

Классификация демиелинизирующих заболеваний. РС.

Д.м.н., профессор Т.В.
Матвеева
Кафедра неврологии,
нейрохирургии и мед.генетики
КГМУ

Определение

Демиелинизирующие заболевания (ДЗ)

ЦНС – это неоднородная группа заболеваний с преимущественным поражением белого вещества головного мозга

Классификация демиелинизирующих заболеваний

По этиопатогенетическому фактору ДЗ (:)
на:

- ***А. Заболевания приобретенного характера, преимущественно связанные с демиелинизацией (G35 – G37)****
 1. ***Идиопатические*** (неясного происхождения): РС, диффузный склероз, оптикомиелит, острый поперечный миелит;
 2. ***Постинфекционного и поствакцинального происхождения*** (ОРЭМ, острый геморрагический лейкоэнцефалит и др.)

*Исключение

- **Подострый склерозирующий панэнцефалит (А.81);**
- **Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (А.81.2);**
- **ОРЭМ (постинфекционный или поствакцинальный – G04.0)**

- **Б. Заболевания, связанные с прямой вирусной инфекцией** (подострый склерозирующий панэнцефалит, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия);
- **В. Заболевания с метаболической демиелинизацией** (центральный понтинный миелолиз, болезнь Маркьяфавы-Бильями, В12-дефицитное состояние и др.)

- **Г. Заболевания с ишемической или постаноксической демиелинизацией (болезнь Бинсвангера, постаноксическая энцефалопатия)**
- **II. Заболевания наследственного характера, преимущественно связанные с дисмиелинизацией (нарушением образования миелина) (E70-E90)**
 1. **Лейкодистрофия** (метахроматическая, глобаидоклеточная, адренолейкодистрофия)
 2. **Болезнь Канавана**
 3. **Болезнь Александера и др.**
 4. **Аминоацидоурия** (фенилкетонурия и др.)

Течение ДЗ

- Прогрессирующее
- Острое монофазное
- Ремиттирующее

Демиелинизация

- Монофокальная (1 очаг)
- Мультифокальная
- Диффузная

Болезнь Марбурга

- **Развитие острое или подострое**, чаще наблюдается у женщин, нередко заболеванию предшествует какая-либо инфекция
- **Имеет место** крайне злокачественное, быстро прогрессирующее течение с быстрым смертельным исходом
- **Клинически проявляется** развитием бульбарного, псевдобульбарного синдрома, тетрапарезом, мозжечковой симптоматикой, возможны тонические судороги в конечностях, нарушения речи, письма, счета, тошнота, рвота при перемене положения, снижение зрения, выпадение полей зрения, снижение памяти

Болезнь Марбурга

- **Имеет место преимущественное поражение ствола мозга**
- **Помимо ствола мозга, множественные очаги демиелинизации при этом заболевании часто локализуются в больших полушариях, зрительных нервах и шейном отделе спинного мозга**
- **Патоморфологические очаги демиелинизации при болезни Марбурга характеризуются *быстрым развитием дегенерации аксонов, иногда некрозом***



Патоморфология болезни Марбурга

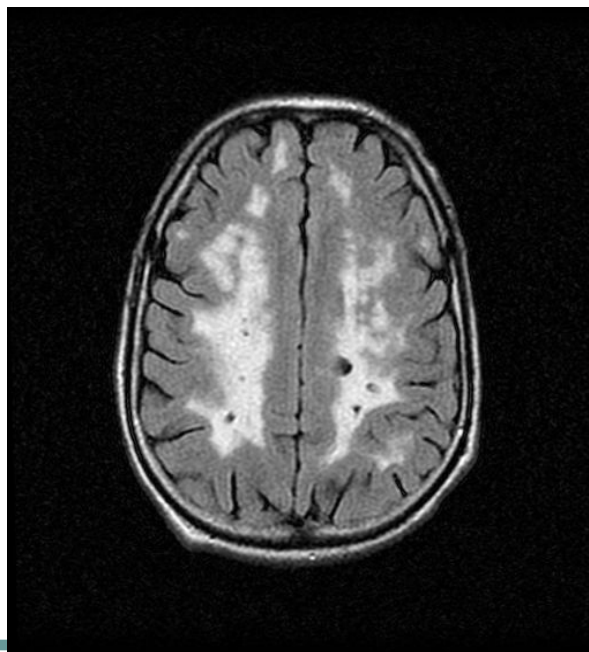
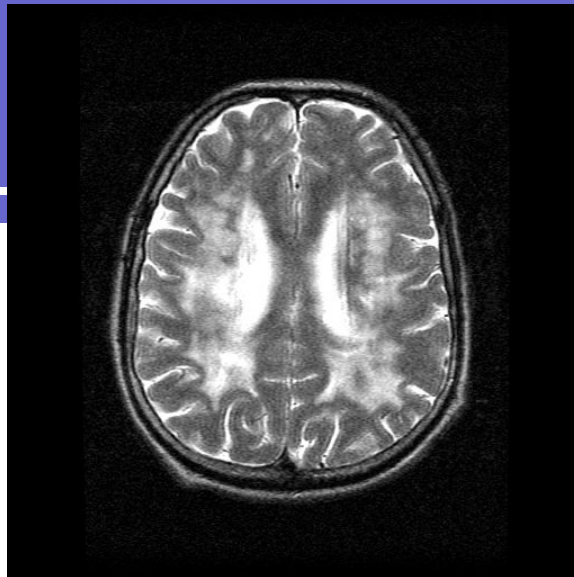
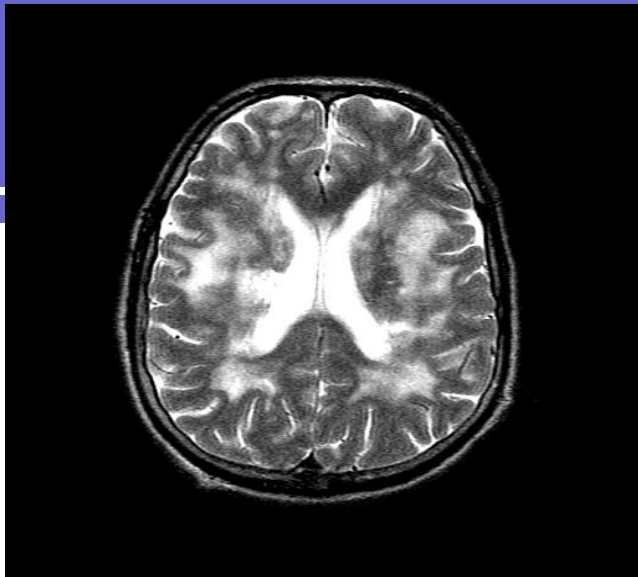
- Гибель олигодендроцитов
- Скопление липофагов с продуктами распада миелина.
- Лимфоидные инфильтраты вокруг микрососудов
- Среди липофагов большое количество гипертрофированных и волокнистых астроцитов
- Единичные аксональные сфероиды
- Митозы астроцитов
- Пролиферация микроглиоцитов (глиальные макрофаги)
- Гиперемия сосудов и резко выраженный отек ткани мозга на границе с очагами демиелинизации

Болезнь Марбурга. Дифференциальный диагноз

- ОРЭМ
- Рассеянный склероз
- Нарушение мозгового кровообращения
- Энцефалит
- Объемные, паранеопластические процессы

Лейкоэнцефалит Шильдера

- **Чаще болеют дети, хотя нередко это заболевание начинается во взрослом возрасте**
- **Характерна распространенная неуклонно прогрессирующая демиелинизация с образованием сливных зон воспаления и разрушения миелина (типично распространение с одного полушария на другое через мозолистое тело)**



Сливные
очаги
демиелини-
зации в
семиоваль-
ных центрах

Лейкоэнцефалит Шильдера

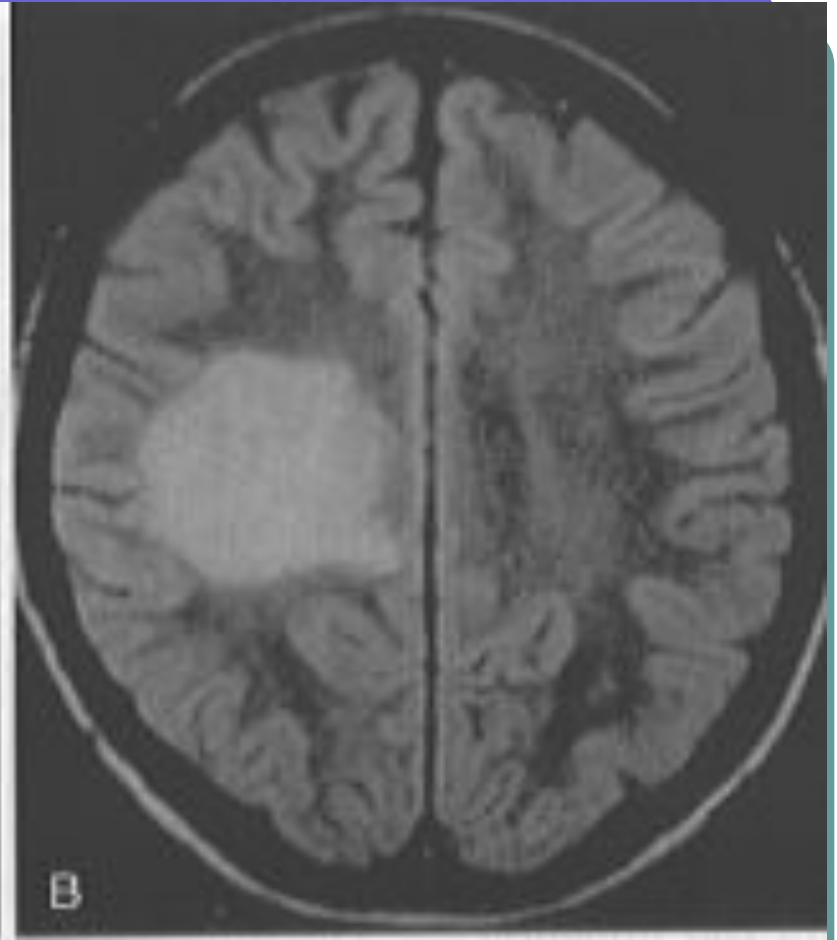
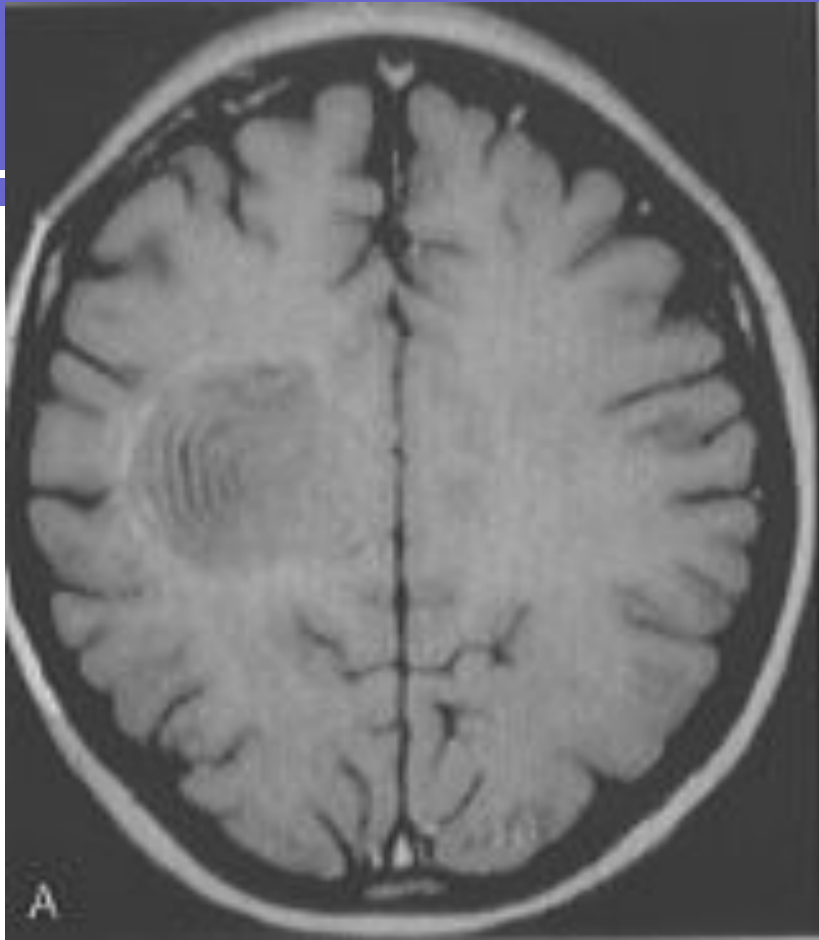
- **Клиническая картина** болезни Шильдера зависит от объема и локализации поражения
- **Характерно развитие эпилептического синдрома, психозов, центральных парезов, гиперкинезов, атаксии**, снижения зрения, **деменции**, псевдобульбарного синдрома
- **Некоторые считают**, что это заболевание является одним из злокачественных вариантов рассеянного склероза у лиц с особым набором факторов генетической предрасположенности.

Концентрический склероз (болезнь Балло)

- **Неуклонно прогрессирующее демиелинизирующее заболевание лиц молодого возраста**
- **Образуются большие очаги демиелинизации преимущественно в белом веществе лобных долей, иногда с вовлечением серого вещества**

Концентрический склероз (болезнь Балло)

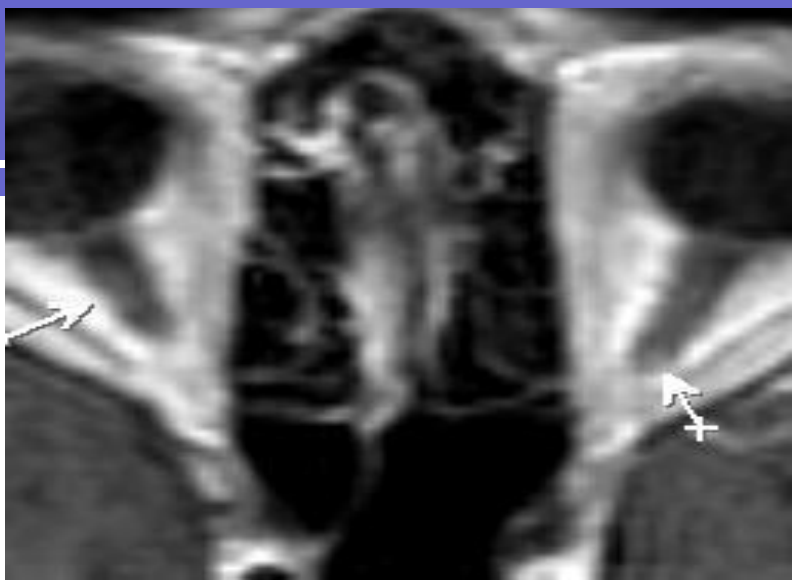
- **Клинически характеризуется** изменениями личности, поведения, апатией, головными болями, тазовыми расстройствами, эпилептическими судорогами
- **До внедрения МРТ** диагноз болезни Балло подтверждался только при аутопсии. Прогноз крайне неблагоприятен
- **В последние годы** получены данные об улучшении в состоянии больных на фоне активной иммуносупрессии, что делает прогноз не столь фатальным, как ранее.



