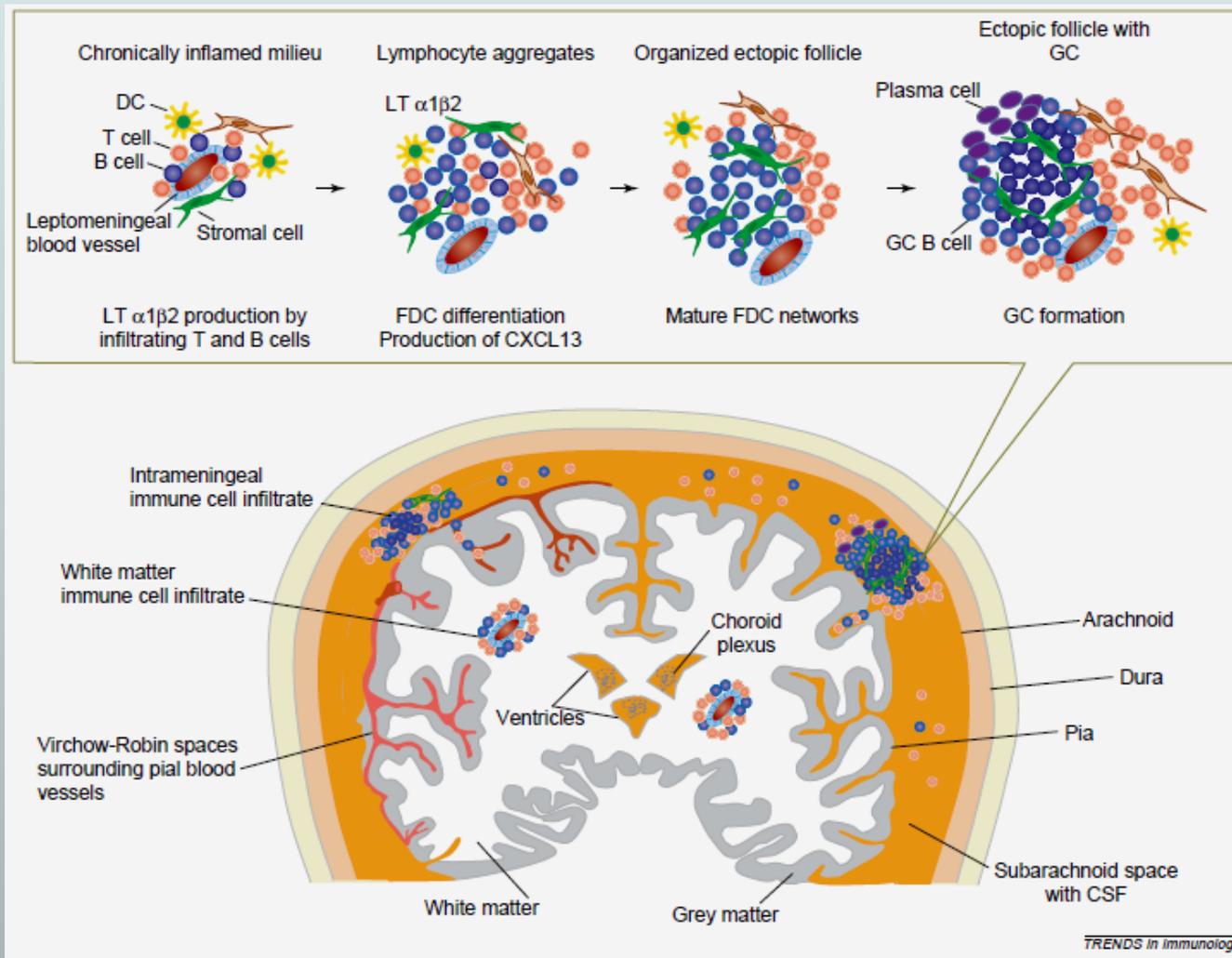
КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА РС: ЦСЖ ***

ФЕНОМЕН

- **Синтез иммуноглобулинов (Ig) в пределах ЦНС**
- **Реакция Ланге (с коллоидным золотом)**
- **Ранний и персистирующий феномен при РС: у 65-85% с КИС**
- **Редко при монофазном ОДЭМ: у 5%**
- **Может наблюдаться при хронических нейроинфекциях: нейросифилис, нейроборрелиоз, хронические энцефалиты**

Интраменингеальные В-клеточные фолликулы

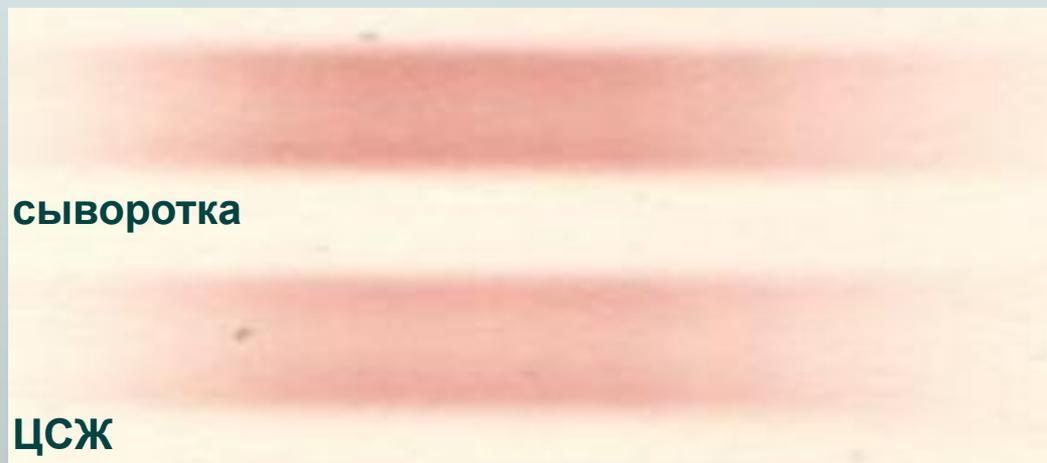
Serafini et al., Brain Path. 2004; Magliozzi R. et al., Brain. 2007).



Лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний ПСПБГМУ им.И.П.Павлова

Норма

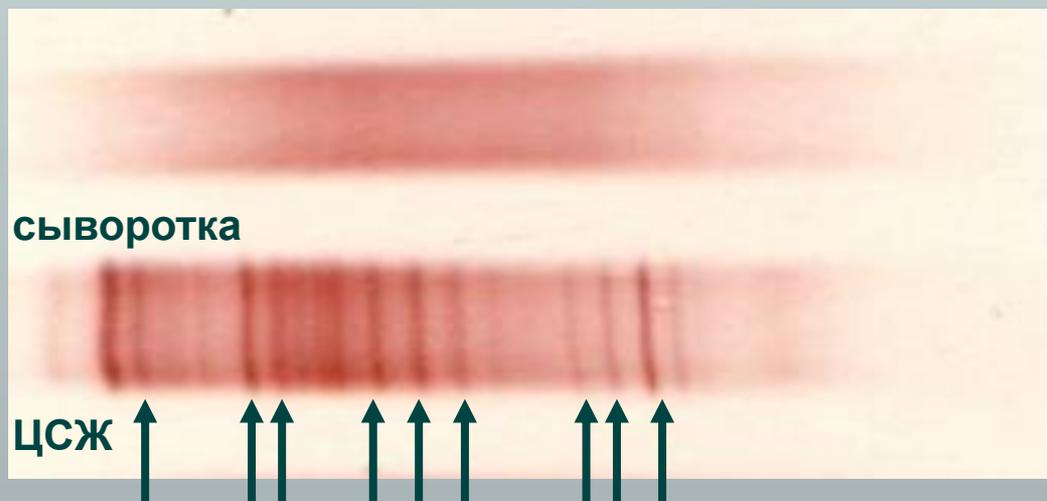
поликлональный ответ в
крови и в ликворе



Рассеянный склероз

олигоклональный ответ
только в ликворе:

65-80% КИС, 95% РС

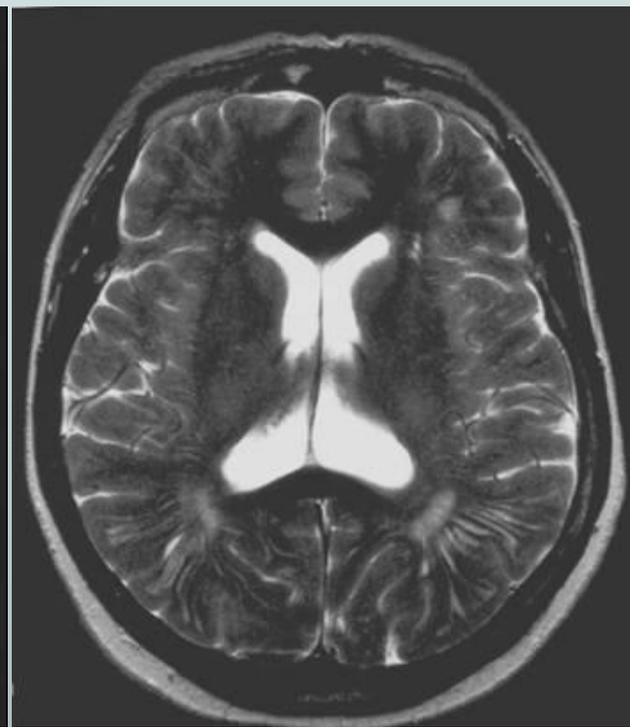
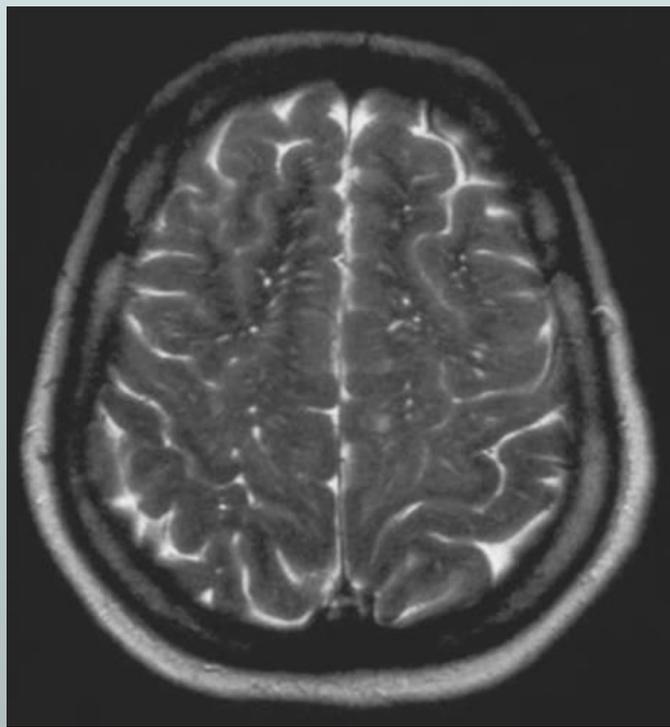
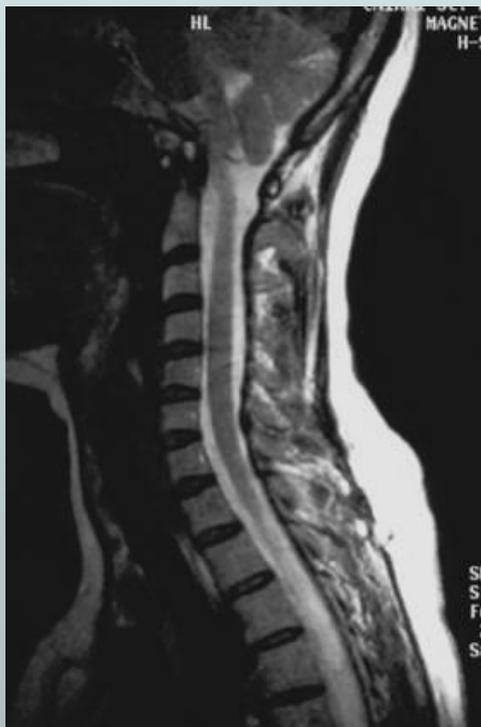


ЗАБОЛЕВАНИЯ, СХОДНЫЕ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

по клиническим, МРТ- и ЦСЖ-критериям

<i>Ангиопатии</i>	Ангиопатия при артериальной гипертензии Первичный антифосфолипидный синдром CADASIL
<i>Васкулиты</i>	Системная красная волчанка Узелковый полиартериит Синдром Шёгрена Идиопатический церебральный ангиит
<i>Воспалительные заболевания</i>	Острый диссеминированный энцефаломиелит Саркоидоз Болезнь Бехчета
<i>Нейроинфекции</i>	Нейроборрелиоз Нейросифилис СПИД Герпетические инфекции Подострый склерозирующий панэнцефалит HTLV-I миелопатия Подострая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
<i>Дисметаболические заболевания</i>	Адренолейкодистрофия Митохондриальные болезни (зрит. атрофия Лебера) Дефицит В12 (энцефало- и миелопатия)

Аномалия Арнольда Киари



Заболевания спектра оптиконейромиелита (NMOSD): диагностические критерии 2015 (Wingerchuk D. et al.)

