

Демієлінізуючі та прогресуючі захворювання нервової системи



Розсіяний склероз (РС)

- є найпоширенішим аутоімунним захворюванням центральної нервової системи (ЦНС), при якому мають місце мультифокальні ураження ЦНС, які можуть клінічно проявлятися у вигляді дефіциту в усіх неврологічних функціональних системах, і виникати епізодично (у вигляді рецидивів) або перебігати з прогресуванням
- Хоча патофізіологія РС не ясна, деякі з факторів ризику розвитку РС включають генетику, вірус Епштейна-Барр (EBV), куріння та дефіцит вітаміну D.
- Кількість пацієнтів із РС в усьому світі зросла з 2,3 млн у 2013 р. до 2,8 млн у 2020 р.

Розсіяний склероз (РС) — хронічне прогресуюче імунозумовлене демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи, яке є провідною причиною нетравматичної неврологічної інвалідизації населення молодого віку.

- У світі у близько 2–3 млн осіб діагностоване це захворювання.
- Поширеність РС становить 50–300 на 100 тис. населення.
- Поширеність РС нижча в екваторіальній зоні і зростає у міру віддалення від неї, зі збільшенням градусу географічної широти — так званий *градієнт широти*.
- Kurtzke виділив три зони поширеності РС:
 - високого (>30 на 100 тис. населення відповідно)
 - ,
 - середнього (5–29 на 100 тис. населення відповідно)
 -
 - низького ризику <5 на 100 тис. населення відповідно)

- Середній вік встановлення діагнозу в Україні — близько 31–34 роки.
- РС може виникнути в будь-якому віці, але середній вік діагностики відносно однаковий у різних регіонах світу (30–33 років у 6 регіонах Всесвітньої організації охорони здоров'я).
- Кількість нових випадків РС на рік в Україні становить 3,7 на 100 тис. населення.
 - у Німеччині цей показник — 17,6 випадків на 100 тис. населення на рік,
 - у Норвегії — 11,0,
 - у Чехії — 6,5,
 - у Польщі — 4,5,
 - у Канаді — 12,2,
 - у США — 7,9,що може свідчити про більш ефективну діагностику в цих країнах.

Фактори ризику при розсіяному склерозі

- захворювання може спровокувати комбінація природних факторів, таких як **збудники інфекцій та генетика**
- під генетичною схильністю до РС розуміють схильність до «**слабкості мієлінових оболонок**» (до прискореного катаболізму білків мієліну при недостатності функції мієлін-продукуючих олігодендроцитів)
- РС не вважається спадковою хворобою; однак, декілька генетичних варіацій продемонстрували вплив на підвищення ризику
- вірогідність захворювання значно вища у родичів людей хворих на РС, при чому ризик вищий для близьких родичів
- специфічні гени, що пов'язують з РС, включають різницю в системі людського лейкоцитарного антигену (HLA) — групі генів хромосоми 6, що служить основним комплексом гістосумісності (ОКГ).

- ризик спадковості розсіяного склерозу становить приблизно 25%
- підвищення частоти РС у жінок пов'язується зі специфічними особливостями функціонування організму жінки
- серед зовнішніх ФР заслуговує уваги, передусім, варіабельність поширеності РС у залежності від клімато-географічних особливостей зони проживання, що є цікавою моделлю для вивчення етіопатогенезу РС

- саме вірусним інфекціям (ВІ) більшість дослідників схильна приписувати провідну роль ініціації РС. Найбільш ймовірними тригерами запуску РС є віруси Епштейна-Барр, кору, краснухи, герпесвіруси 1-го, 2-го, 6-го типів, ретровіруси. **Приблизно 25% людей з розсіяним склерозом мають антитіла до фактора транскрипції вірусу Епштейна-Барр EBNA-1**
- системна імунна відповідь проти SARS-CoV-2 може досягати ЦНС, що призводить до демієлінізації
- викликають зацікавленість повідомлення щодо впливу **місяця народження** (МНР) на розвиток РС, а також інших АІЗ: цукрового діабету 1 типу, целіакії, автоімунних тиреоїдиту, артритів), хоча механізми цього впливу потребують подальшого вивчення
- рівень вітаміну D у сироватці крові молодих людей білої раси є важливим незалежним ФР розвитку РС

До вагомих при РС зовнішніх ФР на рівні сучасних знань слід віднести:

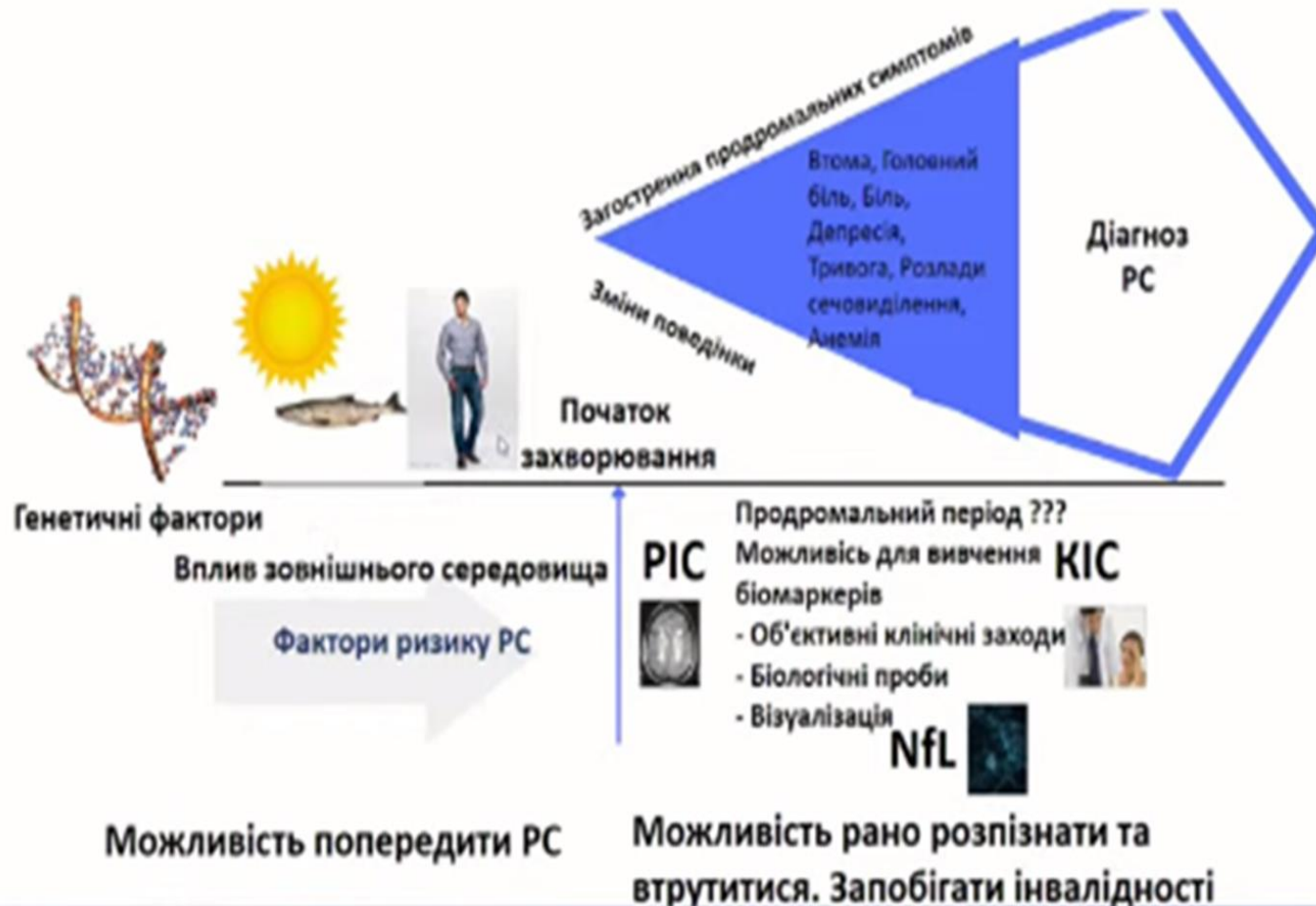
- регіон місця проживання (зони ризику), особливо в дитячому віці,
- інфікування вірусними і бактеріальними інфекціями
- особливості харчування
- рівень урбанізації та ПЕС

До вагомих внутрішніх ФР:

- наявність комплексу локусів генів HLA, що обумовлюють генетичну неспроможність імунорегуляції
- місяць народження
- статеві
- вікові

Виникнення РС пов'язане з випадковим поєднанням виключно індивідуальних несприятливих зовнішніх і внутрішніх чинників.

Від початку РС до продрому: хронологія



Патогенез та патофізіологія РС

За сучасними уявленнями РС - це хронічне АІЗ, при якому уражаються основні регуляторні системи (ендокринна, імунна і нервова), з генетичною схильністю до прискореного катаболізму білків мієліну при недостатності функції мієлін-продукуючих комплексів.

- Патогенез РС складається з комплексу імунопатологічних і патохімічних реакцій.
- Первинні або вторинні порушення функціонування ІС при РС можуть бути обумовлені генетично: особливості дебюту, варіанти перебігу і результат РС визначає певний набір генів HLA-системи.

