

# **Терапия рассеянного склероза: Что кроме ПИТРС?**

**Курапов Михаил Александрович**

Специалист Самарского областного лечебно-  
консультативного центра для больных с рассеянным  
склерозом

18.07.2023

- Как тебе удалось так похудеть?
- Я перешла на правильное питание, спорт два раза в день, массаж с антицеллюлитным кремом, прогулки на свежем воздухе...
- Что за крем?

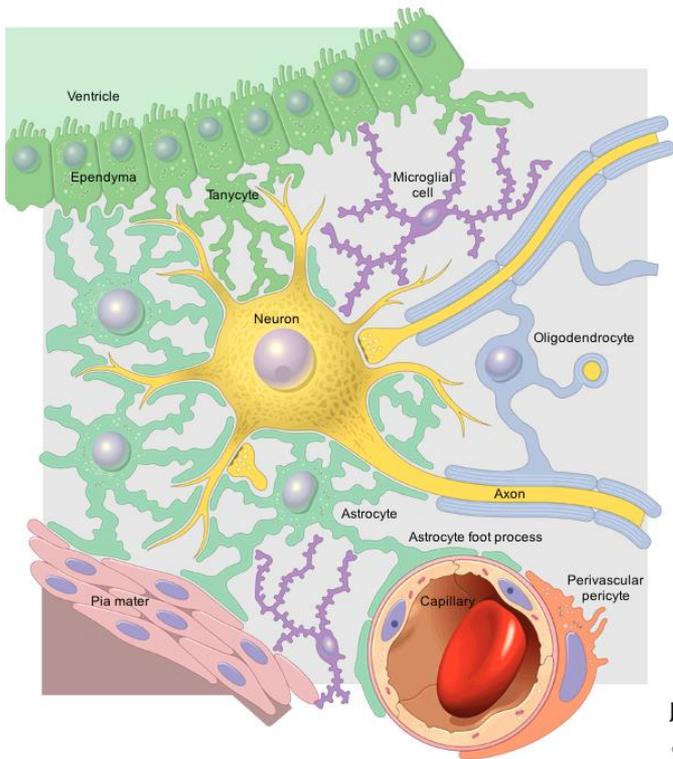


# Определение

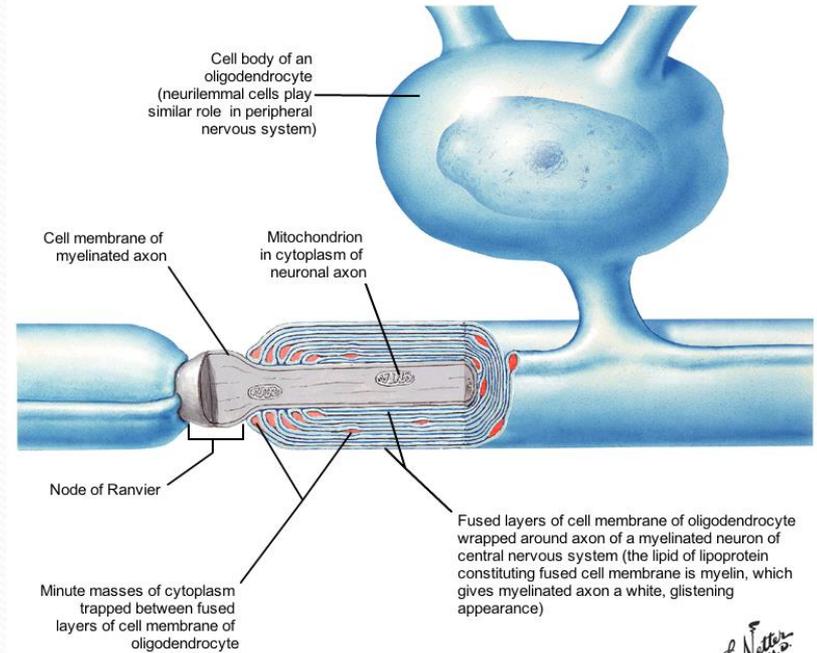
- **Рассеянный склероз** – прогрессирующее аутоиммунное заболевание центральной нервной системы с нейродегенеративным компонентом, которое чаще поражает лиц молодого возраста и без лечения в большинстве случаев приводит к инвалидизации.



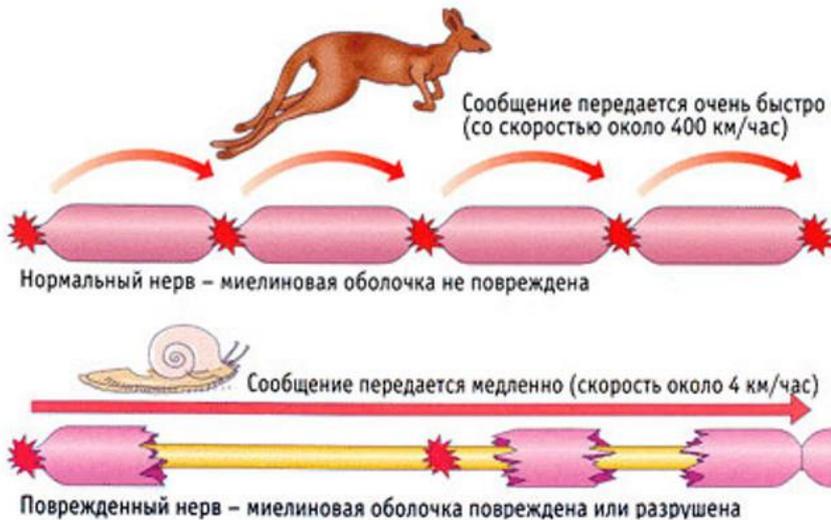
# Патогенез РС



J. Perkins  
MS, MFA  
© ION



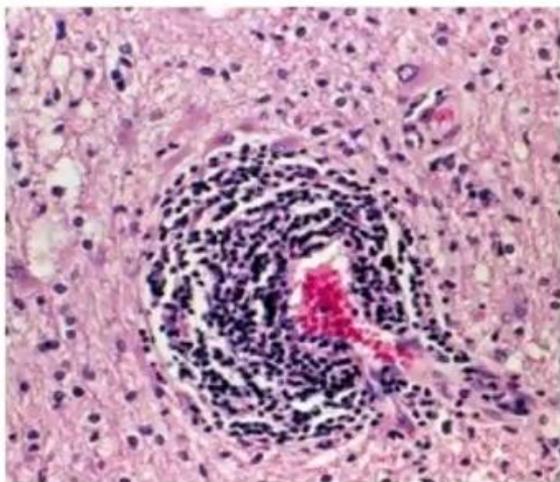
F. Netter  
M.D.  
© 1974



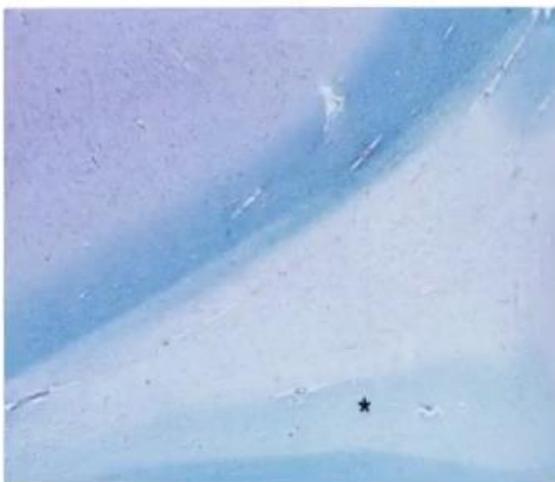


# Основные патогенетические механизмы развития РС

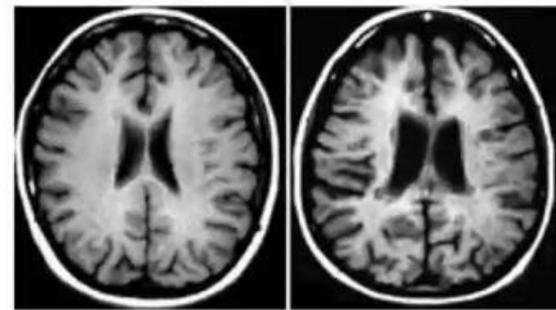
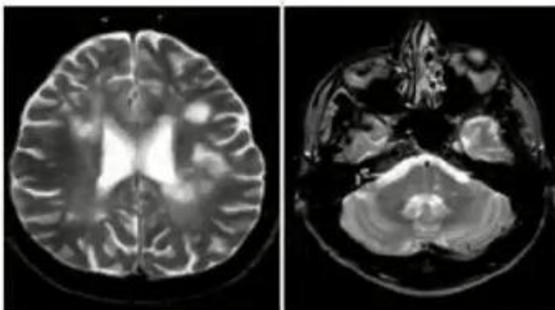
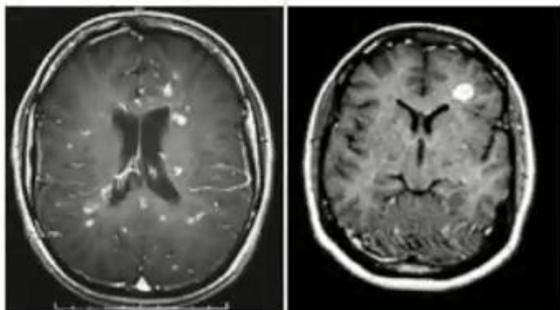
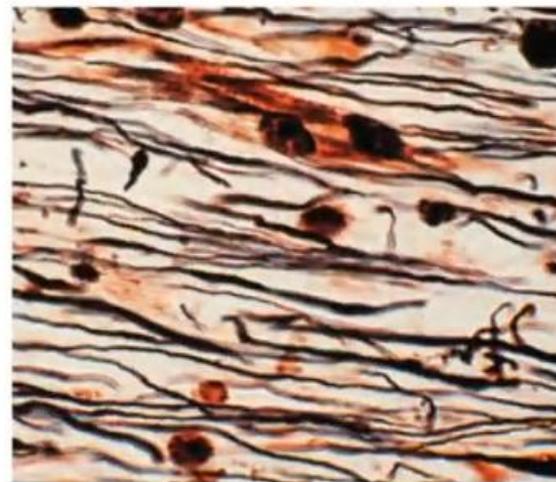
## Воспаление