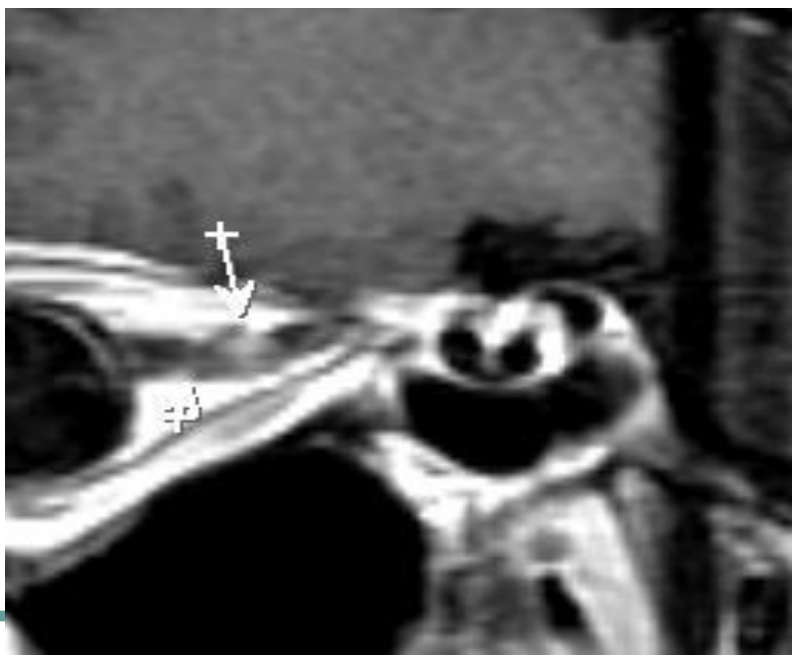
- Зоны демиелинизации и ремиелинизации расположены концентрически или хаотично; это придает очагам на томограммах характерный вид.

Оптический нейромиелит Девика

- **Избирательное вовлечение** в патологический процесс зрительных нервов и спинного мозга
- **Возраст 4-66 лет**
- **Оптическая нейропатия** - билатеральная или унилатеральная
- **Поперечный миелит**
- **MPT головного мозга** - может оставаться неизменным
- **MPT спинного мозга** - наличие длинных очагов демиелинизации с перифокальным отеком, накапливающих контрастное вещество, склонных к формированию полостей, захватывающих более 3-х спинномозговых сегментов.



- Поражение зрительных нервов (оптикомиелит Девика)





- **Длинные очаги демиелинизации с перифокальным отеком, захватывающие более 3-х спинномозговых сегментов**

Рассеянный склероз

Этиология РС

- **В качестве возбудителя РС в разное время предлагались все известные микроорганизмы**
- **Предполагается, что контакт с инфекционным возбудителем происходит в детстве и после длительного латентного периода клинически проявляется в более зрелом возрасте**
- **РС – полигенное, мультифокальное заболевание**

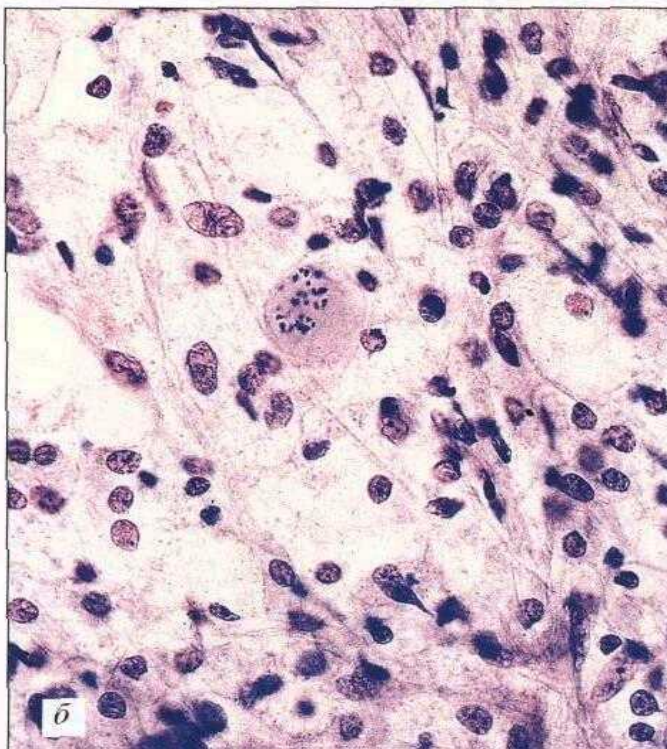
В пользу вирусной этиологии РС свидетельствуют:

- **Эпидемические вспышки РС**
- **Связь дебюта РС или обострения заболевания с перенесенной вирусной инфекцией**
- **Идентификация у больных РС вирусов или вирусных антител**
- **Выделение из мозга умерших больных РС и В-клетках специфического персистирующего ретровируса (MSPV, MS associated retrovirus)**

Патоморфология РС

- **Миелин** – сложная метаболическая активная слоистая оболочка сегментов аксонов крупного диаметра. Формируется двуслойными мембранными выростами олигодендроглии (в ЦНС) и шванновских клеток (в ПНС). Внутренний слой оболочки заполнен цитоплазмой соответствующих миелинформирующих клеток.
- **Главное предназначение миелина** - ускорение проведения, изоляция нервного импульса, а также метаболическое обеспечение нервной клетки
- ***При РС происходит разрушение нормально синтезированного миелина***

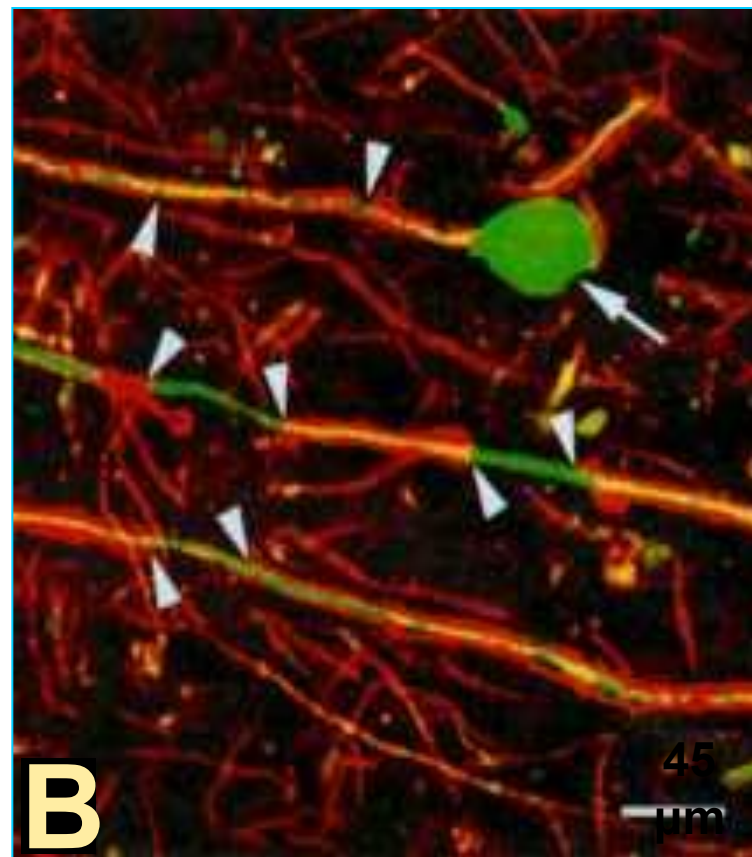
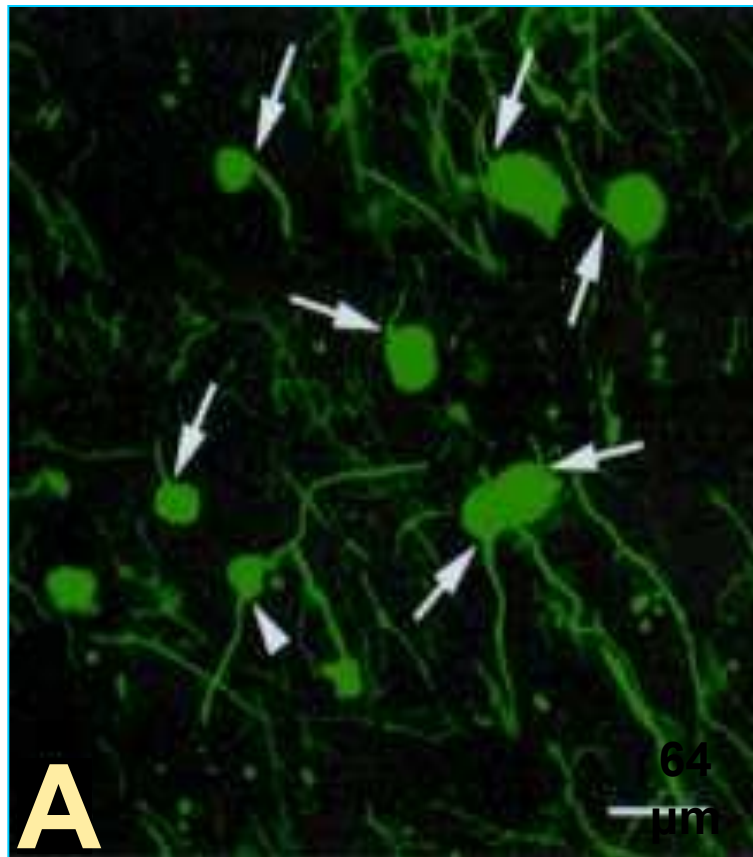
Патоморфология РС



При остром развитии болезни обнаруживают:

- распад олигодендроцитов,
- миграцию активированных иммунных клеток в периваскулярное (вокруг артериол и венул) пространство и в ткань мозга
- Нарушение ГЭБ с образованием диссеминированных плотных склеротических очажков (уплотнение глии, после локального воспалительного разрушения миелиновой оболочки и аксонов нервных клеток).
- Участки ремиелинизации, а затем вновь распада, с последующим образованием плотных склеротических бляшек.