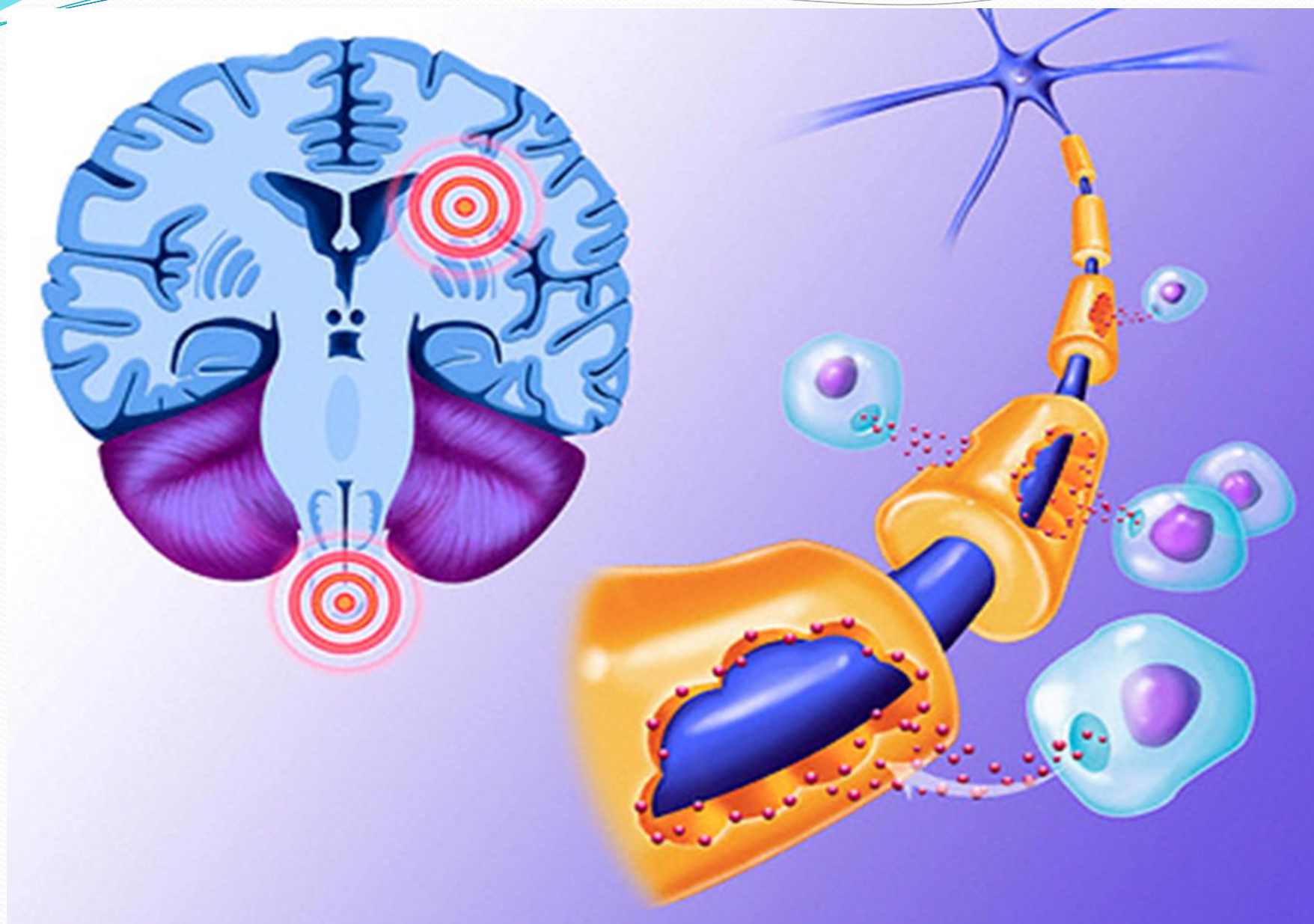
- Зміни в ІС призводять до пошкодження ГЕБ і аутореактивні Т-лімфоцити проникають в ЦНС.
- Вважається, що пусковим механізмом демієлінізації в ЦНС є саме аутореактивні CD4+ лімфоцити.
- У тканині мозку вони реактивуються цитотоксичними Т-лімфоцитами, В-лімфоцитами, гліальними клітинами і макрофагами, запускаючи продукцію прозапальних цитокінів, аутоантитіл, хемокінів, вільних радикалів (ВР).
- При сприятливому перебігу РС клітинно-опосередковане запалення затихає під впливом регуляторних Т-лімфоцитів, протизапальних цитокінів - IL-10, IL-4, трансформуючого фактора росту, простагландину E, що сприяють ремієлінізації пошкоджених аксонів.

Ключовими факторами в розвитку імунopatологічних реакцій при РС є:

- порушення гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) і проникнення CD4 + Т-клітин в ЦНС, яке здійснюється за допомогою селектін-, інтегрин-опосередкованої адгезії, діapedезу і міграції до вогнища запалення за участю хемокінів
- формування тримолекулярного комплексу при взаємодії CD4 + Т-клітин з антигенами, пов'язаними з молекулами II класу головного комплексу гістосумісності на мембрані клітин, які представляють антиген
- порушення b-клітинної толерантності і наростання титрів аутоантитіл до різних структур мієліну і олігодендроцитів
- продукція прозапальних цитокінів - g-інтерферону (IFN-g), фактора некрозу пухлини альфа (TNF-a), лімфотоксину, активних форм кисню, ейкозаноїдів активованими Т-клітинами, макрофагами, мікроглією.

- В результаті каскаду імунологічних і біохімічних порушень розвивається пошкодження мієліну і олігодендроцитів
- на більш пізніх етапах патологічного процесу активуються неспецифічні механізми:
 - фагоцитоз пошкоджених структур і проліферація гліальних елементів.

Однак, крім розвитку запальних реакцій, демієлінізуючих процесів і гліальних порушень, в останні роки значну увагу приділяють також залученню аксонів в патогенез РС.



Патоморфологічні зміни при РС

- Симптоми неврологічного дефіциту у хворих на РС розвиваються внаслідок утворення вогнищ демієлінізації в сірій і білій речовині головного і спинного мозку, **патоморфологічними характеристиками яких є:**

руйнування олігодендроцитів,
демієлінізація аксонів,
їх дегенерація,
пошкодження і втрата нейронів.

Функціональні порушення під час екзацербаций РС і наступні незворотні неврологічні зміни, що проявляються інвалідизацією, обумовлені різним ступенем ушкодження нервової тканини, але при цьому **ні клінічних, ні імунологічних, ні нейровізуалізаційних чітких критеріїв прогнозування ступеня відновлення неврологічного дефіциту в даний час не існує.**

Характеристика перебігу РС:

- **1. Загострення/гостра атака, екзацербация** - поява нового симптому або групи симптомів або виразне погіршення вже існуючих симптомів, після того, як неврологічний стан хворого був стабільним. Тривалість загострення коливається від 24 годин до 3 тижнів.
- **2. Ремісія** - це виразне поліпшення стану хворого у вигляді зменшення виразності або зникнення симптому або симптомів, що повинне тривати не менш 24 годин. При тривалості ремісії більше місяця вона може бути визначена як стійка.
- **3. Хронічне прогресування** - збільшення тяжкості симптомів захворювання протягом не менш 2 місяців без стабілізації або поліпшення.
- **4. Стабілізація** - відсутність загострень, ремісій, або хронічного прогресування протягом принаймні одного місяця.

Виділяють 3 типи перебігу РС (2024)

- Рецидивуюче-ремітуючий РС (РРРС): активний/неактивний
- Вторинно-прогресуючий РС (ВПРС): активний і прогресивний/активний і непрогресивний/неактивний і прогресивний/неактивний і не прогресивний
- Первинно-прогресуючий РС (ППРС): активний і прогресивний/активний і непрогресивний/неактивний і прогресивний/неактивний і не прогресивний

- **Ремітивний перебіг** (85-90% пацієнтів на ранніх стадіях захворювання) характеризується чітко вираженими загостреннями з подальшим повним або частковим відновленням порушених функцій без ознак прогресування в періоди ремісій.
- **При вторинно-прогресуючому РС** ремітуючий характер змінюється поступовим наростанням неврологічної симптоматики з рідкими загостреннями або без них, з незначними періодами стабілізації або ремісіями. Подібна трансформація спостерігається через 10 років від початку захворювання майже у 50% пацієнтів, а через 25 років - у 80% хворих.
- **При первинно-прогресуючому РС** (10-15%) прогресування відзначається з самого початку з поодинокими періодами стабілізації і тимчасовим незначним покращенням.

Критерії високоактивного РС

Зростання інвалідизації на 4 бали за шкалою EDSS
(Expanded Disability Status Scale, EDSS – розширена шкала оцінки інвалідизації)
за 5 років від початку захворювання

Множинні рецидиви (2 або більше) з неповним відновленням упродовж поточного року

Більш, ніж 2 дослідження магнітно-резонансної томографії (МРТ), що демонструють появу нових вогнищ або збільшення розмірів вогнищ в режимі T2, або вогнищ, підсилених гадолінієм, незважаючи на лікування РС

Відсутність відповіді на лікування одним або більше препаратами хворобомодифікуючої терапії (ХМТ) протягом року

Симптоми ураження пірамідного тракту

- У типових випадках мають місце нижні парепарези або пареплегії, рідше - виникають геміпарези й монопарези, тетрапарези.
- Верхні кінцівки, зазвичай, страждають рідше, ніж нижні або утягуються в процес на більше пізньому етапі. Виявляється не тільки підвищення амплітуди сухожильних й періостальних рефлексів і їх асиметрія, але й різке розширення зон їхнього викликання, наявність клонусів.
- Центральний параліч при РС супроводжується різними змінами м'язового тону- спастикою, гіпотонією або дистонією. Найчастіше, у 80% випадків, відмічається підвищення тону по спастичному типу що спостерігається, як правило, у хворих з нижніми парепарезами.

Симптоми ураження шляхів мозочка

- Найбільше часто хворі пред'являють скарги на порушення ходи й рівноваги.
- Спостерігається статична й динамічна атаксія, дисметрія, гіперметрія, асинергія, інтенційне тримтіння, мимопопадання при координаторних пробах, скандована мова й мегалографія.
- На ранніх стадіях РС тремор виникає при спробах виконати спрямований рух - "тремор наміру."
- Іноді ритмічний тремор відмічається й у спокої, при розгинанні рук (постуральний тремор рук) або випрямленні голови.
- У важких випадках може бути тремтіння рук, голови й тулуба, з генералізацією на весь тулуб.
- Характерним для РС є пароксизмальне наростання атаксії до неможливості ходити, що спостерігається частіше при ураженні провідників мозочка в стовбурі мозку.

Симптоми ураження стовбуру мозку та ЧМН

- Найбільш часто виявляються симптоми ураження III, V, VI, VII пар черепних нервів.
- Діагностичне значення має минулий характер симптомів.
- В структурі окорухових порушень (III пара ЧН) типовими є скарги на двоїння, виявляються дискоординовані рухи очних яблук, їх різне стояння по вертикалі або горизонталі, недоведення очних яблук при погляді в сторони і, особливо, всередину. Іноді спостерігається легкий птоз.
- Типовим проявом є вертикальний ністагм.
- Також часто має місце горизонтальний ністагм і ністагм із ротаторним компонентом.
- Часто мають місце "сакадуючі" рухи очних яблук, які зустрічаються вже на ранніх стадіях захворювання.

Симптоми ураження провідників чутливості

- Зміни глибокої й поверхневої чутливості є одним з найбільш частих симптомів РС, зустрічаючись в 70-80% випадків.
- На ранніх стадіях РС відмічається асиметрія вібраційної чутливості, мозаїчні розлади больової чутливості без чіткої локалізації – майже у 50%.
- У розгорнутій стадії захворювання відмічаються значні порушення м'язово-суглобової чутливості, що приводять до сенситивних парезів і атаксії.
- Досить часто відмічаються порушення складних видів чутливості - чуття локалізації, дискримінаційного чуття.
- Можливий початок РС із дизестезії в дистальних відділах кінцівок по типу печіння й поколювання в стопах і в дистальних фалангах пальців рук.
- Особливістю чутливих порушень при РС є **минущий характер**, і те, що хворі не завжди чітко можуть їх описати.

