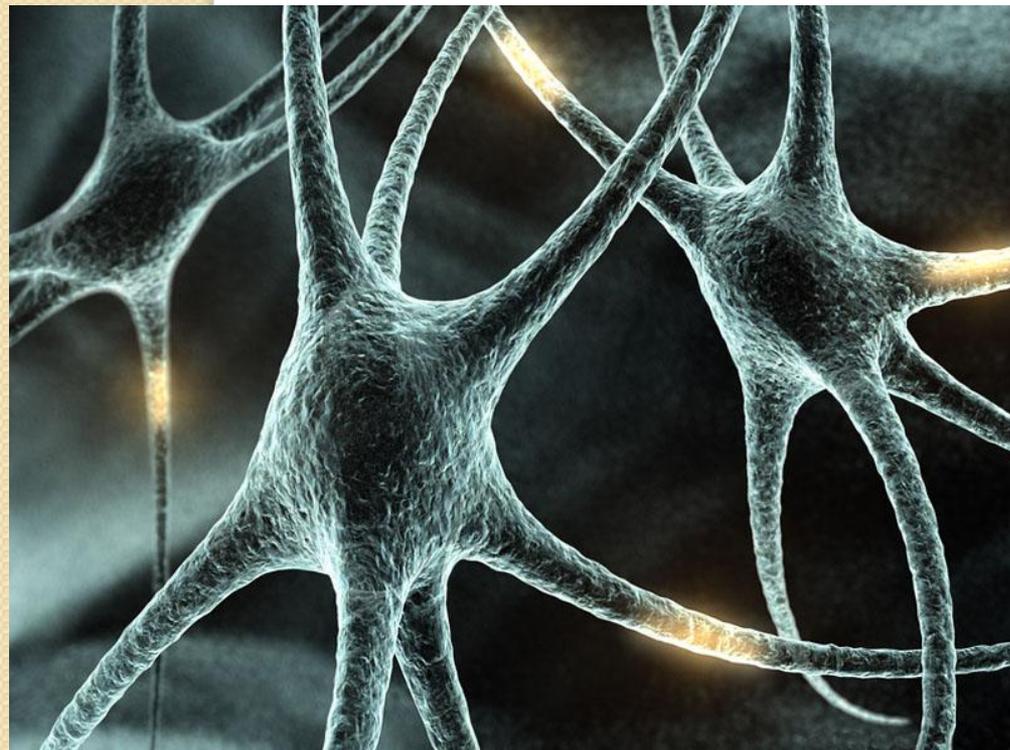


Рассеянный склероз (некоторые аспекты заболевания).



Подготовила :

АМОКБ

Куратор : к.м.н.

Наиболее обоснованной считается мультифакториальная теория, подразумевающая необходимость воздействия инфекционного фактора, на лиц с генетической предрасположенностью.

- Среди наследственных факторов, повышающих риск развития РС - это:

в российской популяции показаны ассоциации РС с гаплотипом DR2,

- некоторыми генетическими маркерами в области генов факторов некроза опухолей (ФНО) и

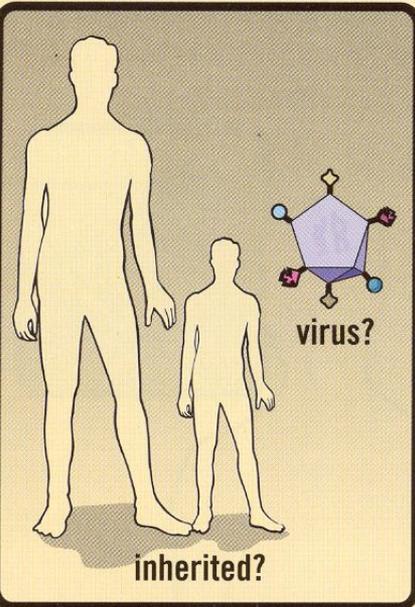
гены главного комплекса гистосовместимости (ОР2-гаплотип на хромосоме 6),