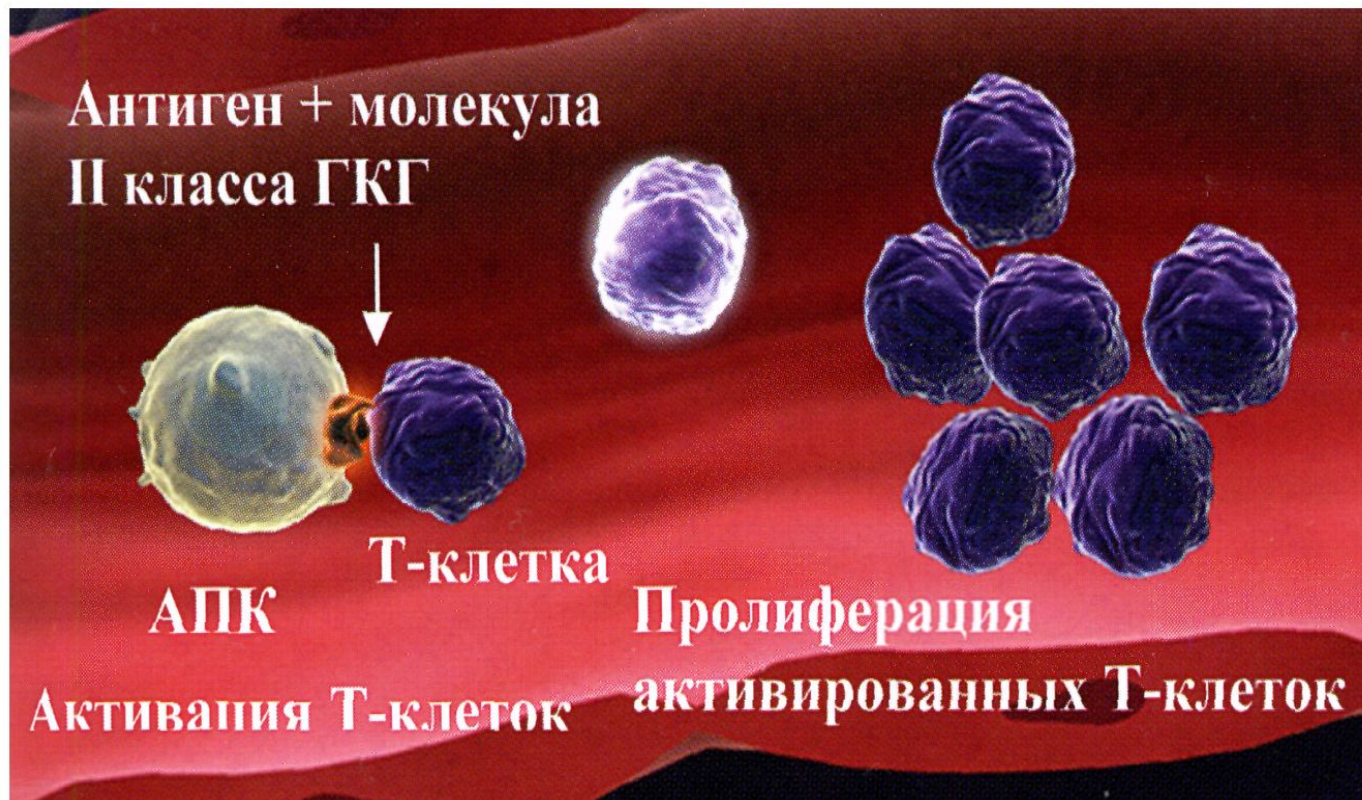
Повреждение аксонов при РС



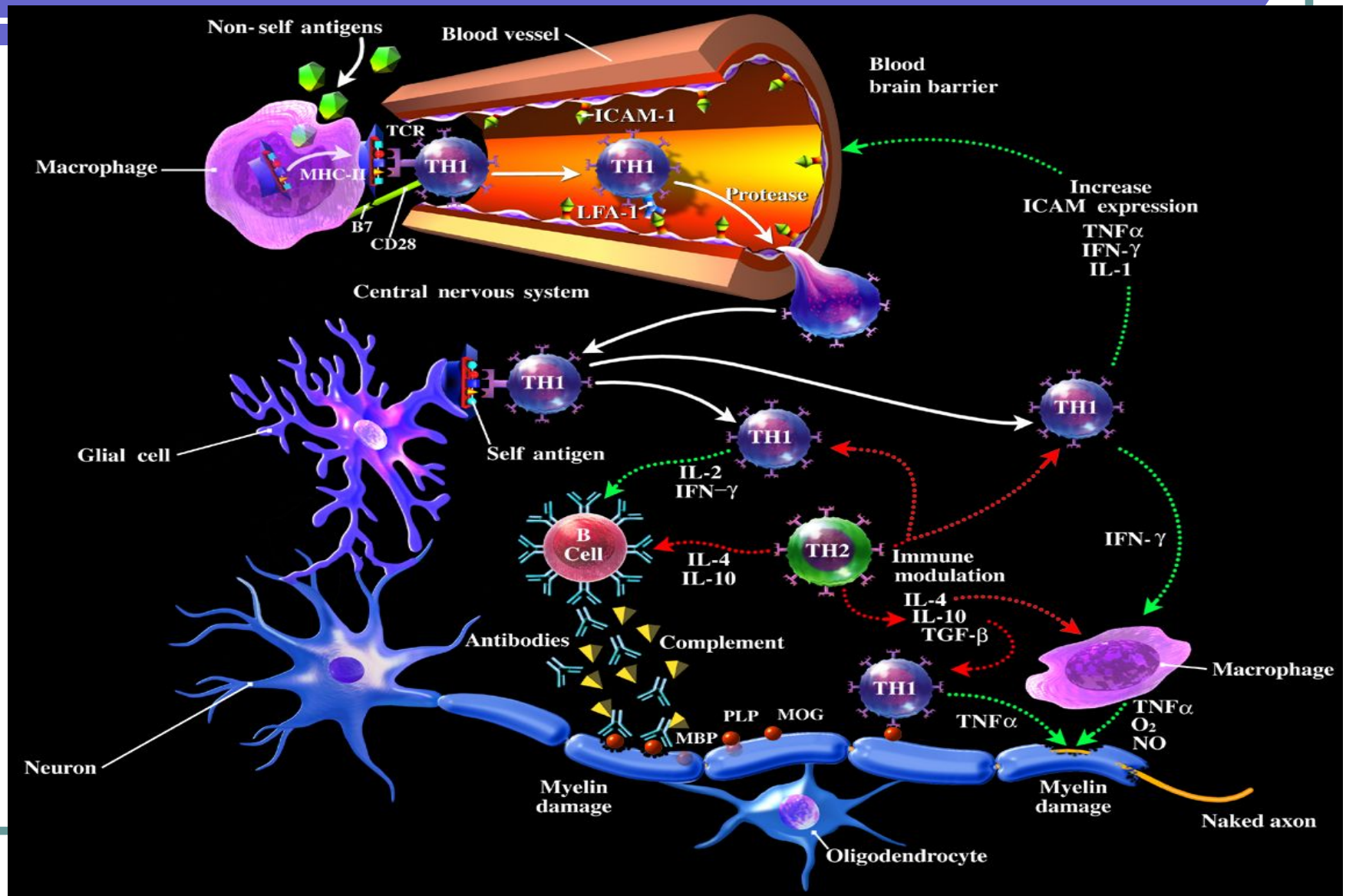
Reprinted with permission from Trapp BD et al. *N Engl J Med.* 1998;338:278-285. Copyright © 1998 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Вероятный механизм включения аутоиммунных механизмов при РС

- **Активация анергитических аутореактивных Т клеток («наивных» Т-клеток и клеток памяти)**
- **Предполагается наличие тесной гомологии различных эпитопов аутоантигенов с вирусными и бактериальными антигенами**



Патогенез рассеянного склероза



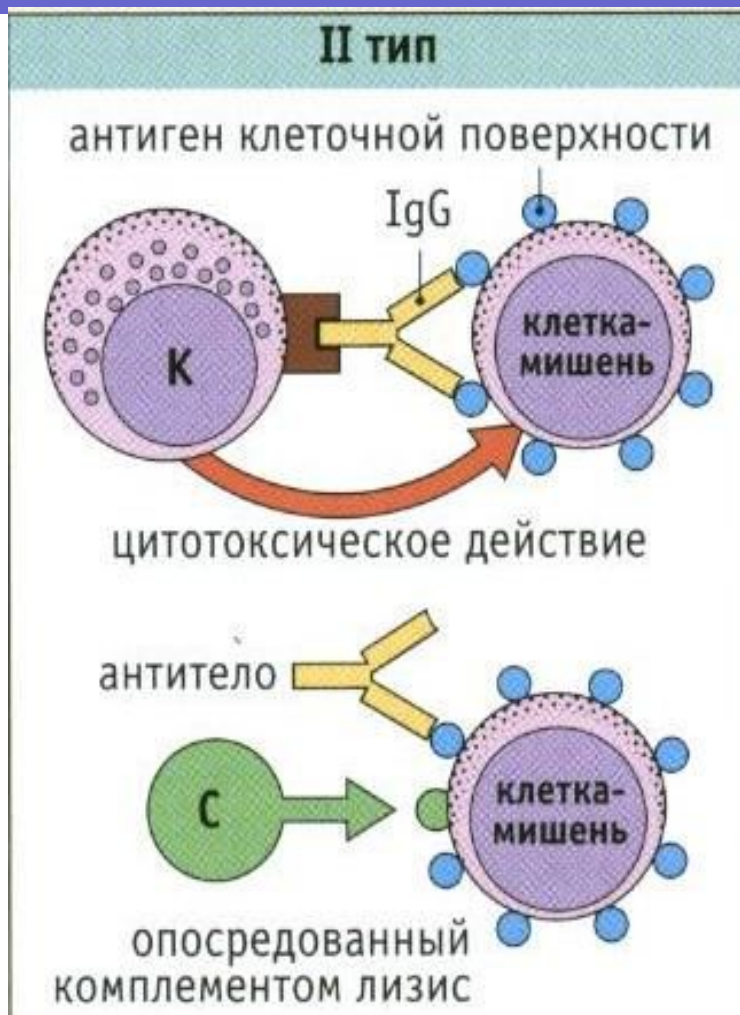
Рассеянный склероз. Демиелинизация



- Повреждение миелина может происходить за счет повреждения миелинообразующих клеток (олигодендроглии, швановских)
- Непосредственного повреждения миелина
- **Повреждение аксонов** начинается уже в начале болезни и длительное время может протекать субклинически за счет возможностей мозга компенсировать потерю нейронов
- Trapp BD, et al. *The Neuroscientist*. 1999;5:48-57.,

Вирус-индуцированная иммунная реакция

Продукция антител и/или клеточно-опосредованная реакция в ответ на вирусные антигены на клеточной мембране

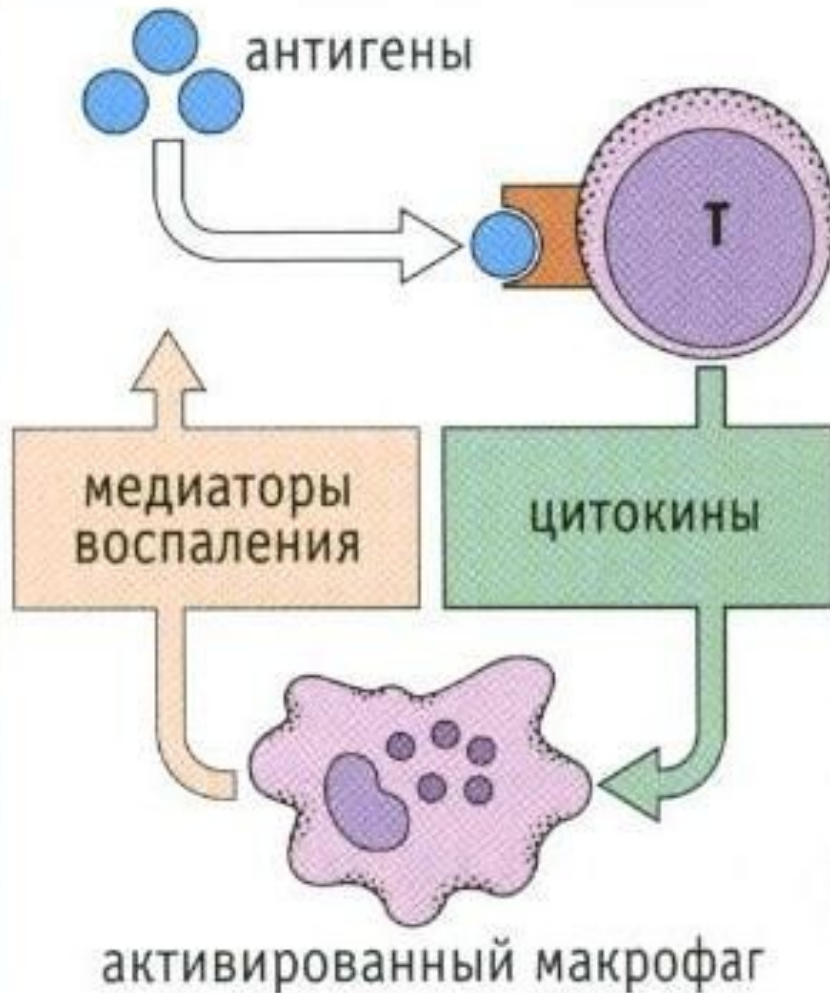


Механизм повреждения тканей при органоспецифических АЗ

Гиперчувствительность II типа и клеточные реакции IV типа

- **Гиперчувствительность II характеризуется** продукцией антител Ig G и Ig M-антител против поверхностных антигенов на клетках организма
- **Эффект этих антител обусловлен** активацией системы комплемента, а также участием в процессах, которые способствуют связыванию НК –клеток с мишенью

IV тип



Клеточные реакции IV типа

- **характеризуются участием специфических T-клеток эфффекторов**

Возможные механизмы индуцированной вирусами демиелинизации

- Сенсibilизация организма хозяина к антигенам миелина
- Инкорпорация антигенов миелина в вирусную оболочку
- Модификация антигенов миелиновых мембран
- Перекрестно-реагирующие антигены вируса и белков миелина
- Демиелинизация как побочный процесс
- Дисфункция регуляторных механизмов иммунной системы под влиянием вирусов

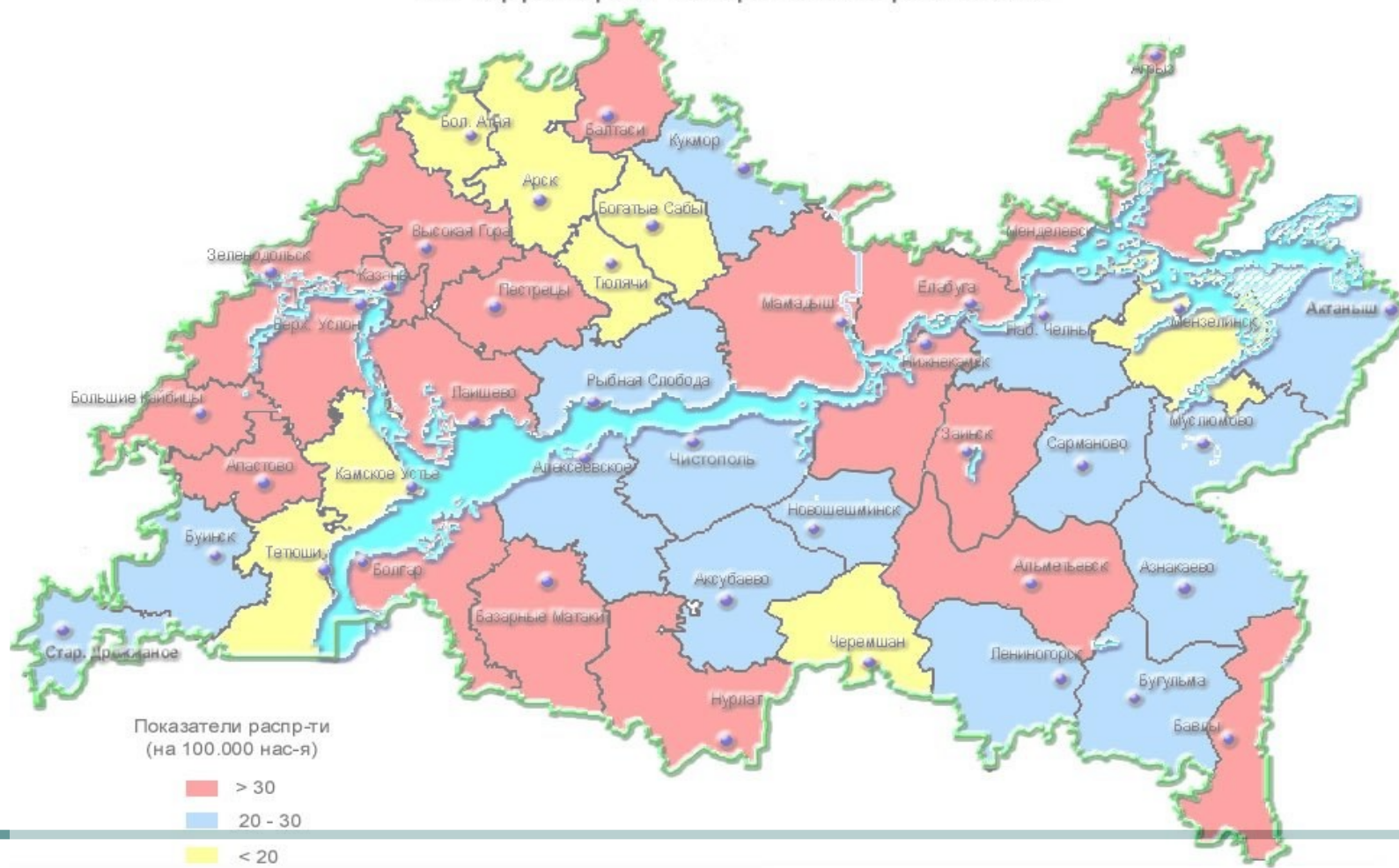
Классические характеристики распространенности РС в мире

- **Возраст начала заболевания – 20-30 лет**
- **Болеют преимущественно лица европейской расы. Народности «Севера», центральной Африки практически не болеют**
- **Семейный РС наблюдается в 5-10% случаев**
- **У женщин РС встречается чаще, чем у мужчин и в более молодом возрасте**

Новые тенденции в распространенности РС

- **Стирание** традиционного градиента «Север-Юг»
- **Выявление случаев РС** среди всех этнических групп
- **Возрастание числа** заболевших среди детей и подростков
- **Повышение** показателей распространенности во многих регионах

