

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?

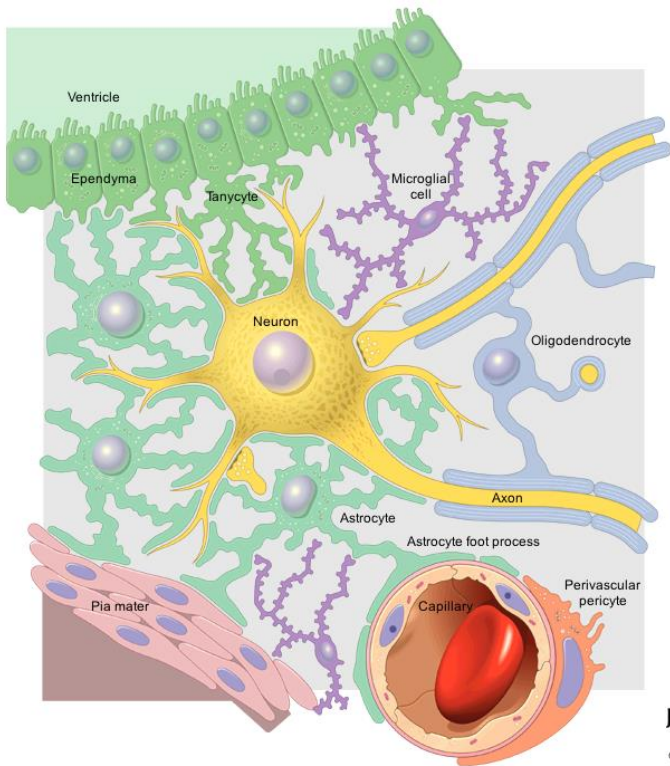


Определение

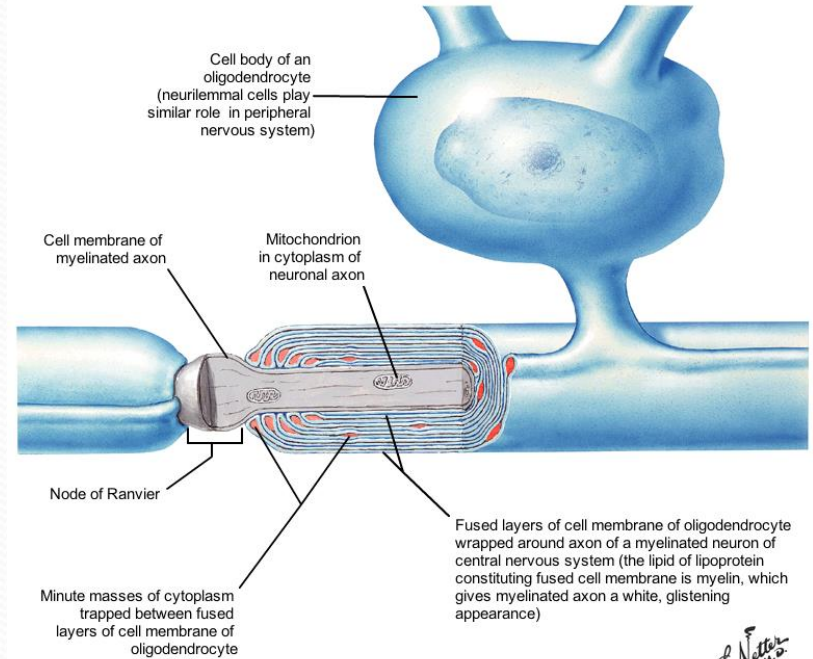
- **Рассеянный склероз** – прогрессирующее аутоиммунное заболевание центральной нервной системы с нейродегенеративным компонентом, которое чаще поражает лиц молодого возраста и без лечения в большинстве случаев приводит к инвалидизации.