генов основного белка миелина (ОБМ) и других локусов,

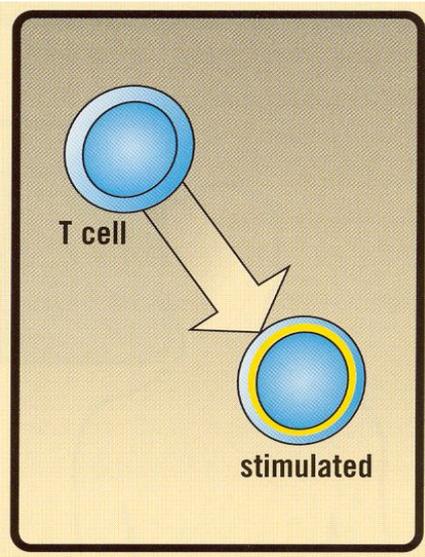
гены цитокинов, иммуноглобулинов, белков миелина и ряд других генов.

Патогенез

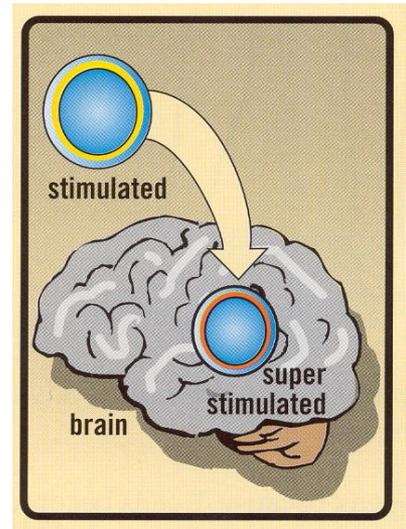
РС



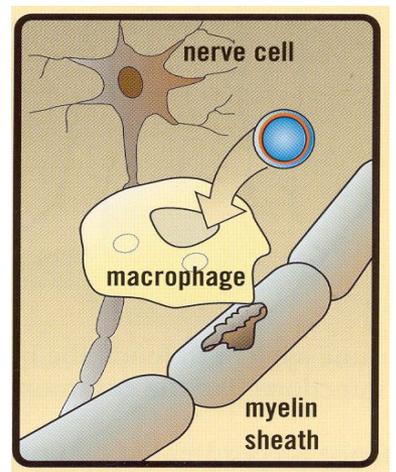
**Внешние
воздействия
+наследствен-
ность**



**Появление
очагов
демиелиниза-
ции
(«бляшек»)**



**Проникновение
аутореактивных Т-
клеток через ГЭБ**



**Запуск
эффекторных
реакций,
повреждающих
аксон и миелин**

РС : основные симптомы



ТРИАДА ШАРКО:

- интенционный тремор,
- нистагм,
- скандированная речь.

ПЕНТАДА МАРБУРГА:+

- побледнение височных половин
дисков ЗН,
- отсутствие брюшных рефлексов

Начальные проявления рассеянного склероза

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

Первые проявления РС

1. Снижение чувствительности-37%;
2. Неврит зрительного нерва-36%;
3. Слабость – 35%;
4. Парестезии- 24%;
5. Диплопия -15%;
6. Атаксия-11%;
7. Головокружение-6%;
8. Пароксизмальные состояния – 4%;
9. Нарушение функции мочевого пузыря-3%;
10. С-м Лермитта-3%;
11. Боли-3%;
12. Деменция-2%;
13. Ухудшение зрения-2%;
14. Парез мимических мышц-1%,
15. Импотенция-1%;
16. Миокимия-1%;
17. Эпиприпадки – 1%;
18. Неустойчивость при ходьбе-1%.

Клинически изолированный синдром :

- КИС- единичный изолированный во времени эпизод неврологических нарушений. Клинически изолированный синдром (КИС) – отдельный развившийся клинический эпизод, вызванный повреждением одного или нескольких отделов центральной нервной системы (ЦНС), длящийся более 24 часов . КИС развивается за несколько часов или дней и имеет все клинические черты обострения РС. КИС может быть монофокальным или мультифокальным, моно- или полисимптомным.

