



Рассеянный склероз

Проф. Заславский Леонид Григорьевич

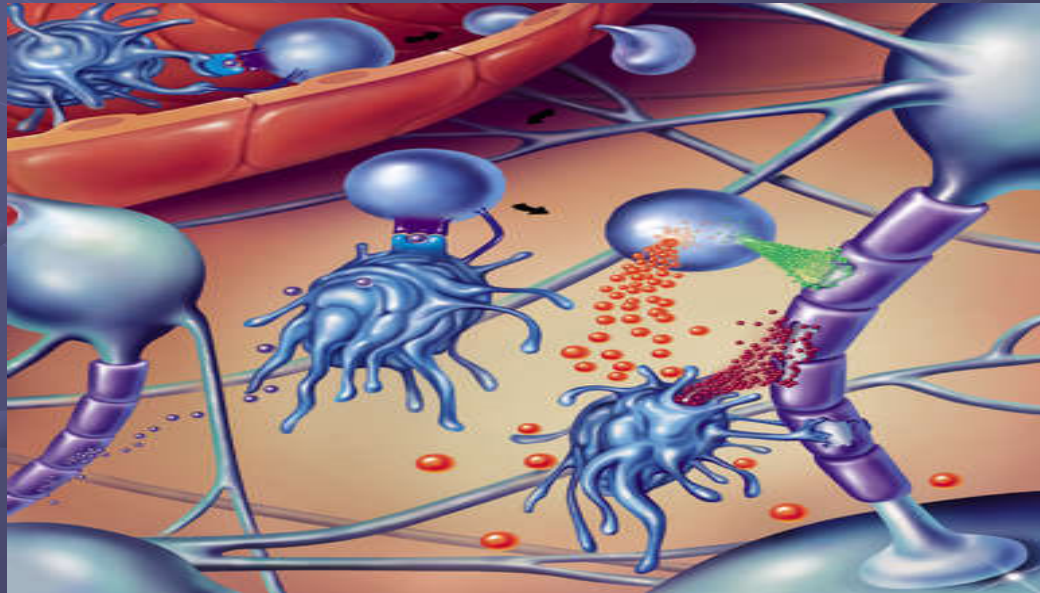
Демиелинизирующие заболевания ЦНС (G35G-G37)

- ❖ G35 Рассеянный склероз
- ❖ G36 Другая форма острой диссеминированной демиелинизации
 - G36.1 Оптиконевромиелит (болезнь Девика)
 - G36.1 Острый и подострый геморрагический лейкоэнцефалит (болезнь Харста)
- ❖ G37 Другие демиелинизирующие болезни ЦНС
 - G37.0 Диффузный склероз (периаксиальный энцефалит, болезнь Шильдера)
 - G37.4 Концентрический склероз Балло



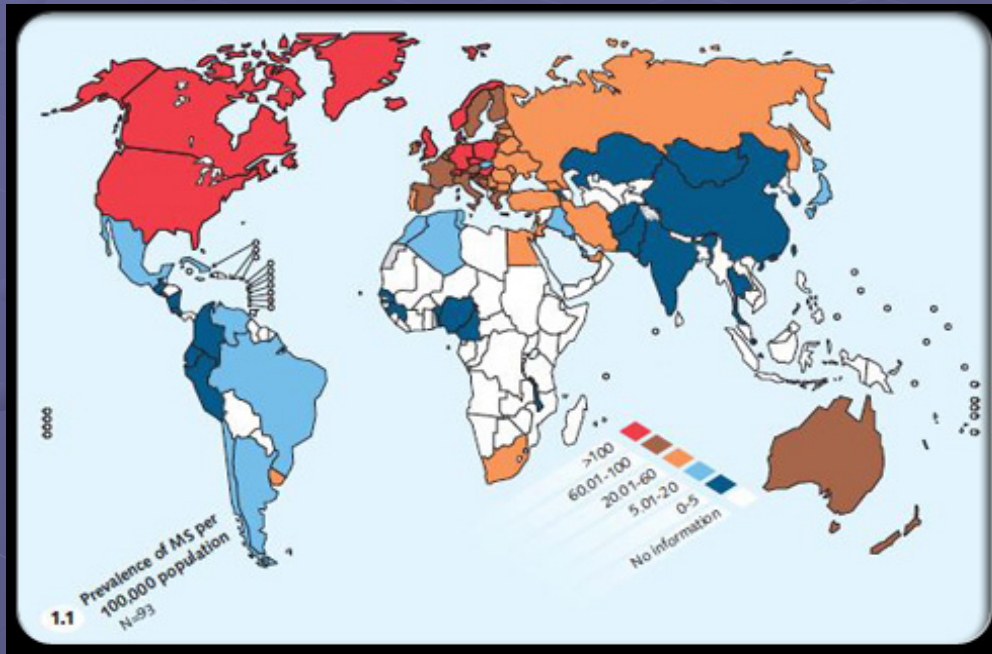
Рассеянный склероз

Хроническое, рецидивирующее или прогрессирующее многоочаговое воспалительно–дегенеративное заболевание ЦНС, развивающееся у лиц преимущественного молодого возраста, вызванное аутоиммунным поражением миелиновых оболочек проводников ЦНС



В среднем через 15 лет после начала заболевания только половина пациентов сохраняет способность работать, обслуживать себя и самостоятельно передвигаться, что также влечет за собой большие экономические потери.

Заболеваемость

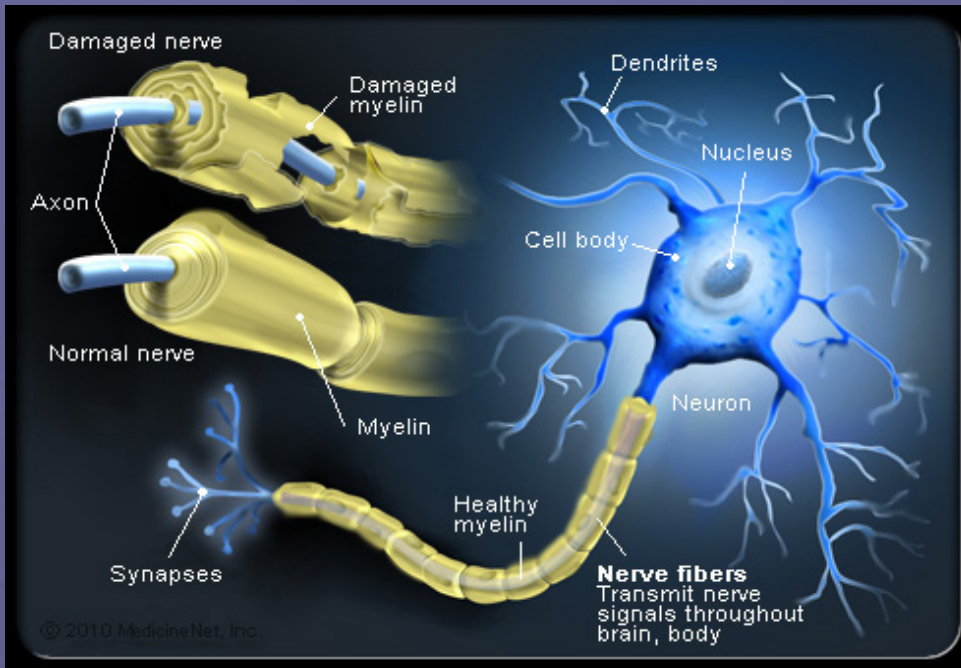


- ❖ В мире средняя распространенность РС составляет 30 на 100000 населения.
- ❖ В мире болеет примерно 2 500 000, проживают преимущественно в Европе и в Северной Америке
- ❖ Дебют от 20 до 50 лет, но РС встречается у детей и у пожилых
- ❖ РС в два раза чаще встречается у белых.
- ❖ Женщины болеют в два раза чаще.
- ❖ Чаще РС развивается среди более обеспеченных слоев общества

Количество больных рассеянным склерозом в мире за 5 лет увеличилось на 10% в Северной Америке и Европе, где уровень заболеваемости РС составляет, соответственно, 140 и 108 случаев на 100 000 человек.