## Демиелинизация

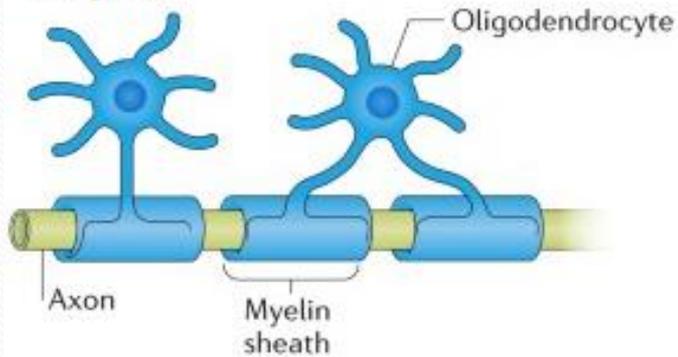


## Нейродегенерация

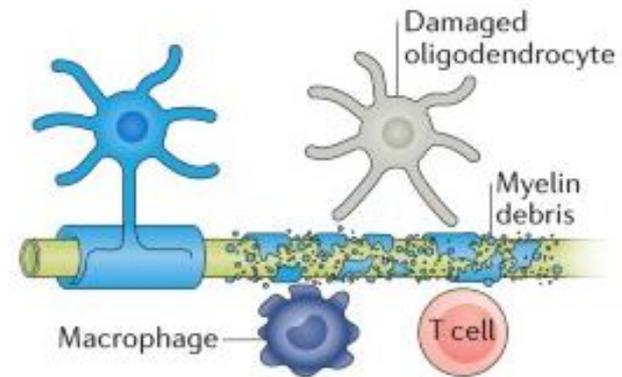


# Демиелинизация

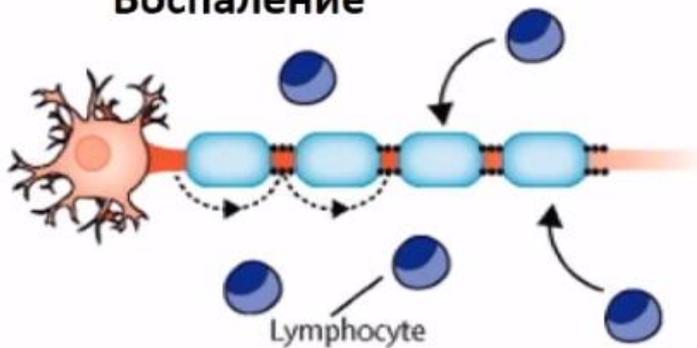
Норма



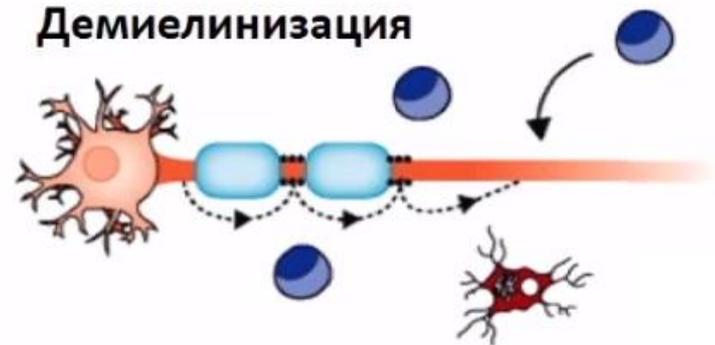
Демиелинизация



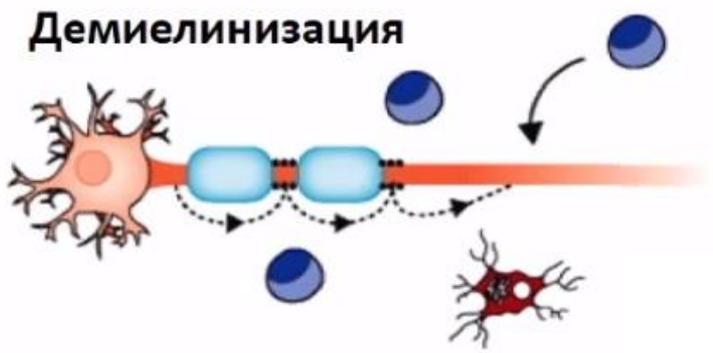
Воспаление



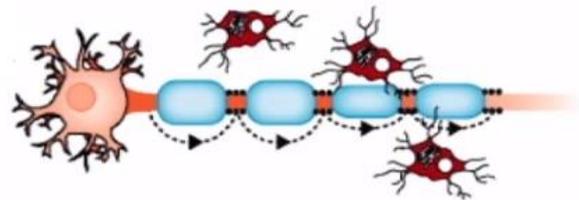
Демиелинизация



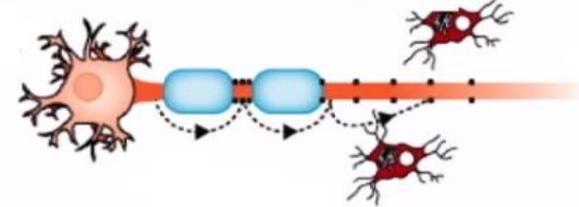
# Ремиелинизация



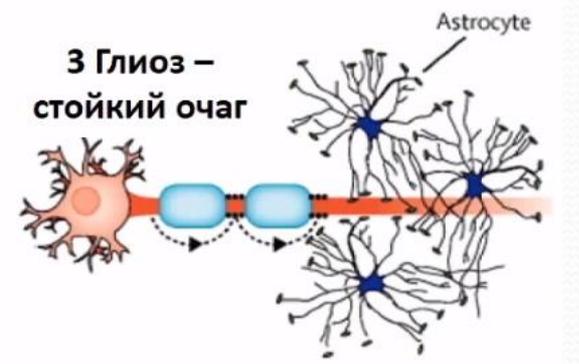
## 1 Ремиелинизация



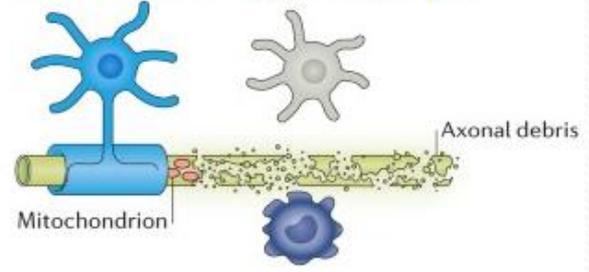
## 2 Формирование безмиелиновых путей



## 3 Глиоз – стойкий очаг



## 4 Аксональная дегенерация



<https://www.nature.com/articles/nrn.2017.136>

<https://mosors.ru/video-arhiv-obshhestva/>

Ciccarelli O, et al. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):807-822. doi:10.1016/S1474-4422(14)70101-2

# Что происходит в нервной системе?

1. Аутоиммунное воспаление, поражающее проводящие пути в ЦНС - демиелинизация
2. Повреждение нейронов и уменьшение их количества – дегенерация
3. Восстановление миелина - ремиелинизация
4. Перестройка иммунной системы – переход части иммунных клеток на ПМЖ в ЦНС – формирование третичных лимфоидных фолликулов
5. Изменение химических взаимодействий - дисбаланс нейромедиаторов
6. Дефицит запасов энергии в клетках
7. Накопление железа

....

**Согласно текущим  
представлениям, все пациенты  
с рассеянным склерозом,  
имеющие подтверждённую  
активность (клинические  
обострения и/или данные  
МРТ), должны получать  
терапию ПИТРС**



Но что кроме ПИТРС?

# Цель

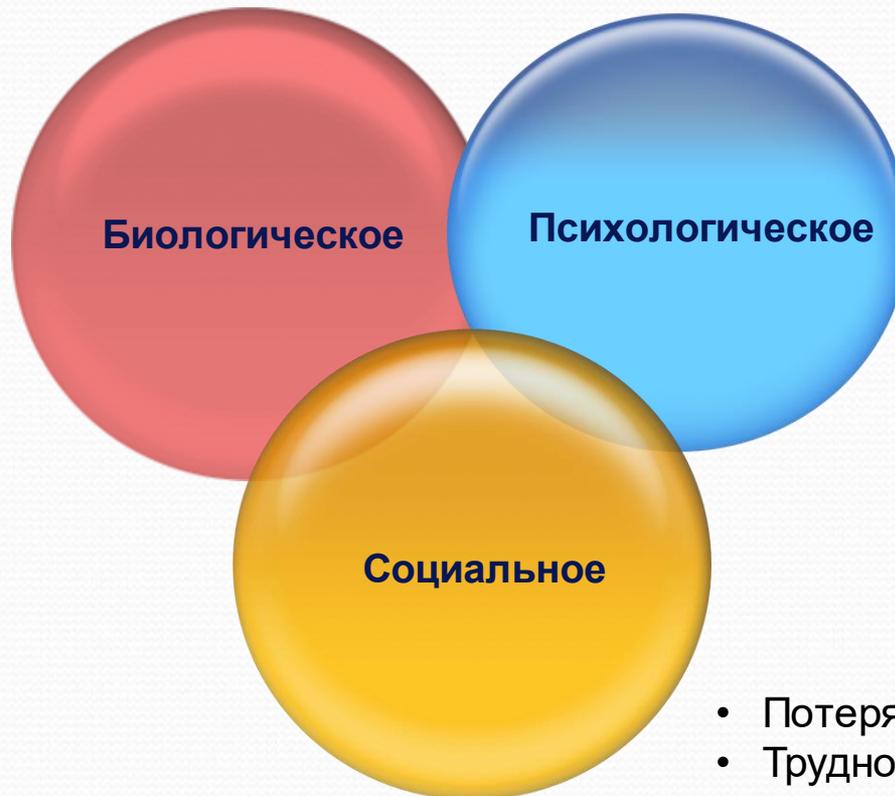
Не бойтесь будущего. Вглядывайтесь в него, не обманывайтесь на его счет, но не бойтесь... Вчера я поднялся на капитанский мостик и увидел огромные, как горы, волны и нос корабля, который уверенно их резал. И я спросил себя, почему корабль побеждает волны, хотя их так много, а он один? И понял — причина в том, что у корабля есть цель, а у волн — нет. Если у нас есть цель, мы всегда придем туда, куда хотим.

*Уинстон Леонард Спенсер Черчилль*



# Биопсихосоциальная модель заболевания

- Заболевание
- Тип патологического процесса
- Возможность устранения причины
- Степень нарушения функции
- Возможность полного восстановления

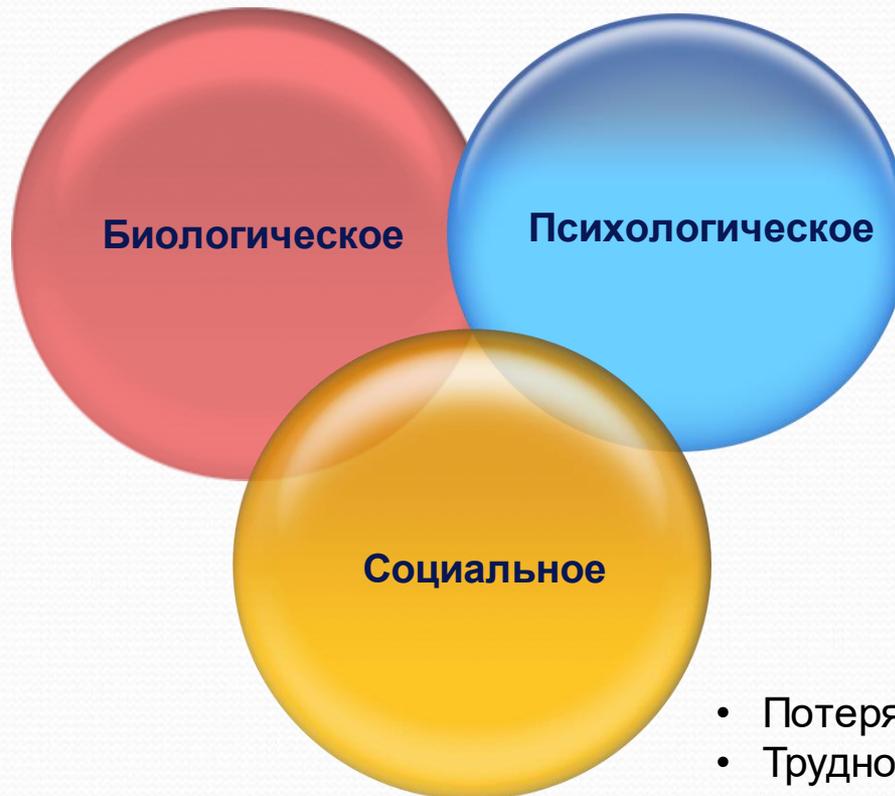


- **Цель**
- Убеждения
- Темперамент
- Страдания
- Эмоции
- Информированность
- Коупинг-стратегии

- Потеря трудовых навыков
- Трудности в семье – перераспределение ролей
- Потеря социальных контактов
- Потеря любимого дела
- Экономические проблемы

# Биопсихосоциальная модель заболевания

- Заболевание
- Тип патологического процесса
- Возможность устранения причины
- Степень нарушения функции
- Возможность полного восстановления



- **Цель**
- Убеждения
- Темперамент
- Страдания
- Эмоции
- Информированность
- Коупинг-стратегии

- Потеря трудовых навыков
- Трудности в семье – перераспределение ролей
- Потеря социальных контактов
- Потеря любимого дела
- Экономические проблемы

# Воздействия на «биологию»:

- Дополнительная коррекция воспаления
- Улучшение энергетических резервов клеток
- Активация процессов формирования связей нервных клеток
- Поддержание и улучшение процессов ремиелинизации
- Коррекция дисбаланса химических нейромедиаторов
- Улучшение процессов проведения

# **Гормонотерапия**

**Применяется только короткими курсами при наличии признаков обострения**

## **Обострение рассеянного склероза**

– субъективные (сообщаемые пациентом) и/или объективные (выявляемые при неврологическом осмотре) симптомы, характерные для острого воспалительного демиелинизирующего процесса в ЦНС (фокального или мультифокального), либо в виде усугубления уже имеющихся неврологических симптомов, либо в виде появления новых неврологических симптомов, не наблюдаемых ранее, с острым или чаще подострым началом, длительностью свыше 24 часов, с полным или неполным регрессом симптомов, при условии отсутствия лихорадки, других признаков инфекционного заболевания, предшествующих метаболических нарушений, явлений стресса

## **Обострение рассеянного склероза**

- симптомы, характерные для воспаления в ЦНС (усугубление имеющихся или появление новых неврологических симптомов)
- чаще подострое начало
- длительностью свыше 24 часов

Отсутствие лихорадки, других признаков инфекционного заболевания, предшествующих метаболических нарушений, явлений стресса

# Гормонотерапия

## Метилпреднизолон



- С целью уменьшения выраженности и продолжительности симптомов обострения РС у пациентов с РС с 18 лет включительно в качестве лекарственного препарата первого выбора **рекомендуется** использовать метилпреднизолон\*\* для внутривенного применения в режиме пульс-терапии в дозе 1000 мг в течение 3 - 5 дней (максимально – 7) [65,67–69].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

# Гормонотерапия дексаметазон

- В случае невозможности использования метилпреднизолона\*\* с целью уменьшения выраженности и продолжительности симптомов обострения РС у пациентов с РС (с 18 лет) **рекомендуется** использование #дексаметазона\*\* для внутривенного капельного применения по схеме: 8 мг в сутки в течение 7 дней, затем 4 мг в сутки в течение 4 дней, затем 2 мг в сутки в течение 3 дней [69].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** *Приведенное РКИ имело малый размер выборки и не продемонстрировало статистически значимых преимуществ терапии #дексаметазоном\*\* перед терапией метилпреднизолоном\*\* при оценке показателя EDSS через 7 и 15 дней после терапии [69]. Количество пациентов без обострений РС через 1 год после терапии обострения РС в группе высокодозного метилпреднизолона\*\* было статистически значимо выше, чем в группе #дексаметазона\*\*.*

**«Традиционная схема»: 24 – 20 – 16 – 12 – 8 – 4 мг через день в  
Клинические рекомендации не вошла**

Клинические рекомендации рассеянный склероз

Рубрификатор Минздрава

<https://cr.minzdrav.gov.ru/> (доступ 16.07.2023)