IEWS & REVIEWS

International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders

OPEN

Dean M. Wingerchuk, MD, FRCP(C)
Brenda Banwell, MD, FRCP(C)
Jeffrey L. Bennett, MD, PhD
Philippe Cabre, MD
William Carroll, MD
Tanuja Chitnis, MD
Jérôme de Seze, MD
Kazuo Fujihara, MD
Benjamin Greenberg, MD
Anu Jacob, MD
Sven Jarius, MD
Marco Lana-Peixoto, MD
Michael Levy, MD, PhD
Jack H. Simon, MD
Silvia Tenenbaum, MD
Anthony L. Traboulsee, MD, FRCP(C)
Patrick Waters, PhD
Kay E. Wellik, MLS
Brian G. Weinshenker, MD, FRCP(C)

ABSTRACT
Neuromyelitis optica (NMO) is an inflammatory CNS syndrome distinct from multiple sclerosis (MS) that is associated with serum aquaporin-4 immunoglobulin G antibodies (AQP4-IgG). Prior NMO diagnostic criteria required optic nerve and spinal cord involvement but more restricted or more extensive CNS involvement may occur. The International Panel for NMO Diagnosis (IPND) was convened to develop revised diagnostic criteria using systematic literature reviews and electronic surveys to facilitate consensus. The new nomenclature defines the unifying term NMO spectrum disorders (NMOSD), which is stratified further by serologic testing (NMOSD with or without AQP4-IgG). The core clinical characteristics required for patients with NMOSD with AQP4-IgG include clinical syndromes or MRI findings related to optic nerve, spinal cord, area postrema, other brainstem, diencephalic, or cerebral presentations. More stringent clinical criteria, with additional neuroimaging findings, are required for diagnosis of NMOSD without AQP4-IgG or when serologic testing is unavailable. The IPND also proposed validation strategies and achieved consensus on pediatric NMOSD diagnosis and the concepts of monophasic NMOSD and optospinal MS. *Neurology*® 2015;85:177-189

GLOSSARY
ADEM = acute disseminated encephalomyelitis; AQP4 = aquaporin-4; IgG = immunoglobulin G; IPND = International Panel for NMO Diagnosis; LETM = longitudinally extensive transverse myelitis lesions; MOG = myelin oligodendrocyte glycoprotein; MS = multiple sclerosis; NMO = neuromyelitis optica; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; SLE = systemic lupus erythematosus; SS = Sjögren syndrome.

Neuromyelitis optica (NMO) is an inflammatory CNS disorder (MS).^{1,2} It became known as Devic disease following a case report.³ NMO was considered a monophasic disorder consisting of optic neuritis and transverse myelitis but relapsing cases were described.

**Монофазный ОНМ
(Девик)**



Критерии ОНМ, 1999



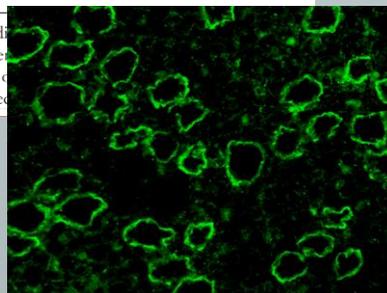
AQP4-антитела 2004



Критерии ОНМ, 2006



Критерии СОНМ 2015

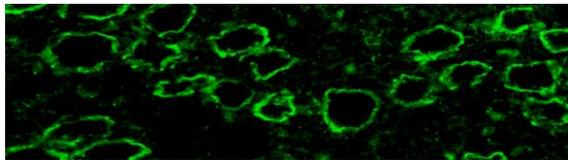


«+» 50-70%



«+» 10-15%

РС и ОНМ: дифференциально-диагностические признаки

	РС (критерии McDonald 2010)	ОНМ (критерии Vingerchuk 2006)
Клинические признаки	<ul style="list-style-type: none"> - неврит зрительного нерва - парциальная миелопатия - стволовой синдром - другие 	<ul style="list-style-type: none"> - невриты зрительного нерва - поперечный миелит - стволовой синдром (головокружение, рвота, t)
MPT головного мозга	<p>Типичный многоочаговый паттерн:</p> <ul style="list-style-type: none"> - диссеминация в пространстве - диссеминация во времени 	<ul style="list-style-type: none"> - нет изменений в дебюте - вовлечение продолговатого мозга - периакведуктальные изменения - РС-подобные
MPT спинного мозга	<ul style="list-style-type: none"> - очаги в длину < 2 сегментов - «периферические» 	<ul style="list-style-type: none"> - очаги в длину > 3 сегментов - центромедуллярные
Лабораторные тесты	<p>ЦСЖ: олигоклональные IgG – 90%</p> 	<p>Сыворотка: АТ к аквапорину 4 – 90%</p> 

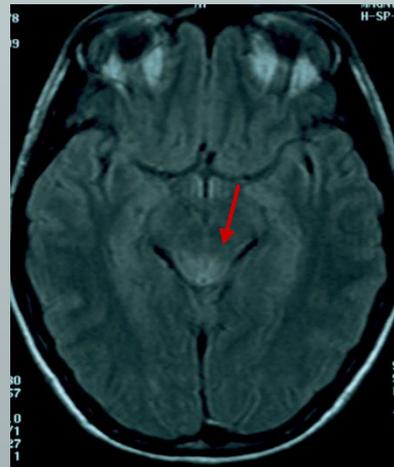
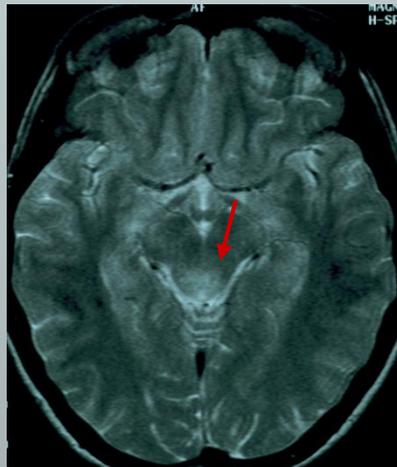
Оптическое миелит, МРТ головного мозга