Этиология

(до конца не изучена)

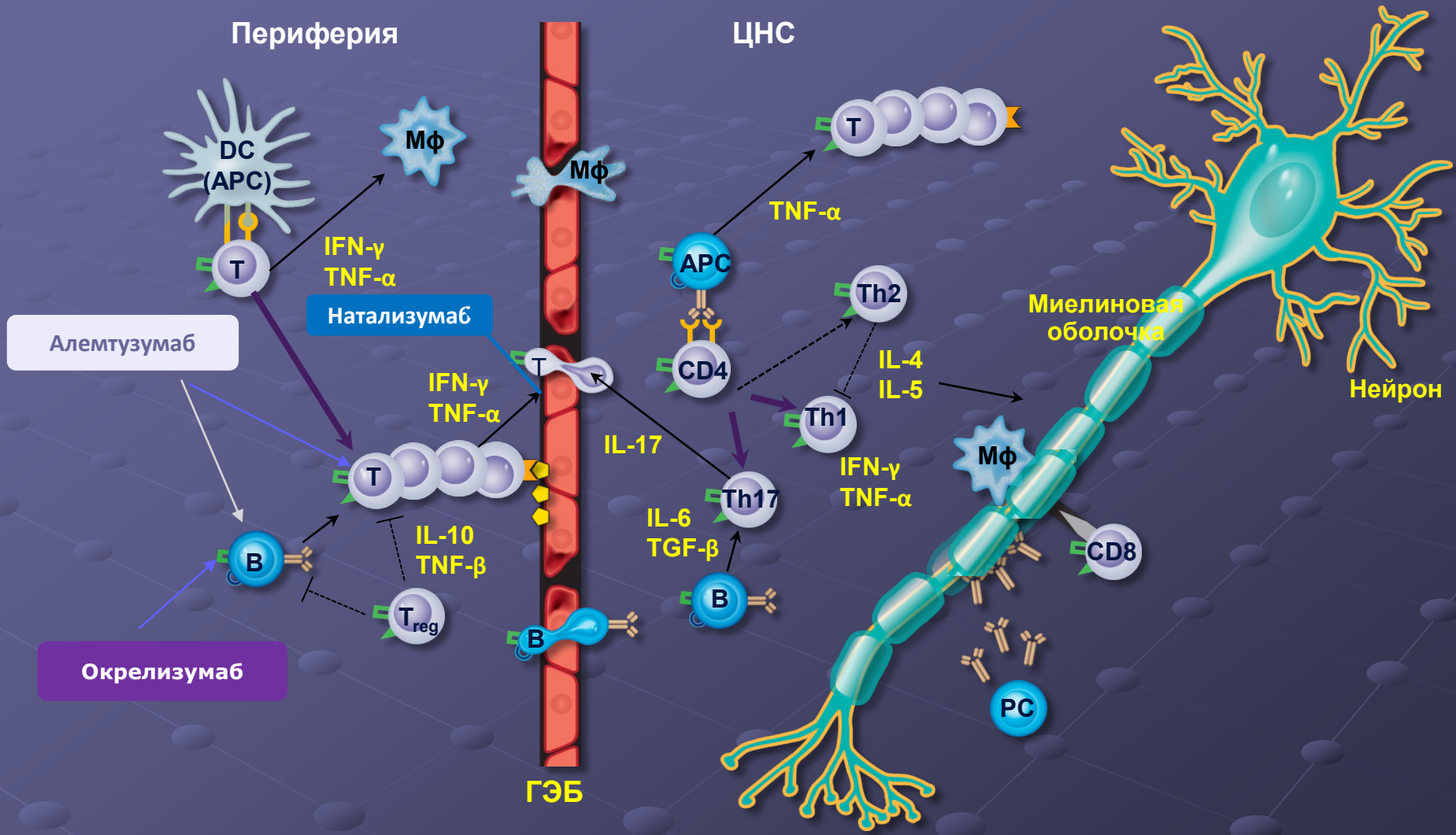


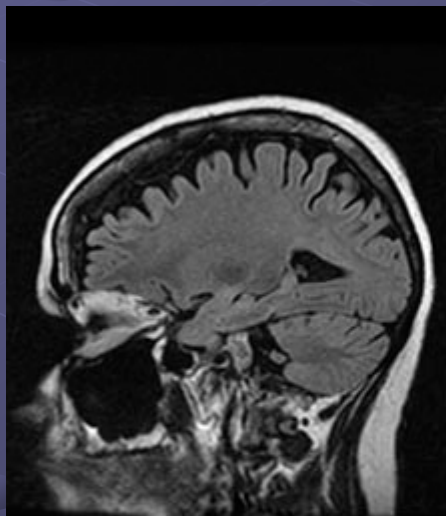
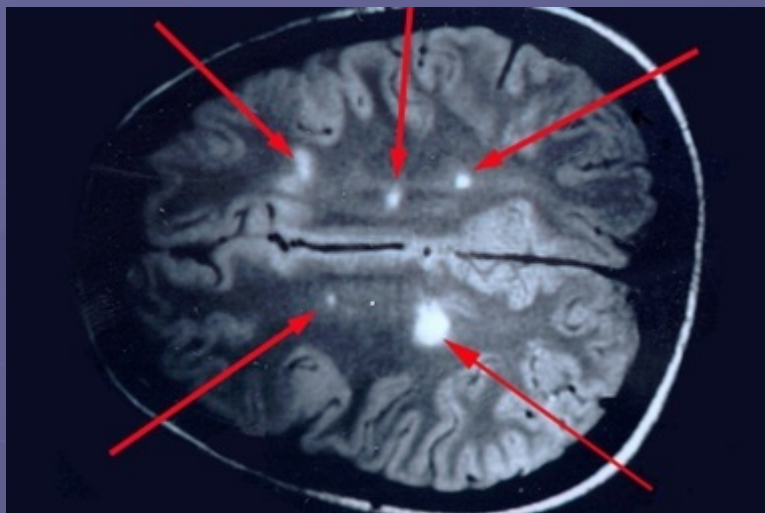
Вирус или другой чужеродный антиген может изменить или взаимодействовать с иммунной системой так, что она воспринимает миелин как злоумышленника и атакует его. Развивается воспаление и повреждается миелиновая оболочка. Т.о. возникают блоки проведения по проводникам.

Эта атака называется аутоиммунной, что делает РС аутоиммунным заболеванием.

Часть миелина может быть позже восстановлена. Либо на месте повреждения возникает глиоз (т.е. рубец) или, так называемые, бляшки.