Наиболее частые **монофокальные варианты КИС. К ним относятся:**

1. Ретробульбарный неврит
2. Поперечный миелит и неполный поперечный миелит, другие спинальные симптомы
3. Вестибулярный синдром
4. Тригеминальная невралгия
5. Невропатия лицевого нерва
6. Синдромы ствола: глазодвигательные нарушения, межъядерная офтальмоплегия
7. Сенсорные нарушения: афферентный парез руки, онемения, парестезии, синдром Лермитта и др.
8. Координаторные нарушения
9. Фокальный моторный дефицит
10. Пароксизмальные тонические спазмы
11. Фокальные или генерализованные судорожные припадки
12. Изолированные тазовые расстройства .

Мультифокальный КИС встречается в 23% и в этих случаях понятие «изолированный» относится только ко времени. В большинстве случаев это - острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ).

На основании клинических и МРТ-признаков диссеминации в пространстве в 2008 группой исследователей из США предложено деление КИС на 5 классов (типов), отличающихся прогностически. Данная классификация учитывает клинические проявления и данные МРТ – основного инструментального метода диагностики демиелинизирующего заболевания.

1 тип - клинически монофокальный; по меньшей мере 1 асимптомный МРТ-очаг;

2 тип - клинически мультифокальный; по меньшей мере 1 асимптомный МРТ-очаг;

3 тип - клинически монофокальный; МРТ может быть без патологии, нет асимптомных МРТ-очагов;

4 тип - клинически мультифокальный; МРТ может быть без патологии, нет асимптомных МРТ-очагов;

5 тип - нет клинических проявлений, предполагающих демиелинизирующее заболевание, но есть МРТ-данные, дающие основание предполагать наличие КИС.

Пациенты, имеющие по крайней мере один бессимптомный очаг на МРТ, характеризующийся как демиелинизирующий, имеют в дальнейшем высокую вероятность развития РС (это КИС 1 и 2 типа), прогноз при этом различный и не строго зависит от числа и расположения очагов. Пациенты с одним клинически «звучащим» очагом поражения, не имеющие асимптомных очагов по данным МРТ (КИС 3 типа) в дальнейшем имеют относительно низкий риск развития РС. Случаи наличия у пациентов клинических проявлений поражения нескольких систем при отсутствии асимптомных очагов по данным МРТ (КИС 4 типа) являются достаточно редкими и требуют тщательного обследования для исключения другой патологии ЦНС. С целью получения полноты картины возможных вариантов МРТ-картины, экспертами считается целесообразным выделение 5 типа КИС. Сюда включены пациенты, имеющие типичные очаги демиелинизации по данным МРТ, никак не проявляющие себя клинически, и таким образом 5 тип КИС соответствует понятию радиологически изолированного синдрома

Диагностика :

- Основными в диагностике **РС** остаются клинические признаки болезни, "рассеянные в пространстве и времени". Первые признаки болезни могут появиться за несколько лет до того, как больной впервые обратился к врачу.
- Атакой (обострением) РС следует считать проявление неврологической симптоматики, длящееся не менее 24 ч, и затем полностью или частично регрессировавшее. Следующей атакой РС считается появление тех же или иных симптомов, если между их проявлением и предыдущим ухудшением состояния прошло не менее 4 нед.
- При клиническом обследовании больного с подозрением на РС необходимо провести тщательный неврологический осмотр и постараться обнаружить такие легкие признаки болезни, как:
 - небольшое снижение вибрационной чувствительности,
 - незначительное нарушение цветовосприятия,
 - негрубый нистагм,
 - выпадение брюшных и подошвенных рефлексов

Основной параклинический метод в диагностике РС - МРТ, чувствительность которой при этом заболевании достигает 95-99%.