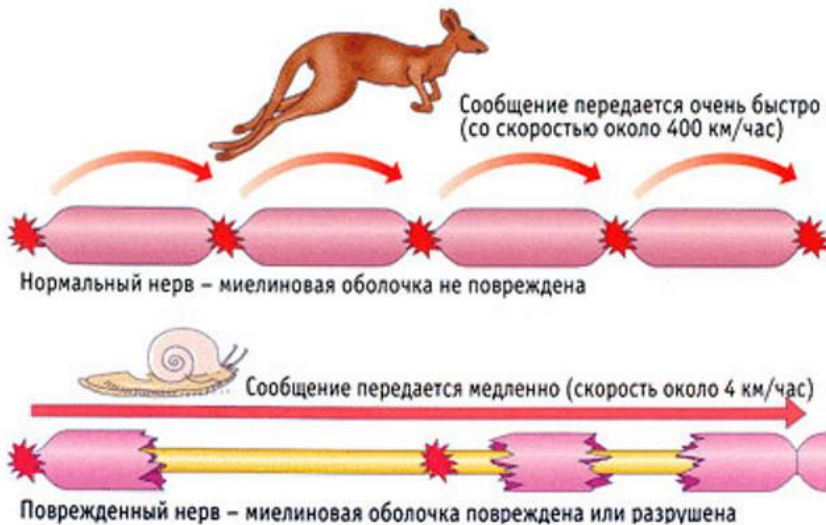
Патогенез РС



J. Perkins
MS, MFA
© ION



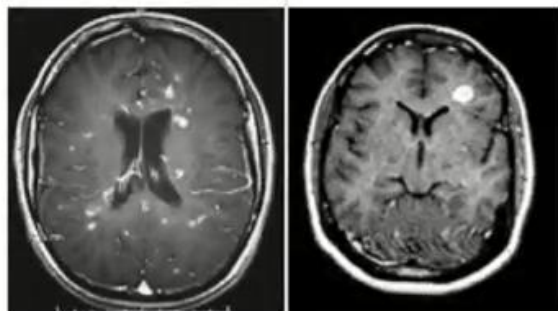
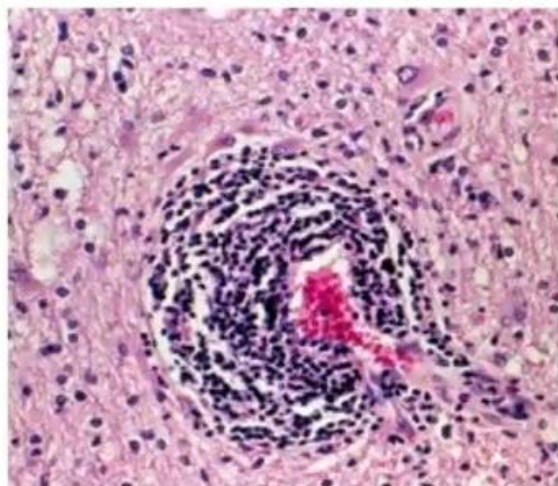
F. Netter M.D.
© 1994



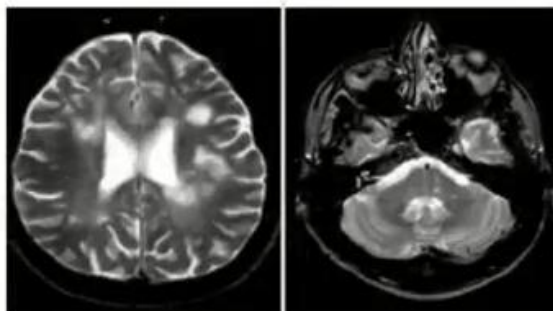
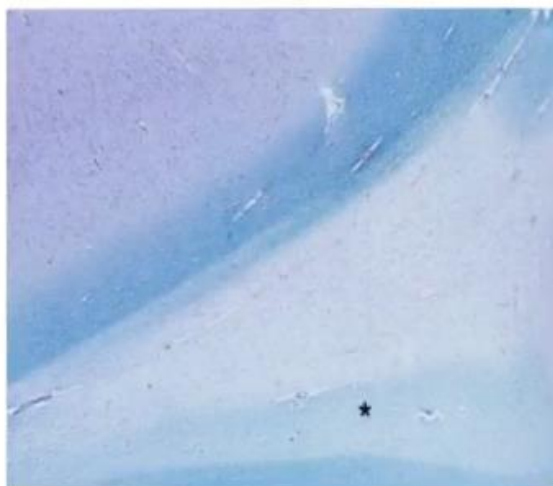


Основные патогенетические механизмы развития РС

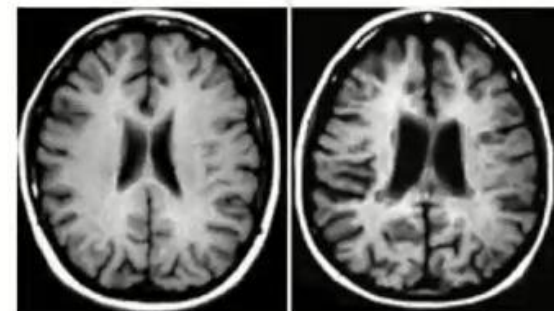
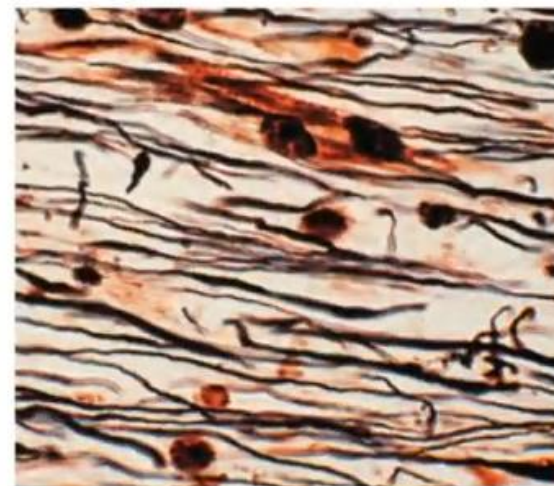
Воспаление