# Лечебный плазмаферез

**Аферез** (от греч. *aphaireō* отнимать, отбирать; *aphaircsis* отнятие) — взятие, извлечение

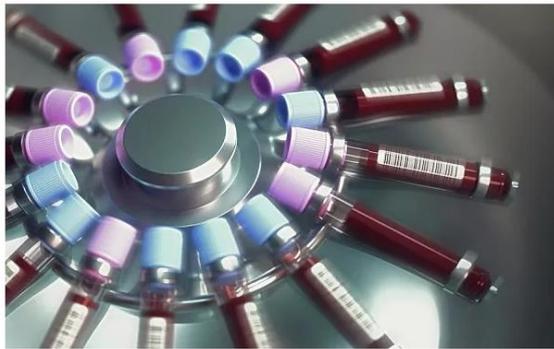
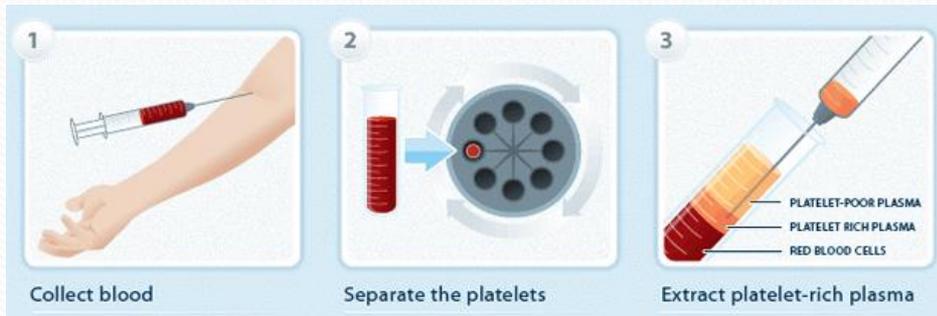
- Удаление части плазмы с крови последующим ее замещением и в объемах соответствующих характеру патологии



# Плазмосепарация (плазмаферез)

## Две основные технологии получения плазмы

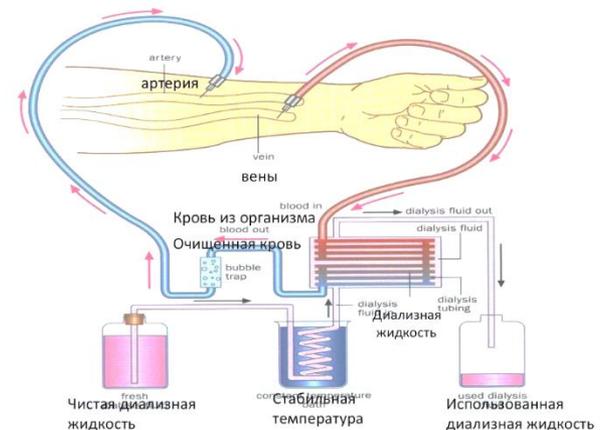
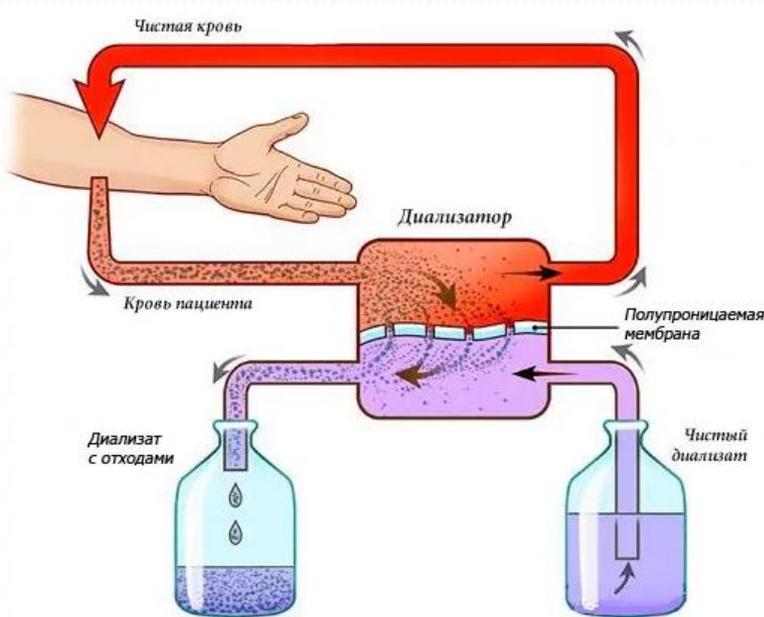
Центрифужный метод (гравитационная сепарация клеток)



# Плазмосепарация (плазмаферез)

## Две основные технологии получения плазмы

### Мембранная фильтрация (Плазмофилтраты)



# Плазмаферез (плазмосепарация)

Удаление больших субстанций,  
таких как:

- Антитела
- Циркулирующие иммунные комплексы
- Водонерастворимые токсины
- Протеины
- Связанные с белком субстанции



## Показания к плазмаферезу:

1. Гемолиз
2. Синдром позиционного сдавления
3. Системные заболевания соединительной ткани
4. Цирроз печени, печеночно-клеточная недостаточность
5. Псориаз, экзема
6. Бронхиальная астма
- 7. Полирадикулоневрит (синдром Гийена-Барре).**
- 8. Демиелинизирующие заболевания — рассеянный склероз**
9. Сепсис

- Пациентам с РС с 18 лет в случае неэффективности курса терапии глюкокортикоидами **рекомендуется** применение высокообъемного плазмафереза в количестве до 7 сеансов для терапии обострения РС [79, 80].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** *Эффективность плазмафереза в качестве дополнительной терапии для пациентов, у которых терапия глюкокортикоидами при обострении РС оказалась неэффективной, продемонстрирована в некоторых рандомизированных клинических исследованиях [79,80].*

- Пациентам с РС младше 18 лет в случае неэффективности курса терапии глюкокортикоидами **рекомендуется** применение высокообъемного плазмафереза в количестве до 7 сеансов для терапии обострения РС [78–80].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

# Внутривенные иммуноглобулины

## Показания препарата Иммуноглобулин человека нормальный

- профилактика гепатита А, кори, коклюша, менингококковой инфекции, полиомиелита, гриппа;
- лечение гипо- и агаммаглобулинемии;
- для повышения резистентности организма в период реконвалесценции инфекционных заболеваний.

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Заместительная терапия у взрослых, детей и подростков (в возрасте 0-18 лет) при синдромах первичного иммунодефицита с нарушениями выработки антител:
  - иммунодефицитах с преимущественной недостаточностью антител;
  - комбинированных иммунодефицитах;
  - иммунодефицитах, связанных с другими значительными дефектами;
  - общем вариабельном иммунодефиците;
  - других уточненных иммунодефицитных нарушениях.

# Внутривенные иммуноглобулины

- Пациентам с РС младше 18 лет при обострении РС **рекомендуется** применение #иммуноглобулина человека нормального\*\* для внутривенного приема в курсовой дозе 2 г/кг веса в течение 5 дней с целью уменьшения продолжительности и выраженности симптомов обострения РС при наличии противопоказаний к приему глюкокортикоидов [70,81,82].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарий:** #Иммуноглобулин человека нормальный\*\* для внутривенного введения может рассматриваться как альтернативный метод лечения обострений РС у пациентов младше 18 лет, когда прием глюкокортикоидов противопоказан. Введение иммуноглобулинов может уменьшать выраженность воспаления путем снижения уровня цитокинов и связывания антител против миелина путем блокирования Fc рецепторов, а также стимулировать ремиелинизацию [83,84]. Ряд репортированных случаев лечения детей с демиелинизирующими заболеваниями (РС, ОРЭМ) сообщают о возможной эффективности применения иммуноглобулинов для внутривенного введения, однако контролируемых исследований надлежащего качества не опубликовано [81,82].

Клинические рекомендации рассеянный склероз

Рубрификатор Минздрава

<https://cr.minzdrav.gov.ru/> (доступ 16.07.2023)

# Внутривенные иммуноглобулины

## Показания препарата Иммуноглобулин человека нормальный

- профилактика гепатита А, кори, коклюша, менингококковой инфекции, полиомиелита, гриппа;
- лечение гипо- и агаммаглобулинемии;
- для повышения резистентности организма в период реконвалесценции инфекционных заболеваний.

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Заместительная терапия у взрослых, детей и подростков (в возрасте 0-18 лет) при синдромах первичного иммунодефицита с нарушениями выработки антител:
  - иммунодефицитах с преимущественной недостаточностью антител;
  - комбинированных иммунодефицитах;
  - иммунодефицитах, связанных с другими значительными дефектами;
  - общем вариабельном иммунодефиците;
  - других уточненных иммунодефицитных нарушениях.

## Применение ВВИГ в современной неврологии (Živković S., 2016, с изменениями)

Заболевания	Линия терапии	Доказательность
Синдром Гийена-Барре	I	Класс I
ХВДП	I	Класс I
Парапротеинемическая невропатия (IgM)	Не рекомендованы в качестве терапии I линии	Класс I/II
Парапротеинемическая невропатия (IgG/IgA)	Не рекомендованы	Класс I/II
Мультифокальная моторная невропатия	I	Класс II
Васкулитная нейропатия	III	Класс IV
Миастения гравис	II (при течении от умеренного до тяжелого)	
	Острая ситуация Поддерживающая	Класс II Класс IV
Синдром Ламберга-Итона	I (при рефрактерности к терапии)	Класс II
Синдром ригидного человека	I	Класс II
Дерматомиозит	II (при рефрактерности к терапии)	Класс II
Полимиозит	II (при рефрактерности к терапии)	Класс III
Некротизирующая аутоиммунная миопатия	II (при рефрактерности к терапии)	Класс III
Миозит с включениями	Не рекомендованы	Класс I
Постполио синдром	Не рекомендованы	Класс I
Рецидивирующе-ремиттирующий РС	II (или III). Если другая терапия не переносится, во время беременности/после родов	Класс I
Аутоиммунная эпилепсия	II	Класс IV
Оптический нейромиелит	II	Класс IV
Васкулиты ЦНС	III	Класс IV

Где уровень доказательности (Ashman E.J., Gronseth G.S., 2012): I – рандомизированные контролируемые исследования, удовлетворяющие критериям Американской академии неврологии (ААН); II – рандомизированные контролируемые исследования, не удовлетворяющие критериям ААН, или когортные исследования; III – другие контролируемые исследования; IV – исследования, не удовлетворяющие критериям I, II или III.

## Подавляющее большинство авторов публикаций рассматривают ВВИГ как терапию II линии при РРС

Авторы, год публикации	Линия	
	II	III
Rieckmann P., Toyka K.V., 1999	*	
Emmi L., Chiarini F., 2002	*	
Fazekas F. et al. 2007 , 2008	*	
Achiron A. et al., 2004	*	
Бисага Г.Н., 2004	*	
Haas J, Maas-Enriquez M, Hartung HP., 2005	*	
Канадские рекомендации (Feasby T. et al., 2007)	*	
Рекомендации EFNS (Elovaara I. et al., 2008)	*	*
Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group, 2008	*	
Schwarz S, Meinck HM, Storch-Hagenlocher B., 2009	*	
Давыдовская М.В. и соавт., 2010 #	*	

# открытое исследование 5 пациентов с РРРС и 3 с ВПРС, резистентных к ПИТРС. При лечении в течение 8-12 мес в стандартных дозах не обнаружен значимый эффект при магнитно-резонансной спектроскопии (МРС), однако отмечено отчетливое снижение частоты обострений.

## Оптимальные дозы ВВИГ неизвестны

- Нет различий по эффективности между 1,0, 0,4 и 0,2 г/кг  
(Haas J., 2006)
- Весьма вероятно, эффективны даже малые дозы при внутримышечном введении (Матвеева Т.В., Хафизова И.Ф., 2004)
- Снижение доз, вероятно, обосновано лишь после достижения клинического эффекта

**МАТВЕЕВА Т.В., ХАФИЗОВА И.Ф. ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНА ДЛЯ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА. Неврологический вестник. Журнал им В.М. Бехтерева. 2004. Т. 36. №1 1-2. С 43-45.**

**Хафизова Ирина Фаритовна**

**Эффективность длительного применения иммуноглобулина  
человеческого нормального для внутримышечного введения при рассеянном  
склерозе**

14 00 13 – нервные болезни

14 00 25 - фармакология, клиническая фармакология

**Казань 2007**

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

190 больных с достоверным диагнозом и 35 с вероятным диагнозом рассеянный склероз.