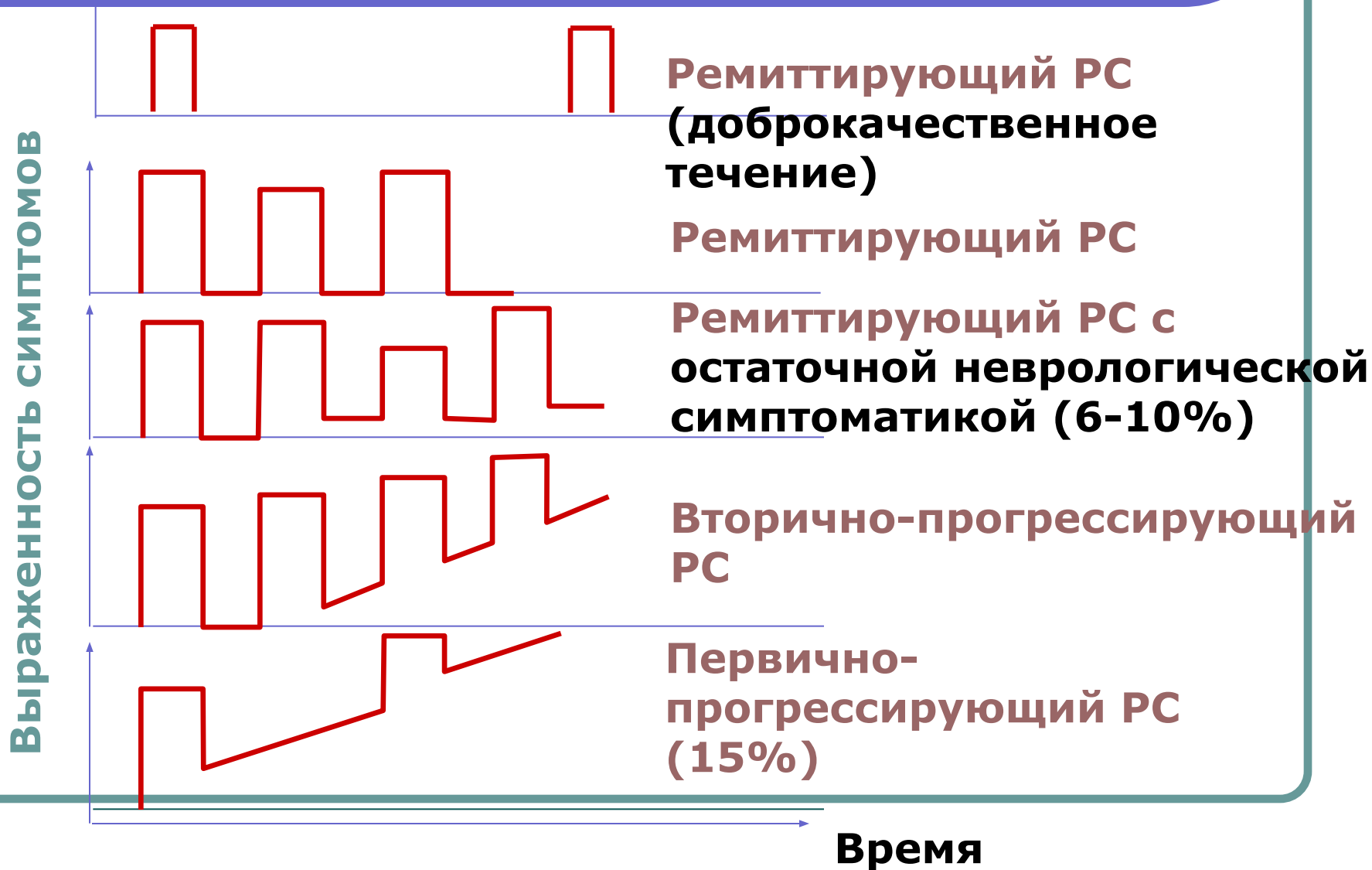
Распространенность рассеяного склероза (РС) на территории Татарстана карта-схема



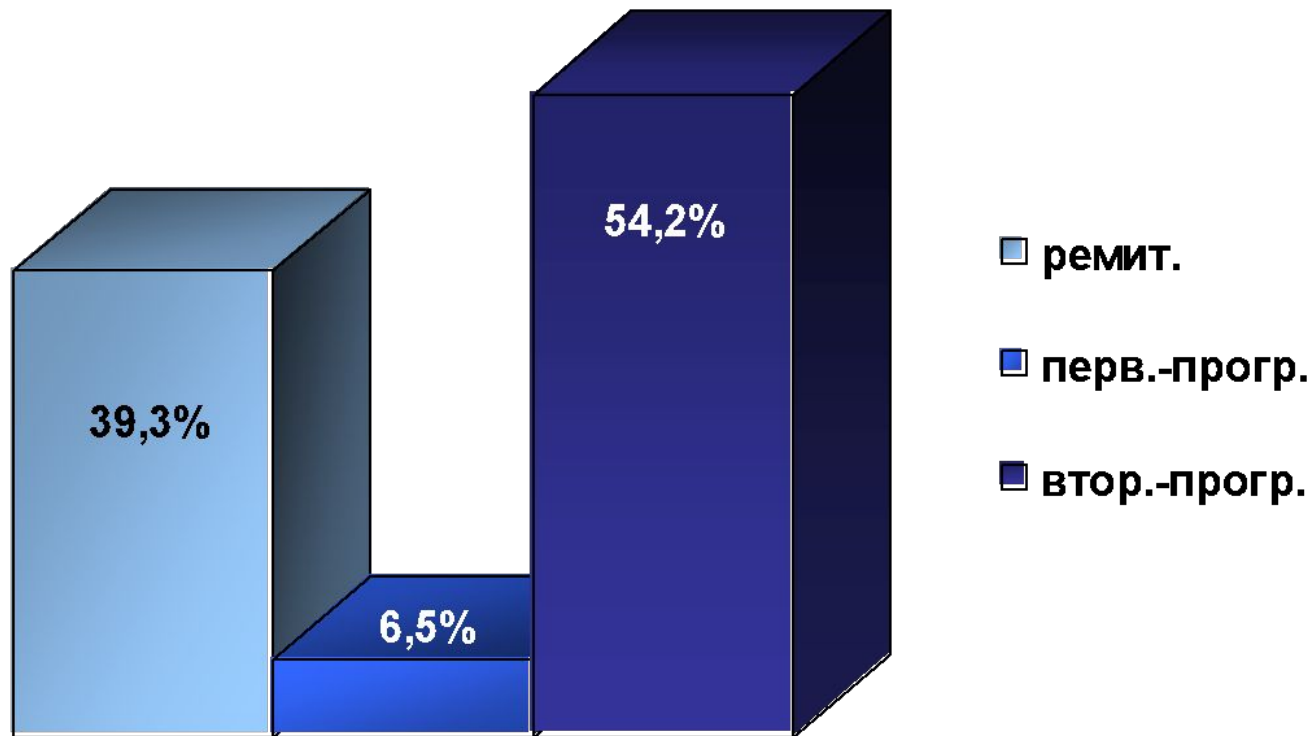
Факторы, составляющие риск заболевания РС

- **Травма головы**
- **Хронический психо-эмоциональный стресс**
- **Контакт с домашними животными и птицами**
- **Позднее рождение ребенка**
- **Больной второй ребенок в семье**

Варианты клинического течения



Распределение больных по характеру течения



Диагностические понятия

ОБОСТРЕНИЕ - это эпизод неврологической дисфункции, связанный с появлением нового или усугублением имеющегося симптома в течение не менее 24 часов. *Два отдельных обострения должны быть разделены периодом в 30 дней от начала первого до начала второго*

Определение обострения РС, применяемые в мультицентровых клинических исследованиях.

- **Обострению соответствует нарастание неврологического дефицита не менее 2 баллов по одной из функциональных шкал (например, зрительная, стволовая, пирамидная, сенсорная, координаторная) или не менее 1 балла по двум функциональным шкалам**
- **- и/или нарастание общего балла по шкале инвалидизации EDSS: [1] не менее 1 балла при исходной EDSS менее 4,0 или [2] не менее 0,5 балла при исходной EDSS 4,0 и более балла.**

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ - это сохраняющееся в течение 6 месяцев увеличение показателя EDSS по сравнению с исходным количеством баллов на 1 балл и более, если оно составляло $\leq 5,5$ баллов, или на 0,5 балла для больных с EDSS $\geq 6,0$ баллов.

Ремиссия

- **Ремиссия** — уменьшение выраженности или отчетливое исчезновение симптомов длительностью не менее суток. При длительности ремиссии более месяца она расценивается как стойкая.
- **Хроническое прогрессирование** — нарастание тяжести симптомов на протяжении *не менее двух месяцев без стабилизации или улучшения.*

Ремиссия

- **Стабилизация** — отсутствие обострений, ремиссий и хронического прогрессирования *на протяжении хотя бы одного месяца.*
- **«Псевдообострение» (декомпенсация)** — короткое ухудшение состояния с усилением имевшихся ранее симптомов заболевания на фоне перенесенной ОРВИ с повышением температуры тела, после стресса, однако появившаяся неврологическая симптоматика быстро регрессирует либо реально не изменяет тяжесть состояния больного.

В этих случаях ухудшение состояния больного не связано с образованием новых очагов или увеличением объема уже имеющихся. Этот феномен, скорее, можно объяснить преходящим блоком проведения нервного импульса по демиелинизированному волокну, вызванному временным изменением гомеостаза.

*КИС (клинически изолированный синдром). Первый эпизод демиелинизации:
моно- или многоочаговый дебют*

| Моноочаговый дебют | Многоочаговый дебют |
|---|---|
| Клинические симптомы могут быть объяснены одним очагом в ЦНС (напр. Оптический неврит) | Клинические симптомы могут быть объяснены как минимум двумя очагами в ЦНС (напр. Оптический неврит и пирамидные знаки слева) |
| <i>Менее выраженные признаки диссеминации в дебюте</i> | <i>Более выраженные признаки диссеминации в дебюте</i> |

Признаки КИС, характерные только для РС

- Развитие симптомов от нескольких часов до нескольких дней
- На МРТ признаки, характерные для демиелинизации:
 - Отсутствие или минимальные признаки отека мозга/ масс-эффекта
 - Наличие очагов, накапливающих контраст
 - Другие очаги, т.е. очаги разной давности
- Самопроизвольный регресс симптомов или в ответ на гормональную терапию
- Появление новых очагов на МРТ, характерных для демиелинизации

- **Постановка диагноза РС требует диссеминации признаков поражения нервной системы в пространстве и времени по данным клинического наблюдения и результатам нейровизуализации**

Диагностика РС

- **Клиническая диагностика**
- **Нейровизуализация: МРТ , магнитно-резонансная спектроскопия (исследование химических спектров головного мозга – липидов, N-ацетиласпартата, инозитола), позитронно-эмиссионная томография (отражает скорость поглощения изотопов кислорода, глюкозы, фтора или азота)**
- **Исследование вызванных потенциалов (зрительных, акустических, соматосенсорных)**
- **Иммунологическое исследование СМЖ и крови**

Использованы данные нейровизуализации из сообщения Хачановой Н.В /кафедра неврологии и нейрохирургии РГМУ/.

Диагноз рассеянного склероза

- **Традиционные критерии** (Позер с соавт. 1983 г.) требуют клинического подтверждения диссеминации в пространстве и времени
 - **т.е. не менее двух обострений с вовлечением различных участков ЦНС**

Клинические критерии диагностики РС (Матвеева Т.В., 1980)

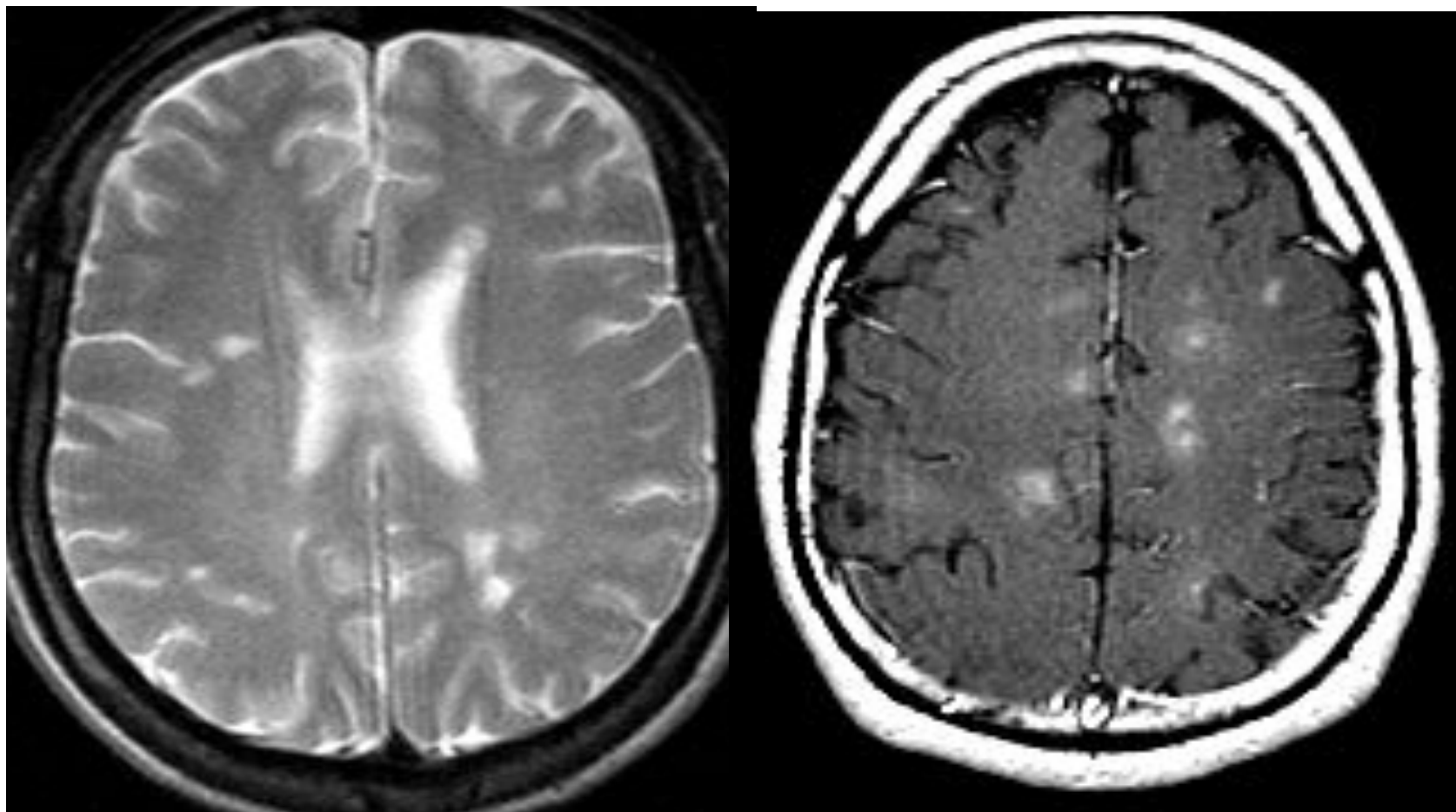
- **Начало заболевания без инфекционных проявлений**
- **Многоочаговое поражение нервной системы**
- **Синдром клинических диссоциаций**
- **Отсутствие общемозговой симптоматики при выраженном неврологическом дефиците**
- **Неустойчивость неврологической симптоматики**
- **Молодой возраст больных**

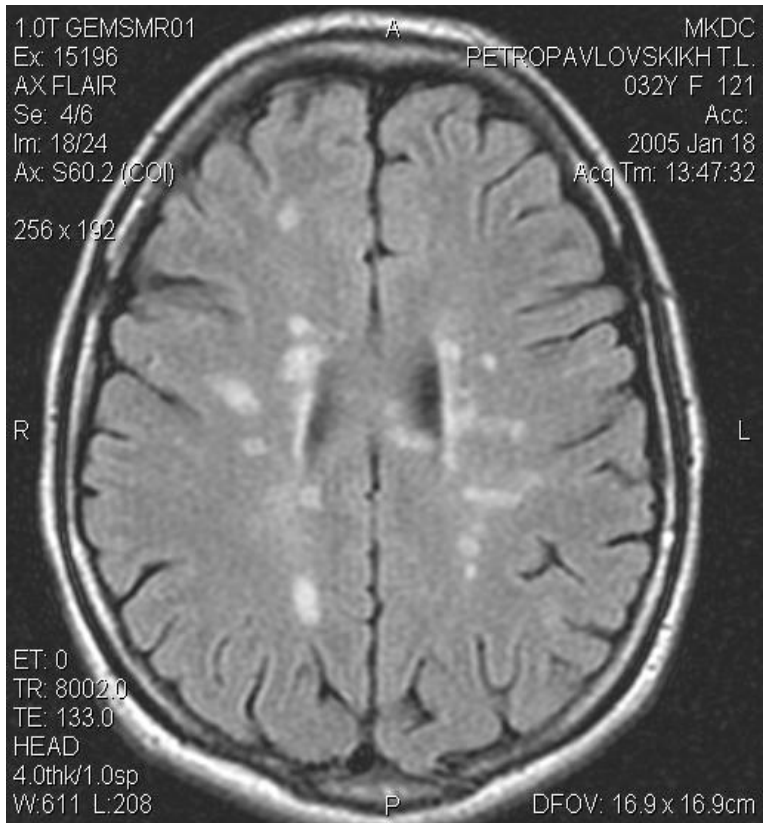
Типичная МРТкартина РС

Критерии МР-диагностики РС (D.Paty et al, F.Fazekas, et al, 1988)