"Рассеянность процесса в пространстве" можно определить при проведении МРТ в T2-режиме, который позволяет выявить множественные очаги гиперинтенсивного сигнала, имеющие характерную локализацию.

Типичными МРТ-находками при РС являются перивентрикулярное расположение очагов, вовлечение мозолистого тела и распространение очагов из него по направлению к коре мозга (так называемые "пальцы Доусона").

"Рассеянность процесса во времени" можно выявить при проведении МРТ в T1-режиме с контрастированием. Известно, что контрастное вещество накапливают лишь активные очаги (с нарушением гематоэнцефалического барьера), поэтому контрастирование только некоторых из них подтверждает наличие очагов разной давности. Следует отметить, что ни один из МРТ-признаков не специфичен для РС, за исключением, может быть, "открытого кольца" при накоплении контрастного вещества. "Открытый" участок направлен обычно к серому веществу или прилегает к нему.

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

Клиническая картина	Необходимые дополнительные данные
<p>Два обострения или более, клинические проявления двух и более очагов</p>	<p>Не требуется никаких дополнительных данных (если проводится МРТ, данные не должны исключать рассеянный склероз)</p>
<p>Два обострения и более, объективные данные о наличии 1 очага</p>	<p>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</p>
<p>Одно обострение и объективные признаки 2 и более очагов</p>	<p>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</p>
<p>Одно обострение, клинические данные о наличии 1 очага (моносимптомное проявление, клинически изолированный синдром)</p>	<p>Подтверждение диссеминации в месте и диссеминации во времени</p>
<p>Постепенное прогрессирование неврологических симптомов, подозрительных на рассеянный склероз (первично-прогрессирующий тип)</p>	<p>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 диссоциированный индекс IgG)</p>

Клинические и МРТ-прогностические критерии рассеянного склероза

Благоприятные прогностические клинические критерии:

- наличие предвестников дебюта, которые возникают как непосредственно перед дебютом, так и в отдаленном анамнезе;
- начало заболевания в возрасте от 2 до 3 лет;
- быстрое и одновременное формирование неврологической симптоматики при развитии дебюта;
- моносиндромный характер дебюта;
- легкие или средней тяжести дебюты (определяют прогноз только для РРС и ВРС);
- короткие или средней длительности дебюты;
- отсутствие сфинктерных нарушений в дебюте;
- наличие синдрома диссоциаций в структуре ведущих клинических синдромов дебюта, этапов рецидивирования и прогресса;
- отсутствие необходимости применения ГКТ-терапии в дебюте в первые 5–7 лет от начала заболевания; ее высокая эффективность на следующих этапах заболевания; в т.ч. полные ремиссии после дебюта;
- легкие рецидивы или их чередование;

- ремиссии средней длительности или чередование ремиссий короткой и средней длительности;
- объединение и чередование так называемых полных и неполных ремиссий между разными рецидивами на этапах рецидивирования;
- постепенные темпы формирования неврологической симптоматики и ее регресс на входе и выходе из разных рецидивов на этапах рецидивирования;
- объединение и чередование мелкого или мгновенного регресса симптомов и синдромов при выходе из разных рецидивов на этапах рецидивирования;
- отсутствие тенденции к росту тяжести и длительности рецидивов в конце этапа рецидивирования перед началом вторичного прогресса (определяют прогноз для ВПРС);
- соединение длительной ремиссии после дебюта с длительным этапом рецидивирования;
- наличие этапа стабилизации после дебюта перед этапом первичного прогресса;
- медленный прогресс с формированием легкого (чаще локального) или умеренно выраженного неврологического дефицита;
- поступательный вариант прогресса при ВПРС с частыми и длительными периодами стабилизации.