### Положения, выносимые на защиту:

- 1) Пролонгированная терапия иммуноглобулином человеческим нормальным для внутримышечного введения в дозе 1,5 мл с частотой 2 раза в неделю в течение 1 года может быть использована в качестве иммуномодулирующей терапии больных РС, для предупреждения обострений и профилактики прогрессирования заболевания
- 2) Эффективность метода лечения ВМИГ доказывается снижением частоты ежегодных обострений РС, уменьшением значения степени инвалидизации по шкале EDSS, относительной стабилизацией нейровизуализационных патологических изменений по результатам МРТ исследования головного мозга.
- 3) Позитивное влияние терапии ВМИГ на течение РС коррелирует с характером течения РС (ремиттирующий, прогрессирующий) и тяжестью клинических проявлений (использование ВМИГ малоэффективно у больных с исходной степенью инвалидизации более 4 баллов) Наиболее целесообразно применение длительной терапии ВМИГ у больных с благоприятным ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением РС, со степенью инвалидизации до 4 баллов

Строк на странице 10

Найти

Найдено: 60

№ п/п	Торговое наименование	Международное непатентованное наименование или группировочное (химическое) наименование	Форма выпуска	Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Страна держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата
1	Хайцентра®	Иммуноглобулин человека нормальный	раствор для подкожного введения;	СиЭсЭл Беринг АГ	Швейцария
2	Киовиг®	Иммуноглобулин человека нормальный	раствор для внутривенных и подкожных инфузий;	Бакстер АГ	Австрия
3	Иммуноглобулин человека нормальный	Иммуноглобулин человека нормальный	раствор для внутримышечного введения;	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Челябинская областная станция переливания крови" (ГБУЗ "ЧОСПК")	Россия
4	Иммуноглобулин Сигардис	Иммуноглобулин человека нормальный	раствор для инфузий;	ООО «Сигардис Рус»	Россия
5	Иммуноглобулин Сигардис МТ	Иммуноглобулин человека нормальный	раствор для инфузий;	ООО «Сигардис Рус»	Россия
6	Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита	Иммуноглобулин против клещевого энцефалита	раствор для внутримышечного введения;	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Челябинская областная станция переливания крови" (ГБУЗ "ЧОСПК")	Россия
7	Резогам® Н	Иммуноглобулин человека антирезус Rho[D]	раствор для внутривенного и внутримышечного введения;	СиЭсЭл Беринг АГ	Швейцария
8	Привиджен	Иммуноглобулин человека нормальный	раствор для инфузий;	СиЭсЭл Беринг АГ	Швейцария
9	Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита	Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита	раствор для внутримышечного введения;	Бюджетное учреждение здравоохранения Вологодской области "Вологодская областная станция переливания крови №1" (БУЗ ВО "ВОСПК № 1")	Россия
10	НеоЦитотект	Иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный	раствор для инфузий;	Биотест Фарма ГмбХ	Германия



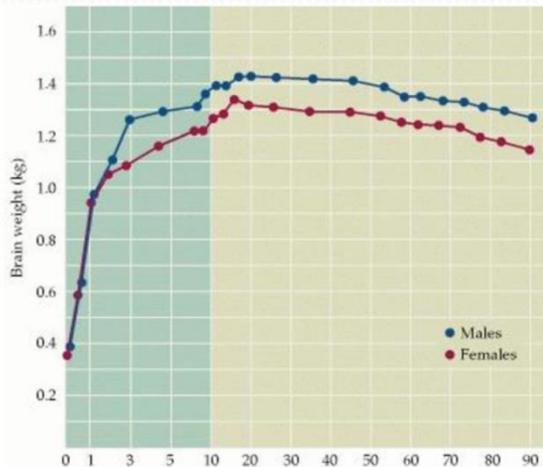
Название препарата	Форма выпуска	Цены	Предложений	Действующее вещество	АТХ код	Опи
Габриглобин -igg	Р-р д/инф фл 25 мл	3444 руб.	4	Иммуноглобулин человеческий нормальный	J06BA02	Опи
Габриглобин -igg	Р-р д/инф фл 50 мл	8122 - 8123 руб.	4	Иммуноглобулин человеческий нормальный	J06BA02	Опи
Гамунекс с	Р-р д/инф 10% фл 100 мл №1	11000 руб.	4	Иммуноглобулин человеческий нормальный	J06BA02	Опи
Иммуновенин	Пор д/и в/в фл с р-лем (амп) 25 мл №1	3625 руб.	2	Иммуноглобулин человеческий нормальный	J06BA02	Опи
Иммуноглобулин человека нормальный	Р-р д/и 1 доз амп 1.5 мл №10	1138 - 1250 руб.	4	Иммуноглобулин человеческий нормальный	J06BA02	Опи
Иммуноглобулин человека нормальный	Р-р д/и в/в фл 25 мл	3693 руб.	1	Иммуноглобулин человеческий нормальный	J06BA02	Опи
Интратект	Р-р д/инф 50 мг/мл фл 20 мл	2750 - 4301 руб.	4	Иммуноглобулин человеческий нормальный	J06BA02	Опи
Интратект	Р-р д/инф 50 мг/мл фл 200 мл	41000 - 41101 руб.	4	Иммуноглобулин человеческий нормальный	J06BA02	Опи
Октагам	Р-р д/инф 50 мг/мл фл 100 мл №1	28290 - 28291 руб.	4	Иммуноглобулин человеческий нормальный	J06BA02	Опи
Октагам	Р-р д/инф 50 мг/мл фл 50 мл №1	11750 - 12250 руб.	4	Иммуноглобулин человеческий нормальный	J06BA02	Опи
Флебогамма	Р-р д/инф 50 мг/мл фл 10 мл №1	44 - 3202 руб.	4	Иммуноглобулин человеческий нормальный	J06BA01	Опи
Флебогамма	Р-р д/инф 50 мг/мл фл 100 мл №1	50 - 32025 руб.	4	Иммуноглобулин человеческий нормальный	J06BA01	Опи
Флебогамма	Р-р д/инф 50 мг/мл фл 200 мл №1	68 - 64095 руб.	4	Иммуноглобулин человеческий нормальный	J06BA01	Опи
Флебогамма	Р-р д/инф 50 мг/мл фл 50 мл №1	26 - 15995 руб.	4	Иммуноглобулин человеческий нормальный	J06BA01	Опи

# Выводы

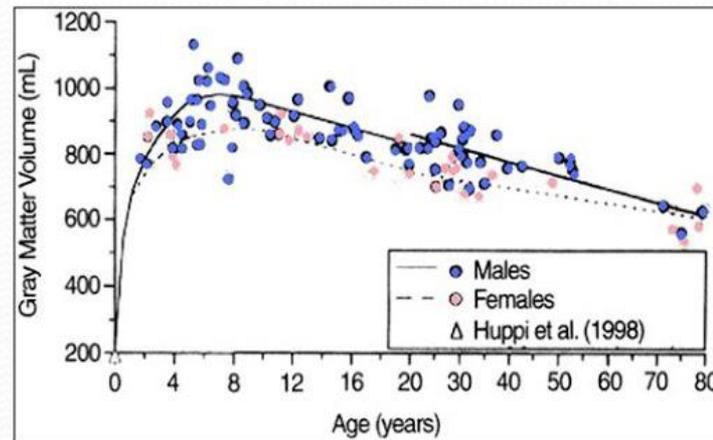
- Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) остаются актуальными в плане лечения послеродовых обострений во время кормления грудью.
- У детей до 12 лет ВВИГ – терапия I линии, у детей старше 12 лет – II линия, при непереносимости Ребифа
- ВВИГ сохраняют своё значение в качестве терапии III линии обострений
- Применяемые самостоятельно некоторыми пациентами с РС внутримышечные иммуноглобулины не имеют достаточного научного обоснования и не могут быть официально рекомендованы в настоящее время

# Естественная нейродегенерация

- Естественное снижение количества клеток
- Нарушение функции капилляров мозга
- Ухудшение функции «очистки» мозга
- Снижение продукции энергии в клетках
- Уменьшение количества клеток и синапсов от бездействия



Уменьшение общей массы мозга



Уменьшение объёма серого вещества

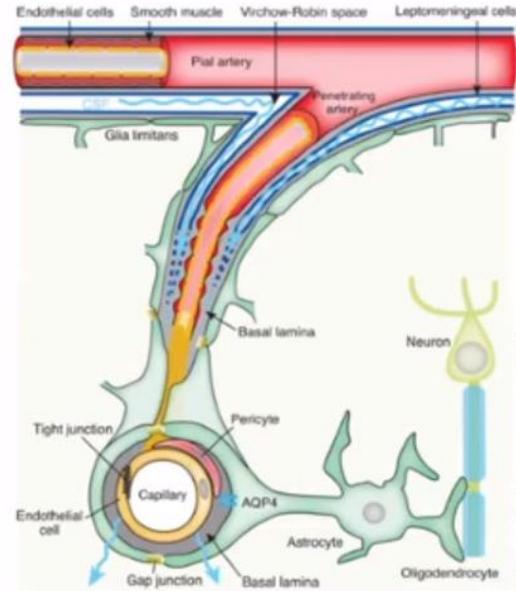
# Механизмы естественного старения

## 2. Снижение активности глимфатической системы (вымывание патологических белков и остатков клеток)

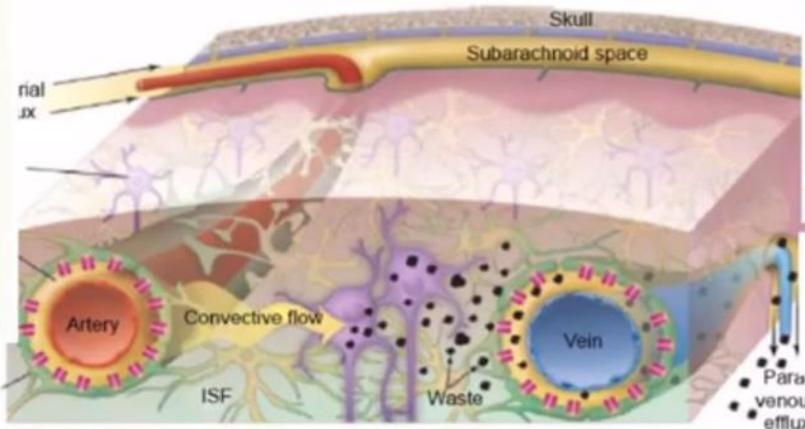


Oxidative Stress = Oxidative Stress ↑  
 Obesity ↓ Cellular function ↓  
 Insulin Sensitivity ↑ Insulin Sensitivity ↓

## 3. Уменьшение числа митохондрий и повышенный их распад



## 1. Снижение способности регулировать кровоток по капиллярам

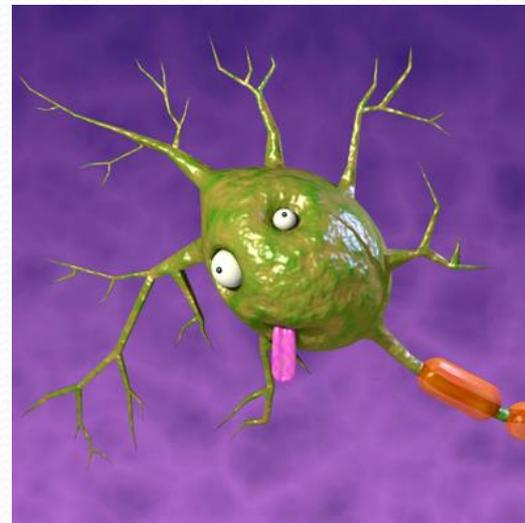


1 Neurochem Res. 2015 Dec; 40(12): 2583–2599.  
 2 Nat Rev Neurol. 2015 Aug;11(8):457-70. doi:  
 10.1038/nrneurol.2015.119.

# Процессы, ускоряющие нейродегенерацию

## 1. Ускоряют уменьшение количества клеток и синапсов

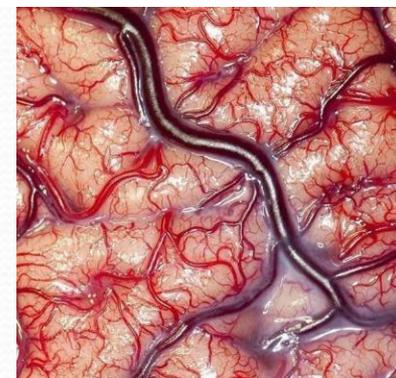
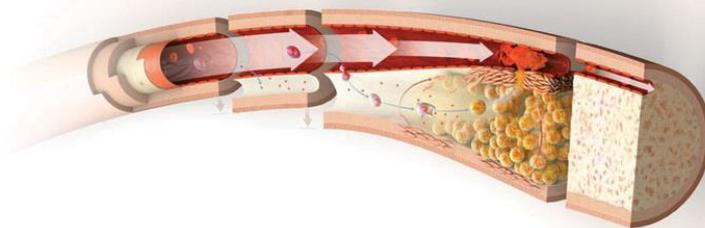
- Генетика
- Злоупотребление алкоголем
- Депрессия
- Отсутствие новой и разнообразной умственной активности
- Недостаточная физическая активность



# Процессы, ускоряющие нейродегенерацию

## 2. Повреждение внутренней выстилки сосудов головного мозга (эндотелия)

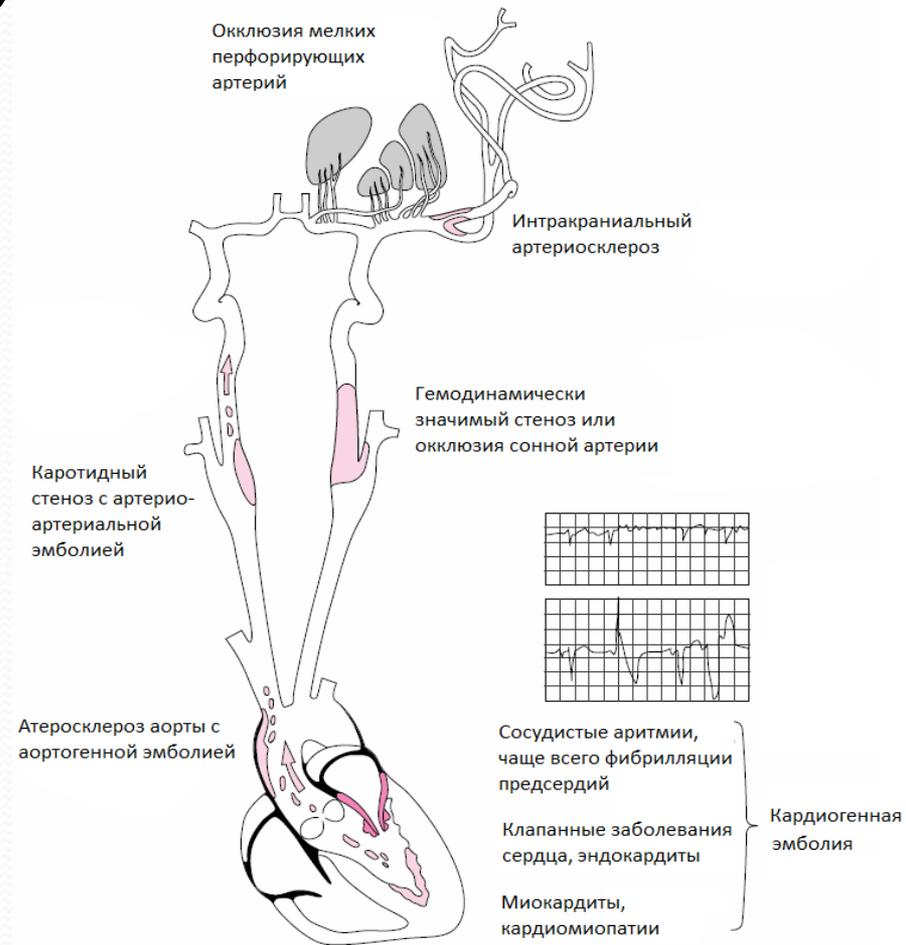
- Курение
- Злоупотребление алкоголем
- Сахарный диабет
- Нарушение уровня холестерина
- Колебания АД (гипертония)
- Ожирение
- Недостаточная физическая активность