Порушення функції тазових органів

- Існує "тріада" достатня для постановки діагнозу РС у 30-літніх чоловіків:

нетримання сечі,

запор,

імпотенція.

- Найбільш рано проявляються порушення сечовипускання по центральному типу: імперативні позиви, почастишання, затримка й у найбільш пізніх стадіях нетримання сечі.
- Для порушення функції тазових органів при РС характерна мінливість клінічної картини й коливання виразності симптомів.

Зорові порушення (у результаті ураження зорового нерва)

- Ретробульбарний неврит є одним з типових проявів РС.
- Як наслідок повторних ретробульбарних невритів у хворих має місце зниження гостроти зору й зміни поля зору.
- Клінічні ознаки зацікавленості зорового нерва у вигляді скотом або зниження гостроти зору, втрати яскравості, спотворення бачення кольорів, порушення контрастності виявляються більш ніж у половини хворих РС.
- Уже в гострій фазі неврита можуть з'являтися ознаки нисхідної часткової атрофії дисків зорового нерва: збліднення скроневих половин диска, звуження артерій, дистрофічні зміни в макулі.
- Надалі може розвинути проста атрофія зі зблідненням усього диска. Характерно для РС і те, що зміни гостроти зору є одним з найбільш нестійких симптомів.

• **Нейропсихологічні симптоми.**

Зустрічаються в 93% пацієнтів з РС і проявляються:

- неврозоподібними порушеннями (астенічний синдром, істеричні і істероформні реакції, obsесивні порушення)
- афективними станами (депресія і ейфорія)
- органічним слабоумством.

• **Рідкі клінічні прояви РС.**

Це симптоми, які зустрічаються не більше, ніж у 10% хворих. Сюди відноситься: наявність полі- або мононевропатій, іноді з розвитком виражених м'язових атрофій, виражена деменція, наявність епіпадів, порушень слуху.

Система оцінки ступеня інвалідизації включає наступні параметри:

- присутність мінімальних симптомів.
- легка слабкість, незначні порушення ходи.
- помірна слабкість, хиткість ходи, ослаблення довільних рухів.
- повне самообслуговування, відносна слабкість, здатність триматися у вертикальному положенні до півдоби.
- самостійне переміщення на короткі дистанції, скорочений робочий день.
- переміщення тільки з підтримкою.
- самостійне пересування в інвалідному кріслі, бол ьной може сам в нього сідати.
- обмеження рухів ліжком або кріслом-гойдалкою, самообслуговування за допомогою рук.
- повна безпорадність, пацієнт прикутий до ліжка.

Розширена шкала EDSS

Шкала стану функціональних систем
об'єднує групи симптомів:

- пошкодження зорового нерва
- розлади черепних нервів (за винятком другої пари)
- ознаки пошкодження пірамідного шляху
- розлади координації
- розлади чутливості
- дисфункція тазових органів
- інтелектуальні розлади

Main symptoms of Multiple sclerosis

Central:

- Fatigue
- Cognitive impairment
- Depression
- Unstable mood

Visual:

- Nystagmus
- Optic neuritis
- Diplopia

Speech:

- Dysarthria

Throat:

- Dysphagia

Musculoskeletal:

- Weakness
- Spasms
- Ataxia

Sensation:

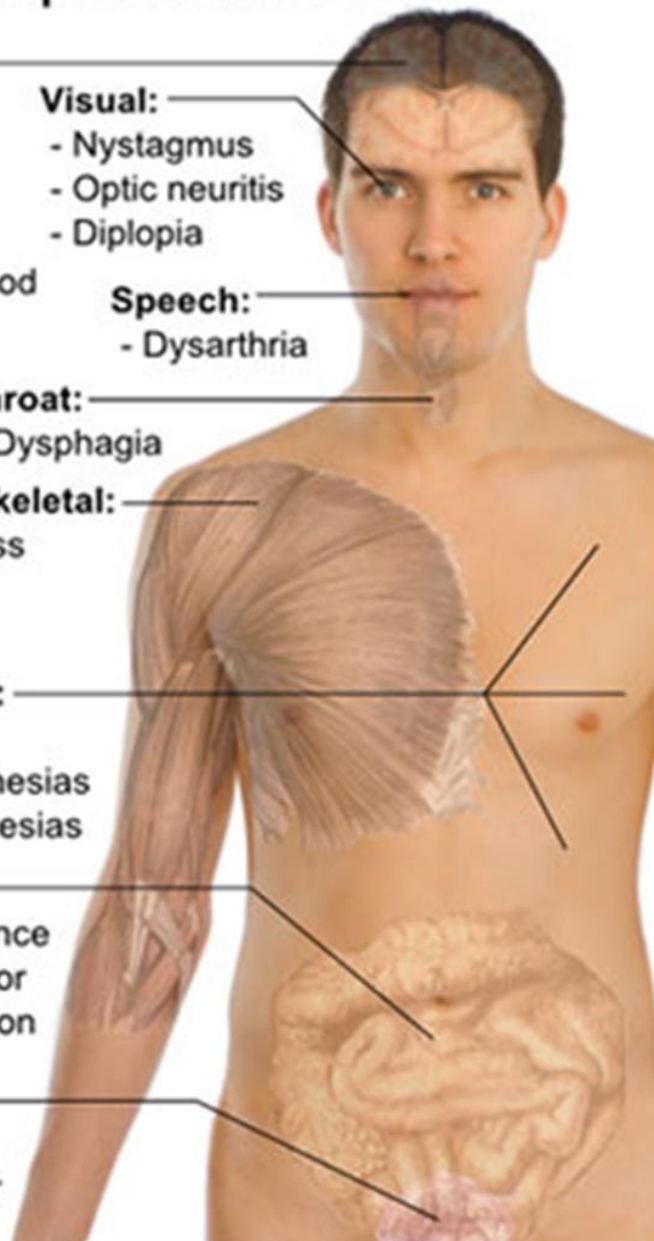
- Pain
- Hypoesthesias
- Paraesthesias

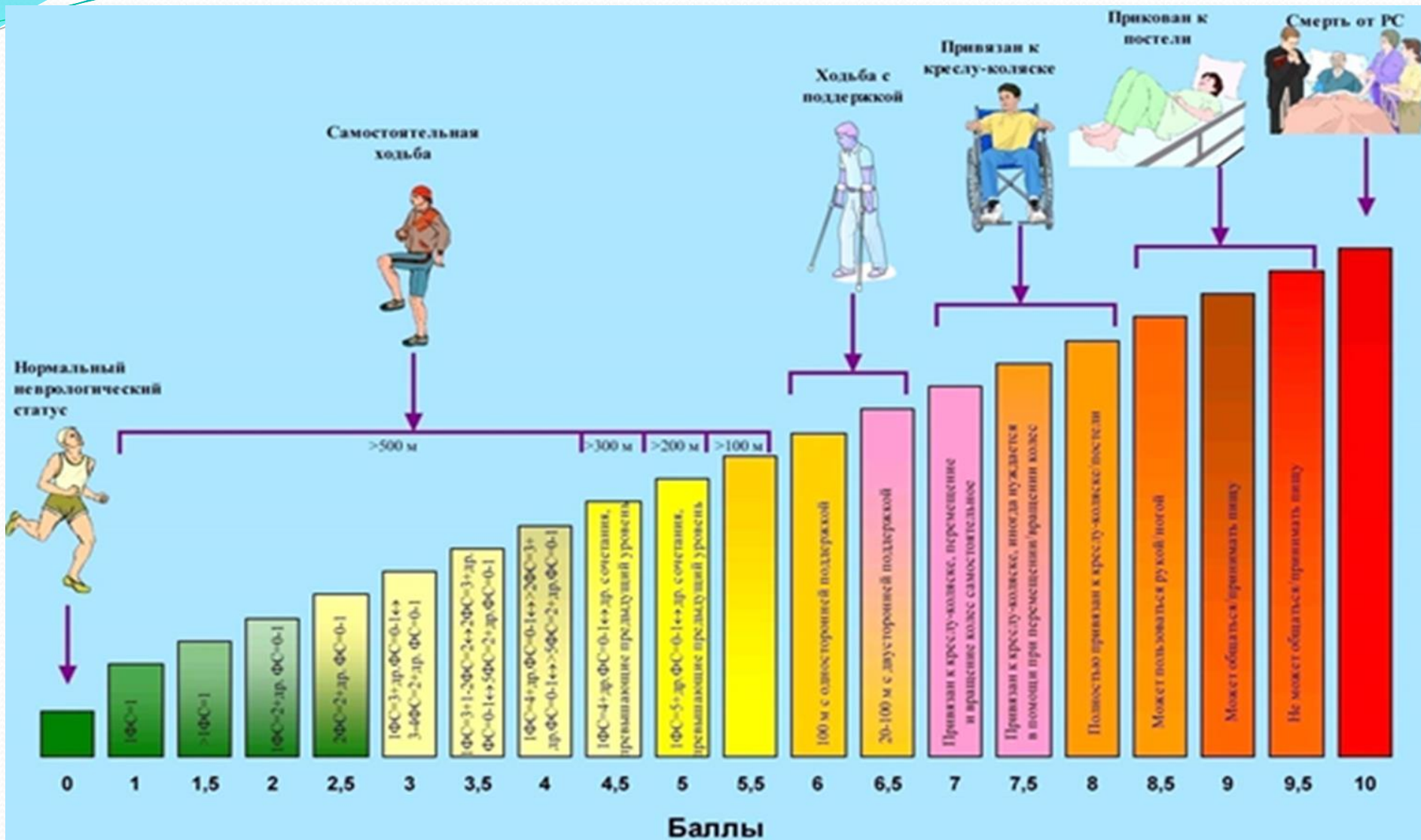
Bowel:

- Incontinence
- Diarrhea or constipation

Urinary:

- Incontinence
- Frequency or retention





Критерії діагностики РРС (критерії МакДональда, 2017):

Постановка діагнозу розсіяного склерозу може бути виконана при дотриманні будь-яких їх п'яти нижчеперелічених груп критеріїв, залежно від кількості клінічних атак:

- ≥ 2 клінічних атак
 - ≥ 2 вогнища і наявність об'єктивних клінічних ознак
 - додаткових даних не потрібно
- ≥ 2 клінічних атак
 - 1 вогнище, наявність об'єктивних клінічних ознак і анамнез, який передбачає наявність старих вогнищ
 - додаткових даних не потрібно
- ≥ 2 клінічних атак
 - 1 вогнище, наявність об'єктивних клінічних ознак без анамнезу, який передбачає наявність попередніх вогнищ
 - наявність дисемінації в просторі при МРТ
- 1 клінічна атака (напр. клінічно ізольований синдром)
 - ≥ 2 вогнищ і наявність об'єктивних клінічних ознак
 - наявність дисемінації в часі або наявність олігоклональних СМР-специфічних антитіл
- 1 клінічна атака (напр. клінічно ізольований синдром)
 - 1 вогнище, наявність клінічних ознак
 - наявність дисемінації в просторі при МРТ
 - наявність дисемінації в часі при МРТ або наявність олігоклональних СМР-специфічних антитіл

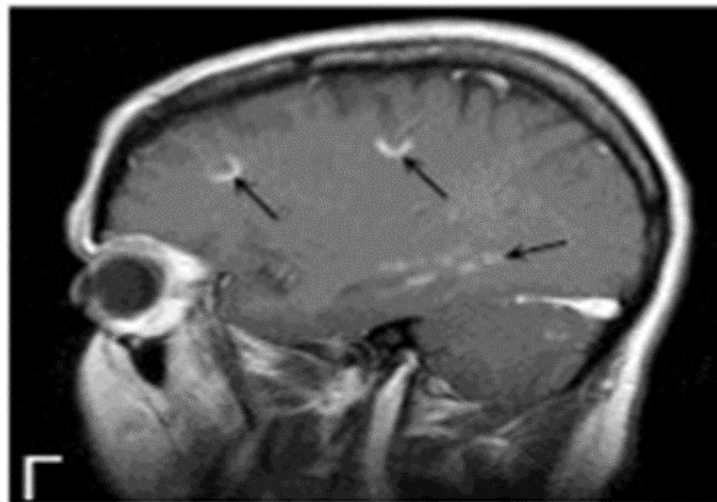
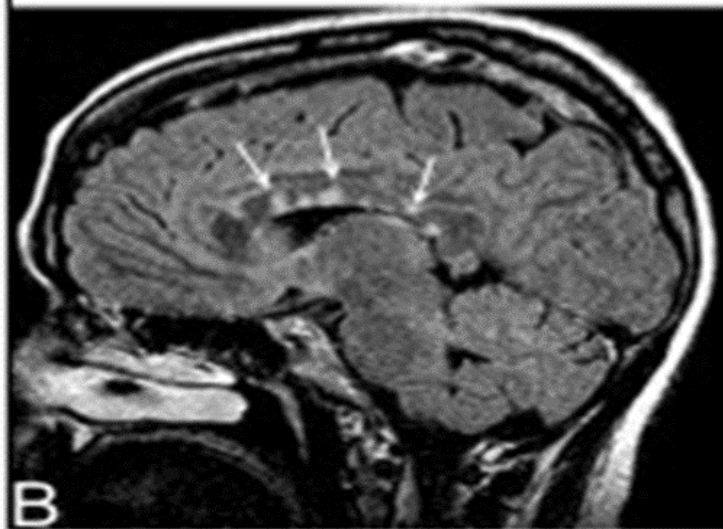
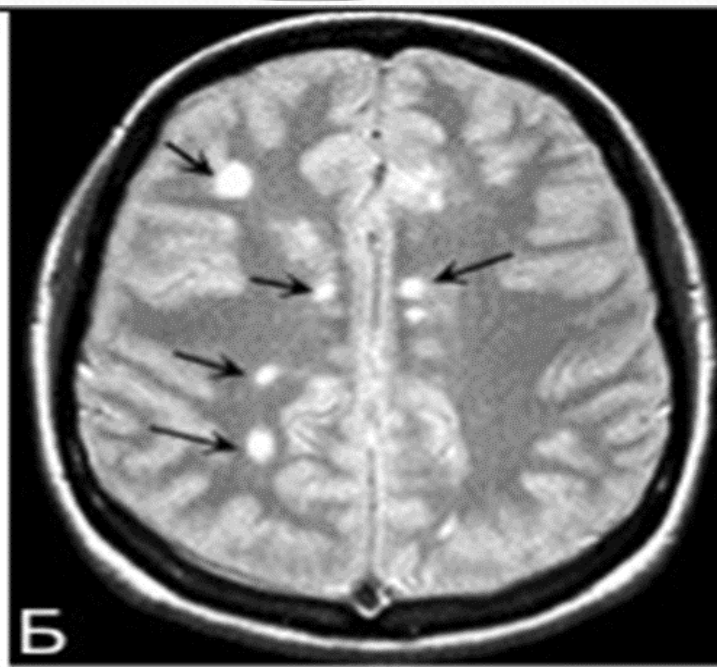
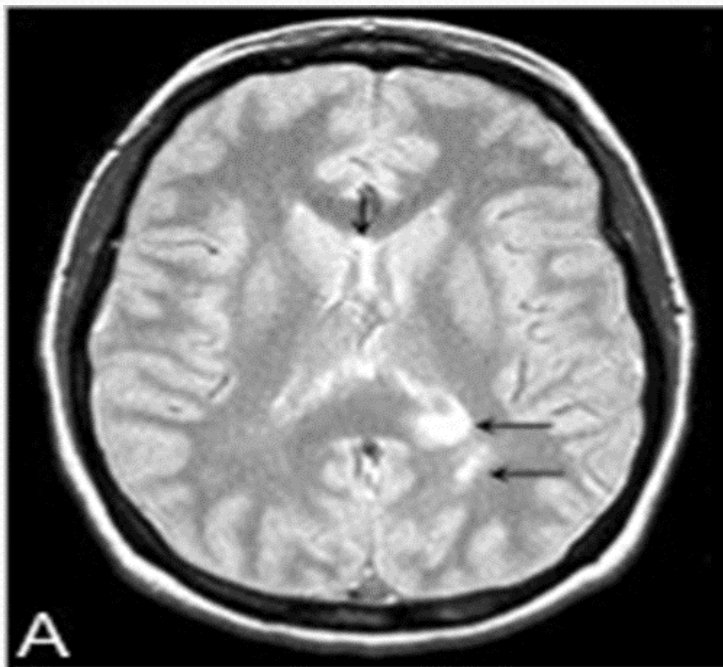
- Робоча група D.H. Miller і співавт. уточнила визначення

KIC

- - це монофазна презентація з підозрою на запальне демієлінізуюче захворювання. «Монофазна презентація» означає єдиний клінічний епізод, який виник уперше, з відносно швидким початком.
- Декілька одночасних клінічних/параклінічних симптомів (що означає поширення в просторі) допускають, однак для діагнозу KIC **не має спостерігатися поширення в часі.**
- Залежно від симптоматики (монофокальна, мультифокальна чи відсутня), а також наявності вогнищ на МРТ виділено **п'ять типів KIC**, причому п'ятий тип визначено як відсутність клінічної презентації, яка давала би привід запідозрити демієлінізацію за наявності на користь цього даних МРТ (**радіологічно ізольований синдром**).

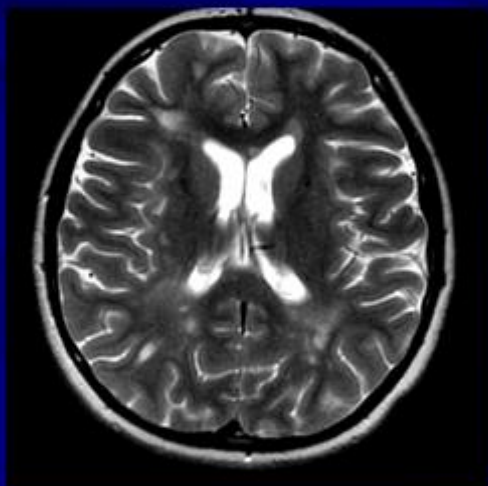
Основні принципи діагностики РС

- МРТ потрібно провести якнайшвидше, в ідеалі протягом одного тижня після початкового звернення пацієнта.
- ОКС - олігоклональні IgG, які демонструють наявність запального процесу в ЦНС.
- Дослідження СМР корисні для виявлення атипових результатів (наприклад, значно підвищена концентрація білка, плеоцитоз > 50 клітин/мкл або наявність нейтрофілів, еозинофілів та атипових клітин), які передбачають альтернативний діагноз. Сьогодні електрофорез в агарозному гелі з ізоелектричним фокусуванням та імуноблотингом або імунофіксацією IgG є найбільш чутливим і загальноприйнятим методом дослідження олігоклональних смуг.
- **Плановий аналіз на антитіла до аквапорину-4 IgG (AQP4-IgG) або MOG не рекомендують у дорослих пацієнтів з типовими ознаками РС.**
- В той же час антитіла до MOG виявляють у третини дітей/підлітків з гострим демієлінізуючим синдромом (ГДС) і є предикторами діагнозу, відмінного від РС. Таким чином, у всіх випадках ГДС у дітей та підлітків **рекомендують рутинний аналіз на антитіла до MOG.**

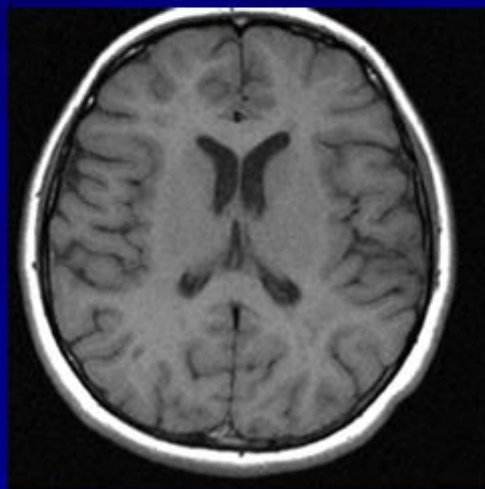


МР семіотика «свіжих» активних вогнищ

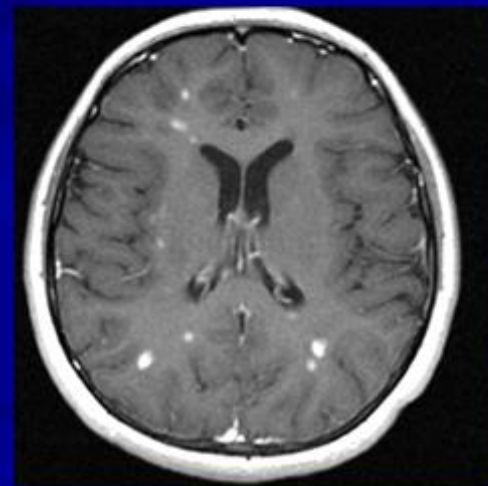
T2



T1



T1 +K



Диференційна діагностика

Захворювання, з якими слід диференціювати РС, для полегшення за пам'ятовування вкладаються в акронім **VITAMINS**:

- **V** (vascular) – судинні, такі як множинні лакунарні інфаркти, синдром CADASIL;
- **I** – інфекційні (хвороба Лайма, ВІЛ-мієлопатія, нейросифіліс тощо);
- **T** – травматичні фактори ушкодження ЦНС, наприклад спондилогенна мієлопатія;
- **A** – аутоімунні (гострий дисемінований енцефаломієліт, васкуліти ЦНС, синдром Бехчета, неврологічні прояви саркоїдозу, системного червоного вовчака);
- **M** – метаболічні чи токсичні (центральный понтинний мієліноліз, дефіцит вітамінів B6, B12, іонізуюче опромінення);
- **I** – ідіопатичні та генетичні (оптиконеуромієліт, спіноцеребелярна дегенерація, атаксія Фрідрейха, мальформація Арнольда-Кіарі, адренолейкодистрофія тощо);
- **N** – неоплазії (лімфома ЦНС, гліома, паранеопластичний енцефаломієліт, метастатична компресія спинного мозку);
- **S** – психіатричні (конверсійний розлад).