Неблагоприятные прогностические клинические критерии:

- начало заболевания в возрасте до 15 и после 40 лет, особенно у лиц мужского пола;
- замедленные темпы формирования клинической симптоматики при развитии синдромов и симптомов дебюта;
- полисиндромный характер дебюта;
- тяжелый и затяжной дебют;
- длительный (затяжной) выход из дебюта с мелким или частичным регрессом клинических синдромов и симптомов;
- объединение короткой ремиссии после дебюта и короткого этапа рецидивирования (способствуют неблагоприятному развитию ВПРС);
- объединение частых, тяжелых и длительных рецидивов при коротком этапе рецидивирования;
- затяжной выход из рецидивов в неполную и короткую ремиссию;
- формирование частичной атрофии зрительных нервов на начальных этапах заболевания (определяют прогноз ППРС);
- быстрое формирование и выраженность атипичных синдромов РС — подкоркового, эпилептического, псевдотуморозного, психоорганического — на разных этапах заболевания;
- необходимость применения ГКТ-терапии уже на ранних стадиях заболевания и ее низкая эффективность или резистентность к ней;

- формирование этапа вторичного прогресса непосредственно после ремиссии после дебюта, пропуская этап рецидивирования (определяют прогноз при ВПРС);
- формирование этапа первичного прогресса непосредственно после дебюта, пропуская этап стабилизации (определяют прогноз при ППРС);
- быстрые темпы прогрессирования с формированием жесткого и стойкого неврологического дефицита;
- неуклонный или рецидивирующий варианты прогресса и их объединение и чередование на этапах прогресса.

Благоприятные прогностические МРТ-критерии:

- отсутствие видимых очагов демиелинизации без явлений внутренней и внешней гидроцефалии;
- перивентрикулярные зоны свечения в области задних рогов боковых желудочков без наличия других МРТ-признаков РС.

Неблагоприятные прогностические МРТ-критерии:

- наличие выраженных атрофических изменений с небольшим количеством очагов;
- наличие «черных дыр» (по ТИ в/и);
- значимые атрофические изменения на начальных этапах развития заболевания (в т.ч. мозолистого тела и мозжечка);
- отсутствие периодов «стухания» МРТ-признаков.

Новые диагностические критерии при подозрении на РС*

(моносимптомное начало)

Единственная атака
объективные признаки одного очага

ПЛЮС

На МРТ головного мозга признаки диссеминации в пространстве :

1 очаг, накапливающий контраст
или
9 T2-гиперинтенсивных очагов при отсутствии очага, накапливающего контраст + 1 и более субтенториальный очаг +

1 и более очагов вблизи коры головного мозга + 3 и более перивентрикулярных очага.

При этом :
1 спинальный очаг может заменять 1 церебральный.

ПЛЮС

На МРТ головного мозга признаки диссеминации во времени :

Новый очаг, накапливающий контраст, выявленный не менее чем через 3 месяца после начала атаки в месте отличном от атаки

или

В случае отсутствия очагов, накапливающих контраст на МРТ через 3 мес от атаки, выявление на последующих томограммах (через 6 мес от атаки) нового очага, накапливающего контраст или новые T2- очаги

Положительный анализ ликвора

олигоклональные группы IgG в ликворе, но не в сыворотке крови, или повышенный индекс IgG)

ПЛЮС

ПЛЮС

На МРТ
2 и более очагов, соответствующих РС

Диагноз РС

(единственная клиническая атака)

Единственная клиническая атака
объективные признаки 2-х очагов

ПЛЮС

На МРТ головного мозга признаки диссеминации во времени :

Новый очаг, накапливающий контраст, выявленный не менее чем через 3 месяца после начала атаки в месте отличном от атаки

или

В случае отсутствия очагов, накапливающих контраст на МРТ через 3 мес от атаки, выявление на последующих томограммах (через 6 мес от атаки) нового очага, накапливающего контраст или новые T2- очаги

ПЛЮС

Вторая клиническая атака

Диагноз РС

* MS-National Clinical Guidelines for NHS Management in Primary and Secondary Care

Новые диагностические критерии при подозрении на РС*

(первично-прогрессирующее течение)