# Процессы, ускоряющие нейродегенерацию

## 3. Патология сердечно-сосудистой системы:

- Нарушения сердечного ритма
- «Густая» кровь
- Атеросклеротические бляшки в сосудах шеи
- Сердечная недостаточность



# Процессы, ускоряющие нейродегенерацию



## 4. Ухудшение функции «очистки»

головного мозга (глимфатическая система):

- Нарушения АД во сне
- Нарушения дыхания во сне
- Недостаточный по продолжительности ночной сон
- Недостаточное качество ночного сна

# Процессы, ускоряющие нейродегенерацию

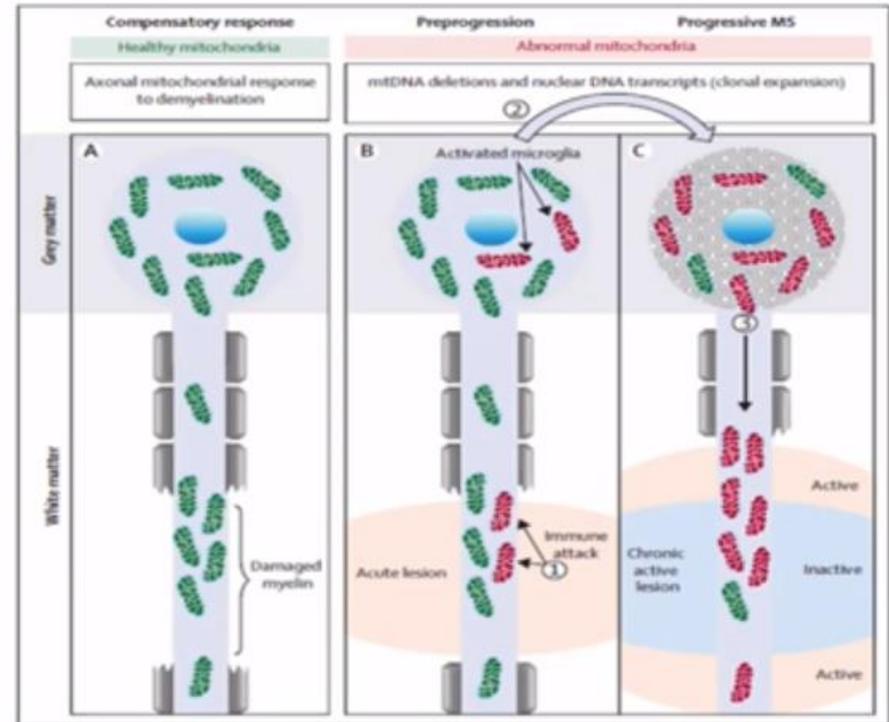
## 5. Снижение продукции энергии в клетках:

- Генетика,
- Питание,
- Витамины,
- Микроэлементы,
- Лекарственные препараты

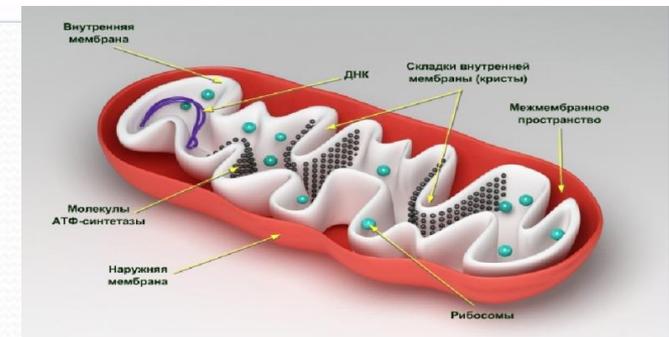


# Нейродегенеративные процессы в «неизмененном» белом и сером веществе. Роль митохондриальных нарушений

- Повреждение митохондрий продуктами воспаления
- Оксидативное повреждение митохондриальной ДНК и биохимические нарушения в дыхательной цепи, что приводит к энергетическому дефициту
- До определённого порога аксоны пребывают в стадии функциональных нарушений, без структурного повреждения
- Ткань находится в состоянии гистотоксической гипоксии и потребляет меньше кислорода

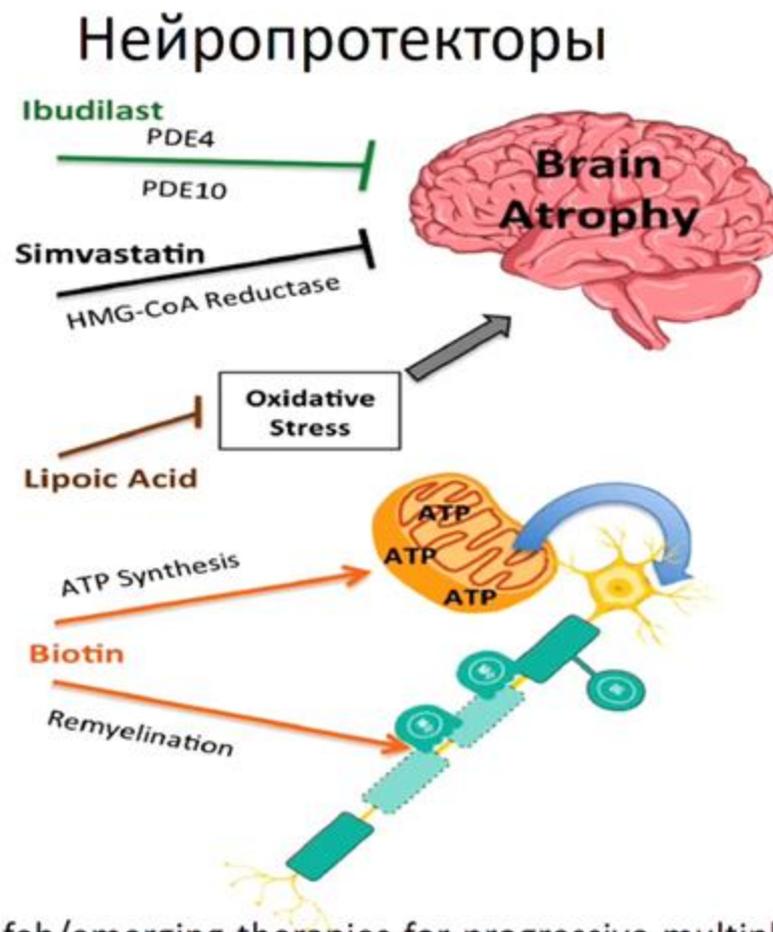


D.H. Mahad, B.D. Trapp, H. Lassmann Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis *Lancet Neurol* 2015; 14: 183–93

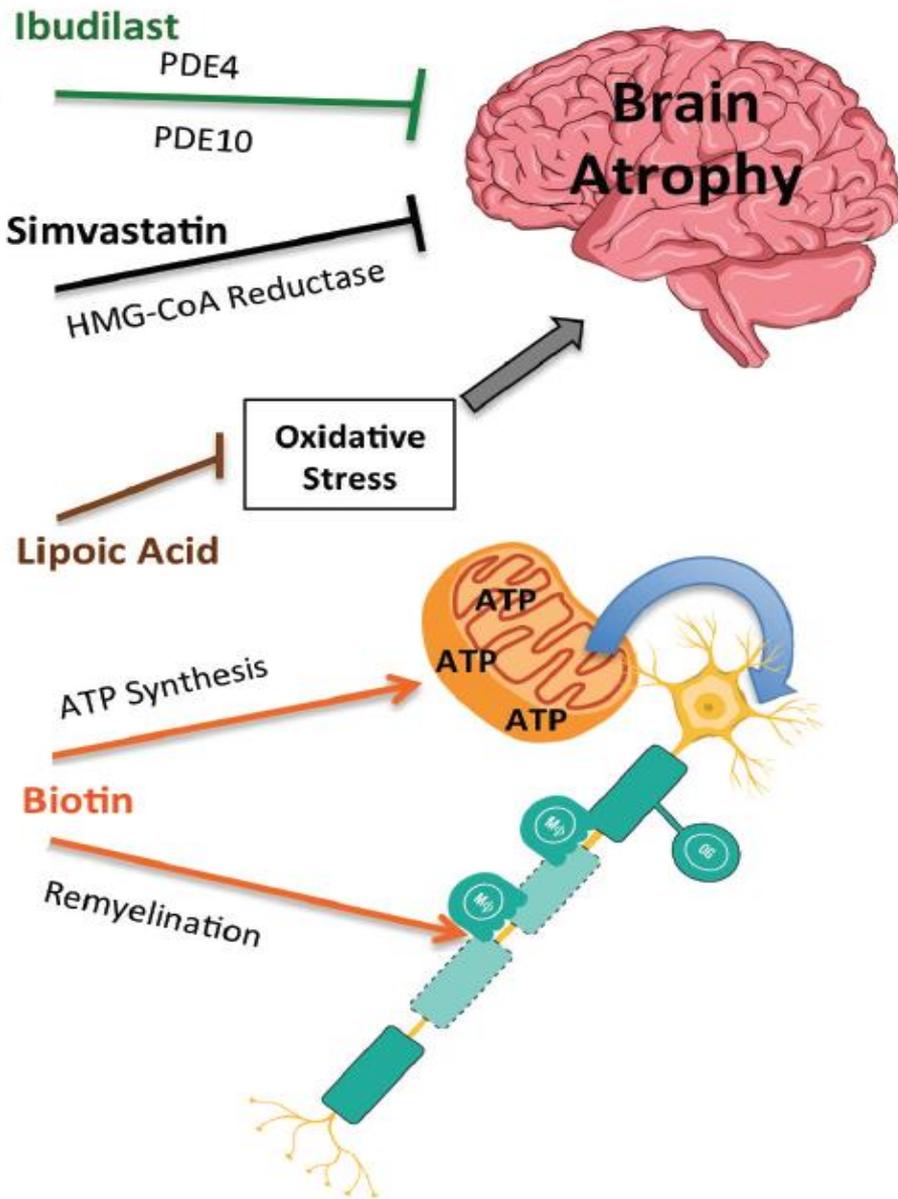


# Помощь нейроном с помощью лекарственных средств

**Пока  
доказательств  
недостаточно!**



# Нейропротекция



## Клеточная атрофия

Препараты в РФ, позиционирующие себя как препараты, препятствующие атрофии:

- Церебролизин
- Кортексин
- Актовегин

## Энергетический дефицит АТФ

Препараты в РФ, позиционирующие себя как препараты, влияющие на содержание АТФ:

- Мексидол и его аналоги
- Элькар (L-карнитин)
- Милдронат (мельдоний)
- Цитофлавин
- Нанотропил/Актитропил/Фенотропил

# Предполагаемые кандидаты для нейропротекции

- › Антиоксиданты (альфа липоевая кислота, идебенон, мексидол, диметилфумарат)
- › Воздействие на железо (кломипрамин)
- › Защита митохондрий
- › Восстановление аксонального транспорта
- › Воздействие на ионные каналы (фенитоин, ламотриджин)
- › Воздействие на глутаматную эксайтотоксичность

# Улучшение проведения по нервам и на уровне синапса

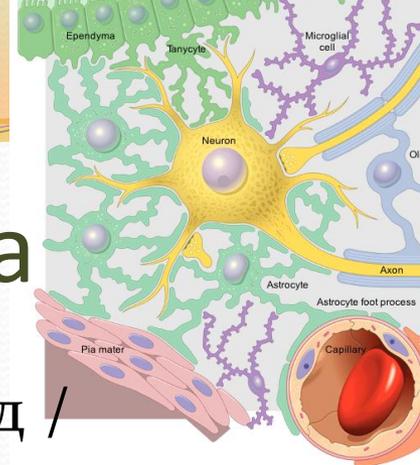
- Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота: токтацид / октолипен / берлитион / тиогамама ...
- Препараты, воздействующие на передачу по нерву

через ацетилхолин:

- Холина альфосцерат (глиатилин / церетон)
- Препараты ипидакрина (нейромидин / аксамон)