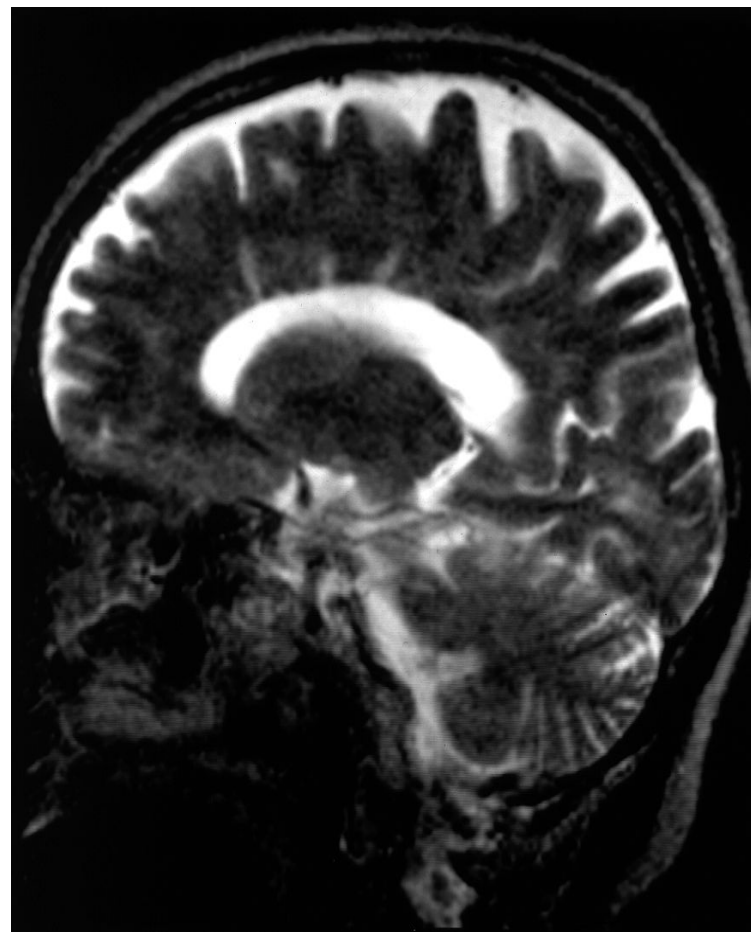
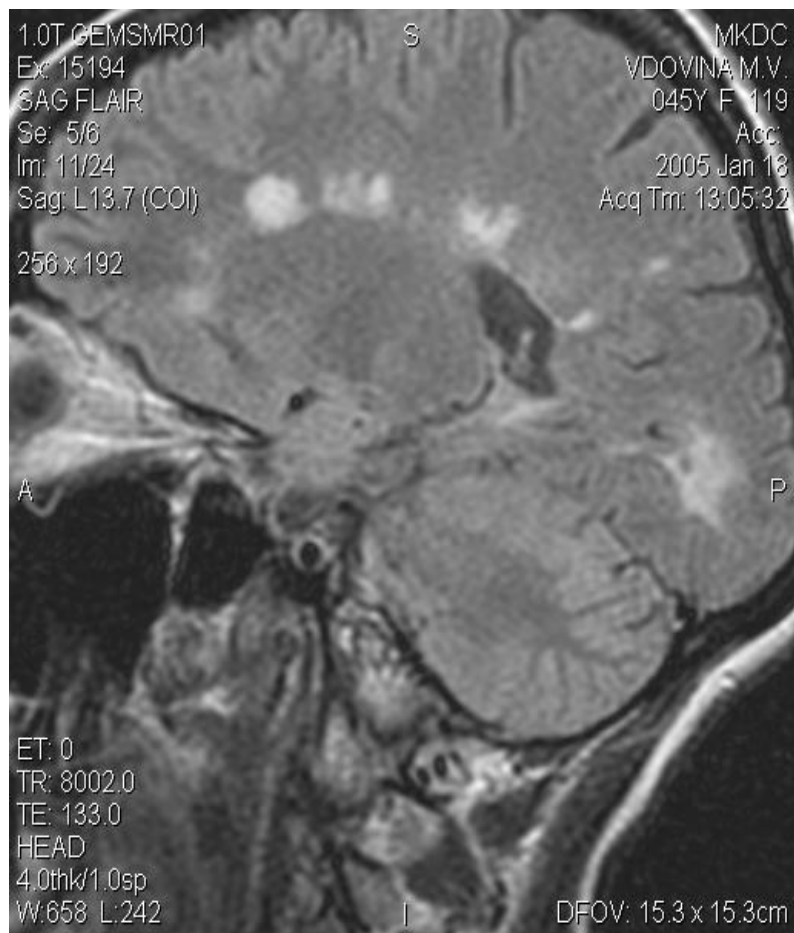
- Три или более гиперинтенсивных очага, один из которых обязательно прилегает к краю бокового желудочка.
- Неровность контуров бокового желудочка.
- Размеры более 5 мм.
- Субтенториальная локализация.
- Контрастирование активных очагов.
- Примыкание очагов к коре (хотя бы одного).