Аутореактивные Т и В лимфоциты ключевые игроки в патогенезе рассеянного склероза

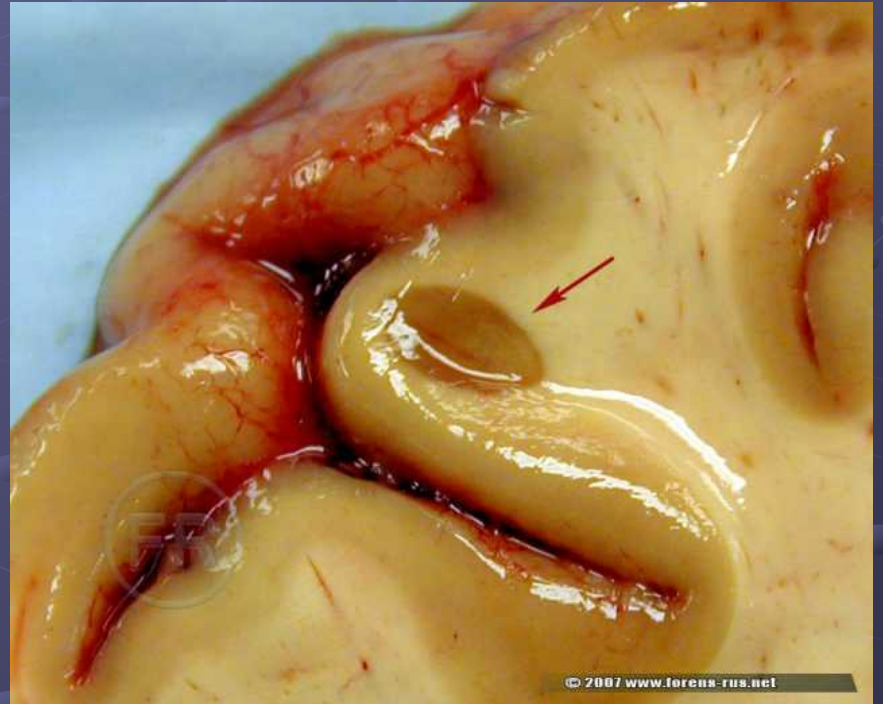
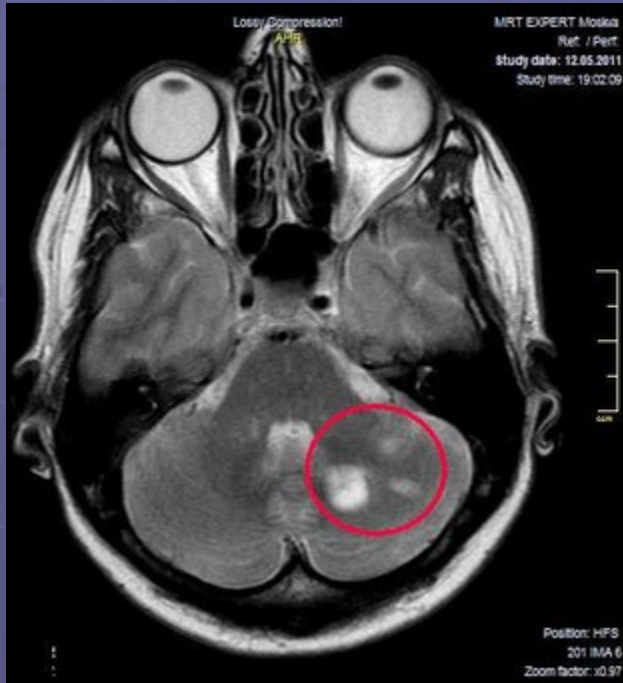




Здоровый мозг



С повреждениями



Наследуется ли РС



- Генетика может иметь значение при РС. Население в целом имеет менее 1% вероятность развития РС. Шанс увеличивается в семьях, где родственник первой степени имеет заболевание, риск 1-3%. Однояйцевый близнец имеет почти 30%-ый шанс развития РС, в то время как неблизнец имеет только 4% шанс, если другой близнец имеет заболевание. Эти статистические данные показывают, что генетические факторы играют важную роль в рассеянном склерозом. Однако другие данные свидетельствуют о том, что факторы окружающей среды также играют важную роль.
- В течение 5 лет заболевают лишь 62 человека из 10000 близких родственников

Генетическая карта РС



В настоящее время насчитывается более 110 генетических вариантов, характеризующих предрасположенность к РС. Считается, что большинство связано с приобретенным специфическим иммунитетом

Представлены гены, экспрессируемые В-лимфоцитами человека, с которым связан повышенный риск развития РС

(данные международного консорциума по изучению генетики РС)

Каковы симптомы рассеянного склероза?

Симптомы РС могут быть единственными или множественными и могут варьировать от легкой до тяжелой степени.

К ним относятся:

- Двигательные нарушения: центральные парезы
- Координаторные нарушения - потеря координации и равновесия, тремор
- Мышечные спазмы, усталость,
- Чувствительные нарушения, онемение, покалывания, боль.
- Дисфункция мочевого пузыря и кишечника.
- Психические изменения (дефицит внимания, потеря памяти, аффективные нарушения)
- Нарушения зрения (затуманенное зрение, цветовые искажения, потеря зрения на один глаз, боль в глазах)
- Редкие симптомы поражения других черепных нервов, гиперкинезы



Типы течения РС

- Рецидивирующий
 - Вторично прогрессирующий с обострениями
 - Вторично прогрессирующий без обострений
 - Первично прогрессирующий
- Радиологически изолированный синдром (РИС) – часто случайная находка при МРТ
 - Клинически изолированный синдром (КИС) - дебют РС

Наиболее распространенные проявления КИС

- Поперечный миелит
- **Поперечный миелит** возникает при разрушении миелиновых оболочек, покрывающих нервные волокна **спинного мозга**.
- В зависимости от того, в какой части спинного мозга расположен очаг демиелинизации (шейной, грудной, поясничной, крестцовой) возникают нарушения в работе соответствующих органов, верхних или нижних конечностей. Выделяют четыре основных **симптома поперечного миелита**:
- Слабость в руках и /или ногах
- Боли
- Нарушение чувствительности
- Нарушение функции мочевого пузыря и толстой кишки
- Неврит зрительного нерва (ретробульбарный неврит)
- Причиной неврита зрительного нерва (ретробульбарного неврита) является демиелинизация зрительного нерва, который передает изображение с сетчатки к затылочной части коры головного мозга. Острый приступ неврита зрительного нерва характеризует
- внезапная потеря остроты зрения,
- боль при движении глазных яблок,
- нарушение цветового зрения (дисхроматопсия)
- Патологические процессы в стволе головного мозга
- Иногда патологические процессы демиелинизации затрагивают **ствол мозга** — часть основания головного мозга, в которой расположены ядра черепных нервов и жизненно важные центры (дыхательный, сосудодвигательный и ряд других) . Симптомы поражения ствола мозга разнообразны и могут включать:
- различные глазодвигательные нарушения, нистагм
- дизартрию, расстройства глотания
- нарушение статики, координации и т.д.

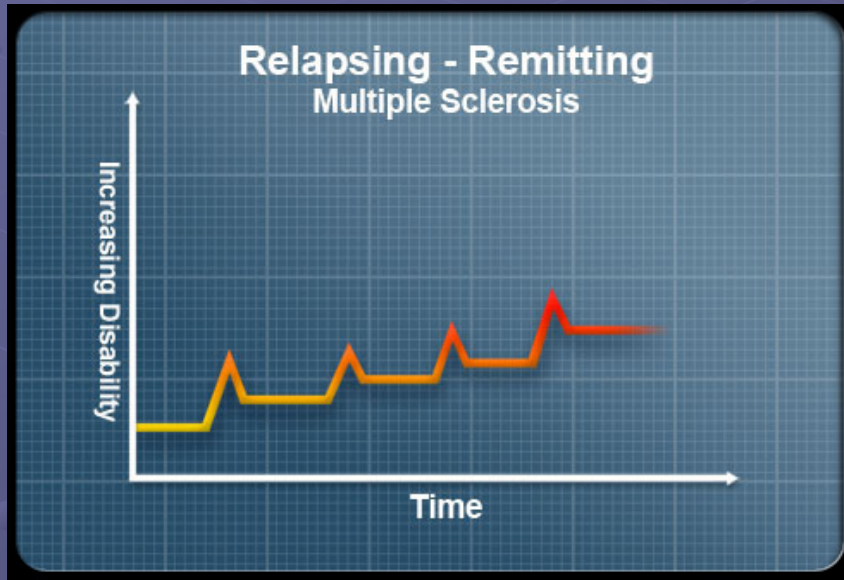
Диагностика КИС

- В диагностике КИС важно **исключить другие возможные причины** проявления симптоматики. История болезни, неврологический осмотр целый ряд клинических анализов в комплексе помогут определить или исключить любые другие потенциальные причины проявления симптома(ов). Однако, наиболее информативным диагностическим методом, позволяющим визуализировать возможные очаги демиелинизации в ЦНС является МРТ
- Выявляемые при КИС симптомы зачастую указывают на локализацию очага демиелинизации.
- Если повреждение клинически проявляется в какой-либо одном отделе ЦНС, то оно носит название «монофокального», если сразу в нескольких, то речь идет о мультифокальном» нарушении.