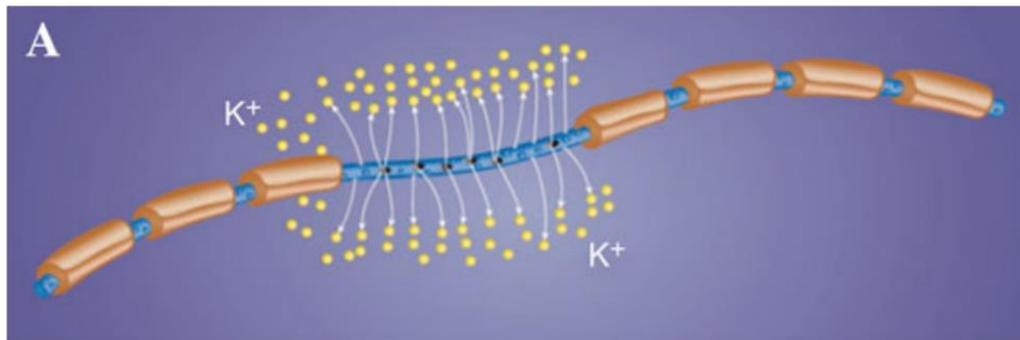
через ионы калия

- Фампридин (кинезиа)
- Препараты, воздействующие на нейромедиаторы серотонин и дофамин:
  - Антидепрессанты
  - Амантадин (ПК-Мерц)

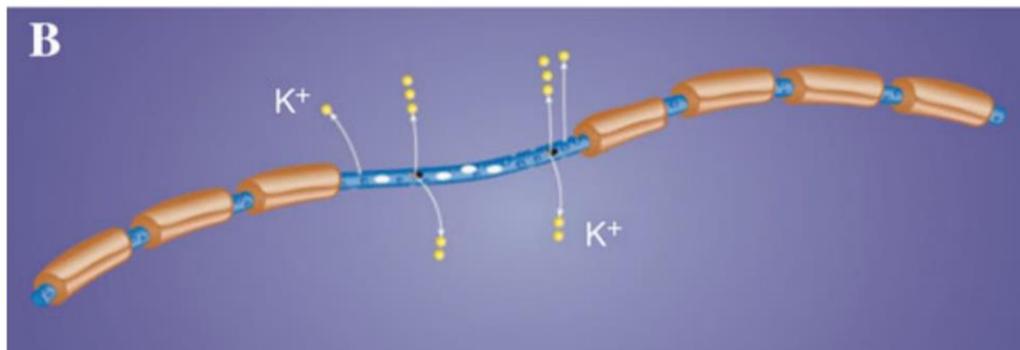


# аминопиридин)

- Проникает через гематоэнцефалический барьер
- Неселективный блокатор калиевых каналов – препятствует выходу калия из волокон с демиелинизацией
- Улучшает проведение нервного импульса по демиелинизированным волокнам



А – Без фампридина – большая затрата энергии, выход калия в местах демиелинизации нервных волокон



В – на фоне терапии фампридином: уменьшение выхода калия, улучшение нервного проведения

# Фампридин

## Данные по эффективности 4-аминопиридина (Fampridine) Систематический обзор Jensen H.B. et al., 2014<sup>1</sup>

### 35 исследований

(16 экспериментальных, 17 клинических, 2 клинических с параклиническими конечными точками)

- примерно на 25% увеличение скорости ходьбы
- примерно на 40% улучшение мышечной силы в нижних конечностях (данные III фазы).

•4-AP может оказывать влияние на когнитивные функции, функции верхних конечностей, кишечника и мочевого пузыря (требуется дальнейшего изучения).

1. Jensen H.B., Ravnborg M., Dalgas U. and Stenager E. 4-Aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis: a systematic review. *Ther Adv Neurol Disord* 2014, Vol. 7(2) 97–113. DOI: 10.1177/1756285613512712

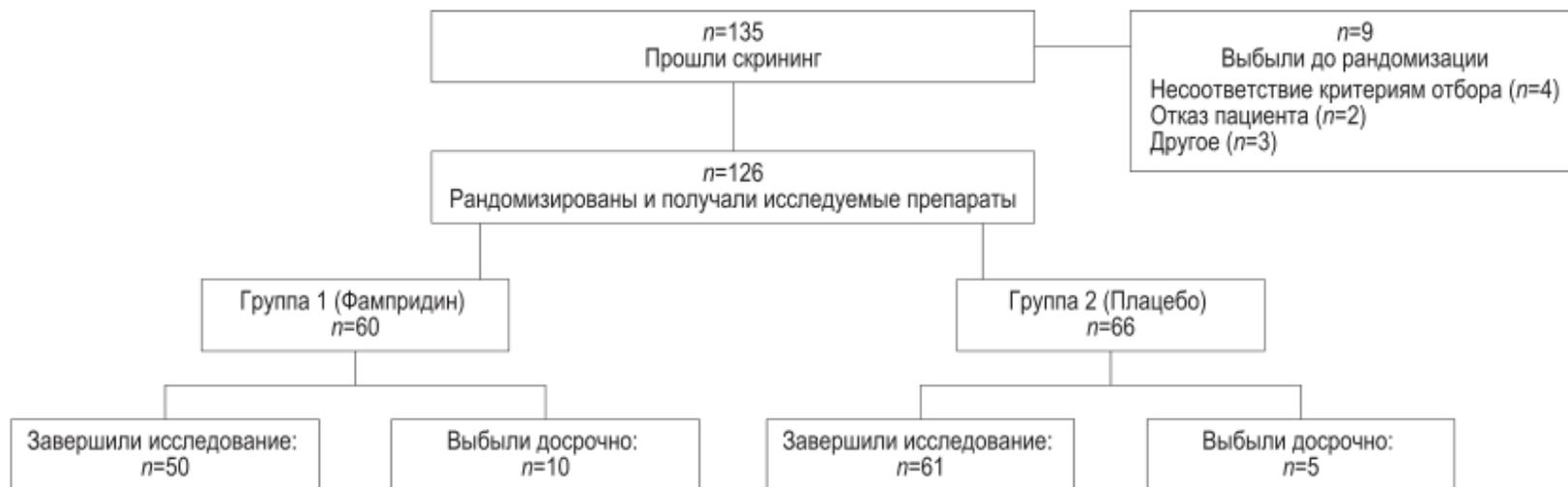
## Кинезиа® (фампридин) Валента фармацевтика

- Показания – симптоматическая терапия нарушений ходьбы EDSS от 4 до 7 баллов
- Пробное лечение 2-4 недели
- Тест 25 футовой ходьбы. Реагируют на терапию примерно 43% пациентов.
- Побочные действия: ОРВИ, инфекции МПС, бессонница, тревога, нарушения равновесия, сердцебиение, редко – эпилептические приступы.

# Эффективность и безопасность препарата Кинезиа (фампридин) в комплексной терапии рассеянного склероза

И.Д. СТОЛЯРОВ, А.М. ПЕТРОВ, А.Н. БОЙКО

- 126 пациентов с подтвержденным диагнозом РС, EDSS 4,0-6,0

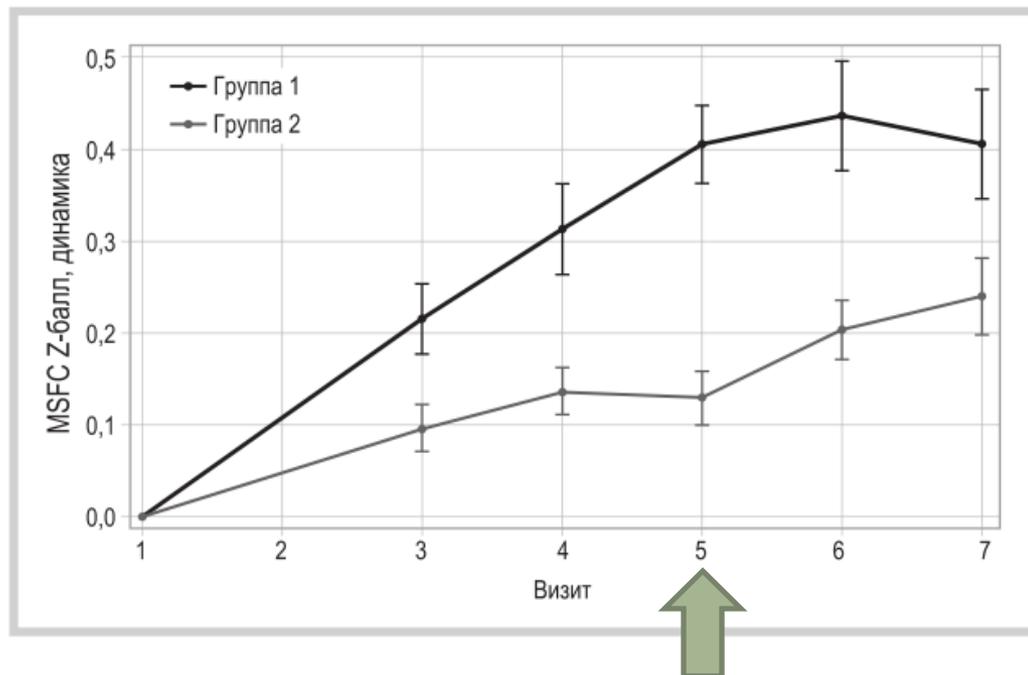


Доля пациентов с уменьшением времени прохождения теста T25FW до значений меньше чем  $0,8 \times [\text{Исходный уровень T25FW}]$  на Визите 4 — 26,7% в группе 1 и 6,1% в группе 2 ( $p=0,001$ ); на Визите 5 — 33,3% в группе 1 и 10,6% в группе 2 ( $p=0,001$ ); на Визите 6 — 40,0% в группе 1 и 16,7% в группе 2 ( $p=0,002$ ).

# Эффективность и безопасность препарата Кинезиа (фампридин) в комплексной терапии рассеянного склероза

И.Д. СТОЛЯРОВ, А.М. ПЕТРОВ, А.Н. БОЙКО

- 126 пациентов с подтвержденным диагнозом РС, EDSS 4,0-6,0



**Рис. 3.** Динамика результата MSFC относительно исходного уровня (Визит 1) в группах препарата Фампридин и плацебо (среднее и стандартная ошибка среднего).

Здесь и на рис. 4: визиты исследования: №1 — день 1, №2 — неделя 2, №3 — неделя 4, №4 — неделя 8, №5 — неделя 12, №6 — неделя 18, №7 — неделя 24.

Комплексного функционального теста по оценке рассеянного склероза — MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite), состоящего из 3 последовательных тестов: теста на определение скорости на 25-футовой (7,62 м) дорожке (T25FW — Timed 25-Foot Walk); теста на оценку моторной координации — 9-НРТ (9-Hole Peg Test); слухового теста на сложение в заданном темпе — PASAT-3 (Paced Auditory Serial Addition Test).





Искусство маленьких шагов (кайдзен) (кай – изменить, дзен – хорошо) зародилось в Японии. Смысл данного метода состоит в том, чтобы идти к цели маленькими шагами.

# Что делать?



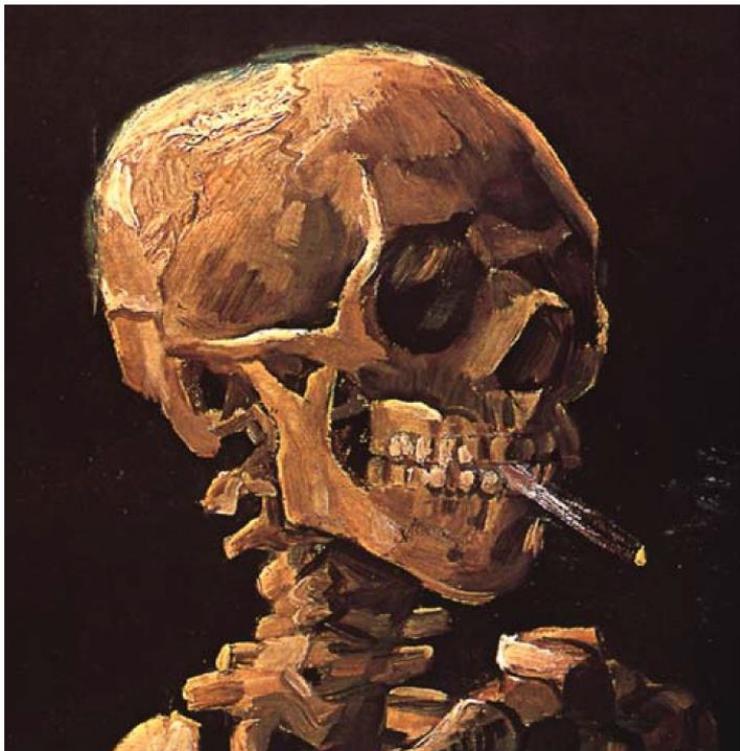
- ✓ **Раннее назначение терапии** с учетом исходной активности заболевания
- ✓ **Тщательный контроль состояния** (регулярные осмотры у врача, регулярное выполнение МРТ)
- ✓ **Раннее обращение при наличии признаков обострения** для проведения терапии
- ✓ **Максимально ранняя смена терапии** при наличии признаков неэффективности

## Что не нужно делать?

- Прекратить или не начинать **курение табака**
- Не допускать **травм головы**
- Не допускать **повышения веса** (оптимально - **23,4 – 26,9 кг/м<sup>2</sup>**)
- Не превышать предельную дозу для **приема алкоголя**
- Не допускать появления **депрессии**

Livingston G, et al. *Lancet*. 2020;396(10248):413-446. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6

# Отказ от курения



"Skull with a burning cigarette" by Vincent Van Gogh 1885.