I вариант, типичный (50% случаев): отсутствие очаговых изменений в первые месяцы болезни

II вариант (35-40%, более старший возраст): неспецифические очаги: мелкие, округлой или неправильной формы (периваскулярные, постишемические или воспалительные)

III вариант очаговое поражение, сходное с РС (критерии Barkhof у 10%)

IV вариант, атипичный (до 8%, у детей): очаги на уровне промежуточного мозга (гипоталамус, таламус), иногда распространение спинальных очагов на продолговатый мозг, обширные асимметричные зоны полушарных поражений, возможны мелкие очаги в стволе и мозжечке*, описывают очаги вокруг III (корональные срезы) и IV жел.: ~ симметричные, с нечеткими контурами - «чернильные пятна»

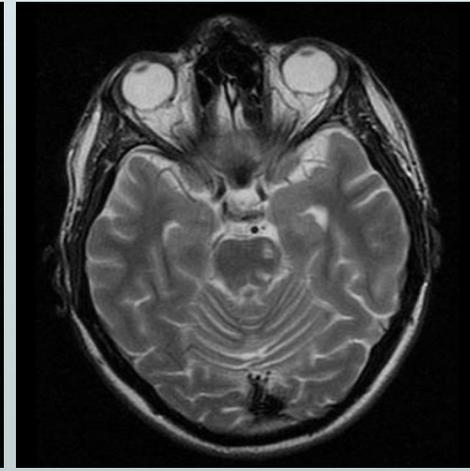
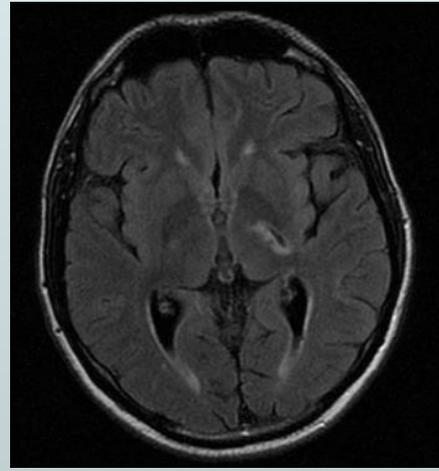
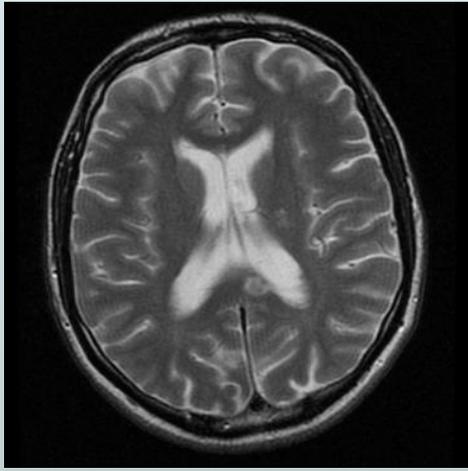
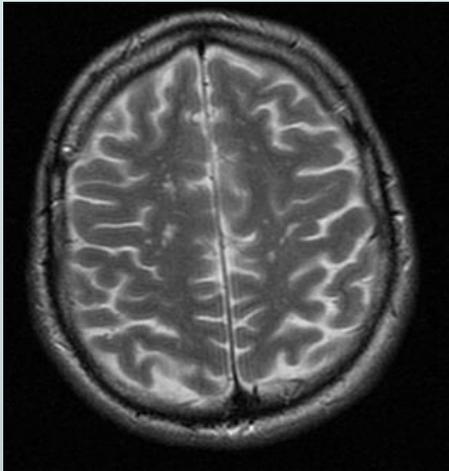


*Pittock S.J., Lennon V.A., Krecke K. et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. Arch. Neurol. 2006; 63: 390-396

ОПТИКОНЕЙРОМИЕЛИТ

МРТ головного мозга

5. X. м 1980г.р. (PC)



Проявления

2001 Н ос

2002 Н од

2003 Н од амавроз; Ну, Ру, атаксия, EDSS=4.0

2004 Н ос, Ц (парез в пр.руке, атаксия) ОПIgG +

2004 Н ос амавроз, регресс пареза и атаксии

2004 М EDSS=8.5 → 5.0

2006 М EDSS=5.0

2007 М EDSS=5.0

2008 М EDSS=7.0

2008 Ц (оглушение, дисфазия, пр. гемипарез)