Неуклонное прогрессирование с начала болезни без обострений

объективные признаки одного очага

плюс

Положительный анализ ликвора

(олигоклональные группы IgG в ликворе, но не в сыворотке крови, или повышенный индекс IgG)

плюс

На МРТ головного мозга признаки диссеминации в пространстве :

9 и более T2-гиперинтенсивных очагов в головном мозге

или

2 и более очага в спинном мозге

или

1 очаг в спинном и 4 – 8 очагов в головном мозге

или

положительные ЗВП и 4-8 очагов в головном мозге

или

положительные ЗВП и меньше, чем 4 очага в головном мозге + 1 очаг в спинном мозге

плюс

На МРТ головного мозга признаки диссеминации во времени :

Новый очаг, накапливающий контраст, выявленный не менее чем через 3 месяца после начала атаки в месте отличном от атаки

или

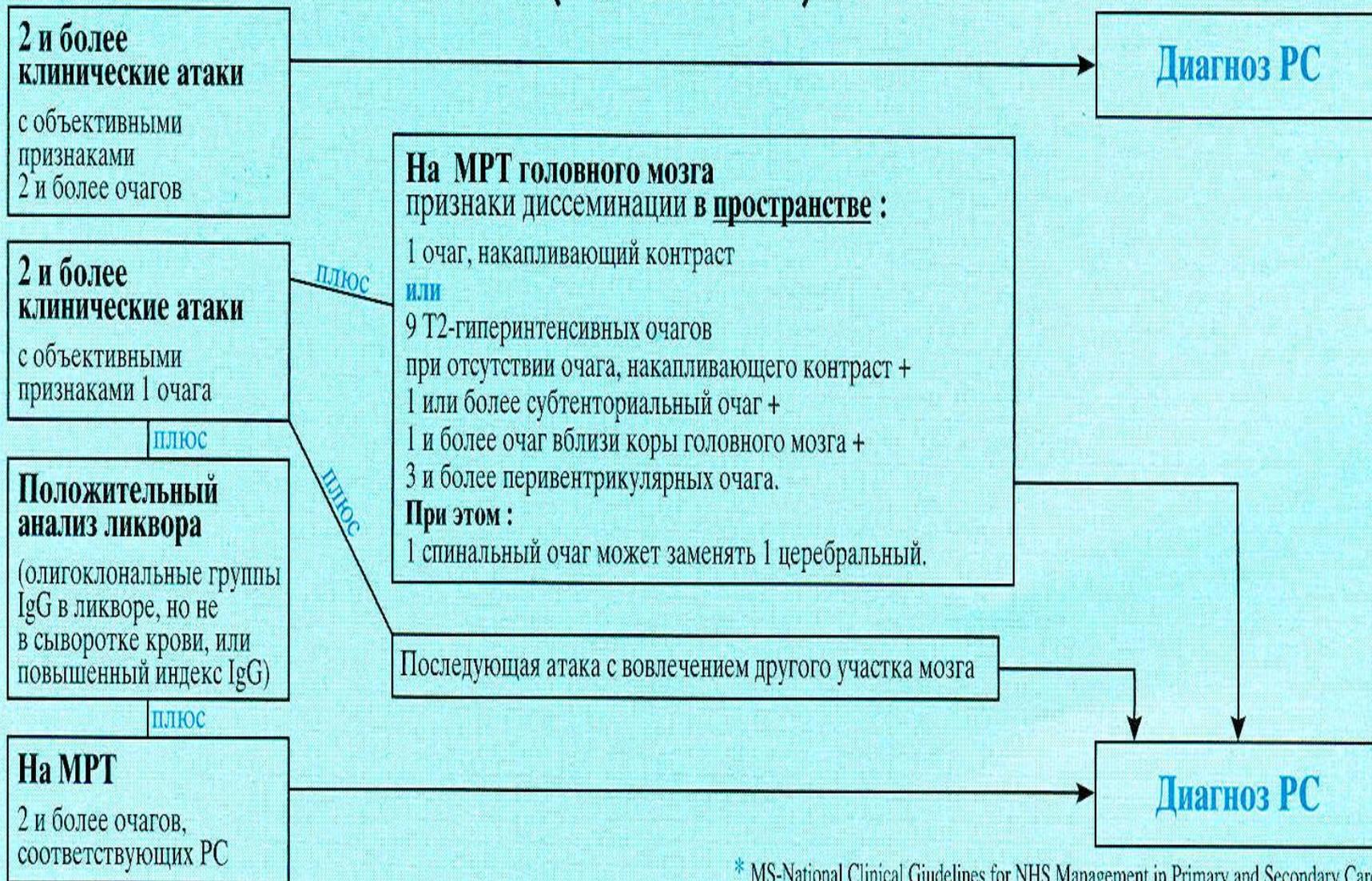
В случае отсутствия очагов, накапливающих контраст на МРТ через 3 мес от атаки, выявление на последующих томограммах (через 6 мес от атаки) нового очага, накапливающего контраст или новые T2- очаги