Хвороби, що нагадують РС клінічно, але мають відмінну картину на МРТ:

- Гранульоматоз Вегенера
 - Хвороба Уїппла
- Мальформація Арнольда-Кіарі
- Ізольовані синдроми ураження спинного мозку:
 - Компресійні пошкодження
 - Дефіцит вітаміну B12
 - Внутрішньочерепні пухлини

Хвороби, що імітують РС клінічно і томографічно, але різняться за параметрами ліквору

- СНІД
- Тромботичні стани
- Спіноцеребелярна дегенерація
- Мітохондріальні енцефалопатії
- Синдром CADASIL

Хвороби, що імітують РС клінічно, томографічно і лікворологічно

- **Васкуліти: синдром Шегрена, вузликовий периартеріїт, СЧВ**
- **Хвороба Бехчета**
- **Хвороба Лайма**
- **Саркоїдоз**
- **Адренолейкодистрофія**
- **Інфекція HTLV-1**
- **Атрофія Лебера**
- **Гострий розсіяний енцефаломієліт**

«Червоними прапорцями», не типовими для РС, можуть бути:

- – постійне прогресування симптомів (але слід урахувати ймовірність ПП-РС);
- – м'язова ригідність або стійка дистонія;
- – стійкий головний біль;
- – менінгеальні знаки;
- – екстрапірамідні розлади;
- – периферична чи краніальна невропатія;
- – епілептичні напади (хоча їх також мають 5% хворих на РС);
- – рання деменція;
- – психоз;
- – втрата зору, ретинопатія;
- – вік пацієнтів до 10 та старше 50 років;
- – відсутність сенсорних і сечостатевих розладів;
- – неврологічний дефіцит, який розвивається протягом хвилин;
- – ознаки кіркової недостатності, такі як афазія, апраксія, алексія.

До ознак, які свідчать на користь діагнозу РС, відносять:

- – перебіг із загостреннями та ремісіями;
- – початок у віці від 15 до 50 років (не абсолютний критерій, зважаючи на захворюваність серед дітей і варіанти з пізнім дебютом);
- – неврит зорового нерва;
- – симптом Лермітта (трапляється в близько 20% хворих на РС, але не є патогномонічним для цього захворювання);
- – слабкість, яку важко пояснити;
- – феномен Утхоффа (погіршення стану хворих у разі підвищення температури тіла чи середовища).

Алгоритм лікування

Ремітуючого РС

- ✓ Лікування загострень
- ✓ Зміна перебігу хвороби

Прогресуючого РС

- ❖ Сповільнення прогресування
- ❖ Лікування загострень

✓ Симптоматична терапія

Лікування загострень

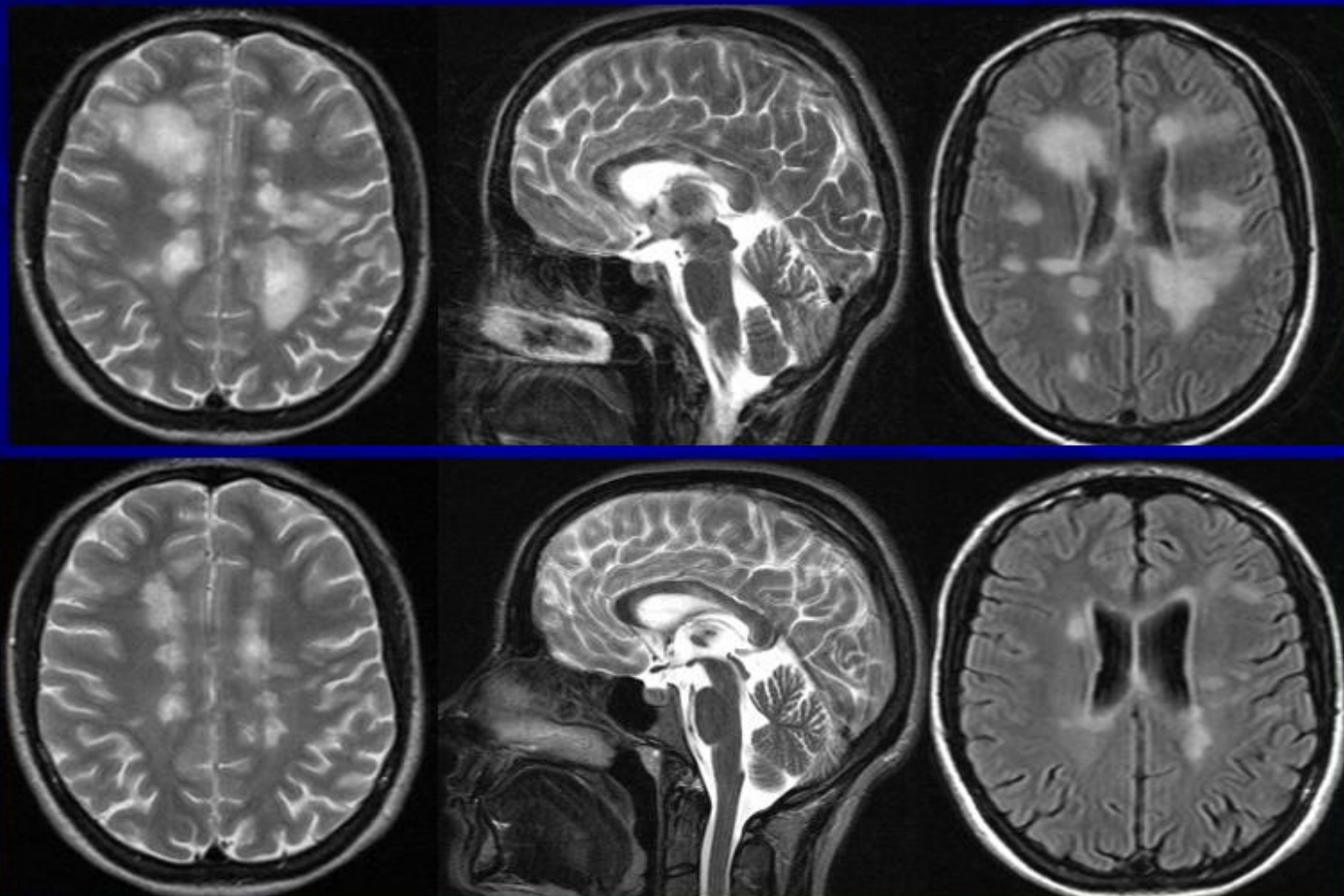
Пульс-терапія метилпреднізолоном

- ▶ 1 г (500 мг) на добу в/в 3-5 (7) днів
- ▶ **Ескалація** терапії рецидиву:
через 2 тижні після завершення
пульс-терапії додатковий курс
ультрависокими дозами МП
коротким курсом у 3 дні

Плазмаферез

- ▶ три сеанси з інтервалом у три дні в умовах відділення інтенсивної терапії
- ▶ неефективність пульс-терапії
- ▶ індивідуальні протипокази до в/в метилпреднізолону

**МР моніторинг лікування - позитивна динаміка процесу
на фоні гормональної терапії**



Хворобо-модифікуюча терапія (ХМТ)

- Хворобо-модифікуюча терапія - можливість, доступна на даний час, для зупинення активності та сповільнення прогресування РС
- Не є ліками для повного виліковування, однак має перевірену ефективність



Залежно від ефективності препарати зазвичай класифікують на:

**ХМТ середньої
ефективності**

- ▶ терифлуномід
- ▶ глатирамеру ацетат
- ▶ інтерферон-бета
- ▶ диметилфумарат
- ▶ фінголімод

**ХМТ високої
ефективності**

- ▶ окрелізумаб
- ▶ офатумумаб
- ▶ наталізумаб
- ▶ алемтузумаб
- ▶ озанімод
- ▶ кладрибін

ХМТ: нова класифікація

Підтримуюча/Ескалаційна терапія ПЕТ

Неперервна терапія, яка зберігається та / або зростає з часом, що призводить до змін імунної функції тільки під час активного лікування

Терапія імунної реконституції

Коротка курсова терапія, що призводить до довготривалих якісних змін імунної функції

Імуномодуляція - - - Імуносупресія

ПЕТ, що призводить до тривалої імуномодуляції

Інтерферон бета-в,
глацирамера
ацетат

ПЕТ, що призводить до тривалої імуносупресії

Азатиоприн
Наталізумаб
Фінголімод
Теріфлюномід

Селективна

Селективно
впливає
на набутий
іmunітет

Кладрибін
Алемтузумаб

Неселективна

Неселективно
впливає на
вроджений і
набутий іmunітет

Мітоксантрон
Аутологічна
трансплантація
стовбурових
клітин

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ)

України від 11.08.2021 р. № 1723 «Про затвердження номенклатури лікарських засобів, імунобіологічних препаратів (вакцин), медичних виробів (у тому числі медичного обладнання) та допоміжних засобів до них, що закуповуватимуться за бюджетною програмою «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру»

- до препаратів для лікування РС, що забезпечує держава, належать:
- інтерферон бета-1b
- інтерферон бета-1a
- глатирамеру ацетат
- метилпреднізолон
- мітоксантрон
- фінголімод
- диметилфумарат.

Станом на 2020 р. МОЗ України закуплено необхідні лікарські засоби для лікування РС на суму 305 млн грн, у 2021 р. — на 135 млн грн.

Розсіяний енцефаломієліт

- гостре демієлінізуюче аутоімунне захворювання центральної нервової системи, що виникає після перенесеної вірусної інфекції або імунізації.