2009 EDSS=7.5

МРТ

ДвП +

ДвВ +

регресс

ишемия

лечение

ИФНб

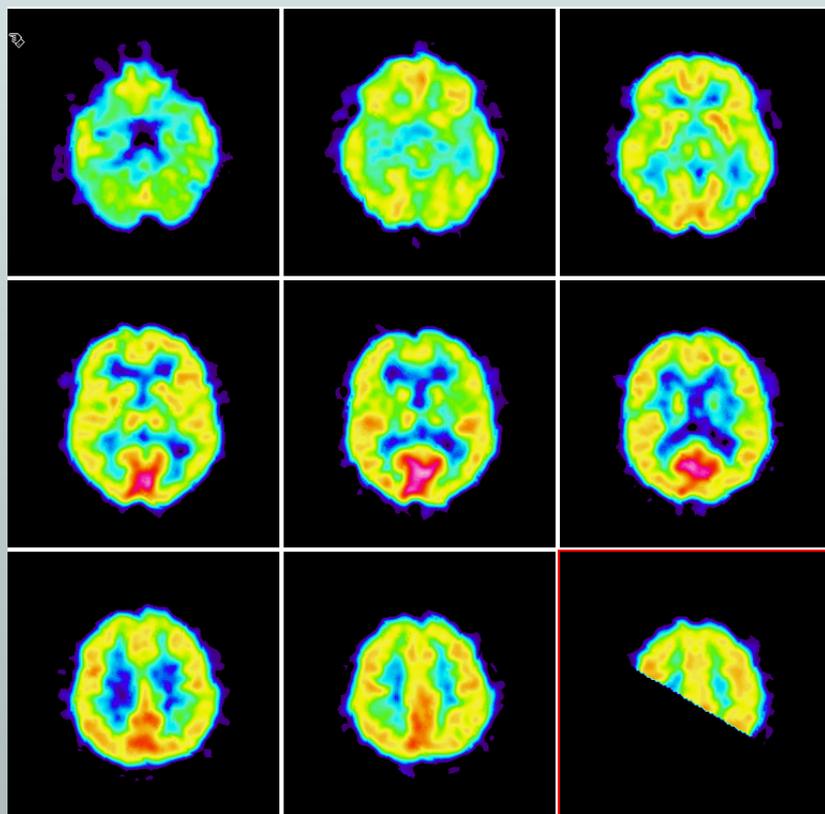
Mtx

Mtx

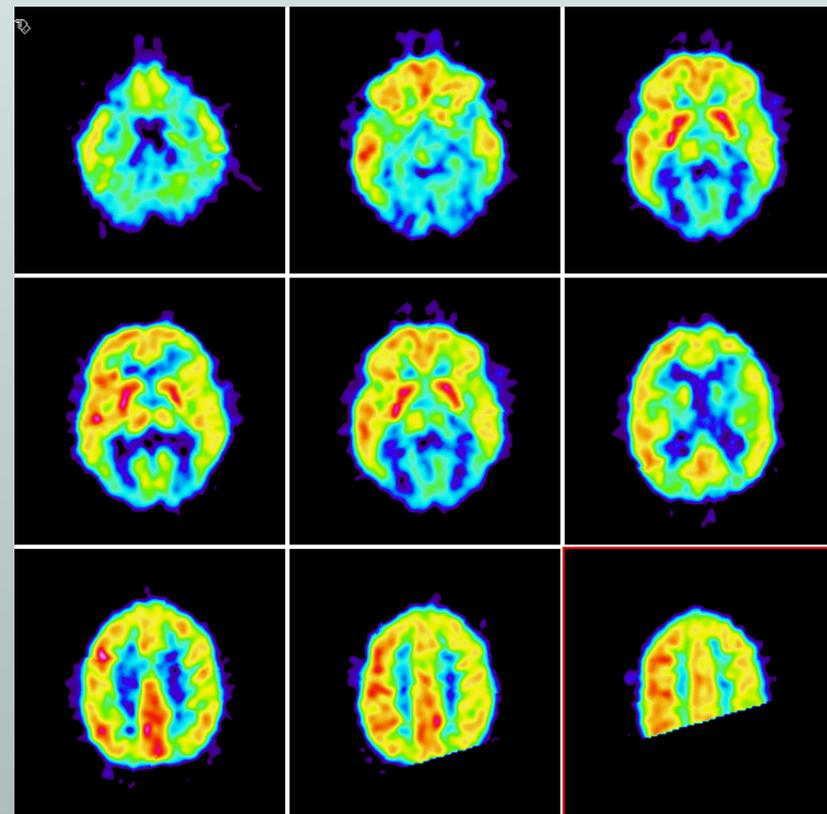
Rtx

ОПТИКОНЕЙРОМИЕЛИТ

ПЭТ головного мозга с фтордезоксиглюкозой



1. К. ж 1966г.р.
Первичный ОНМ (миелит, НЗН OS)



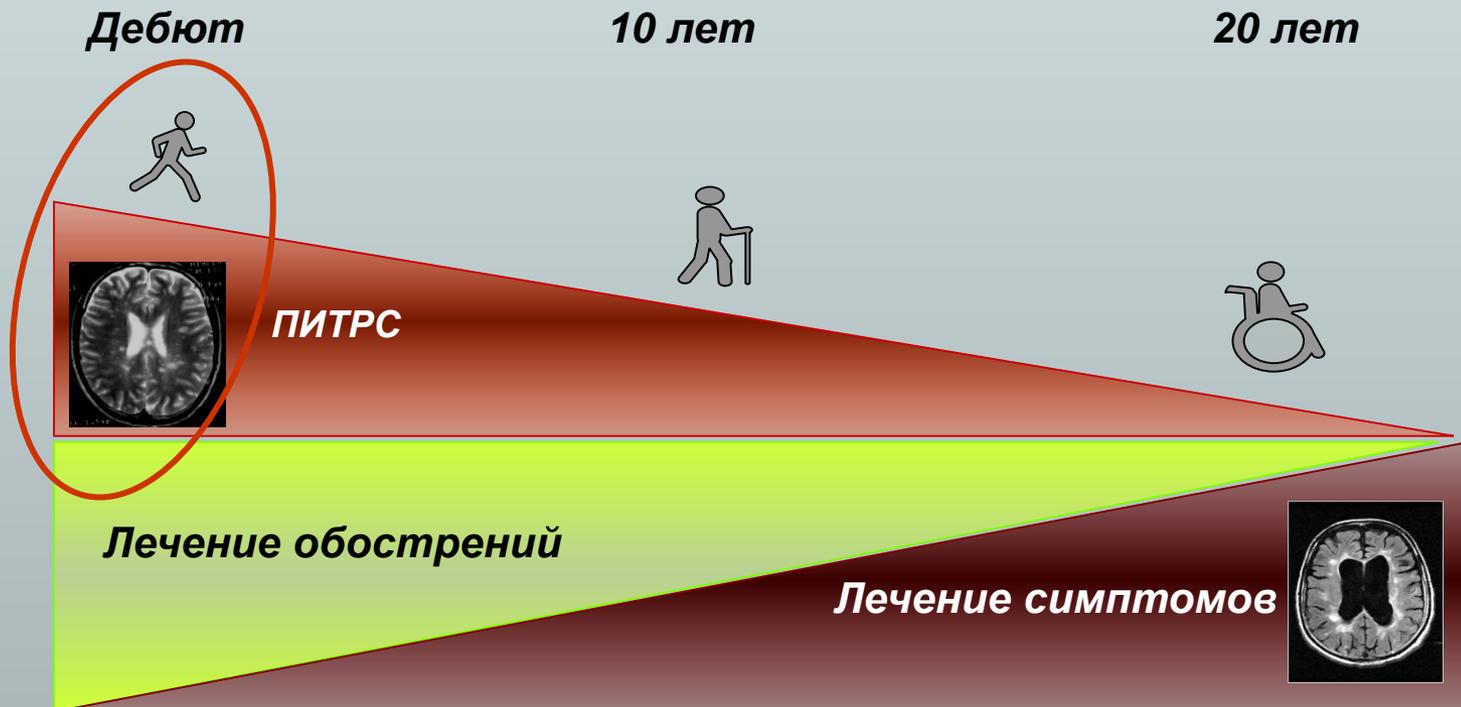
5. X. м 1980г.р.
PC + ОНМ (миелит, амавроз OU)

ЛЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

- I. ПРЕВЕНТИВНАЯ ТЕРАПИЯ (ПИТРС)**
- II. ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ**
- III. ЛЕЧЕНИЕ СИМПТОМОВ**
- IV. МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ**
- V. РЕАБИЛИТАЦИЯ**

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

лечение



Лечение обострений РС: как это принято сейчас

- Метилпреднизолон в/в капельно 1000 (500) мг / 200мл NaCl 0,9% 3-5 дней
 - Barnes M, Bateman D, Cleland P et al. Intravenous methylprednisolone for multiple sclerosis in relapse. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1985;48:157-9
 - Repovic P, Lublin FD, Treatment of Multiple Sclerosis Exacerbations, Neurologic Clinics 2011; 29:389-400.
- Только при стероид-резистентных обострениях (при ухудшении симптомов на КС!) - плазмаферез до 50 мл/кг массы тела через день, 5 процедур с полноценным замещением альбумином / плазмой –
 - Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Ann Neurol 1999;46:878–86.