МРТ-диагностика РС

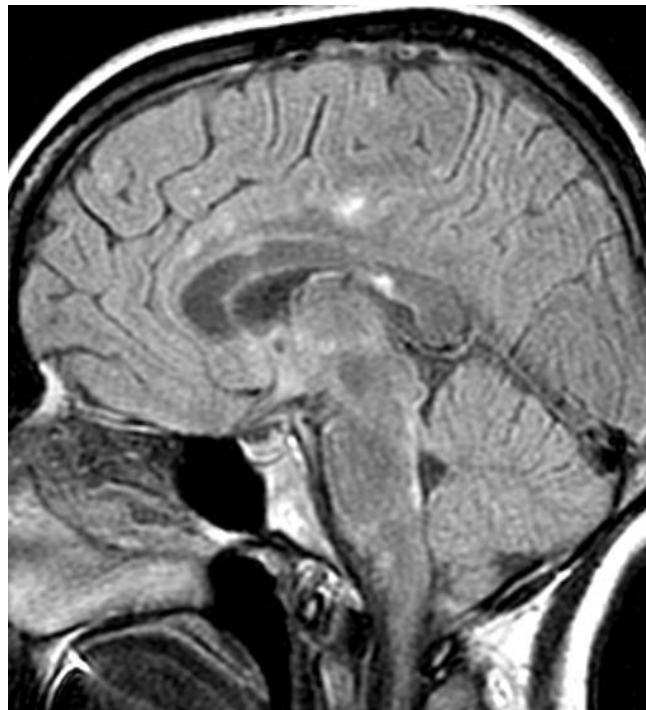




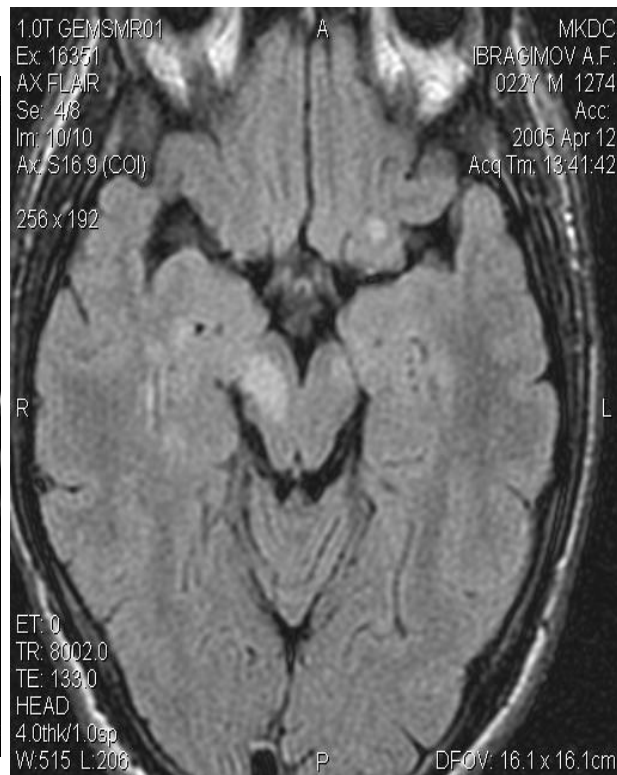
«Пальчики Доусона» при РС



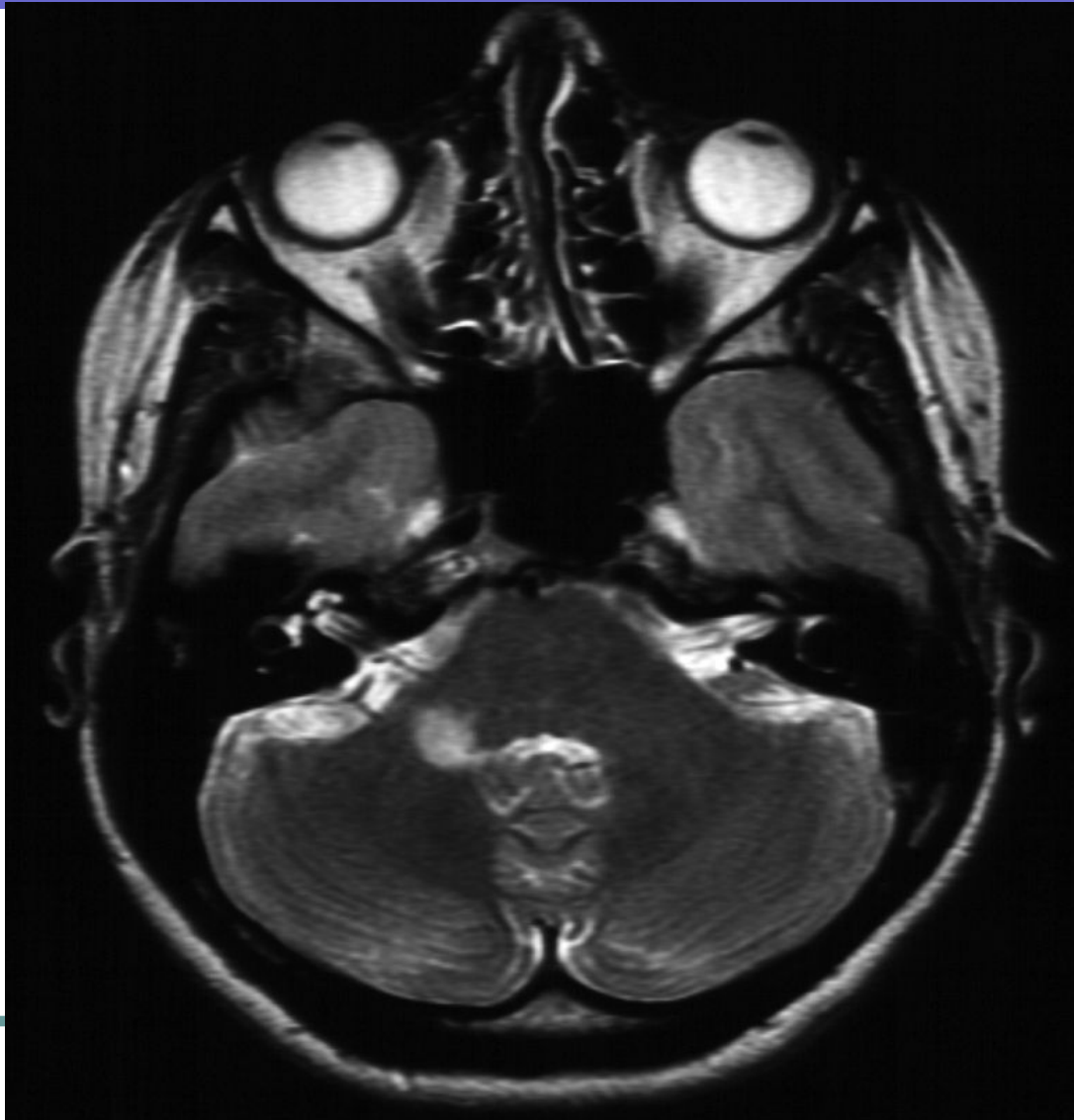
Очаги в мозолистом теле



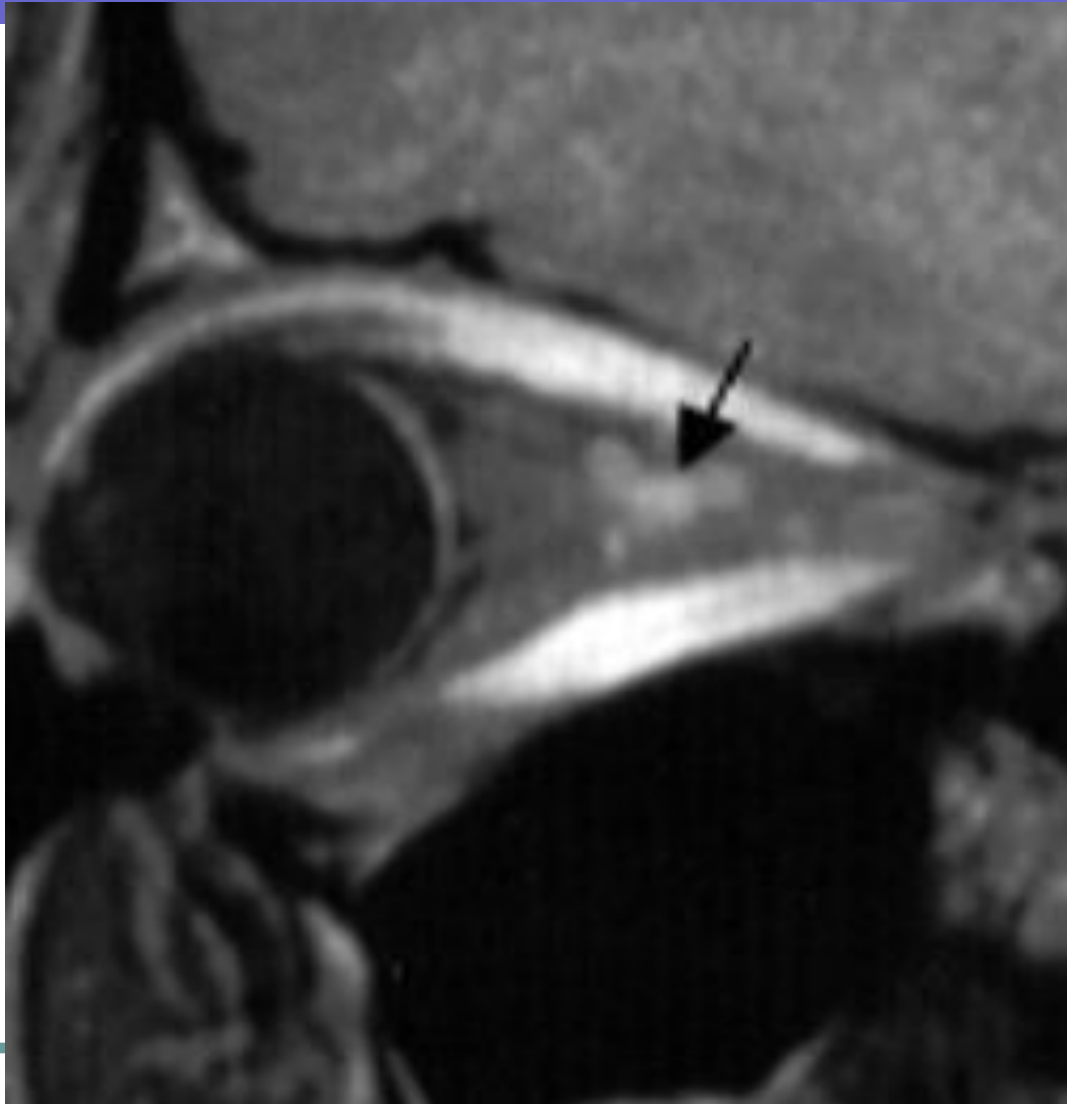
Очаги РС в ножках мозга



Очаги в мозжечке



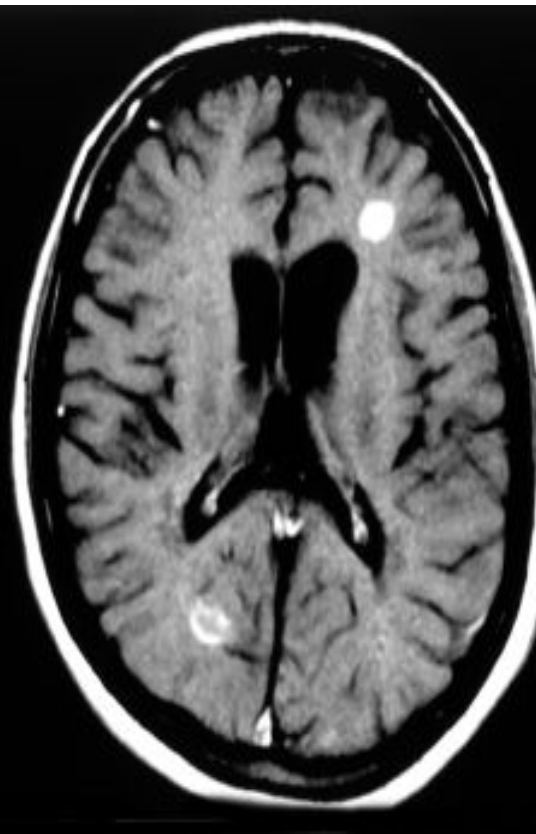
Бляшка РС в зрительном нерве



Контрастное усиление очагов РС

- **Наиболее** выражено при активизации демиелинизирующего процесса.
- **Контрастирование может происходить по типу открытого кольца**, с усилением контрастирования на границе очага с белым веществом мозга.
- - закрытого кольца.
- **Очаги** с неопределенным контрастированием.
- **Первый тип** контрастирования характерен для 66% демиелинизирующих и 7% не демиелинизирующих процессов
- **Кольцевидное накопление контраста может свидетельствовать** о периферическом «расширении старого» очага (Гусев Е.И., с соавт., 1997, Bastianello, et al., 1990)

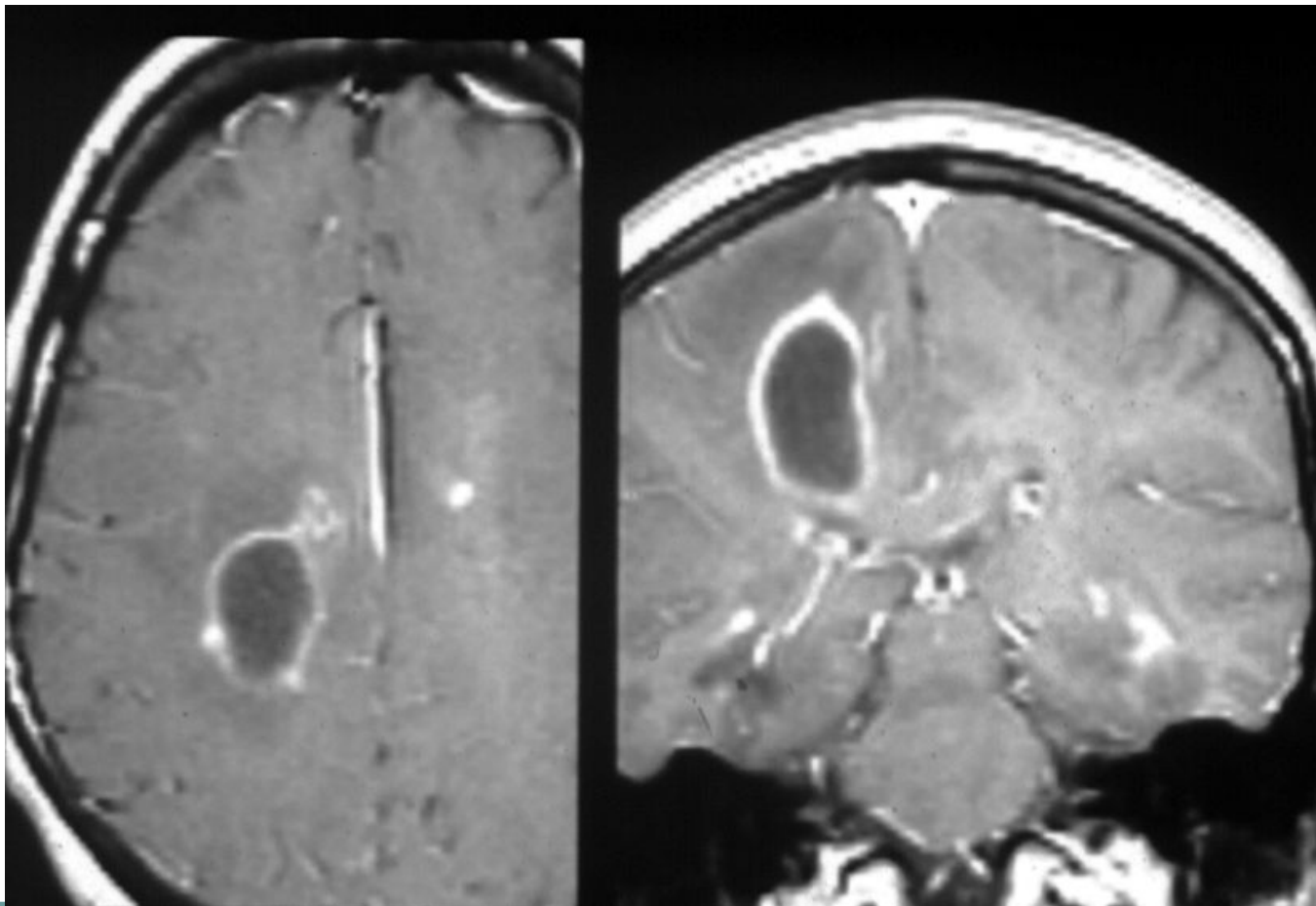
Контрастирование очагов РС

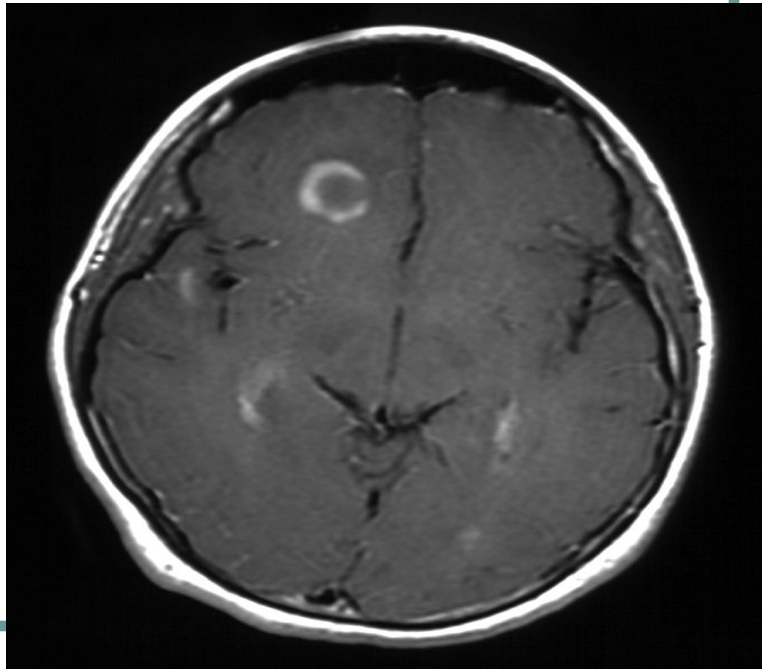
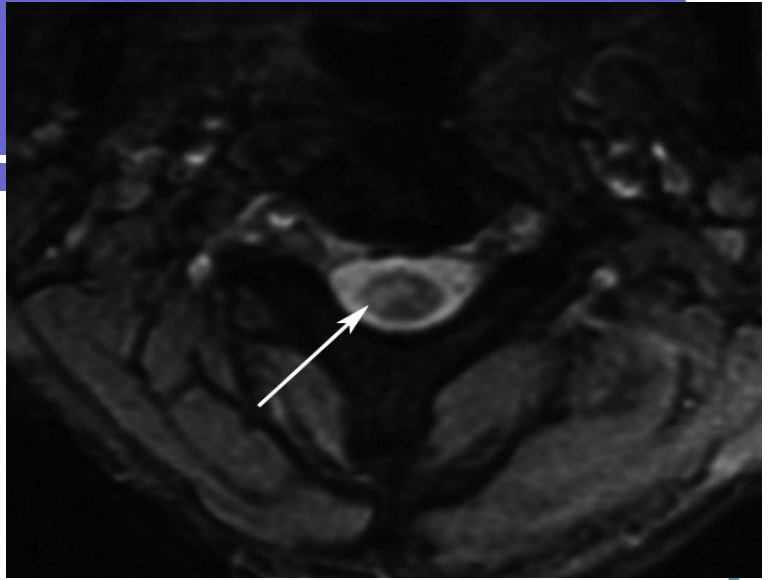


Очаги демиелинизации
в веществе головного
мозга

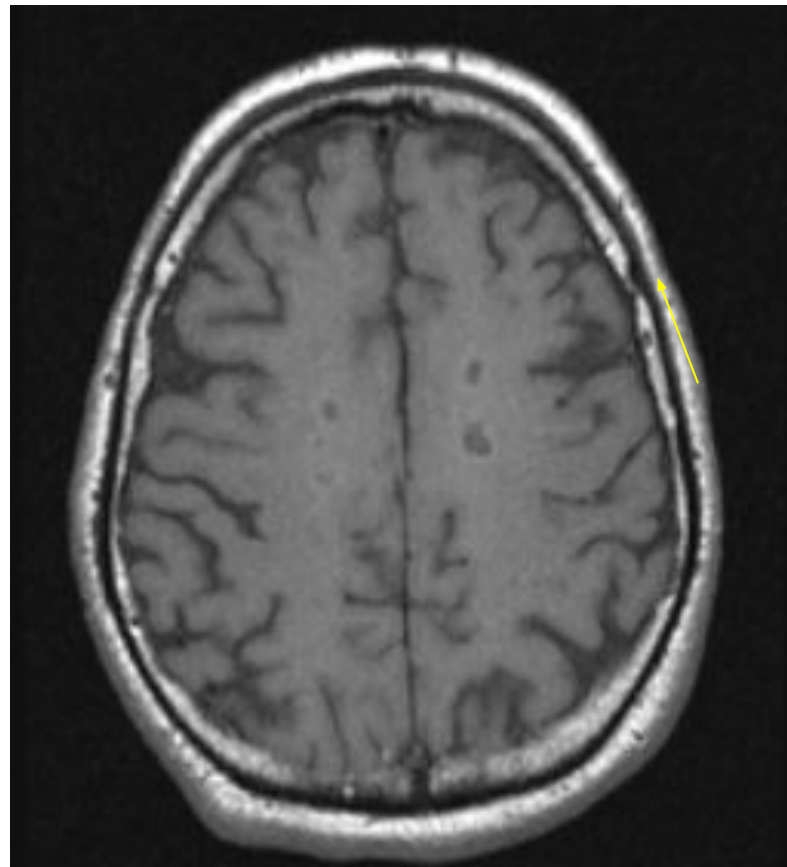
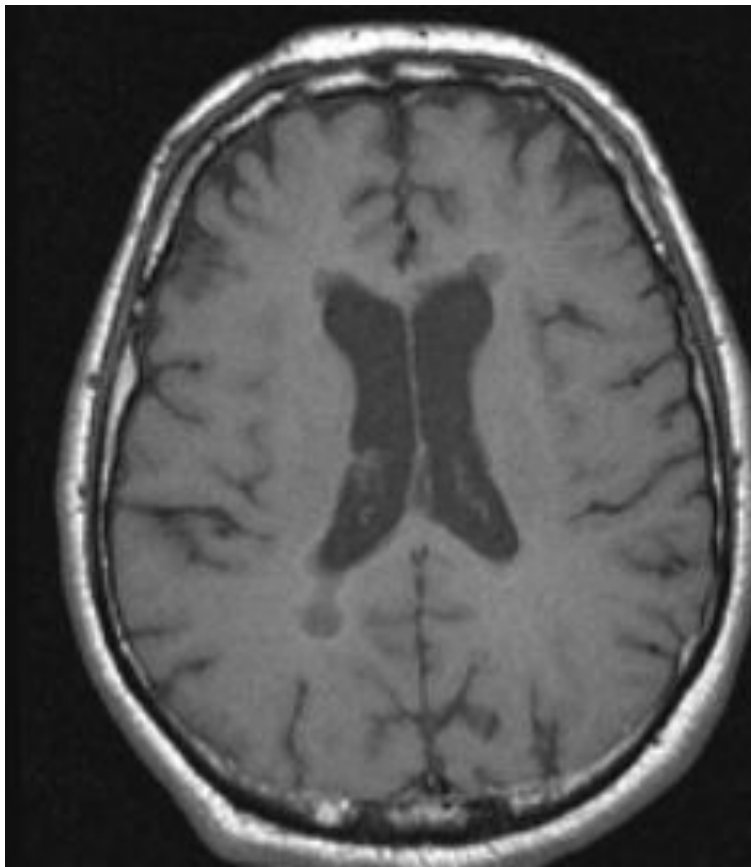


Вариант контрастирование очагов РС





Рассеянный склероз Т1-изображение «темные дыры»