РИС — радиологически изолированный синдром

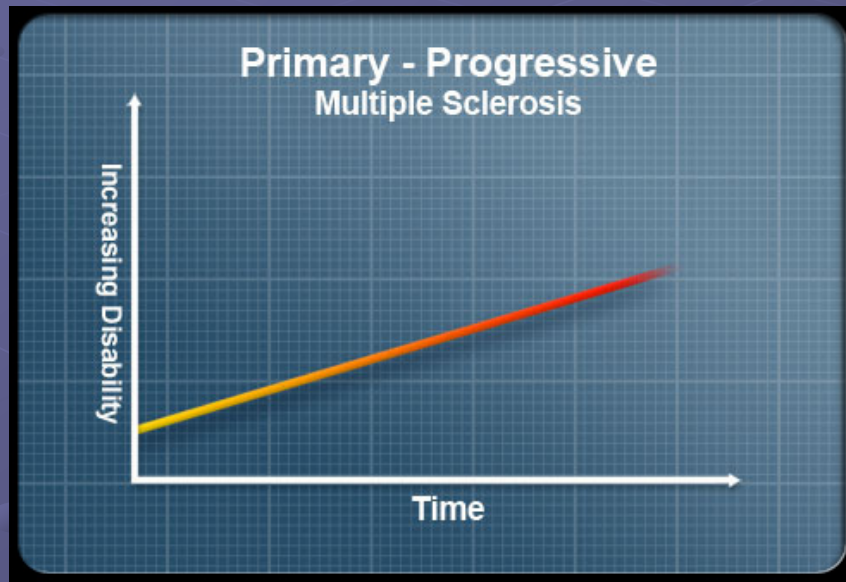
Показанием к проведению МРТ являются не только рассеянный склероз, но и такие заболевания как мигрень, черепно-мозговая травма и т.д. Иногда во время этих обследований радиологи дополнительно выявляют патологию белого вещества в ЦНС. В случае, если выявленные изменения характерны для демиелинизирующей патологии, однако отсутствуют их клинические проявления (симптом заболевания), то подобные результаты МРТ расцениваются как **радиологически изолированный синдром (РИС)**. Выявленный по результатам МРТ **РИС** часто является предшественником клинических проявлений заболевания.

Ремиттирующий РС (RRMS)



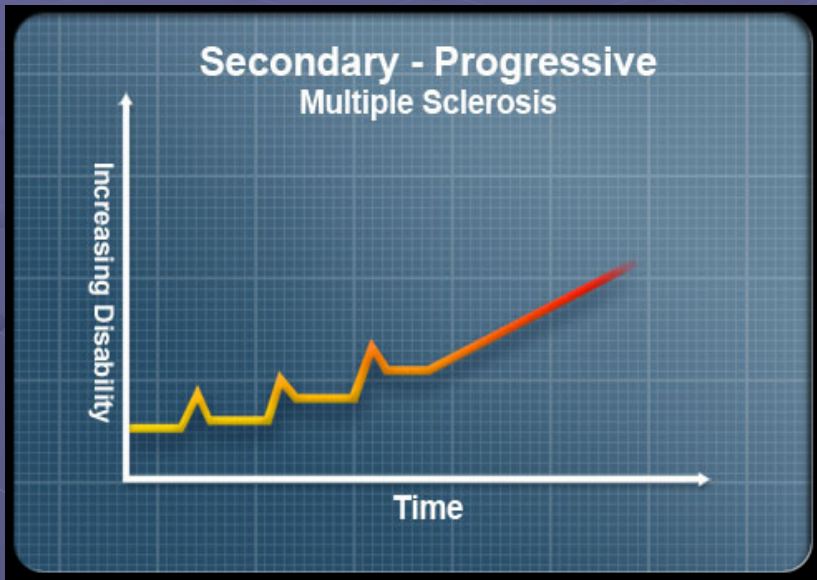
Около 65% -80% людей начинают с ремиттирующего РС. Это наиболее распространенный тип и характеризуется непредсказуемыми атаками, называемых "обострениями", с ухудшением симптомов с последующим полным, частичным или не восстановлением какой-либо функции. Ремиссии между обострениями могут быть от недель до десятилетий

Первично-прогрессирующий РС (ПП РС)



характеризуется постепенным, но неуклонным прогрессированием инвалидности, без каких-либо очевидных рецидивов и ремиссий. Эта форма заболевания бывает всего у 15% всех людей с РС, но она является наиболее распространенным типом РС у людей, у которых развивается болезнь после 40 лет.

Вторично-прогрессирующий РС (ВП РС)



изначально начинается с ремиттирующего, но у 80% позже перерастает в прогрессирующий. Прогрессивная часть болезни может начаться в ближайшее время после начала РС, или это может произойти через годы или десятилетия. Около 50% РР РС лиц будет развиваться ВП РС в течение 10 лет. В течение нескольких десятилетий у большинства РР РС больных разовьется ВП-РС.

Расширенная шкала

инвалидизации (**Expanded Disability Status Scale (EDSS)**) — это своеобразная рейтинговая система, которая часто используется для стандартизации и количественной оценки состояний пациентов с РС

Расширенная шкала инвалидизации EDSS



Диагностические критерии Макдональда, пересмотренные в 2016 году

Следует отметить, что диагноз РС ставится методом исключения при отсутствии других (лучших) объяснений симптоматики

Диссеминация в пространстве

- **Клиническая** – признаки наличия двух и более клинических очагов поражения
- **По данным МРТ** должны выявляться очаги в 2 из 5 типичных локализациях
 1. 3 и более очагов перивентрикулярно
 2. 1 или более очагов в зрительном нерве
 3. 1 или более очагов субкортикально/кортикально
 4. 1 или более очагов инфратенториально
 5. 1 или более очагов в спинном мозге

* **Не имеет значение симптомность очагов в стволе мозга, в спинном мозге и в зрительном нерве**

Диссеминация во времени

- *Клиническая* – очередное обострение с вовлечением нового участка ЦНС, клинические проявления обострения должны продолжаться не менее 24 часов, интервал между клиническими атаками должен быть не менее 1 месяца
- *По данным МРТ* один из следующих критериев:
 - А.одновременное выявление бессимптомных очагов, накапливающих и не накапливающих контраст; в этом случае при соблюдении других критериев, диагноз РС может быть подтвержден без повторной МРТ.
 - Появление новых T2-гиперинтенсивных и/или накапливающих контраст очагов на повторной МРТ; при этом интервал между первым и вторым МРТ-исследованием может быть любым