ПИТРС: иммуномодуляция, иммуносупрессия

Препараты I линии

1993 Betaferon® (IFN β -1b), Extavia, Ронбетал, Инфибета

1996 Avonex® (IFN β -1a), Cinnovex

1996 Copaxone® (glatiramer acetate)

2002 Rebif 44® (IFN β -1a), Genfaxon

Препараты II линии: индукция / эскалация терапии

2000 Novantrone® (mitoxantrone)

2004, 2006 Tysabri® (natalizumab)

Новые препараты:

2011 Gilenya® (fingolimod) I - II линия

2012 Aubagio® (teriflunomide) I линия

2013 Tecfidera® (DMF) I линия

2013 Lemtrada® (alemtuzumab) II - III линия

2017 Ocrevus® (ocrelizumab) I – II линия

2017 Mavenclad® (cladribin) II линия

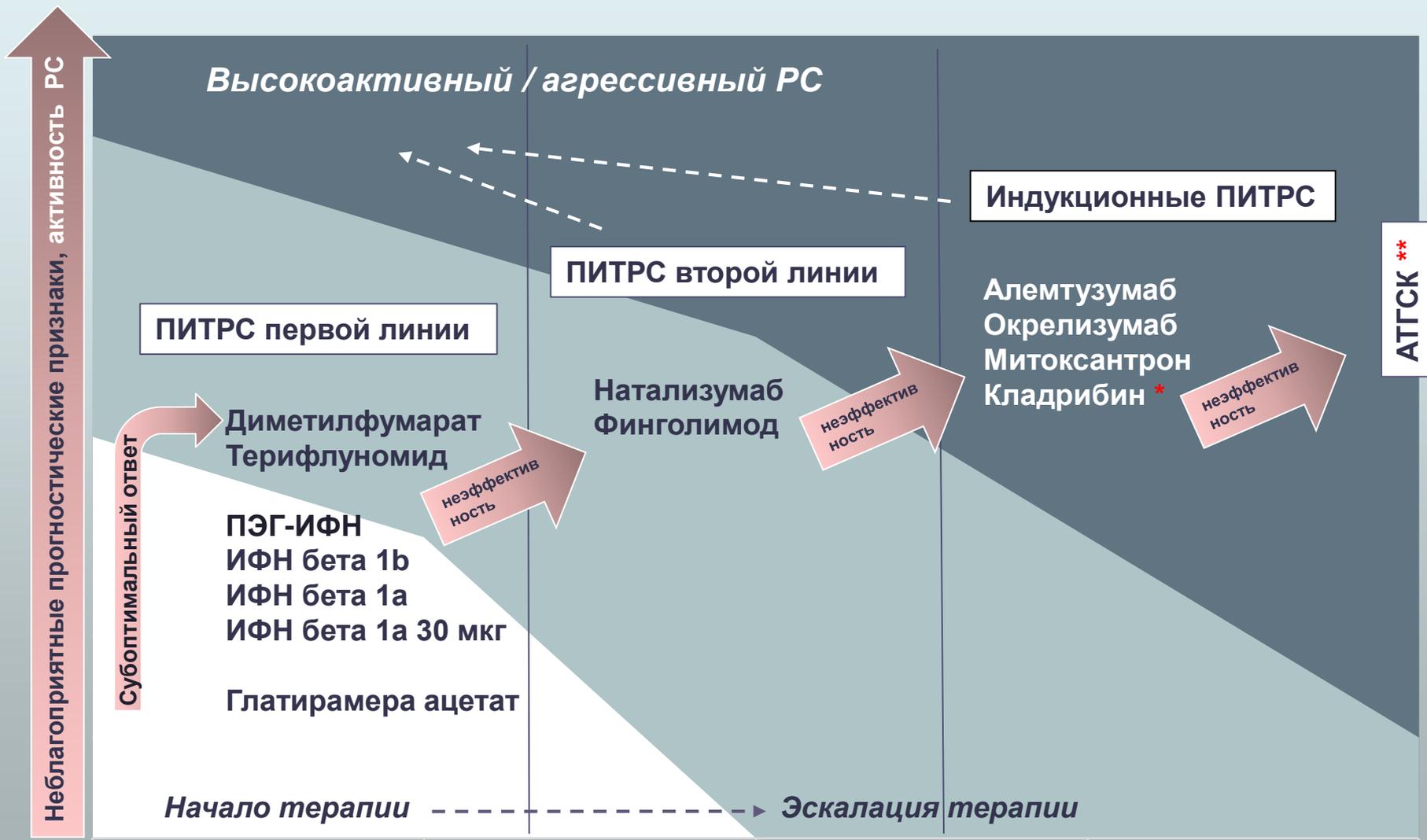
Обновленные препараты I линии:

2014 Plegridy® (PEG-IFN β -1a)

2014 Copaxone® 40 mg

III-IV линии: в/в Ig, аутотрансплантация ГСК

ПИТРС: навигация в пространстве и времени с позиции мониторинга эффективности



* Препарат не зарегистрирован в РФ, ** метод лечения не одобрен ни в одной стране

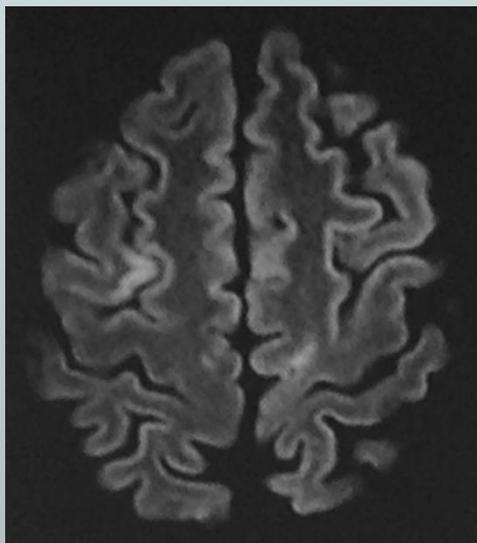
МРТ при ПМЛ: стадии по распространенности поражения