По статистике курение в 3 раза ускоряет прогрессию нарушения функции по EDSS

Three times the rate of disability for patients who smoke with MS

Hernan, Brain, March 9, 2005

Meta-analysis reveals risk estimate for developing MS 1.5 for ever smoking vs never smoking

Hawkes, CH. Mult Scler 2007;13(5):610-5

# Питание при рассеянном склерозе

- Несмотря на существенную связь между микробиомом кишечника и иммунным статусом организма, на настоящий момент **не доказано преимуществ той или иной диеты с позиции влияния на патогенез заболевания**<sup>1</sup>
- **Влияние питания может быть разделено на несколько позиций**<sup>1</sup>:
  - Поддержание достаточного уровня необходимых **нутриентов** (витамин D, B12)
  - Нормализация и поддержание нормального состава **кишечной микрофлоры**
  - **Коррекция нарушений пассажа** пищи по кишечнику (запоры, диарея)

<sup>1</sup> Bagur MJ, et al. *Adv Nutr.* 2017;8(3):463–472. doi:10.3945/an.116.014191

## ТАБЛИЦА ВИТАМИНОВ

<p><b>ВИТАМИН А</b></p> <p><b>Жирорастворимый</b> <b>Способствует</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- росту и укреплению костей, здоровью кожи, волос, зубов и десен</li> <li>- нормальному обмену веществ</li> <li>- повышению сопротивляемости инфекциям органов дыхания</li> <li>- поддержанию ночного зрения</li> </ul>	<p>Яйца Масло Папайя Морковь Молоко Печень Капуста</p>
<p><b>ВИТАМИН В<sub>1</sub></b></p> <p><b>Водорастворимый</b> <b>Способствует</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- улучшению умственных способностей</li> <li>- переводу энергии пищи</li> <li>- нормальной работе сердца, нервной системы и мышц</li> </ul>	<p>Горох Мясо Картофель Соевые бобы Молоко Зерно</p>
<p><b>ВИТАМИН В<sub>2</sub></b></p> <p><b>Водорастворимый</b> <b>Способствует</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- обмену жиров, углеводов и белков</li> <li>- росту тканей</li> <li>- нормальной работе щитовидной железы</li> <li>- предотвращению развития сердечно-сосудистых заболеваний</li> </ul>	<p>Зеленые овощи Хлеб Мясо Сыр Соевые бобы Молоко</p>
<p><b>ВИТАМИН В</b></p> <p><b>Водорастворимый</b> <b>Способствует</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- нормальной работе нервной системы</li> <li>- уменьшению вероятности развития болезни Альцгеймера</li> </ul>	<p>Томаты Картофель Орехи Бананы Фрукты</p>
<p><b>ВИТАМИН В<sub>6</sub></b></p> <p><b>Водорастворимый</b> <b>Способствует</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- усвоению белка и жира</li> <li>- предотвращению кожных заболеваний</li> <li>- нормальному обмену аминокислот</li> <li>- повышению устойчивости к болезням</li> </ul>	<p>Сухофрукты Горох Бобовые Рыбы Мясо Молоко</p>
<p><b>ВИТАМИН В<sub>12</sub></b></p> <p><b>Водорастворимый</b> <b>Способствует</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- нормальному росту и развитию ребенка</li> <li>- повышению сопротивляемости к вирусным инфекциям</li> <li>- улучшению памяти</li> </ul>	<p>Яйца Мясо Печень Сыр Молоко</p>
<p><b>ВИТАМИН С</b></p> <p><b>Водорастворимый</b> <b>Способствует</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- заживлению ран и герпеса</li> <li>- предотвращению авитаминоза</li> <li>- повышению иммунитета</li> <li>- укреплению кровеносных сосудов</li> <li>- повышению уровня усвоения железа</li> </ul>	<p>Гуава Томат Лимон Апельсин Лимоны Виноград Киви</p>
<p><b>ВИТАМИН D</b></p> <p><b>Жирорастворимый</b> <b>Способствует</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- позднему</li> <li>- нормальному свертыванию крови</li> <li>- нормальному росту костей</li> </ul>	<p>Яйца Рыбий жир Молоко Рыба Лучи солнца</p>
<p><b>ВИТАМИН E</b></p> <p><b>Жирорастворимый</b> <b>Способствует</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- улучшению регенерации тканей</li> <li>- стимуляции иммунитета</li> <li>- улучшению тонуса организма</li> <li>- замедлению процессов старения в организме</li> <li>- улучшению циркуляции крови</li> </ul>	<p>Бананы Зеленые овощи Соевые бобы Яйца Миндаль Морковь</p>
<p><b>ВИТАМИН К</b></p> <p><b>Жирорастворимый</b> <b>Способствует</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- нормальному свертыванию крови</li> <li>- укреплению костей</li> <li>- улучшению работы сердца</li> </ul>	<p>Томаты Соевые бобы Шпинат Мясо Редис Капуста</p>

# Продукты питания, влияющие на нормальный состав микрофлоры кишечника<sup>1,2</sup>

## Способствуют нормализации микрофлоры

- ✓ **Овощи:** морковь, черная редька, хрен
- ✓ **Фрукты:** лимон, грейпфрут
- ✓ **Ягоды:** барбарис, малина, шиповник
- ✓ **Кисломолочные продукты** (с коротким сроком годности, без крахмала): кефир, ряженка, простокваша, йогурты без красителей
- ✓ **Мягкие сыры** без плесени: брынза
- ✓ **Специи:** семена льна и укропа, тмин, кориандр, куркума

## Нарушает баланс микрофлоры

- ✓ **Цельное молоко**
- ✓ **Продукты с высоким содержанием глютена:** белые хлебобулочные и сдобные изделия
- ✓ **Продукты с высоким содержанием крахмала:** картофель
- ✓ **Продукты с высоким содержанием сахарозы:** конфеты, сладости
- ✓ **Газированные и пастеризованные напитки**
- ✓ **Колбасы и копчености**
- ✓ **Консервации и маринады**

1 Singh RK et al. J Transl Med. 2017;15(1):73. doi:10.1186/s12967-017-1175-y

2 Hills RD et al. *Nutrients*. 2019;11(7):1613. doi:10.3390/nu11071613

## Витамин D и РС

- Дефицит витамина D сопровождается утомляемостью, сонливостью, нарушением внимания, что может ухудшать клиническое течение РС<sup>1</sup>
- Добавление витамина D в дозах от 4000 до 40000 МЕ в сутки может иметь пользу в отношении прогноза<sup>2</sup>
- Дневные дозы свыше 10000 МЕ требуют периодического контроля уровня витамина в крови<sup>2</sup>
- Употребление высоких и ультравысоких доз - 50000 МЕ в сутки и выше может приводить к гипервитаминозу D<sup>3</sup>
- Гипервитаминоз D по клинической картине может напоминать прогрессирование РС (мышечная слабость, утомляемость, нарушение походки), отличиями являются нарушение функции почек, гастроинтестинальные симптомы (диарея, запоры)<sup>3</sup>

1 Munger KL et al. JAMA. 2006 Dec 20;296(23):2832-8. doi:10.1001/jama.296.23.2832

2 Feige J et al. *Nutrients*. 2020;12(3):783. doi:10.3390/nu12030783

3 Feige J et al. *Mult Scler*. 2019 Aug;25(9):1326-1328. doi: 10.1177/1352458518807059

## Что делать?



- Увеличивать в рационе количество **продуктов, богатых антиоксидантами**
- По данным открытых исследований, **вероятно**, эффективно использование антиоксидантов: ацетил-L-карнитин<sup>1</sup>, альфа-липоевая кислота<sup>2</sup>, мелатонин<sup>3</sup>
- Вместе добиваться появления **доступности препаратов, влияющих на прогрессирующее течение РС**

1 Ferreira GC, et al. *Neurochem Res.* 2017;42(6):1661-1675. doi:10.1007/s11064-017-2288-7

2 Molinari C, et al. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:2843121. doi:10.1155/2019/2843121

3 Reiter RJ, et al. *J Pineal Res.* 2016;61(3):253-278. doi:10.1111/jpi.12360

# Немедикаментозные методы

- Физическая активность (ЛФК)
- Диета
- Физическая и психологическая реабилитация
- Оптимизация быта
- Приспособление среды
- Творчество
- Общение

# Активность и физкультура

Тренировка выносливости

- Аэробные упражнения (кардиотренировка)
- Баланс (тай-чи)
- Упражнения на растяжение (включая йогу, пилатес)

Постепенное увеличение продолжительности тренировок

# • Естественная нейродегенерация

- Борьба с нейродегенерацией – это подъем по эскалатору, который движется вниз



## • Естественная нейродегенерация

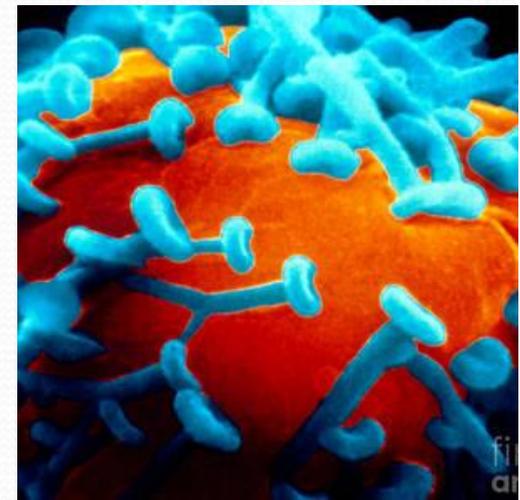
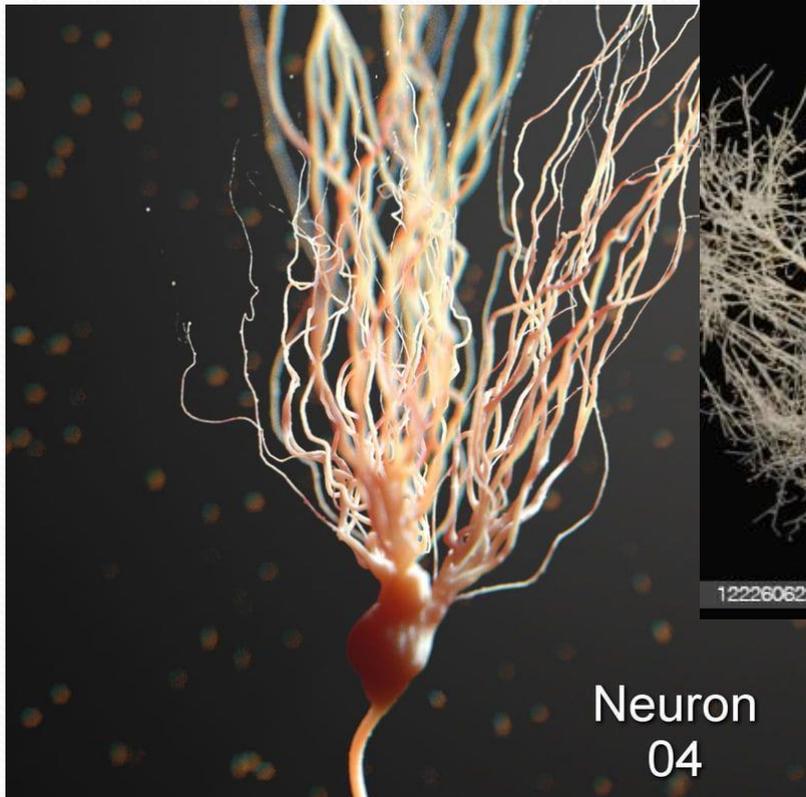
- Поиск лёгких путей вывел человечество из пещер, поэтому человеческий мозг всегда будет искать более лёгкий путь.