ГРЕМ частіше розвивається після екзантемних вірусних інфекцій (кору, краснухи, герпесу) або щеплень. Перебіг, як правило, монофазний, в окремих випадках - прогресуючий.

Клініка

ГРЕМ починається гостро з:

лихоманки;
загальномозкових симптомів;
менінгеальних симптомів;
епілептичних припадків;
вогнищевої симптоматики
(залежить від локалізації ураження).

Попереднє захворювання або вакцинація
відзначається за 3-15 діб до появи неврологічної
симптоматики.

Діагностика

1. Загальноклінічне обстеження (в аналізі крові відмічається помірний лейкоцитоз, підвищення ШЗЕ).
2. Дослідження ліквору (лімфоцитарний плеоцитоз, легке підвищення вмісту білка).
3. КТ та МРТ виявляють мультифокальні зміни в мозку, більш характерне залучення підкіркової сірої речовини.



Лікування

- високі дози кортикостероїдів;
- плазмаферез;
- симптоматичне лікування (зниження внутрішньочерепного тиску, лікування епінападів, лихоманки, корекція водно-електролітного балансу).

Прогресуючі захворювання

Такі захворювання нервової системи як
міастенія,
синдром Гієнкіна та
боковий аміотрофічний склероз

не є дуже поширеними, але представляють практичний інтерес в зв'язку з їх хронічним прогресуючим перебігом, що потребує вирішення питань працевлаштування, необхідністю надавати екстрену медичну допомогу в реанімаційних відділеннях. Також знання клінічних особливостей дає можливість своєчасно діагностувати та призупинити прогрес хвороби.

Міастенія

- тяжке прогресуюче захворювання нервово-м'язової системи з несприятливим прогнозом за відсутності адекватного лікування.

Патогенез

Основою міастенії є гіперплазія або пухлина виличкової залози, які ведуть до іммунопатологічних зрушень, появи аутоантитіл до білка кінцевих (моторних) платівок у м'язах, тобто до ацетилхолінових рецепторів в постсинаптичній мембрані. Аутоантитіла витісняючи ацетилхолін у міоневральних з'єднаннях, блокують нервово - м'язову передачу. Після відпочинку та введення антихолінестеразних препаратів спостерігається часткове або повне тимчасове відновлення функції.

Хворіють частіше жінки, 16-40 років.

Клінічні форми:

1. очна (птоз, косоокість, диплопія).



Пациентка с опущением
верхнего века правого
глаза до операции



Пациентка с опущением
верхнего века правого
глаза после операции

2. глотково - лицьова (стомлюваність м'якіх, жувальних м'язів, м'язів глотки, зіва - змінюється мова, виникають роледи ковтання);

3. генералізована (слабкість в кінцівках, м'язах шиї, діафрагми, міжреберних м'язах, порушення дихання, слабкість скорочень серцевого м'яза).

Бульбарний синдром - прогностично погана ознака.

Клініка

1. втомлюваність м'язів;
2. феномен генералізації м'язевого стомлення - втома одних груп м'язів призводить до появи слабкості в інших;
3. позитивна прозеринова проба
(блокує активність холінестерази)

Криз

I. Міастенічний

II. Холінергічний

III. Обумовлений нечутливістю, що розвинулася при «звиканні» до антихолінестеразних препаратів.

Міастенічний криз розвивається поступово, може раптово.

Легкі кризи - нерізкі порушення життєво важливих функцій, без втрати свідомості. Тривають 1-2 години.

Важкі кризи- порушення дихання, гіпоксія, серцева недостатність, втрата свідомості. Тривають кілька тижнів.

Генералізований - посилення

міастенічних симптомів у скелетних м'язах, порушення ковтання, жування, погіршується мова, вимикається діафрагмове дихання, функція міжреберних м'язів, гіпоксія з гіперемією обличчя - ціаноз. Тривога, збудження. Тахікардія, підвищення артеріального тиску.

Сплутаність, втрата свідомості. Потім зниження артеріального тиску, пульс - аритмічний, посилюються салівація і потовиділення. У важких випадках - мимовільне сечовипускання і дефекація. При неефективності лікування - зупинка дихання та серцевої діяльності.

Парціальні - відрізняються тільки тим, що порушується тільки дихання і серцева діяльність.

Холінергічний криз

розвивається після введення прозерину та інших антихолінестеразних препаратів. Поступово. Мускариновий ефект прозерину - різне виділення слини, міоз, бронхоспазм, гіперсекреція бронхіального секрету, гіпергідроз, спазмовий біль в животі, посилення перистальтики; нікотиноподібний - фасцикуляції і судомне посмикування м'язів.

Диференціальний діагноз: 2-3 мл 0,05% прозерину призводять до наростання симптомів .

Діагностика:

1. Прозеринова проба;
2. КТ, МРТ, середостіння;
3. Електронеуроміографія.

Лікування:

- антихолінестеразні препарати;
- глюкокортикостероїди;
- імунодепресанти;
- хірургічне лікування (тімектомія).