Диагностика РС

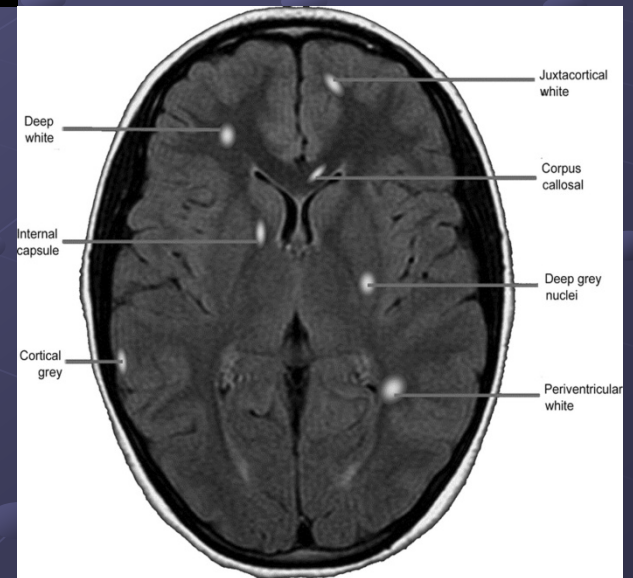
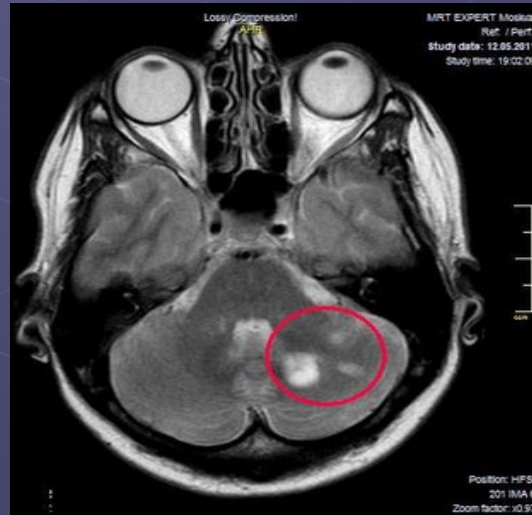
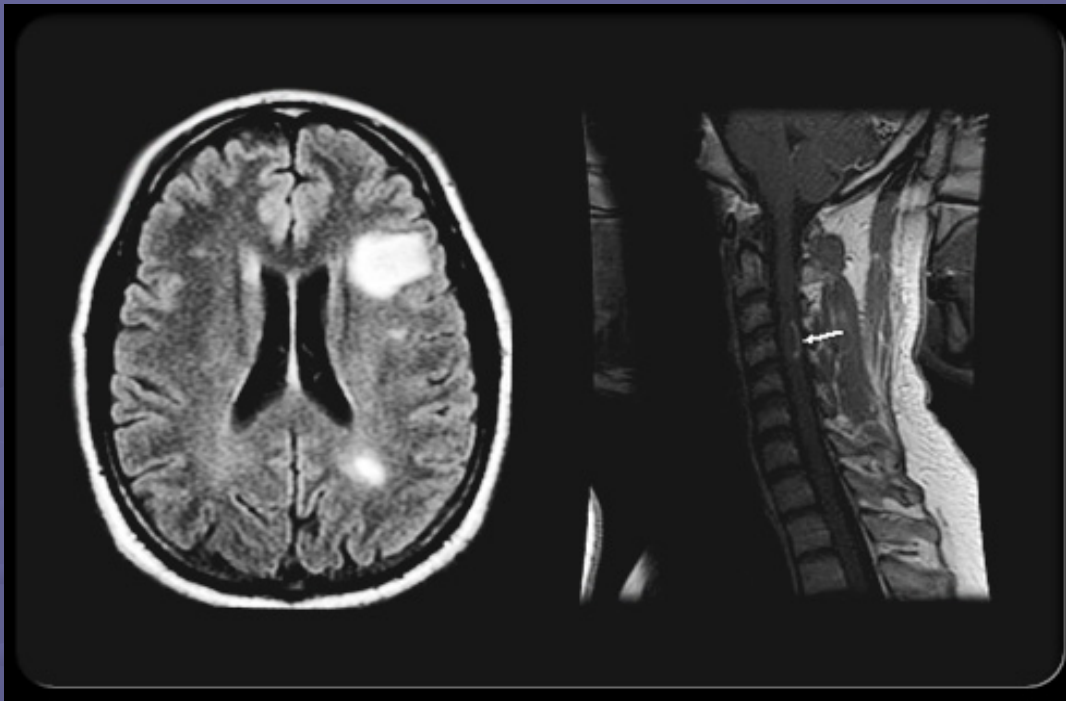
В зависимости от проявлений болезни и квалификации врачей диагноз может устанавливаться несколько месяцев, а иногда и лет



- МРТ
- Электрофизиологические тесты – вызванные потенциалы
- Исследование цереброспинальной жидкости – олигоклональные иммуноглобулины, легкие цепи Ig

MPT

T2 очаги в 2-х из 5
типичных локализациях
перивентрикулярно,
субкортикально,
инфратенториально, в
спинном мозге, в
зрительном нерве

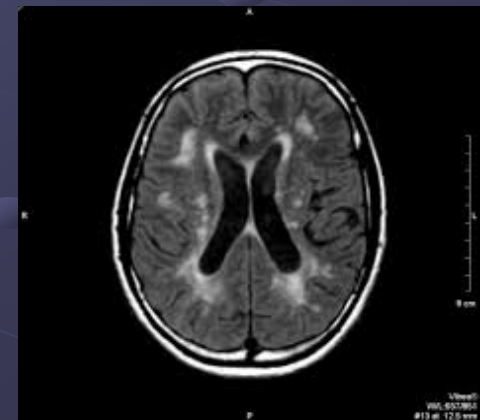


Дифференциальный диагноз

- Острый рассеянный энцефаломиелит
- Многоочаговые сосудистые поражения головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия, атеросклеротическая энцефалопатия Бинсвангера)
- Васкулиты (инфекционные, в рамках коллагенозов)
- Нейросаркоидоз
- Болезнь Лайма
- Лейкодистрофии
- И пр.



ОРЭМ



ДЭП

Лечение

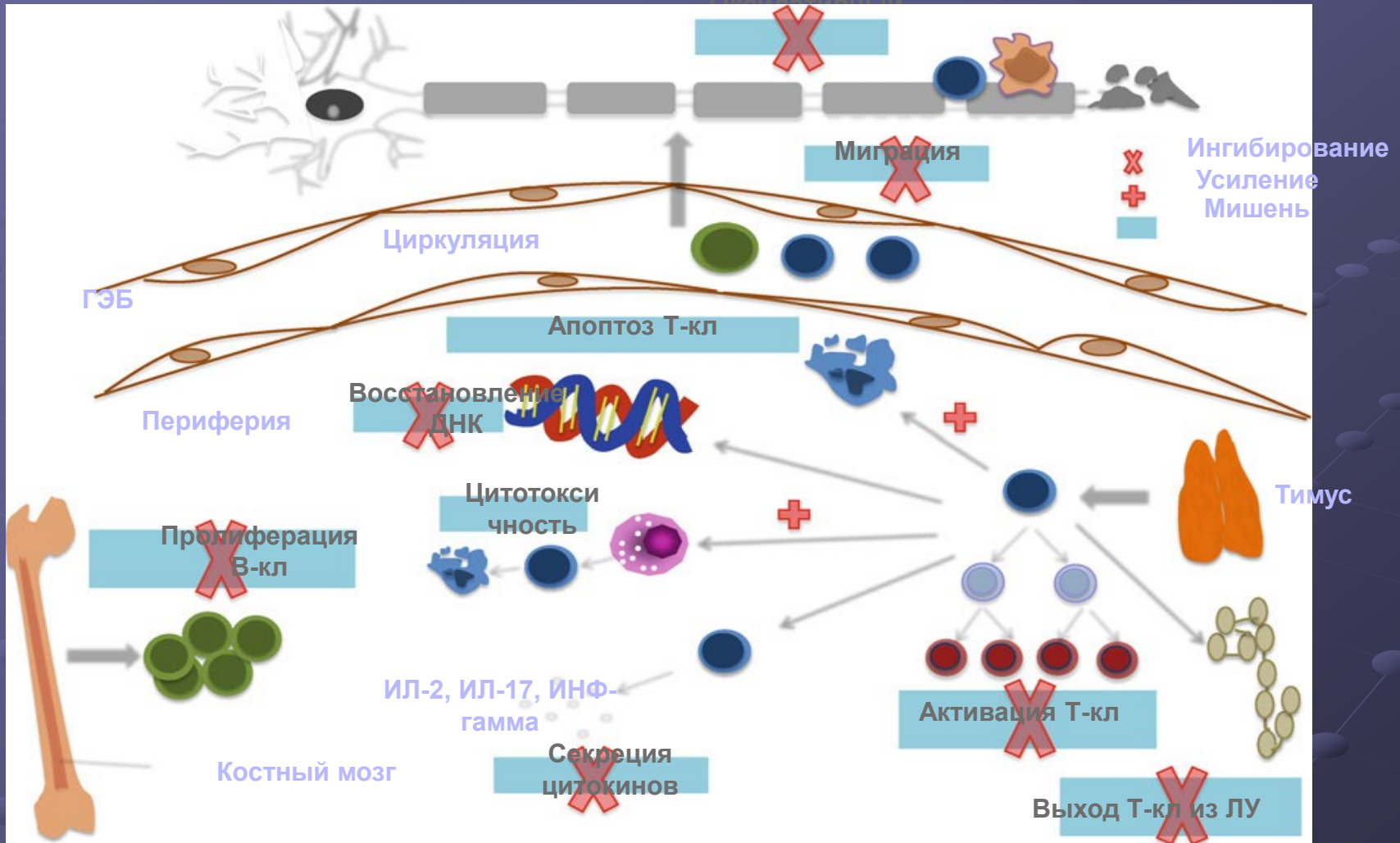
- Лечение обострений
- Противорецидивная терапия
- Симптоматическая терапия