Выживаемость при ПМЛ зависит от ранней МРТ диагностики *

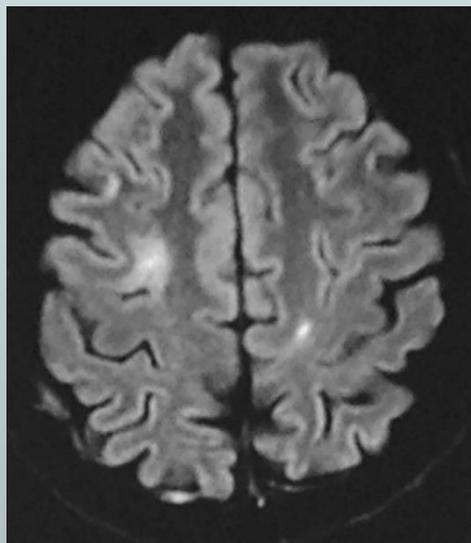
Унилобарное
смертность 15%*



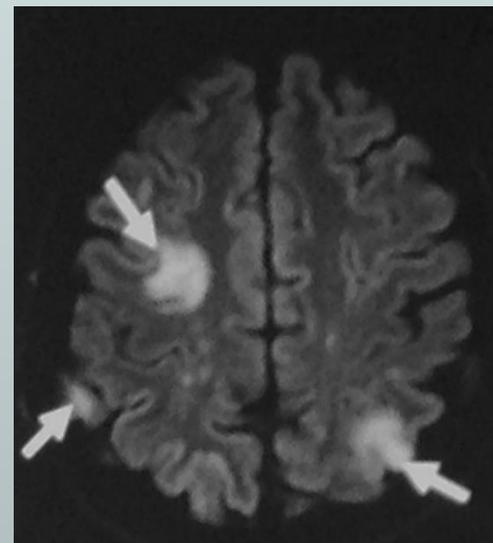
Распространенное
смертность 34%*



09.2009
ретроспективно



12.2009
бессимптомно



02.2010
зрительные симптомы

Лечение ПИТРС: основные принципы



- Лечение начинаем максимально рано
- При обострении РС – не отменяем, лечим обострение
- При беременности / лактации – приостанавливаем
- Переход на другие ПИТРС – только по показаниям (неэффективность, непереносимость, небезопасность)
- Максимальной длительности лечения нет
- Критерии эффективности – клинические и МРТ-данные (частота обострений в год, новые очаги на МРТ)

Лечение ПИТРС: основные принципы



- Лечение начинаем максимально рано
- При обострении РС – не отменяем, лечим обострение
- При беременности / лактации – приостанавливаем
- Переход на другие ПИТРС – только по показаниям (неэффективность, непереносимость, небезопасность)
- Максимальной длительности лечения нет
- Критерии эффективности – клинические и МРТ-данные (частота обострений в год, новые очаги на МРТ)

Лечение РС: чего не следует делать!



- ~~«Лечить» очаги на МРТ гормонами~~
- ~~Назначать гормоны при обострении более 5 дней~~
- ~~Менять препарат ПИТРС без показаний, даже на биоаналог~~



EDSS

John Kurtzke,
1955, 1983,
модификации
L.Karpos 1998-
2002

Функции (FS)

- зрительные
- стволые
- пирамидные
- мозжечковые
- сенсорные
- тазовые
- КОГНИТИВНЫЕ

Инвалидизация (EDSS)

НОРМА	0	ОЦЕНКА ПО FS
ЛЕГКАЯ СТЕПЕНЬ	0,5	
	1	
	1,5	
	2	
	2,5	
	3	
УМЕРЕННАЯ СТЕПЕНЬ	3,5	
	4	ХОДЬБА > 500М
	4,5	ХОДЬБА > 300М
	5	ХОДЬБА > 200М
	5,5	ХОДЬБА > 100М
	6	1-СТОП. ПОМОЩЬ 100М
	6,5	2-СТОП. ПОМОЩЬ 20 М
ТЯЖЕЛАЯ СТЕПЕНЬ	7	<20 М, ПЕРЕСАЖИВАЕТСЯ САМ
	7,5	ПОМОЩЬ ПРИ ПЕРЕСАЖИВАНИИ
	8	ФУНКЦИЯ РУК
	8,5	
	9	ФУНКЦИИ СТВОЛА
9,5		
СМЕРТЬ от РС	10	