плюс

Продолжающееся прогрессирование в течение 1 года

Диагноз РС

Новые диагностические критерии при подозрении на РС* (2 и более атаки)



* MS-National Clinical Guidelines for NHS Management in Primary and Secondary Care

РС: оценка инвалидизации (шкала EDSS)



Шкала Куртцке – EDSS (сокращенный вариант)

- 1.0 - только микросимптомы (пирамидные знаки или снижение вибрационной чувствительности)
- 1.5 - только микросимптомы
- 2.0- небольшая слабость, слабо выраженные нарушения походки, сенсорные или глазодвигательные нарушения, амбулаторный больной
- 2.5 - небольшая слабость, слабо выраженные нарушения походки, сенсорные или глазодвигательные нарушения, амбулаторный больной
- 3.0 - умеренно выраженная слабость или монопарез, атаксия, либо их комбинация, больной амбулаторный
- 3.5 - умеренно выраженная слабость или монопарез, атаксия, либо их комбинация, остается амбулаторным
- 4.0 - относительно выраженная слабость, до 12 часов в день может находиться в вертикальном положении, остается амбулаторным, больной себя обслуживает, может пройти без помощи и отдыха 500 м
- 4.5 - требуется минимальная помощь, может работать полный день, пройти без помощи и отдыха 300м
- 5.0 - может пройти без помощи и отдыха 200 м, работать полный день трудно
- 5.5 - может пройти без помощи и отдыха 100 м, не может работать полный день
- 6.0 - непостоянная или односторонняя поддержка при ходьбе для ходьбы на расстояние 100 м
- 6.5 - постоянная поддержка с 2-х сторон для ходьбы на 20м без отдыха
- 7.0 - не может пройти 5 м с помощью, только в кресле-коляске, но сам передвигается в ней весь день
- 7.5 - не может ходить, нужна помощь при передвижении в кресле-коляске, не может быть в ней весь день
- 8.0 - ограничен кроватью или креслом, себя обслуживает с помощью рук
- 8.5 - эффективно использует руки, но трудности в самообслуживании

Лечение :Среди всего комплекса средств патогенетического лечения при РС можно выделить три группы препаратов:

- I. **Первая** – препараты, способствующие более быстрому выходу из обострения при ремиттирующем и ремиттирующе-прогредиентном течении РС. В эту группу относятся кортикостероиды (метилпреднизолон, солюмедрол, дексаметазон, препараты АКТГ), в определенной степени плазмаферез, циклоспорин А, а также ангиопротекторы и антиагреганты.
- II. **Вторая** – препараты, уменьшающие частоту обострений. Здесь лидерами являются препараты бета-интерферона. Средствами второго выбора являются глатирамер ацетат (копаксон), большие дозы иммуноглобулинов внутривенно, иммуносупрессоры и цитостатики (циклофосфамид, циклоспорин А, митоксантрон, азатиоприн и др.).
- III. **Третья** – препараты, замедляющие прогрессирование необратимого неврологического дефицита, в том числе при вторичном прогрессировании.