Лечение обострений

- Метилпреднизолон 1000 мг в/в
капельно 3 – 5 дней
- + после инфузий
преднизолон/метилпреднизолон 1мг/кг
7-10 дн. (по желанию лечащего врача
при дебюте или тяжелых обострениях)

Потенциальные мишени для ПИТРС (препараты, изменяющие течение рассеянного склероза)



Противорецидивное лечение

С 1993 года лекарства, изменяющие иммунную систему (ПИТРС)

Препараты 1 линии

- Интерферон бета-1b (Бетасерон и Экставиа, Инфибета, Ронбитал) 7 ВЗН
- Интерферон бета-1a (Ребиф, Генфаксон) 7 ВЗН
- Интерферон бета-1a (Авонекс, Синовекс) 7 ВЗН
- Глатирамера ацетат (Копаксон, Аксоглатиран ФС) 7 ВЗН
- Плегриди (пэгинтерферон бета-1a) 7 ВЗН
- Диметилфумарат (Текфидера®)
- Терифлунамид (Абаджио) вошел в 2015 г. в ЖНВЛП 7 ВЗН

2-я линия:

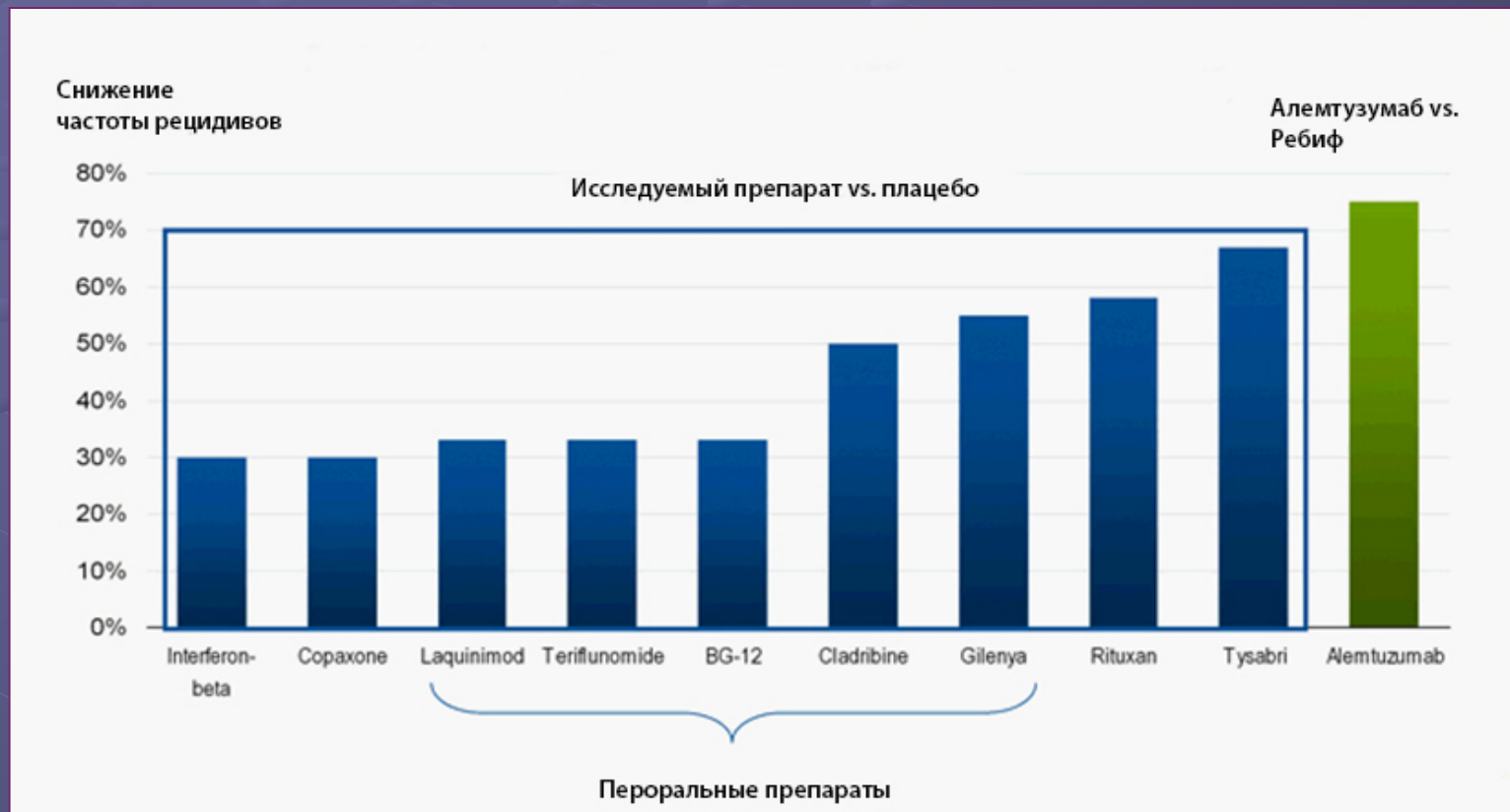
- Натализумаб (Tysabri ®) с 2015 г. 7 ВЗН
- Митоксантрон (Novantrone ®)
- Финголимод (Gilenya ®, несклер) с 2015 г в ЖНВЛП
- Алемтузумаб (Lemtrada ®)

3 линия

- Традиционные цитостатики: метотрексат, циклофосфан, азатиоприн
- внутривенные иммуноглобулины в больших дозировках (ВВИГ), сильные иммуносупрессоры (микофенолата мофетил, циклоспорин, циклофосфамид, аутологичная пересадка стволовых кроветворных клеток костного мозга (АПККМ), экспериментальные методы лечения.