Показатели прогрессирования

- Контрастируется $\pm 50\%$ очагов
- 5–10 × частота активизации процесса
- Имеет место нарастание общего количества очагов и очагов, накапливающих контраст
- Выявляется и нарастает атрофия головного мозга (расширение субарахноидальных пространств и увеличение размеров желудочков)
- Увеличивается степень аксонопатии

МРТ-критерии РС (Мак-Дональд)

+ 3 признака из 4 = РС

- Не менее 1 очага, накапливающего контрастное вещество на T1 взвешенных изображениях, или 9 T2 гиперинтенсивных очагов при отсутствии очагов с контрастным усилением;
- Не менее одного инфратенториального очага
- Не менее 1 очага вблизи коры головного мозга
- Три и более перивентрикулярных очага

МРТ-критерии диссиминации процесса во времени

- При наличии очага, накапливающего контраст (гадолиний, Gd+очаги) при первой атаке, появление нового Gd+очага(ов) при новом МРТ-исследовании (через 1, 3 месяца и более месяцев)
- При отсутствии Gd+очага при первичном обследовании появление Gd+очага или нового в T2 на повторных МРТ

МРТ-критерии поражения спинного м. при РС

- Отсутствие отека спинного или его минимальная выраженность в области очага
- На T2-взвешенных изображениях очаг д.б. гиперинтенсивным
- Очаг (очаги) д.б. не менее 3 мм в диаметре, но распространяться не более, чем на 2 сегмента в длину
- Очаги д. занимать лишь часть поперечного сечения спинного мозга. Д.б. подтверждена диссеминация процесса в пространстве (очаги в головном мозгу)

Таблица 2. Диагностические критерии рассеянного склероза (McDonald et al., 2010)

| Клиническая картина | Необходимые дополнительные данные |
|---|---|
| Два обострения или более, клинические проявления двух и более очагов | Не требуется никаких дополнительных данных (если проводится МРТ, данные не должны исключать рассеянный склероз) |
| Два обострения и более, объективные данные о наличии 1 очага | Диссеминация в месте , доказанная с помощью следующих критериев: один или более T2-очаг при МРТ в двух из 4 областей, типично поражающихся при рассеянном склерозе: перивентрикулярно, юстакортикально, инфратенториально, в спинном мозге <i>или</i> ожидание второго обострения, вовлекающего другую область ЦНС |
| Одно обострение и объективные признаки 2 и более очагов | Диссеминация во времени , доказанная с помощью следующих критериев: одновременное наличие на МРТ бессимптомных очагов усиления контрастом гадолинием и неконтрастируемых очагов в любое время, <i>или</i> появление новых T2 и/или контрастируемых гадолинием очагов на повторных МРТ, независимо от периода заболевания, в который была сделана первая МРТ, <i>или</i> ожидание повторного обострения |
| Одно обострение, клинические данные о наличии 1 очага (моносимптомное проявление, клинически изолированный синдром) | Подтверждение диссеминации в месте и диссеминации во времени |
| 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, юстакортикально 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) |

Иммунологические исследования СМЖ

- **Электрофорез СМЖ больных РС в 90-95% случаев выявляет олигоклональные полосы иммуноглобулинов, которые редко встречаются при других заболеваниях**

- **Определение в ликворе свободных легких цепей иммуноглобулинов (каппа и лямбда-типов /СЛЦ-к, СЛЦ-л/). У 94% больных РС выявляется повышенный уровень каппа свободных легких цепей иммуноглобулинов**

Относительные критерии исключения РС

- **Повторяющиеся эпизоды, особенно в одном и том же участке ЦНС**
- **Сопутствующее психическое заболевание**
- **Отсутствие восстановления функции зрения, прогрессирующее снижение зрения, двусторонность поражения II п. ЧН**

Относительные критерии исключения РС

- **Невропатия III, VI, XI п. ЧН, бульбарный синдром**
- **Повышение тонуса по пластическому типу**
- **Повышение тонуса по пирамидному типу в нижних конечностях в сочетании с крайне высокими рефлексамии, патологическими знаками и сохранной мышечной силой**

Относительные критерии исключения РС

- **Инфекционные** проявления в дебюте заболевания
- **Наличие** высыпаний
- **Полиневритический** синдром
- **Возраст** старше 50 лет
- **Признаки** поражения серого вещества головного и спинного мозга
- **Выраженный** цереброастенический синдром
- **Системное** (но не многоочаговое) поражение нервной системы

Относительные критерии исключения РС

- **Гипертензионные головные боли**
- **Стойкие прогрессирующие нарушения высших мозговых функций**
- **Содержание клеток в СМЖ $> 50/$ мкл; высокое содержание белка**
- **Норма или изменения на МРТ, исключают РС**

Дифференциальная диагностика РС

- Острый рассеянный энцефаломиелит
- Саркоидоз
- Нейроборрелиоз
- СПИД
- СКВ
- Синдром Шегрена
- Синдром Бехчета
- Гранулематозный ангиит нервной системы
- Узелковый периартериит
- Гранулематоз Вегенера
- Спиноцеребеллярные дегенерации
- Лейкодистрофии
- Опухоли ЦНС
- Аномалия Арнольда-Киари
- Вертеброгенная шейная миелопатия

Группа заболеваний и/или нозологическая форма

Возможное сходство с РС по ряду параметров

| Васкулиты | Клиническим | MPT | СМЖ |
|--------------------------------------|--------------------|------------|------------|
| Синдром Шегрена | + | + | + |
| Узелковый периартериит | + | + | + |
| Системная красная волчанка | + | + | + |
| Гранулематоз Вегенера | + | - | - |
| Гигантоклеточный артериит | - | + | - |
| Другие сосудистые заболевания | | | |
| Тромботические состояния | + | + | |
| Болезнь Бинсвангера | - | + | |
| CFLFSIL | + | + | |
| Мигрень | | + | |
| Воспалительные заболевания | | | |
| ОРЭМ | + | + | + |
| Саркоидоз | + | + | + |
| Болезнь Бехчера | + | + | + |
| Паранеопластические процессы | + | + | + |

Инфекции

Вирусные энцефалиты

Нейробррелиоз

СПИД

Нейросифилис

Подострый склерозирующий панэнцефалит

Прогрессирующий краснушный энцефалит

Хронические грибковые менингиты

Прогрессирующая мультифокальная

лейкоэнцефалопатия

Туберкулез

+

+

+

-

-

-

-

-

-

-

+

+

+

+

+

-

-

+

+

+

+

+

-

+

+

+

+

-

-

-

Герeditарные заболевания

Адренолейкодистрофия

Зрительная атрофия Лебера

Спиноцеребеллярные дегенерации

Митохондриальные энцефалопатии

Лейкодистрофии

+

+

+

+

-

+

+

+

+

-

+

+

-

-

+

Другие заболевания

Подострая комбинированная дегенерация
спинного мозга (дефицит витамина B12)

Мальформация Арнольда-Киари

Экстра- и интрамедуллярные компрессионные
поражения спинного мозга

Опухоли головного мозга

Множественные метастазы в головной мозг

-

+

+

+

+

+

-

-

-

+

-

-

-

-

-

Патогенетическое лечение рассеянного склероза

Условия для проведения терапии больным РС (в период обострений)

Установить наличие обострения для чего:

- необходимо подробное стандартизированное документирование каждого неврологического осмотра. Сравнение данных предыдущих осмотров с настоящим.
- Для исключения псевдообострений или флюктуаций - неоднократный осмотр больного на протяжении не менее недели с регистрацией неврологического статуса и объективизацией неврологического дефекта (шкалы)

Терапия нетяжелых обострений РС

- **Сосудисто-метаболическая терапия (препараты тиоктовой кислоты – берлитион, тиотакцид, тиогамма; аминокислотные и пептидные препараты, ноотропы, антиоксиданты и др.)**

**«Антиоксидантный коктейль» для больных РС
(Бисага Г.Н., Фролова М.Ю., Зарубина И.В., 2003)**

- **Альфа-липоевая кислота в/в капельно 1 раз/день №10, далее 600 мг/день внутрь №20**
- **Никотинамид в/в капельно 500 мг/ день №10, далее 400 мг/день в 4 приема №20 (Литвиненко И.В., 1996)**
- **Ацетилцистеин 600 мг внутрь 2 раза в день №30**
- **Альфа-токоферола ацетат 40 мг внутрь 2 раза в день №30**
- **Бета-каротин 10 мг внутрь 2 раза в день №30**
- **Аскорбиновая кислота 100 мг внутрь 2 раза в день №30**
- **Селен 50 мкг внутрь 2 раза в день №30**

- **Трентал 400 мг 3 раза в день №30**
- **Церебролизин 5 мл в/в №10**
- **Амантадин 100 мг внутрь 2 раза в день №30**
- **ПК-мерц**
- **Милдронат**
- **Кортексин**
- **Мильгамма**
- **Бенфогамма**
- **Цитофлавин**

Проведение пульс-терапии КС считается обязательным!!!

При появлении:

- новых или значительном нарастании отчетливых двигательных и координаторных нарушений;
 - нарушений функций черепных нервов или тазовых органов;
 - при выявлении активных очагов в стволе мозга или спинном мозге по данным МРТ с использованием парамагнитного контраста, даже при **НЕТЯЖЕЛОЙ** клинической картине.
- ***Считается общепринятым, что лечение (обострения) лучше всего начинать как можно раньше - в течение недели от момента появления симптомов обострения. В случае подтверждения обострения – необходимо тут же начинать лечение, при этом препаратом выбора является метилпреднизолон (МП).***

Противопоказаниями для проведения КС-терапии являются:

- значительное повышение артериального давления
- сахарный диабет с высокими показателями уровня глюкозы в крови
- туберкулез легких
- наличие какого-либо другого инфекционного процесса
- - эрозивного гастрита или язвы желудка.

Всем пациентам перед назначением КС-терапии необходимо провести исследование уровня глюкозы крови, рентгенографию легких и гастроскопию!!!

- **Метилпреднизолон (метилпред) или солюмедрол (натриевый сукцинат метилпреднизолона) в/в по 1000 мг на 400-500 мл физиологического раствора, 20-30 капель в мин. Меньшая доза (500мг) рекомендуется больным с преобладанием пирамидной симптоматики**

Количество инфузий – 3-7 (в зависимости от состояния)

- **В тяжелых случаях после курса метилпреднизолона назначается внутрь преднизолон из расчета 1 мг/кг с постепенной отменой в течение 1-3 недель.** *Например, 2 дня по 80 мг, 2 дня по 60 мг, 2 дня по 40 мг с последующим ежедневным снижением дозы на 5 - 10 мг; такое лечение обычно хорошо переносится. Препарат всегда назначают одновременно в первую половину дня (в большинстве случаев всю суточную дозу КС назначают утром, либо 2/3 - 3/4 суточной дозы - утром, а оставшуюся часть – около полудня).*
- **Следует помнить,** что низкие неадекватные дозы КС (менее 1 мг/кг) опасны в связи с их неэффективностью и быстрой реактивацией патологического процесса. Противопоказано длительное (более 2 месяцев) применение КС препаратов в связи с развитием стероидной зависимости, неэффективностью и побочными реакциями.

Дексаметазон волнообразная схема с постепенным наращиванием, а затем постепенным снижением дозы или вначале ударная доза с постепенным снижением (32, 64, 128 мг)

Доза Д. уменьшается каждые два дня. например: 32 мг – 2 дня;
16мг- 2 дня; 8мг – 2 дня; 4мг -2 дня; 2мг – 2 дня в/м

или

При суммарной дозе в/м 156мг в течение 7 дней: 1 день – 64мг; 2 день – 32; 3 день – 24мг; 4 день – 12мг; 5,6,7 дни – 8 мг

Эффективно также внутривенное капельное введение ДМ по 100 мг в 250 мл 5% раствора декстрозы в течение 3 суток. По клиническим, иммунологическим и побочным эффектам ДМ близок к МП, но вызывает более выраженное угнетение собственной продукции КС.

Схема применения ДМ, приведенная в протоколе ведения больных «Рассеянный склероз», утвержденном Заместителем Министра здравоохранения и социального развития РФ Стародубовым В.И. 18 апреля 2005 г.:

ДМ вводится внутривенно струйно медленно в 10 - 20 мл 0,9% NaCl или капельно в 100 мл 0,9% NaCl 4 раза в сутки в течение 8 дней в дозе:

- с 1-го по 4-й день - 16 - 40 мг/сут,
- с 5-го по 8-й день - 8 - 20 мг/сут,
- далее с 9-го по 12-й день ДМ вводится внутримышечно по 4 - 12 мг 1 - 3 раза в сутки
- с 13-го дня препарат отменяют или постепенно снижают дозу препарата на 4 мг через день.

Побочные действия ГК

- *Артериальная гипертензия*, повышение уровня глюкозы в крови и моче, задержка натрия и воды, отеки, гипокалиемия
- *Бессоница*, легкая эйфория, тревога, металлический привкус во рту во время инфузии, увеличение аппетита, тошнота, желудочно-кишечные расстройства, головные боли, миалгии, икота.
- *Редко* - развитие психоза, сердечных аритмий, гипергликемии;
- *Язва желудка* с риском кровотечения;
- *Нарастание* симптоматики

Профилактика осложнений КГ терапии

- Для профилактики ulcerогенного действия КС одновременно с ними в обязательном порядке следует назначить гастропротектор (например, блокатор H₂-гистаминовых рецепторов).
- Для восполнения потерь калия и кальция назначают аспаркам, панангин, рекомендуют употреблять в пищу бананы. Кроме того, следует ограничить потребление жидкости и применять калийсберегающие мочегонные средства (спиронолактон).
- При ухудшении состояния после отмены КС вновь назначается 20 - 40 мг преднизолона с последующим медленным снижением дозы.