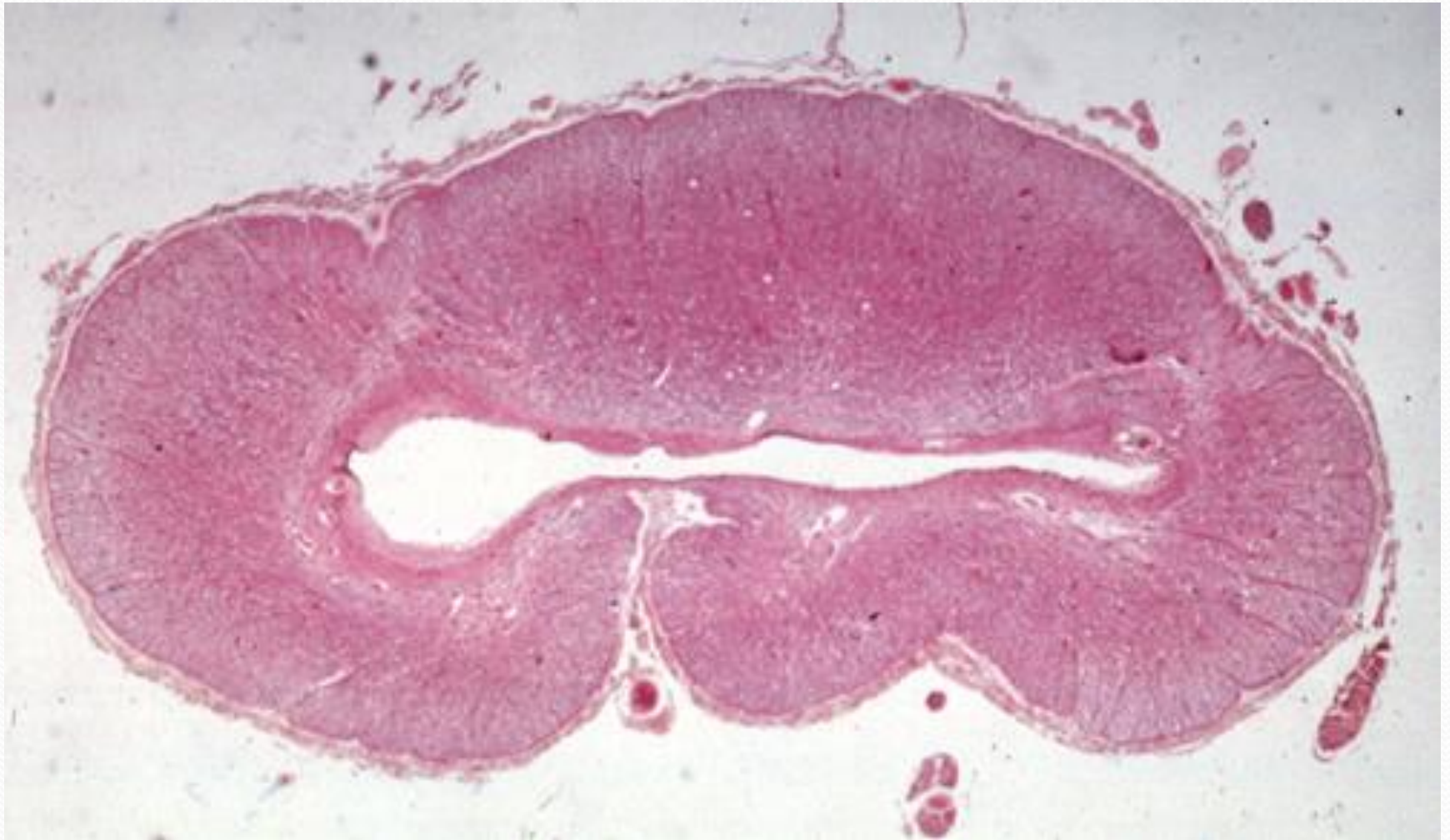


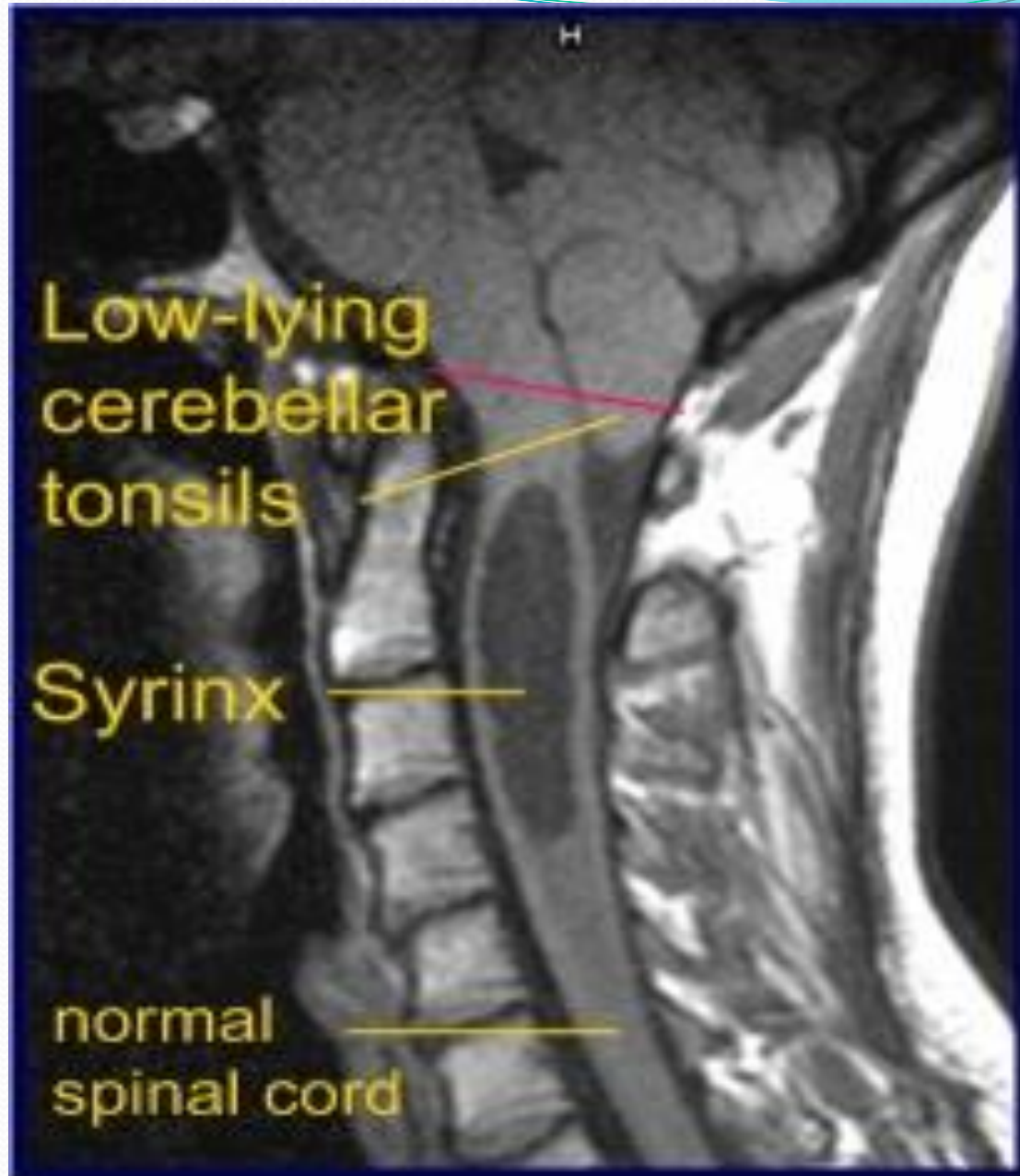
Сирингомієлія

- характеризується розростанням глії в сірій речовині спинного або довгастого мозку.

Існує 2 теорії виникнення:

1. дизонтогенетична - в результаті вродженого дефекту закладки спинного мозку залишаються недиференційовані астроцити, які під впливом екзогенного фактора ризику можуть дати проліферацію - гліоматоз;
2. гідродинамічна - вроджений дефект 4 шлуночка, відсутність сполучення його з субарахноїдальним простором в результаті чого ліквор прямує до центру спинномозкового каналу, він розширюється, утворюються порожнини.









Клініка

Розвивається у віці 10-20 років, чоловіки хворіють в 2 рази частіше.

Спостерігаються супутні ознаки дизрафічного статусу:

- асиметрія обличчя, кінцівок,
- кіфоз, сколіоз,
- високе піднебіння,
- роздвоєння язика,
- деформація черепа, стоп

- порушення чутливості по сегментарно-дисоційованому типу (випадіння поверхневої при збереженні глибокої чутливості),
- безболісні опіки;
- болі і парестезії;
- периферичні парези відповідних кінцівок;
- вегетативно - трофічні розлади шкіри, волосся, нігтів, артропатії;
- іноді ознаки центрального парезу нижче рівня ураження.

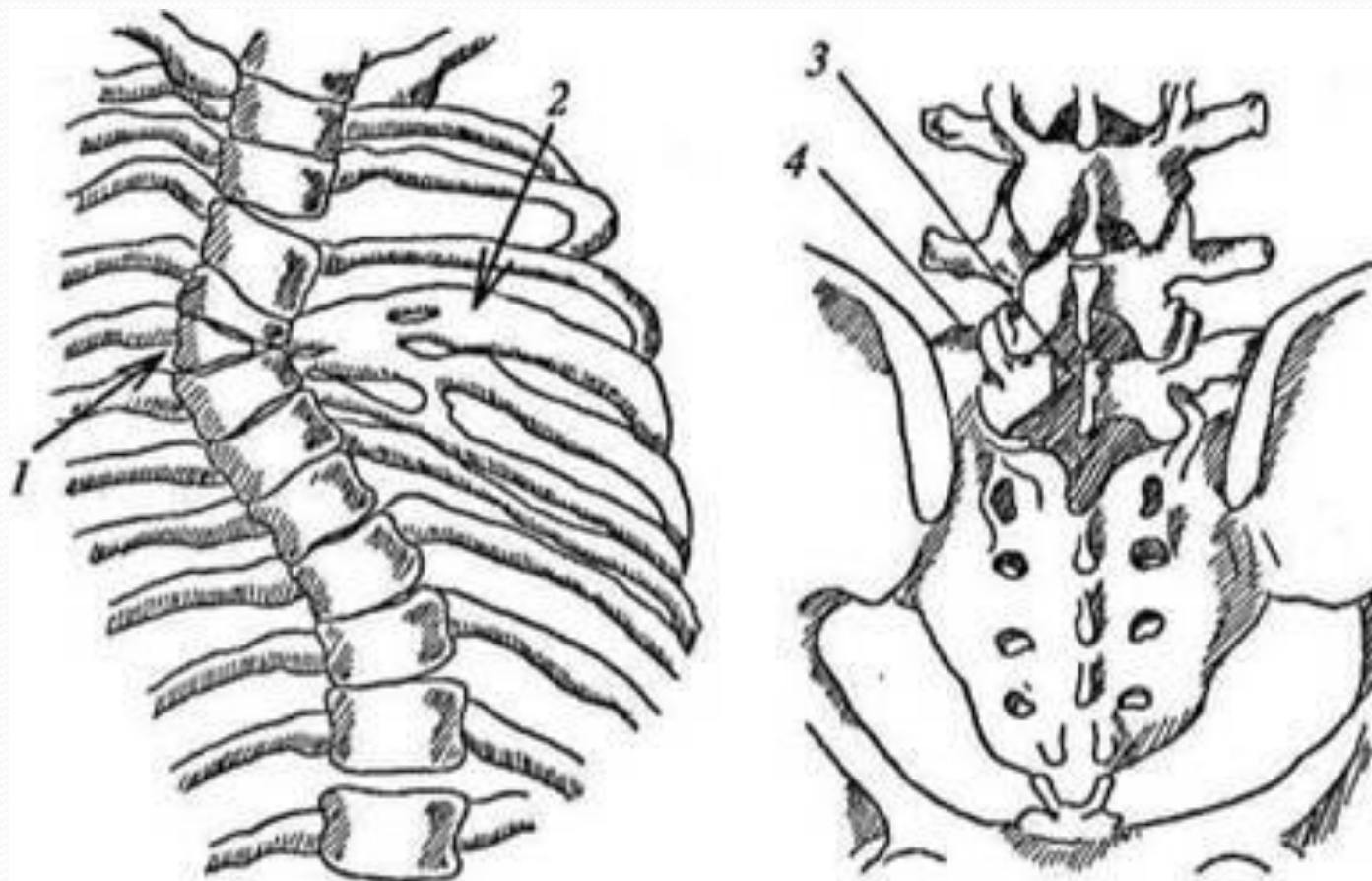


Рис. 114. Аномалии развития позвоночника и ребер:
 1 — клиновидный боковой полупозвонок; 2 — сросшиеся ребра;
 3 — неполное заращение дужек; 4 — аномалия тропизма

Форми:

1. шийно - грудна;
2. попереково-крижовий;
3. бульбарній;
4. змішана.

Принципи лікування:

променева терапія;
хірургічні методи;
симптоматична терапія.

Бічний аміотрофічний склероз (БАС)

- хронічне прогресуюче захворювання нервової системи, обумовлене виборчим ураженням мотонейронів передніх рогів спинного мозку, рухових ядер спинномозкового стовбура, а також центральних мотонейронів кори.

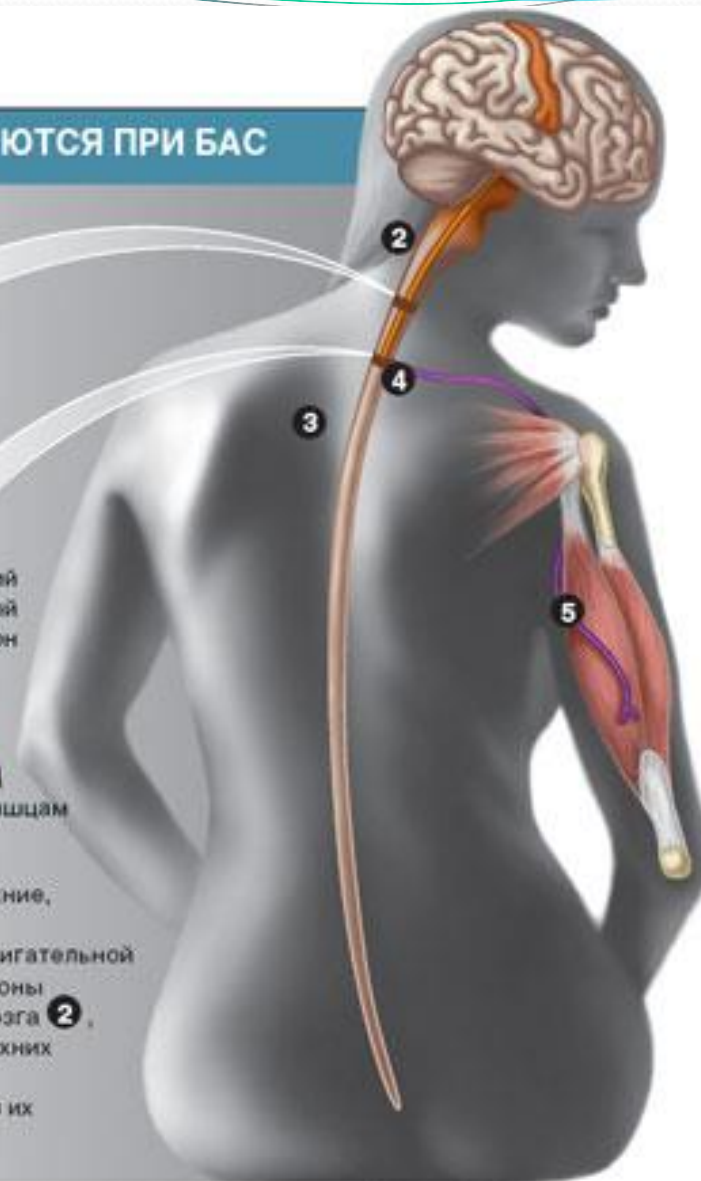
Клінічно проявляється

- змішаними парезами,
- м'язовими атрофіями,
- фасцикуляціями,
- пірамідним синдромом.