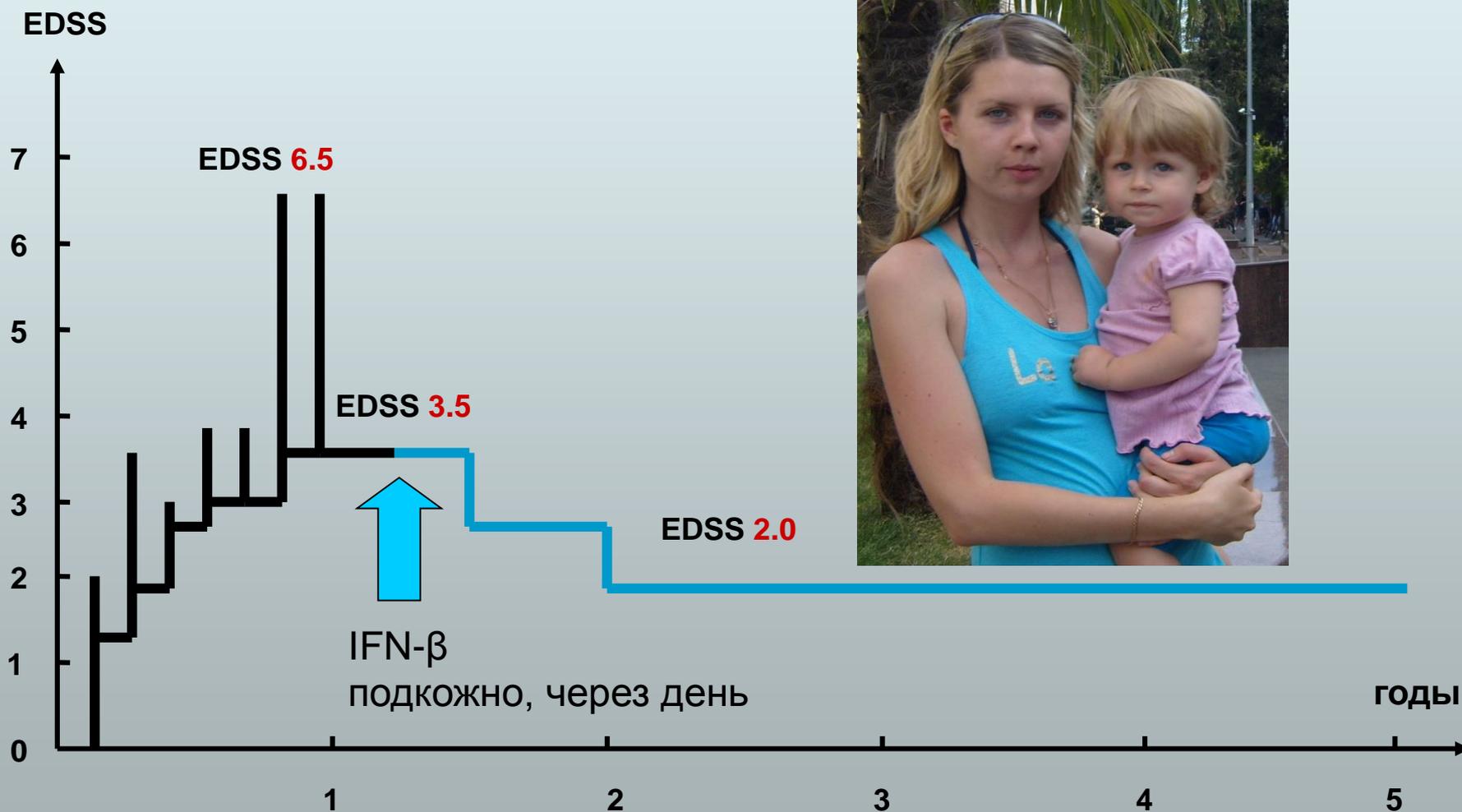
Клиническое наблюдение: Мария В., 26.03.1986 г.р.

<i>Дата</i>	<i>Жалобы, симптомы, лечение</i>	
12.2003	восходящее онемение в пр. ноге, регресс через 2 нед	2.0
03.2004	онемение в пр. ноге, диплопия, КС	3.5
06.2004	онемение в пр. ноге, императивные позывы, редкое недержание мочи, КС	2.5
08.2004	парез пр. ноги, гипестезия с уровня D7 слева, атаксия ходьбы, КС	4.0
10.2004	диплопия, парез пр. ноги, ограничение ходьбы, КС	4.0
12.2004	выраженная атаксия ходьбы, КС	6.5
01.2005	пр. гемипарез, выраженная атаксия ходьбы, КС	6.5

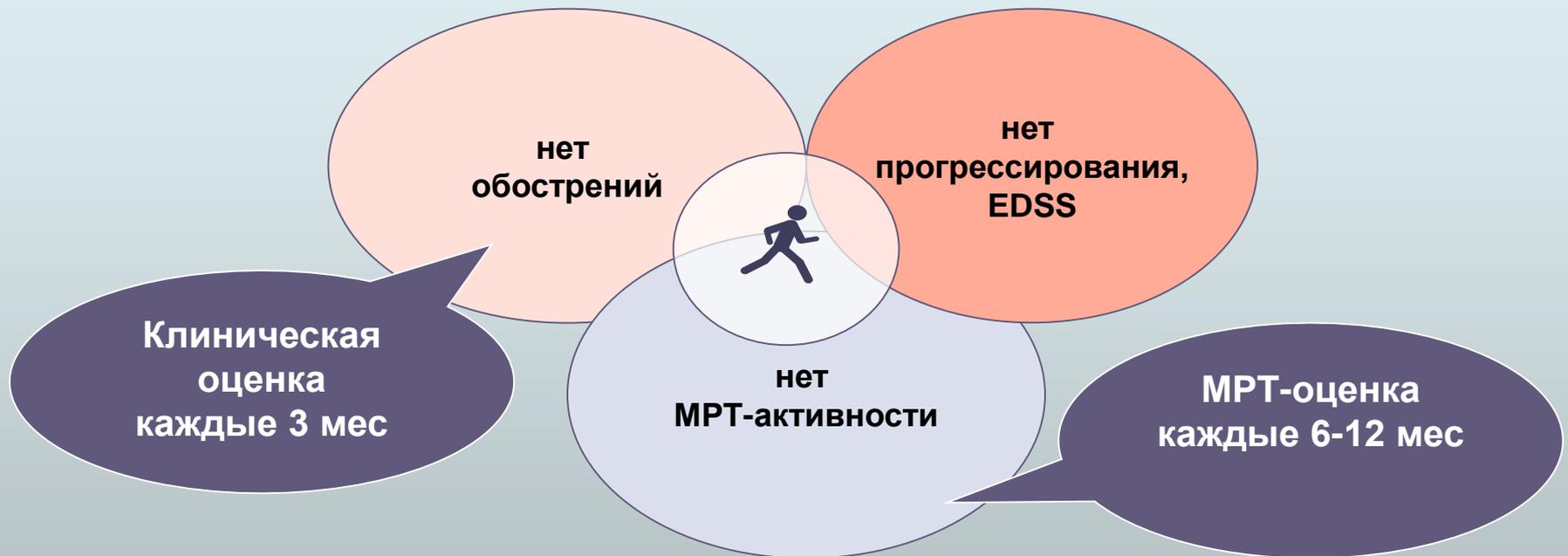
Клиническое наблюдение: Мария В., 26.03.1986 г.р.

03.2005	Слабость в пр. стопе, периодическая шаткость	3.5
<p>ЛЕЧЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНОМ БЕТА 4.5 ГОДА БЕЗ ОБОСТРЕНИЙ</p> 		
10.2010	Жалоб нет	2.0

Клиническое наблюдение: Мария В., 26.03.1986 г.р.



Концепция отсутствия признаков активности заболевания (NEDA)



Важна оценка / мониторинг совокупности параметров, т.к.:

- Обострения могут быть очень редкими (на терапии)
- Прогрессирование EDSS – не всегда очевидно для пациента :
глазодвигательные, сенсорные нарушения, атаксия, когнитивные функции
- MPT: нельзя оценивать изолированно (редко Gd+ при длительном РС и длительной терапии); трудно учитывать изменения в спинном мозге