АКТГ

Показан:

- при наличии противопоказаний к применению КС;
- недостаточном эффекте после проведения пульс-терапии. При этом надо учитывать!! Эффект больших доз КС может быть отсроченным!!! Поэтому больного целесообразно наблюдать в течение 2 - 3 недель после последней высокой дозы МП и только потом назначать АКТГ.
- Способ применения АКТГ: внутримышечно ежедневно минимум 5 дней и при необходимости до 15 дней. Форма выпуска 20 ед x 4 р/д, отмена постепенная. Разводится в бидисциллированной воде или физ. растворе

Тяжелое обострение, неоднократные курсы
гормональной терапии)

Патогенетическая терапия

Synacten-depo №10-20 (три дня
ежедневное введение, затем через
два дня на третий), затем (при
необходимости) перевод на
длительный прием метилпреда
через день по 8-12 мг/сут

Плазмаферез

- **Операции плазмофереза выполняются в объемах не менее 35-40 мл плазмы на 1 кг массы тела за 1 сеанс и не менее 140-160 мл. плазмы на 1 кг массы тела на курс лечения (5-7 сеансов на курс).**
- **Можно сочетать с метилпредом (в течение 2 недель до 5 раз обменивается 1,5 объема плазмы. После каждой процедуры плазмофереза в/в капельно вводится 500-1000 мг метилпреднизолона на 400 мл физ. раствора).**

или

**Иммуноглобулин обыкновенный
человеческий в/в – октагам,
хумаглобин, сандоглобулин,
пентоглобин биовен и др.**

*0,2-0,4 г/кг массы тела в течение 3-5
дней, затем 0,2-0,4 г/кг массы тела 1
раз каждый месяц*

Препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС)

Препараты первой линии

- **Высокодозные бета-интерфероны для подкожного введения**
 - **Бетаферон** (бетасерон) и его аналоги – экставия, ронбетал
 - **Ребиф** в двух дозировках
 - **Авонекс** (низкодозный интерферон для в/м введения)
 - **Копаксон** (глатимер ацетат)

ПИТРС

Препараты второй линии

- Митоксантрон(онкотрон, новантрон)
- Натализумаб (тизабри)
- Финголимод(гилениа)
- Квадрибин (мовектро) /использование этого препарата временно приостановлено/

Третья линия – методы находятся на различных стадиях клинических исследований

Препараты бетаферонов

- **Интерфероны** – естественные белки человека, вырабатываемы в ответ на вирусную инфекцию или др. стимуляцию
- **1 тип интерферонов** – альфа- и бета (противовоспалительные); **2 тип** – интерферон гамма – провоспалительный – клонированы путем генной инженерии
- **Интерферон бета обладает:**
 - Антивирусным
 - Антипролиферативным
 - Иммуномодулирующим действием

Интерферон бета



- **Снижает экспрессию ГКГ II класса на антигенпредставляющих клетках**
- **Подавляет молекулы костимуляции, необходимые для стимуляции аутореактивных Т-кл.**
- **Увеличивает секрецию противовоспалительных цитокинов**
- **Воздействует на молекулы адгезии и металлопротеазы**
- **Снижает уровень провоспалительного интерферона гамма**

Копаксон (глатирамера ацетат)



- Является сополимером (разновидность полимеров), состоит из аминокислот (**глутамин, лизин, аланин, тирозин**), входящих в состав основного белка миелина. Образует тесную связь с ГКГ II класса (ложная мишень)

Препараты второй линии

Митоксантрон

- Единственный иммуносупрессивный препарат одобренный FDA для лечения РС
- Проведено 3 исследования продолжительность не более 24 месяцев (длительного отдаленного наблюдения нет)
- Иммуносупрессивный эффект в 10 раз превышает эффект циклофосфамида
- Обладает длительным периодом полувыведения, благодаря чему иммуносупрессивный эффект сохраняется длительное время

Моноклональные антитела в терапии РС

- **Алемтузумаб (Кампат):**
- - антитела против CD25 антигена лимфоцитов, моноцитов и макрофагов
- - *системный иммуносупрессор*
- - применяется в терапии хронического лимфолейкоза
- - в исследовании участвуют пациенты с ремиттирующим РС

- **Даклизумаб (Зенапакс):**
- - антитела к альфа цепи рецептора ИЛ-2
- - *подавляет ИЛ-2-опосредованную активацию лимфоцитов*
- - в исследовании участвуют пациенты с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим РС
- **IDEC-131:**
- - антитела против CD40 лиганда
- - *подавление связывания Т-клеток с антиген-представляющими клетками*

Натализумаб (антегрин=тизабри)

- *Моноклональные антитела к человеческому $\alpha 4$ -интегрину - гликопротеину мембраны лейкоцита, посредством которого осуществляется адгезия и проникновение лейкоцитов через ГЭБ*

Симптоматическая терапия РС

- **Коррекция** двигательных нарушений связанных с поражением двигательного пути
- **Коррекция утомляемости**
- **Коррекция боли**
- **Коррекция тремора**
- **Нистагм**
- **Коррекция спастичности**
- **Коррекция тазовых нарушений**
- **Коррекция пароксизмальных расстройств**
- **Коррекция вестибулярных нарушений**

Коррекция двигательных нарушений, связанных с поражением двигательного пути

- **Фармакотерапия** (нейротрофические и метаболические препараты)
- **Кинезотерапия и массаж** (преимущественно избирательный и точечный)
- **Ортезотерапия**
- **Физиотерапевтические мероприятия**
- **Нервно-мышечная электростимуляция** (ИРТ, лазеротерапия)

Коррекция двигательных нарушений, связанных с поражением двигательного пути

- Тренинг с помощью биологической обратной связи
- Тренировки с помощью комплекса биомеханики движений
- Мануальная терапия
- Коррекция двигательного стереотипа

Фармакотерапия:

- Церебролизин по 5-20 мл в/в на физ.р-ре 200,0
- Глиатилин до двух месяцев
- L- карнитин (аплегин, карнитен, элькар по 1000 мг в/в капельно на 400 мл. физ.р-ра 1 раз в день, 5-10 дней с продолжением перорального приема при необходимости

Фармакотерапия двигательных нарушений

- **Препараты липоевой кислоты – берлитион, тиоктацид, тиогамма – 600 мг/с №10, затем внутрь до 2-3-х месяцев**
- **кортексин,**
- **Пирацетам**
- **Нейромидин в/м 20-60 мг или внутрь 😊 мг/с**

Коррекция утомляемости

- Продолжение активного образа жизни
- Выполнение дозированных физических упражнений
- Избегание перегреваний
- Антагонист NMDA-рецепторов - **амантадин** (мидантан, ПК-Мерц, симметрел) – 100 мг 2 раза в сутки в первой половине дня с соблюдением «каникулов» на 1-2 дня в неделю.
- Селегрин (ингибитор MAO-в)
- Антидепрессанты – флуоксетин -20-80 мг/с, сертралин – 50-200 мг/С, дезипрамин – 25-200 мг/с
- Модафинил (агонист альфа-адренорецепторов) – 100-200 мг/с в утренние часы
- Альфакальцидол – 2 мкг/с

Коррекция боли

- **Болевой синдром наблюдается у 60-75% больных**
- **Плохо локализованная в нижних конечностях, нередко центральная боль (невралгия тройничного нерва)**
- **Периферическая боль**
- **Оказывает влияние на социальную активность больного**

Коррекция боли

- **Терапия:**

- карбамазепин (финлепсин, тегретол) – 800-1000мг/с, фенитоин (дифенин)- 600-900 мг/с, клоназепан -2-4 мг/сут, габапентин – до 3600 мг/сут, топирамат, прегабалин (лирика)-до 300 мг/с, ламотриджин (ламиктал) –до 500 мг/с

трициклические антидепрессанты, баклофен

При хронической невралгии – мизопростол (простагландин E длительного действия) – 400-800 мг/с

Коррекция боли

-- при хронических жгучих невропатических болях, возникающих часто при поражении спинного мозга – антидепрессанты, габапентин, мексилетин (15-60 мг/с)

Хороший эффект –комбинированная терапия – кломипрамин – 10-25 мг/с, галоперидол – 0,5-1,0 мг/с, карбамазепин -100-200 мг/с

Синтетические каннабиноиды –дронабинол по 5 мг 2 раза в день в течение 2 недель; сативекс в спрее

Коррекция боли

- *Вертеброгенные боли:* нестероидные противовоспалительные средства
- *Боли, обусловленные остеопорозом:* альфа Д3-Тева (кальций сберегающее средство) – 0,5-2 мкг/день
- *Болезненные спазмы мочевого пузыря:* карбомазепин, клоназепам, amitриптилин
- *Психогенные боли:* антидепрессанты

Коррекция тремора

- **Изониазид** -800-1200 мг/с в сочетании со 100 мг пиридоксина (для предупреждения развития полиневропатии)
- **Гексамидин** (примидон) – 750мг/с
- **Габапентин** (нейронтин) -900-1200 мг/с
- **Клоназепам** – 2-4 мг/с
- **Пропанолон** (анаприлин, обзидан) – 120-160 мг/с
- **Ондасетрон** (зофран) –(антагонист серотонина) 8 мг
- **Паркопан** (будипин) до 50 мг/с
- **Кеппра** – 3000мг/с

Коррекция тремора

- **Бушпирон 30 мг/с** на фоне лечения авонексом (в стадии исследования)
- **Пирацетам в/в -21-45 г/с** (в стадии исследования)
- **Стереотаксические операции** – таламотомия; стимуляция вентрального интермедиального ядра таламуса
- **Фиксация** на запястьях небольших грузов (400-600 гр.)
- **Охлаждение рук** до локтя в воде с t ниже 18°C

- **Агонист ГАМК-А-рецепторов – клоназепан**
- **Агонист ГАМК-В-рецепторов – баклофен**
- **Антагонисты глутаматных рецепторов – мексилитин, мемантин**

Дозы подбираются индивидуально

Коррекция спастичности

Коррекция факторов, приводящих к спастичности:

- Снятие болевых ощущений
- Лечение тазовых нарушений, инфекций мочевых путей
- Коррекция психо-эмоциональных нарушений

Правило назначения препаратов:

- Начало терапии с малых доз с наращиванием их до достижения эффекта
- Использование минимальной дозы, на которой получен желаемый эффект

Коррекция спастичности

- **Терапия**

- **Баклофен** (орально или интратекально, до назначения препарата и каждые 6 мес. проверять функцию печени). Начальная доза 2,5-5 мг/с, максимальная – 100 мг/с. Вначале назначать препарат на ночь
- **Тизанидин** (сирдалуд) 2-4 мг/с, дозу увеличивать каждые 3 дня, общая сут.доза – 36 мг. *Можно сочетать баклофен и сирдалуд*

Правила перехода с баклофена на сирдалуд:

- При приеме баклофена более 30 мг/с следует уменьшать дозу на 10 мг в неделю до 30 мг/с
- Одновременно начать прием сирдалуда по 2 мг/с, увеличивая дозу на 2 мг/с каждую неделю до 16-24 мг/с
- При достижении дозы баклофена 30мг/с продолжать снижать дозу в течение 2 недель до полной отмены

Коррекция спастичности

- **Диазепам** (реланиум) – 2 мг/с (макс.40мг/с), сочетают с баклофеном, назначают на ночь, возможно привыкание!
- **Мидокалм** – антиспастический препарат центрального действия. Начальная доза – 150 мг/с, макс. – 1,5 г/с. можно применять в/м по 1,0-3,0 мл.

Коррекция спастичности

- Габапентин
- Клонидин (гемитон)
- Дантролен
- Спрей препарата сативекс
- Треонин
- Ботулинистический токсин (Ботокс®), внутримышечно
- Хирургические методы коррекции – пересечение сухожилий, приводящих мышц бедер, передних и задних корешков спинного мозга.
- Повторные транскраниальные магнитные стимуляции

Коррекция спастичности

- Прикладывание холодных металлических пластинок и льда
- Погружение конечностей в воду, холодный душ
- Ортопедические приспособления
- ЛФК:
 - медленные растягивающие движения (активные и пассивные)
- Физиотерапия
- Рефлексотерапия

Коррекция тазовых расстройств

- **Императивные позывы**
- **Задержка или недержание мочи/кала**

Императивные позывы

Препараты, замедляющие сокращения детрузора, сфинктера мочевого пузыря и уменьшающие его сократительную способность

- *Оксибутинин (дриптан) 2,5-10 мг через 12 часов*
- *Толтеродин (детрузол) 2 мг через 12 ч.*
- *Гиосциамин (бускопан) сублингвально 0,125 мг через 4 часа (побочные действия – сухость во рту, нечеткость зрения, запор, диарея)*
- *Пробантин 7,5-15 мг через 8 часов (побочные действия –тошнота, задержка мочи)*

Императивные позывы

- Флавоксат по 100-200 мг через 8-12 часов
- Нифедипин по 10 мг 3-4 раза в сутки
- Имипрамин 25-50 мг/с
- Десмопрессин 20 мг в спрее
- Ботулинический токсин типа А – 200-300 ЕД ботокса или 500-1000 ЕД диспорта в мочевого пузырь

Правила назначения препаратов:

- **С малой дозы одного препарата (гисциамин, пробантин, оксибутилин и др.) увеличивая дозу до достижения терапевтического эффекта или появления побочных явлений.**
- **Делать перерывы в лечении (препараты при длительном приеме м.вызвать задержку мочи)**

Детрузорно-сфинктерная диссенергия – нарушение опорожнения м.п. с неудержанием МОЧИ

- **Чередование холинолитической терапии с катетеризацией (можно использовать интравезикальное введение оксибутинина через катетер)**
- **Тамсулозин (омник) – альфа1-адреноблокатор по 1 капсуле (0,4 мг)/с**

Никтурия и ночной энурез

- Десмопрессин в спрее 20 мг

Затрудненное мочеиспускание – препараты, усиливающие сокращение детрузора и расслабляющие шейку мочевого пузыря

Альфоблокаторы

- Доксазозин (тонокардин)-, 4-12 мг
- Празозин – 3 мг
- Теразозин(хайтрин) – 5-10 мг

Сирдалуд – 6 мг, баклофен, диазепам

- **При затруднении** опорожнения мочевого пузыря: рекомендовать надавливание на надлобковую область
 - **При остаточной моче** (цистометрия) в объеме 100мл – самокатетеризация
 - **Надлобковая цистостомия**, сфинктеротомия, растяжение сфинктеров, расширительная цистопластика
- При недержании кала** – суппозитории для стимуляции работы кишечника, эпизодические приемы оксибутинина, лоперамида гидрохлорида (4-16 мг/с)

Коррекция пароксизмальных расстройств:

синдрома Лермитта, дизартрии, лицевых миокимий, неэпилептических тонических спазмов

- Карбомазепин – 50-100 мг/с
- Габапентин – 100-300 мг/с
- Ламотриджин -500 мг/с
- Дифенин
- Клоназепам
- Amitриптилин
- Баклофен

Коррекция вестибулярных нарушений

- **Специальные упражнения**
- **Баланс-тренинг с использованием компьютерных стабиллографических игр, направленных на тренировку как статической, так и динамической устойчивости**
- **Физиотерапия**

Фармакотерапия вестибулярных нарушений

- Циннаризин (стугерон) 75-225 мг/с в 3 приемах в течение 2 месяцев
- Винпоцетин в дозе 15-30 мг/с в три приема
- Вазобрал по 2,0-4,0 мл внутрь в течение 2-3 мес
- препараты гинко билоба
- Бетагистин (бетасерк, вестибо) – 16 мг х3 раза в день или 24 мгх2 р в день в течение 1-3 мес.
- Тиэтилперазин (торекан) по 1 таблетке или свече 2-3 раза в день в течение 2-4 недель
- Церукал 15-40 мг в сутки
- Белласпон, беллатаминал, беллоид по 1тх3 раза в день в течение 1-2 мес.

Терапия эректильной дисфункции

- **Адреноблокаторы (йохимбин, фентоламин)**
- **Антагонисты рецепторов допамина (апоморфин)**
- **Блокаторы поглощения серотонина (тразодон)**
- **Нейролептики (сонапакс)**
- **Андрогены (тестостерон, андриол)**
- **Адаптогены (пантокрин, элеутерококк)**
- **Периферические вазоактивные препараты (нитромазь) и др.**
- **Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа**

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ РС

Социальная

Цель: сделать все возможное, когда есть перспектива вернуть человека к труду и избежать финансирования по инвалидности

Социальные службы и юристы

при общественных центрах, больницах для помощи больным и их родственникам

NB! Реабилитационные принципы одинаковы для всех больных, не зависимо от степени инвалидизации