МИШЕНИ, КОТОРЫЕ ПОРАЖАЮТСЯ ПРИ БАС



У каждого пациента болезнь протекает по-своему, но обычно поражаются как верхние, так и нижние двигательные нейроны. Тела верхних нейронов располагаются в двигательной области коры головного мозга **1**, а их аксоны простираются либо до ствола головного мозга **2**, либо до спинного мозга **3**. Идущие от верхних нейронов импульсы передаются нижним двигательным нейронам **4**, а затем через их аксоны — мышцам разных частей тела **5**.



БАС відносять до «*повільних*» інфекцій, тип перебігу яких відповідає наступним критеріям:

1. тривалий інкубаційний період;
2. тривалий перебіг;
3. вибіркове ураження одного органу або однієї системи;
4. летальний результат.

Етіологія

Захворювання є спорадичним і зустрічається в різних географічних широтах з частотою 1,5 - 4 випадки на 100 тисяч населення.

Чоловіки хворіють частіше.

Сімейні випадки (10%) пов'язані з 21 хромосомою.

Хвороба дебютує у віці 50-70 років.

Патоморфологія

*макроскопічні зміни мінімальні, тільки
витончення передніх корінців;*

*мікроскопічно - визначається значна
дегенерація нейронів передніх рогів,
особливо шийного потовщення.*

*Загальна кількість мотонейронів зменшена
за рахунок загибелі альфа - мотонейронів.*

Клініка

Розрізняють 4 основні форми захворювання:

1. **висока** – ураження корково - спинномозкових шляхів;
2. **бульбарна** форма - ураження мозкового стовбура;
3. **шийно - грудна** форма-ураження передніх рогів шийно-грудного відділу спинного мозку;
4. **попереково - крижова** форма - ураження передніх рогів попереково - крижового відділу спинного мозку.

Перші симптоми:

слабкість у дистальних відділах;

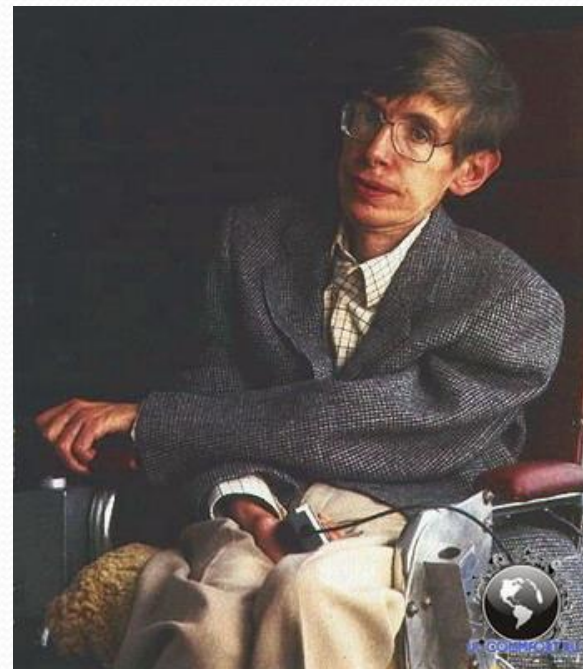
незручність при виконанні тонких рухів пальцями;

значне схуднення кінцівок;

фасцікуляції, фибріляції;

дизартрія;

дисфагія;



- Поряд із симптомами периферичного парезу виявляються ознаки ураження бічних канатиків спинного мозку: високі сухожильні і періостальні рефлекси, патологічні згинальні рефлекси Россолімо, Бехтерева. М'язовий тонус у паретичних кінцівках може бути підвищений, але, якщо переважають явища периферичного парезу, буває низьким.
- Характерним для бічного аміотрофічного склерозу є ураження ядер черепних нервів у стовбурі мозку (IX-XII пари).
- У цереброспинальній рідині патології звичайно не виявляється. На електроміограмі відзначаються ритмічні потенціали фасцикуляції.

У 30% провісниками є крампі, нерідко за 3-6 місяців до перших клінічних симптомів;

чітка симетричність ураження;

збережені черевні рефлекс;

наявність болючих м'язових спазмів і болю;

виражені вегетативно - судинні розлади (пітливість, акроціаноз, гіпотермія кистей і стоп)

При високій формі:

- спастичний тетрапарез,
- псевдобульбарний синдром,
- рефлекс орального автоматизму,
- насильницький плач або сміх;
- при бульбарній формі - бульбарний і псевдобульбарний синдром;

**При шийно - грудній формі:
атрофічні парези рук і спастичні
парези ніг;**

**При попереково - крижовій
формі:
атрофічні парези ніг при неявно
виражених пірамідних симптомах**

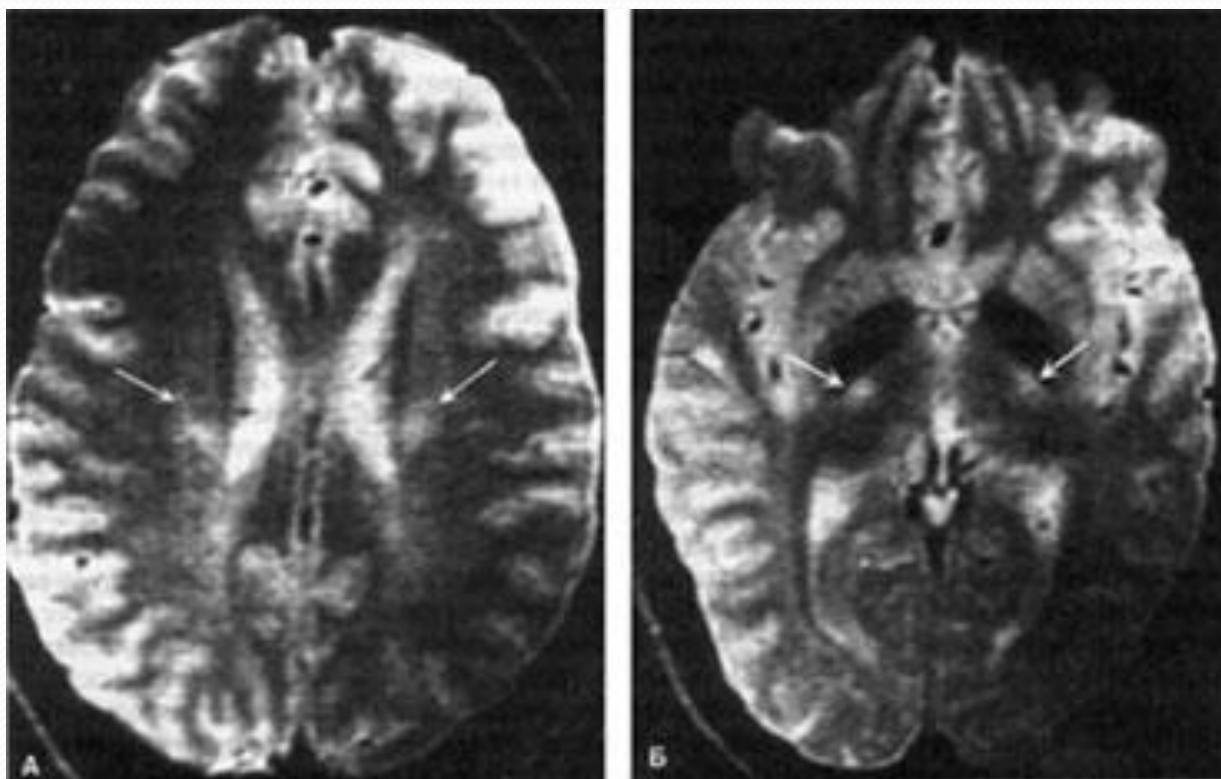
- При будь-якому варіанті початку БАС атрофії з часом генералізуються
- Ознаки ураження пірамідної системи виникають вже в ранній стадії БАС
- У 10% хворих відзначаються парестезії в дистальних відділах кінцівок
- Ураження сфінктерів не характерно для БАС
- Досить рано розвивається імпотенція

- Початок БАС з бульбарних порушень є несприятливою прогностичною ознакою, протікає більш злоякісно і призводить до смерті протягом 1-3 років;
- У 25-50% випадків спостерігаються когнитивні порушення, що свідчать про залучення лобової та тім'яної часток.

Діагностика

Всесвітня федерація неврологів пропонує критерії діагностики БАС:

- дегенерація нижнього мотонейрона, доведена клінічними, електрофізіологічними, морфологічними методами дослідження;
- дегенерація верхнього мотонейронах за даними клінічного дослідження;
- прогресуючий розвиток суб'єктивних та об'єктивних ознак захворювання на одному рівні ураження ЦНС або розповсюдження їх на інші рівні



Боковой амиотрофический склероз.

МРТ, T2 - взвешенное изображение в горизонтальной плоскости.

А. Срез на уровне боковых желудочков мозга. Повышенная интенсивность сигнала от кортикоспинальных путей (отмечено стрелками).

Б. Срез на уровне внутренних капсул. Очаги повышенной интенсивности сигнала в задних ножках внутренних капсул (отмечены стрелками).

Основні диференційовані ознаки БАС:

1. міотомний розподіл слабкості
2. ознаки одночасного ураження верхнього та нижнього мотонейронів в одному спинномозковому сегменті;
3. регіональний розподіл слабкості;
4. перебіг захворювання більше 5 років

Привід для припущення БАС виникає при:

хронічних інтоксикацій свинцем;
пострадіаційної мієлопатії;
інфекційному ураженні;
спондилогенних мієлопатіях;
бульбоспінальній аміотрофії Кеннеді;
аутосомно-домінантній мозочковій атаксії;
дефіциті гексозамінідази А дорослих

Перебіг

захворювання неухильно прогресуючий. Якщо захворювання починається як попереково-крижова форма, то надалі перебіг його набуває висхідного типу. При будь-якій локалізації процесу неминуче приєднується бульбарний синдром, що різко погіршує прогноз.

Лікування

Рілузол - інгібітор вивільнення
глутамата

Симптоматичне лікування:

дифенін 300 мг/добу при крампі;

антидепресанти, міорелаксанти, НПЗП
- при болях, опіати в термінальній
стадії.

Прогноз

У відношенні життя несприятливий.

Тривалість захворювання від 2 до 10 років.

Найбільш несприятлива форма – бульбарна, що приводить до смерті через 1/2-2 роки.

Висновки

1. Необхідно своєчасно діагностувати прогресуючі захворювання нервової системи.
2. Необхідно своєчасно призначати адекватну терапію цим пацієнтам.
3. При відсутності правильного лікування настає соціальна дезадаптація та втрата працездатності.
4. Організація догляду за пацієнтами дозволяє запобігти ускладненням: аспіраційній пневмонії, абсцесам, трофічним виразкам, опікам тощо.



*ДЯКУЮ ЗА
УВАГУ!*