Лечение ППРС -только Окрелизумаб (Ocrevus®) с 2019 г в ЖНВЛП

Снижение частоты рецидивов в клинических исследованиях различных ПИТРС



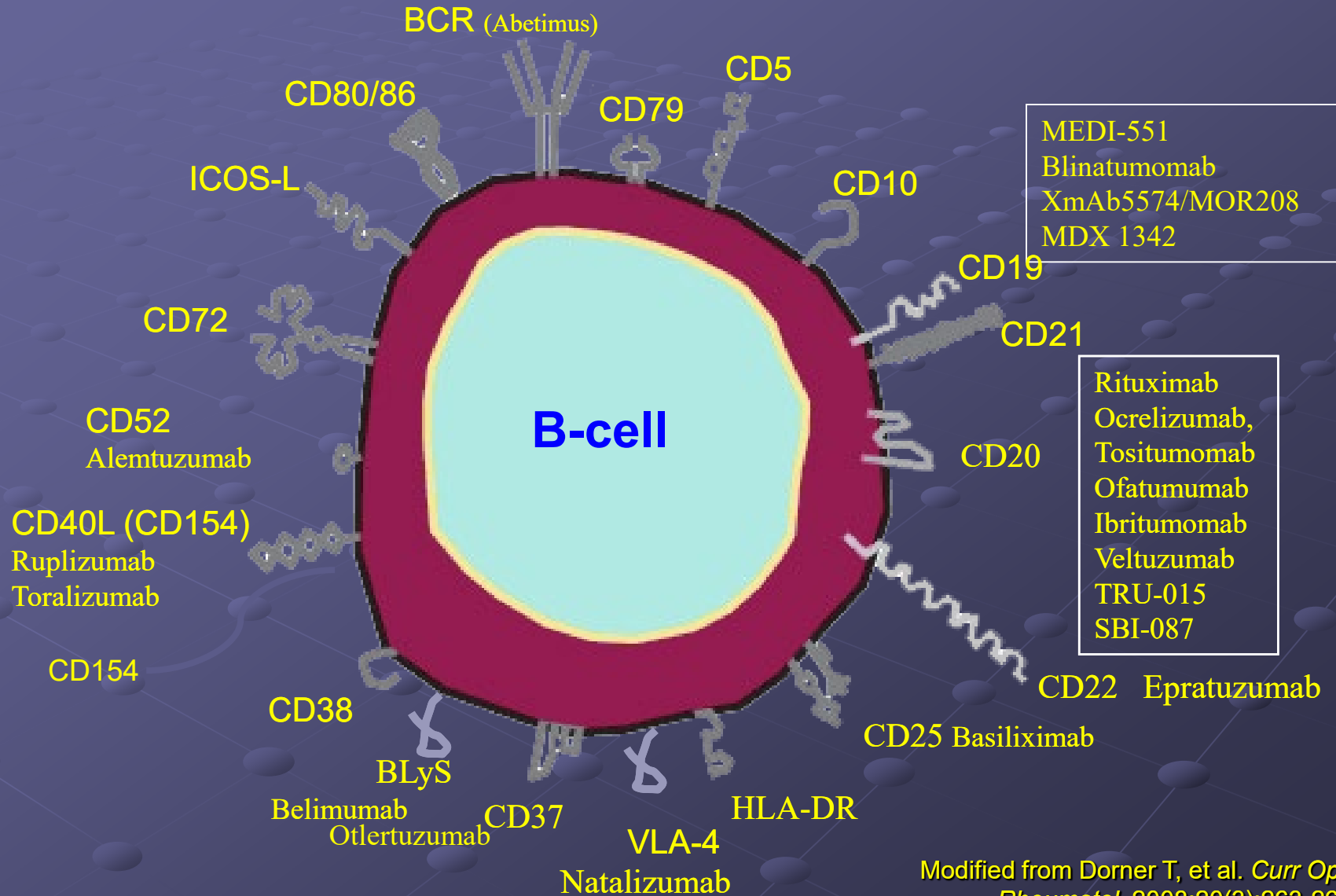
Разный дизайн исследований и популяции пациентов ограничивают возможность сравнение результатов между собой

Окрелизумаб при ППРС

- Препарат компании Рош — гуманизированное анти-CD20 моноклональное антитело первый экспериментальный препарат, показавший эффективность у пациентов с ППРС в крупном исследовании III фазы



Моноклональные антитела



Modified from Dorner T, et al. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(3):263-268.

Симптоматическая терапия

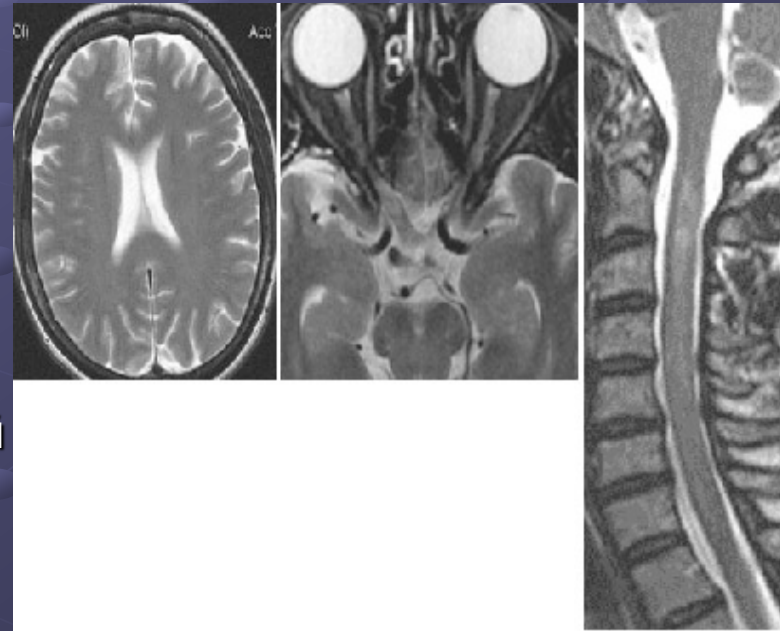
Лечение:

- Спастичности
- Утомляемости
- Дизурических нарушений
- Тревожно-депрессивных нарушений и пр.

- В частности, сосредоточено внимание на двух состояниях, связанных с дефицитом витамина D. Так, в результате дефицита витамина D возникает повышенный риск развития таких осложнений, как рассеянный склероз и эпилепсия. У людей с рассеянным склерозом добавление высоких доз витамина D до 5000–10 000 МЕ/день не связано с вредом и может принести пользу как с точки зрения риска развития перелома, так и с учетом патогенеза рассеянного склероза. Также рекомендовано добавлять 4000 МЕ/день тем людям, у которых нет противопоказаний к приему витамина D. Людям с эпилепсией, принимающих противоэпилептические препараты, рекомендуется стандартное добавление 400 МЕ/день с тестированием концентрации витамина D в сыворотке крови, так как в некоторых случаях могут потребоваться более высокие уровни добавок витамина D.

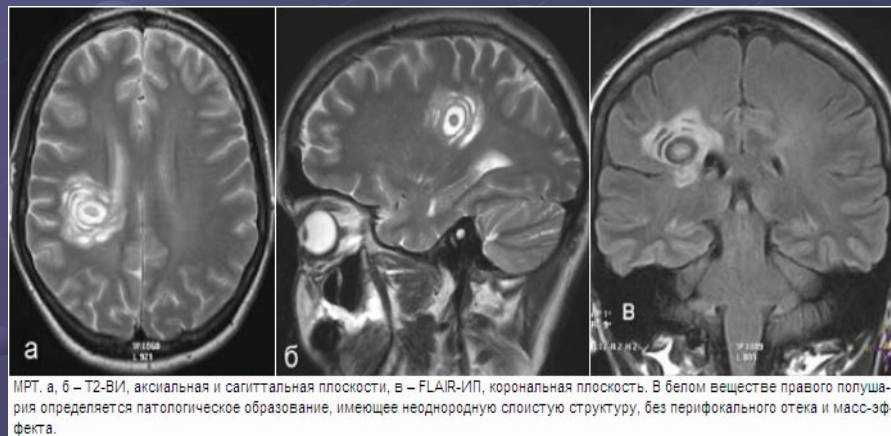
Оптиконевромиелит (болезнь Девика)

воспалительное демиелинизирующее заболевание, характеризующееся селективным поражением зрительного нерва (острый и подострый неврит) и спинного мозга (обширный поперечный). Оптикомиелит считался тяжёлым вариантом РС и часто неправильно диагностируется, как РС, но прогноз и лечение являются различными. На данный момент, в связи с выделением специфического маркера (NMO-IgG), который не встречается при РС, и особенностями течения, — оптикомиелит выделен в отдельную нозологическую единицу.



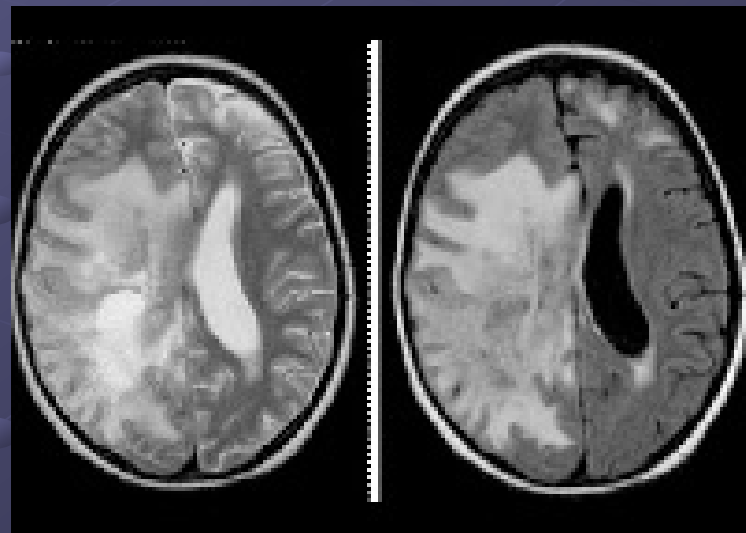
Концентрический склероз Балло

(энцефалит периаксиальный концентрический) — хроническое быстро прогрессирующее демиелинизирующее заболевание, развивается преимущественно у относительно молодых пациентов. Ряд авторов рассматривают его, также как и болезнь Девика, не как отдельную нозологическую единицу, а как один из вариантов РС, хотя в МКБ-10 они кодируются в самостоятельных подрубриках. Является редким заболеванием молодого возраста, при котором патологический процесс имеет, как правило, неуклонно прогрессирующее течение с образованием больших очагов демиелинизации в белом веществе головного мозга