# **Нейропластичность и репарация**

# Нейропластичность

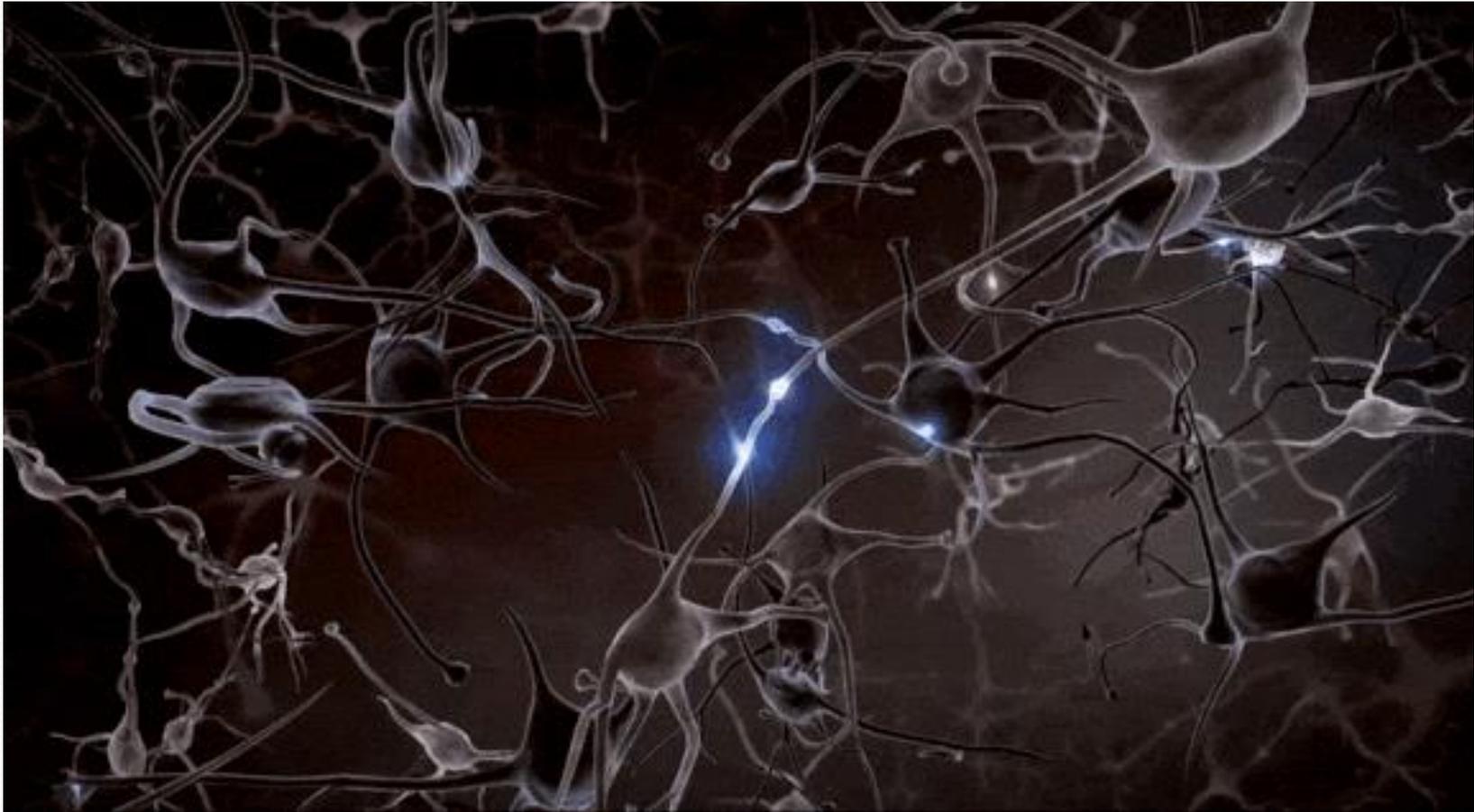


<https://www.pinterest.ru/pin/592856738430918763/>

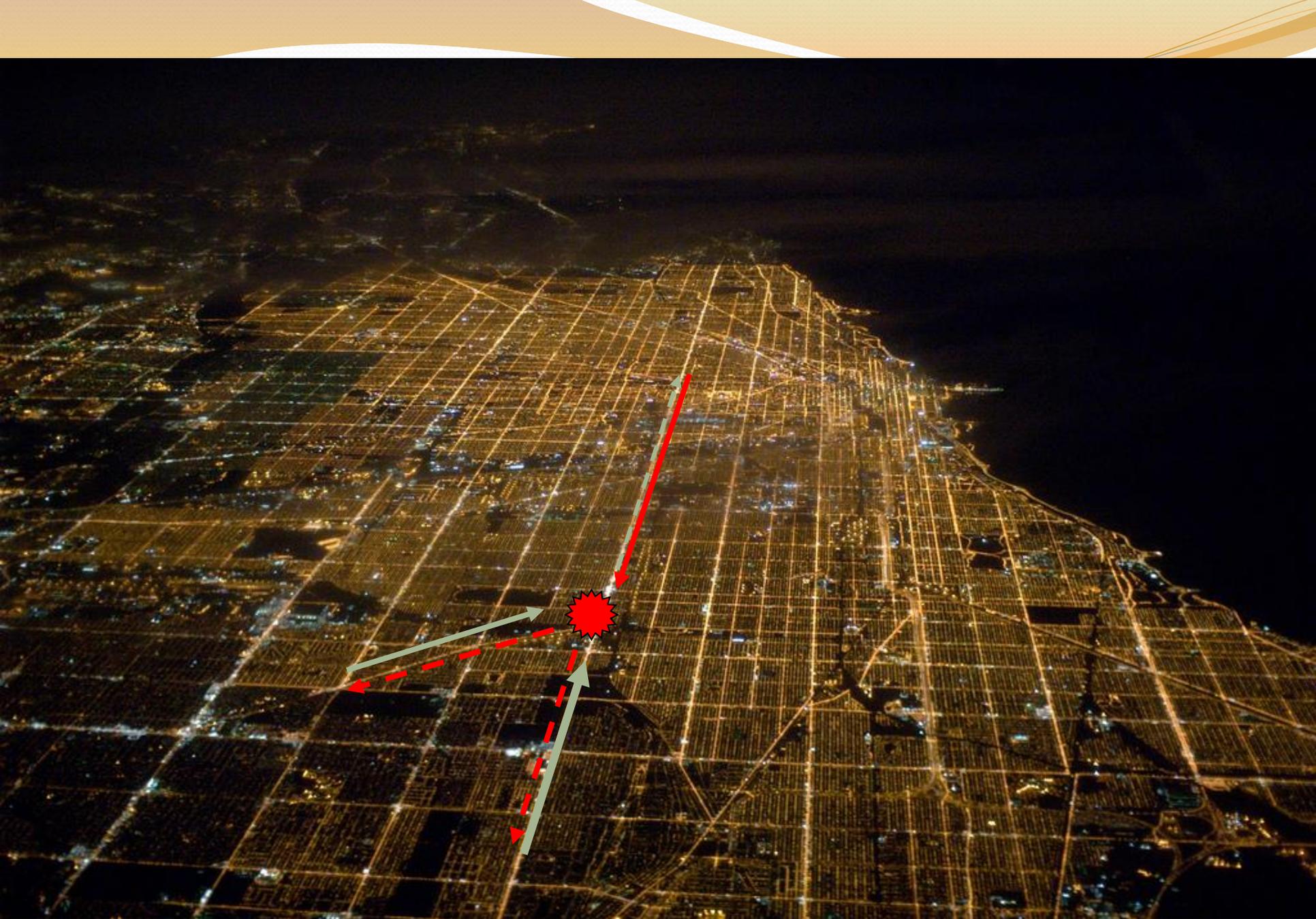
<https://www.gettyimages.com/photos/synapse>

<https://fineartamerica.com/featured/13-synapse-science-picture-co.html>

# Нейропластичность



<https://www.rawscience.tv/neural-plasticity-how-does-reading-this-essay-impact-your-future-memory-of-it/>



## Что не нужно делать?

- Прекратить или не начинать **курение табака**
- Не допускать **травм головы**
- Не допускать **повышения веса** (оптимально - **23,4 – 26,9 кг/м<sup>2</sup>**)
- Не превышать предельную дозу для **приема алкоголя**
- Не допускать появления **депрессии**

Livingston G, et al. *Lancet*. 2020;396(10248):413-446. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6

# Питание при рассеянном склерозе

- Несмотря на существенную связь между микробиомом кишечника и иммунным статусом организма, на настоящий момент **не доказано преимуществ той или иной диеты с позиции влияния на патогенез заболевания**<sup>1</sup>
- **Влияние питания может быть разделено на несколько позиций**<sup>1</sup>:
  - Поддержание достаточного уровня необходимых **нутриентов** (витамин D, B12)
  - Нормализация и поддержание нормального состава **кишечной микрофлоры**
  - **Коррекция нарушений пассажа** пищи по кишечнику (запоры, диарея)

<sup>1</sup> Bagur MJ, et al. *Adv Nutr.* 2017;8(3):463–472. doi:10.3945/an.116.014191

# Продукты питания, влияющие на нормальный состав микрофлоры кишечника<sup>1,2</sup>

## Способствуют нормализации микрофлоры

- ✓ **Овощи:** морковь, черная редька, хрен
- ✓ **Фрукты:** лимон, грейпфрут
- ✓ **Ягоды:** барбарис, малина, шиповник
- ✓ **Кисломолочные продукты** (с коротким сроком годности, без крахмала): кефир, ряженка, простокваша, йогурты без красителей
- ✓ **Мягкие сыры** без плесени: брынза
- ✓ **Специи:** семена льна и укропа, тмин, кориандр, куркума

## Нарушает баланс микрофлоры

- ✓ **Цельное молоко**
- ✓ **Продукты с высоким содержанием глютена:** белые хлебобулочные и сдобные изделия
- ✓ **Продукты с высоким содержанием крахмала:** картофель
- ✓ **Продукты с высоким содержанием сахарозы:** конфеты, сладости
- ✓ **Газированные и пастеризованные напитки**
- ✓ **Колбасы и копчености**
- ✓ **Консервации и маринады**

1 Singh RK et al. J Transl Med. 2017;15(1):73. doi:10.1186/s12967-017-1175-y

2 Hills RD et al. *Nutrients*. 2019;11(7):1613. doi:10.3390/nu11071613

## Витамин D и РС

- Дефицит витамина D сопровождается утомляемостью, сонливостью, нарушением внимания, что может ухудшать клиническое течение РС<sup>1</sup>
- Добавление витамина D в дозах от 4000 до 40000 МЕ в сутки может иметь пользу в отношении прогноза<sup>2</sup>
- Дневные дозы свыше 10000 МЕ требуют периодического контроля уровня витамина в крови<sup>2</sup>
- Употребление высоких и ультравысоких доз - 50000 МЕ в сутки и выше может приводить к гипервитаминозу D<sup>3</sup>
- Гипервитаминоз D по клинической картине может напоминать прогрессирование РС (мышечная слабость, утомляемость, нарушение походки), отличиями являются нарушение функции почек, гастроинтестинальные симптомы (диарея, запоры)<sup>3</sup>

1 Munger KL et al. JAMA. 2006 Dec 20;296(23):2832-8. doi:10.1001/jama.296.23.2832

2 Feige J et al. *Nutrients*. 2020;12(3):783. doi:10.3390/nu12030783

3 Feige J et al. *Mult Scler*. 2019 Aug;25(9):1326-1328. doi: 10.1177/1352458518807059

## Что делать?



- Увеличивать в рационе количество **продуктов, богатых антиоксидантами**
- По данным открытых исследований, **вероятно**, эффективно использование антиоксидантов: ацетил-L-карнитин<sup>1</sup>, альфа-липоевая кислота<sup>2</sup>, мелатонин<sup>3</sup>
- Вместе добиваться появления **доступности препаратов, влияющих на прогрессирующее течение РС**

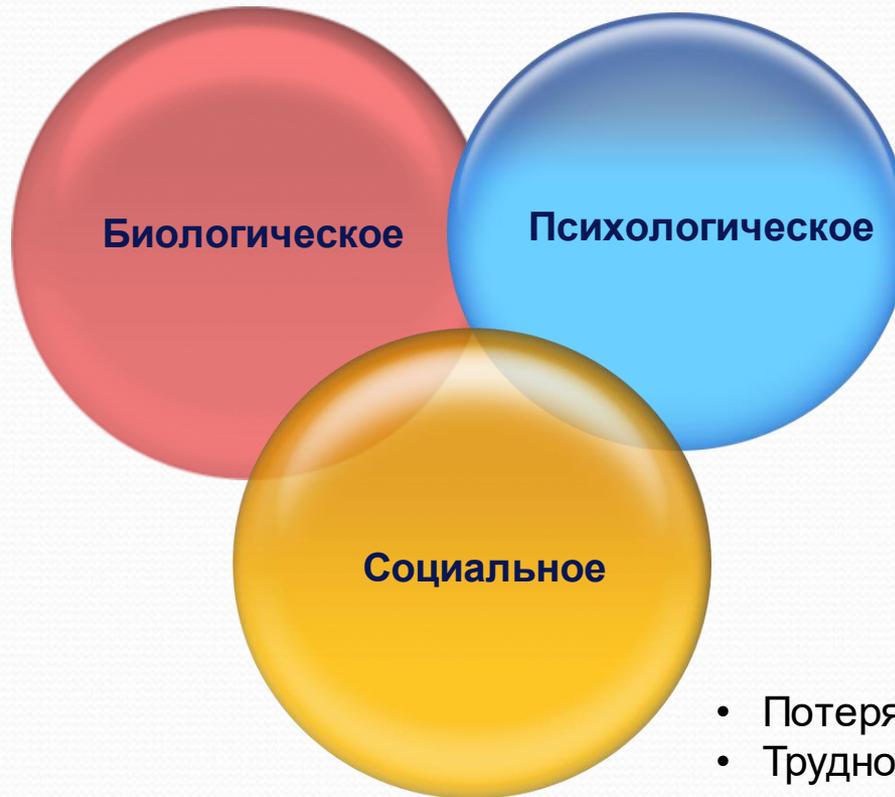
1 Ferreira GC, et al. *Neurochem Res.* 2017;42(6):1661-1675. doi:10.1007/s11064-017-2288-7

2 Molinari C, et al. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:2843121. doi:10.1155/2019/2843121

3 Reiter RJ, et al. *J Pineal Res.* 2016;61(3):253-278. doi:10.1111/jpi.12360

# Биопсихосоциальная модель заболевания

- Заболевание
- Тип патологического процесса
- Возможность устранения причины
- Степень нарушения функции
- Возможность полного восстановления



- Убеждения
- Темперамент
- Цели
- Страдания
- Эмоции
- Информированность
- Коупинг-стратегии

- Потеря трудовых навыков
- Трудности в семье – перераспределение ролей
- Потеря социальных контактов
- Потеря любимого дела
- Экономические проблемы



# Заключение

- Человеческий организм является открытой системой, основной функцией которой является взаимодействие с окружающей средой и реакция на возникающие изменения
- Одной из первых на изменение окружающей среды реагирует иммунная система организма
- Коррекция функции иммунной системы не может сводиться к воздействию одними лекарственными препаратами
- Коррекция образа жизни, внутренних установок, сопутствующих состояний и социальных взаимодействий могут значительно изменить функцию иммунной системы и течение заболевания

# Следующая лекция

**Взаимосвязь эмоционального состояния и рассеянного склероза. Депрессия, тревога и не только**  
(ориентировочно 08.08.2023)

Эмоциональные изменения при РС

Депрессия, её воздействие и методы коррекции

Тревога

Утомляемость

**Спасибо за внимание**