Таблица 3. Тактика лечебно-диагностических мероприятий в зависимости от типа течения и стадии рассеянного склероза

№	Тип течения и стадия заболевания	Лечебно-диагностические мероприятия
1.	Первое обращение за помощью (клинически изолированный синдром)	Цель: установка достоверного диагноза РС. Сбор анамнеза и жалоб больного; неврологический осмотр; МРТ головного и спинного мозга с контрастированием; регистрация зрительных вызванных потенциалов головного мозга (по необходимости); консультация окулиста; определение уровня олигоклонального IgG в ликворе (по необходимости); проведение симптоматической терапии; назначение бетаферона (интерферона β -1b), если отдельное клиническое проявление дает основание подозревать заболевание РС (Инструкция по применению препарата бетаферон в Украине (ГП «Центр иммунобиологических препаратов») от 03.07.2006 г.)
2.	Дебют заболевания (впервые установленный достоверный диагноз РС)	Цель: воздействие на первичное звено патологического процесса, уменьшение активности патологического процесса, предупреждение прогрессирования заболевания. Интерферон β -1b (бетаферон), или глатирамера ацетат (копаксон), или интерферон β -1a (ребиф)
3.	Рецидивирующе-ремиттирующий РС, стадия обострения	Цель: уменьшение активности патологического процесса, ликвидация обострения (уменьшение выраженности неврологического дефицита и/или достижение регресса новой неврологической симптоматики). Кортикостероиды (метилпреднизолон, солумедрол, депомедрол, дексаметазон); АКТГ (синактен депо); циклоспорин А (сандиммун); плазмаферез; внутривенный иммуноглобулин (терапевтическая доза — 50,0 мл в/в капельно 1–2 раза ежедневно на протяжении 5 дней); интерферон β -1b (бетаферон), и/или глатирамера ацетат (копаксон), или интерферон β -1a (ребиф)
4.	Рецидивирующе-ремиттирующий РС, стадия ремиссии	Цель: уменьшение активности иммунопатологических и дегенеративных процессов, профилактика следующих обострений, увеличение длительности ремиссии, уменьшение выраженности следующего обострения. Интерферон β -1b (бетаферон), и/или глатирамера ацетат (копаксон), или интерферон β -1a (ребиф); внутривенный иммуноглобулин (поддерживающая доза — 50,0 мл/месяц на протяжении 1–2 лет); репаративные препараты; реабилитация; симптоматическая терапия
5.	Вторично-прогрессирующий РС	Цель: улучшение иммунорегуляции, борьба с нейродегенеративными изменениями, предупреждение обострений. Интерферон β -1b (бетаферон) и/или цитостатики (азатиоприн, циклофосфамид, митоксантрон, метотрексат, кладрибин); репаративные препараты; реабилитация; симптоматическая терапия
6.	Первично-прогрессирующий РС	Цель: влияние на нейродегенеративные процессы, замедление скорости прогресса заболевания, достижение стабилизации патологического процесса. Интерферон β -1b (бетаферон), и/или цитостатики (азатиоприн, циклофосфамид, митоксантрон, метотрексат, кладрибин), и/или внутривенный иммуноглобулин; репаративные препараты; реабилитация; симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия :

1. Спастичность – сирдалуд, мидокалм, баклофен, фенибут, диазепам, реланиум.
2. Тазовые нарушения – дриптан, верапамил, имизин, десмопрессин, ацеклидин.
3. Гиперкинетические расстройства - зиксорин, никотинамид, аргинин.
4. Постоянная немотивированная усталость - лолмир, фитопрепараты.
5. Нарушение чувствительности – препараты витаминов группы В (нейромультивит), антиэпилептические препараты (фенитоин), антидепрессанты (амитриптилин).
6. Метаболическая терапия

Благодарю за внимание!!!