Диффузный склероз (периаксиальный энцефалит, болезнь Шильдера)

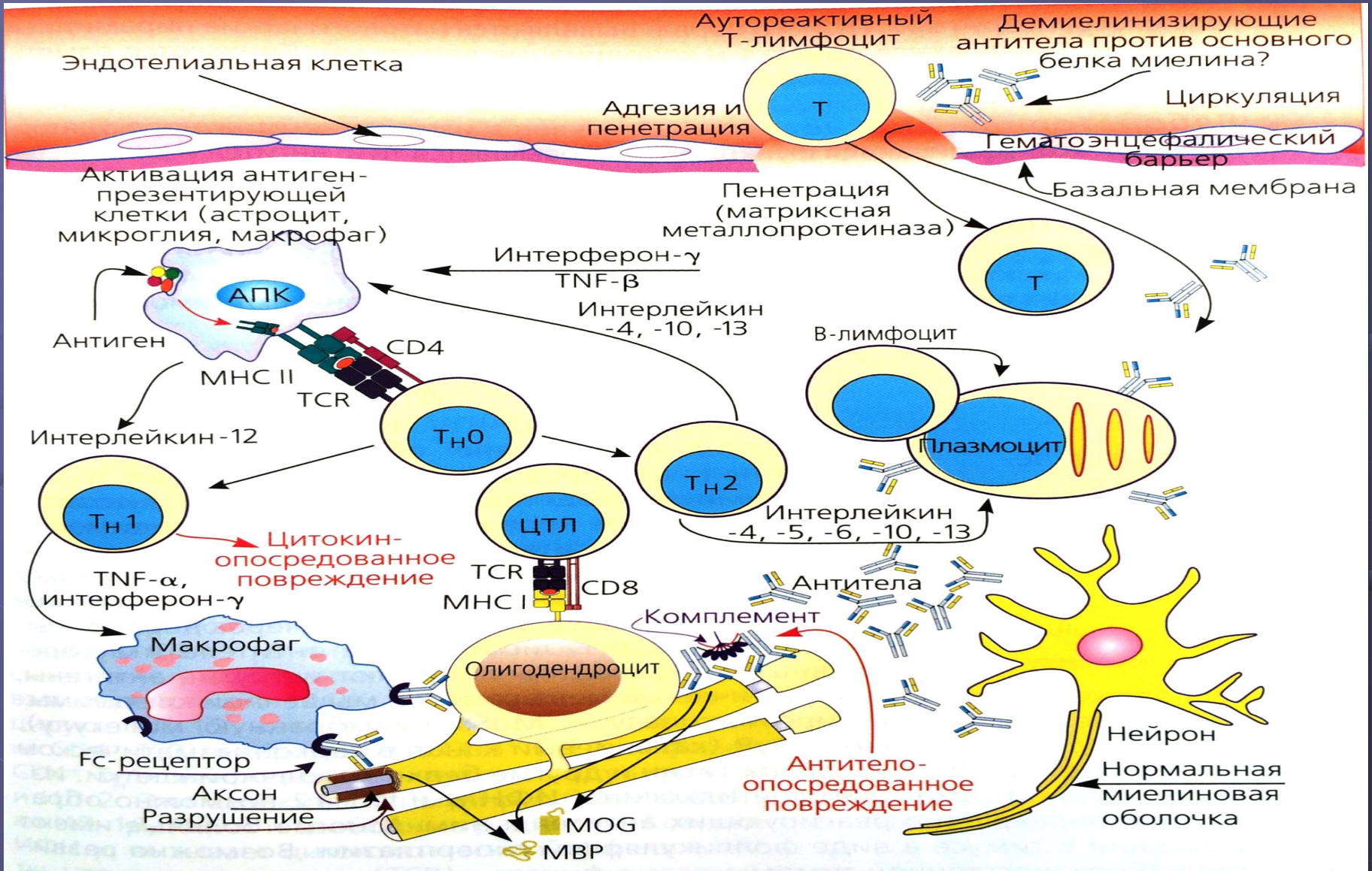
дегенеративно-демиелинизирующее поражение головного мозга, сопровождающееся образованием крупных или сливных зон демиелинизации. Имеет неуклонно прогрессирующее течение с неспецифичной и полиморфной клинической картиной, которая может включать психические нарушения, пирамидный и экстрапирамидный синдромы, когнитивный дефицит, поражение черепно-мозговых нервов, эписиндром. Диагностируется по клиническим критериям и результатам МРТ после исключения другой патологии с подобными проявлениями. Терапия осуществляется ГКС, антиконвульсантами, миорелаксантами и психотропными средствами. Однако лечение малоэффективно.



Бдагодарю за внимание



Патогенез РС



Диагностические критерии Макдональда, пересмотренные в 2010 году

Клиническая картина	Необходимые дополнительные данные
Два или более обострений, клинические проявления двух и более очагов	Не требуется никаких дополнительных данных (если проводится МРТ, данные не должны исключать РС)
Два и более обострений, объективные данные о наличии 1 очага	«Диссеминация в месте» , доказанная с помощью критериев: Один или более T2 очаг при МРТ в двух из 4 областей, типично поражающихся при РС: перивентрикулярно, юкстакортикально, инфратенториально, в спинном мозге или Ожидание второго обострения, вовлекающего другую область ЦНС

Одно обострение и
объективные признаки
2 и более очагов

«Диссеминация во времени», доказанная с помощью критериев: Одновременное наличие на МРТ бессимптомных очагов усиления контрастом гадолинием и неконтрастируемых очагов в любое время,
Или появление новых T2 и/или контрастируемых гадолинием очагов на повторных МРТ, независимо от периода заболевания, в который была сделана первая МРТ, или
Ожидание повторного обострения

Одно обострение,
клинические данные о
наличии 1 очага
(моносимптомное
проявление,
клинически
изолированный
синдром)

Подтверждение «Диссеминации в
месте» и «Диссеминации во времени»
Для подтверждения «Диссеминации в месте»:
Один или более T2 очаг при МРТ в двух из 4
областей, типично поражающихся при
рассеянном склерозе: перивентрикулярно,
юкстакортикально, инфратенториально, в
спинном мозге
или
Ожидание второго обострения, вовлекающего
другую область ЦНС
*Для подтверждения «Диссеминации во
времени»:*
Одновременное наличие бессимптомных
очагов усиления контрастом гадолинием и
неконтрастируемых очагов в любое время,
или
Появление новых T2 и/или контрастируемых
гадолинием очагов на повторных МРТ,
независимо от того, была ли сделана первая
МРТ во время обострения или ремиссии
или
Ожидание второго обострения

Постепенное прогрессирование неврологических симптомов, подозрительных на рассеянный склероз (Первично-прогрессирующий тип)

Прогрессирование болезни в течение 1 года (ретроспективно или проспективно) и наличие 2 из 3 следующих критериев:

1. Доказательство «Диссеминации в пространстве» в головном мозге, то есть обнаружение *одного* или более T2 очагов при МРТ головного мозга в типичных для РС регионах (перивентрикулярно, юкстакортикально или инфратенториально)
2. Доказательство «Диссеминации в пространстве» в спинном мозге, то есть обнаружение *двух* или более T2 очагов при МРТ спинного мозга
3. Положительные данные анализа ЦСЖ (обнаружение **олигоклональных полос иммуноглобулинов G** при изоэлектрическом фокусировании и/или повышенный индекс IgG)