Демиелинизация

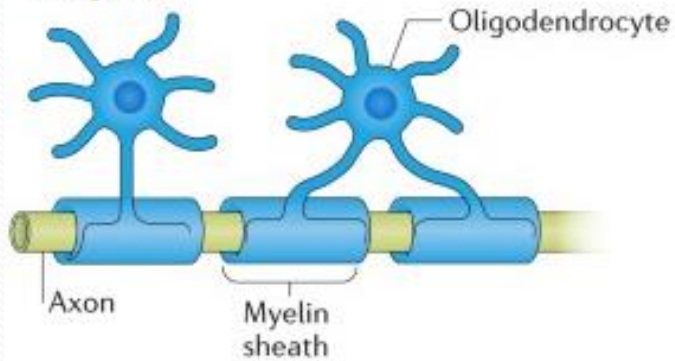


Нейродегенерация

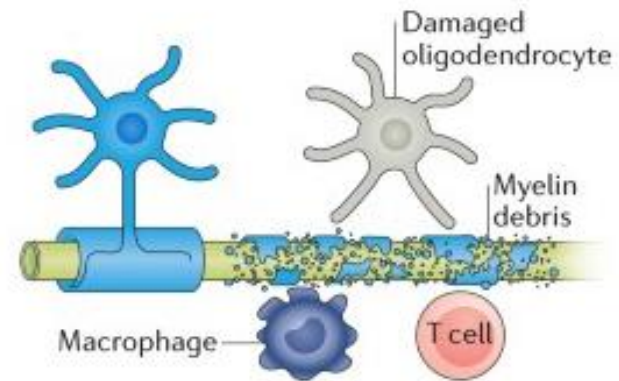


Демиелинизация

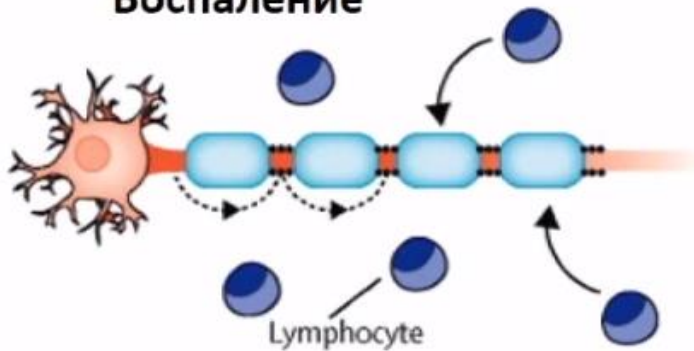
Норма



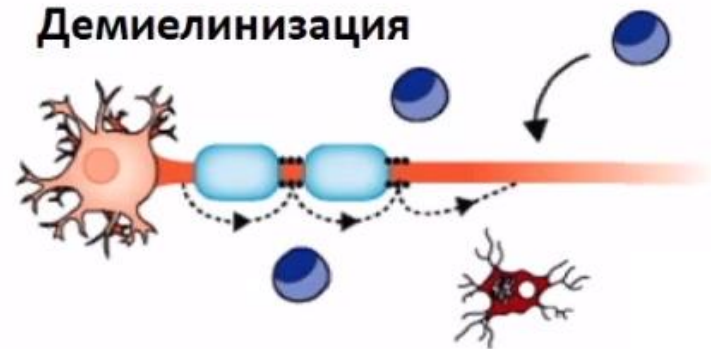
Демиелинизация



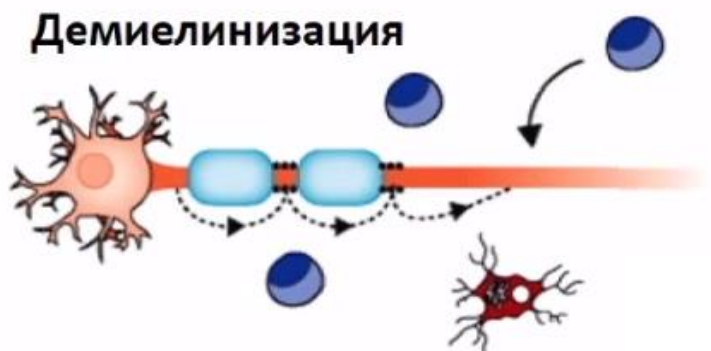
Воспаление



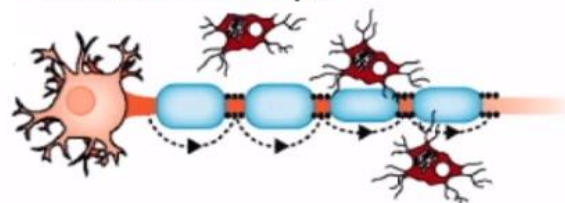
Демиелинизация



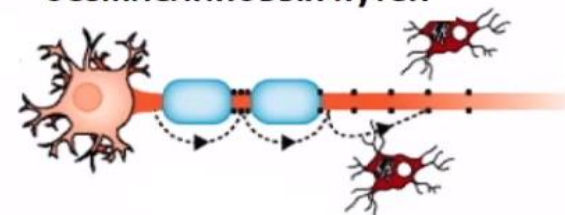
Ремиелинизация



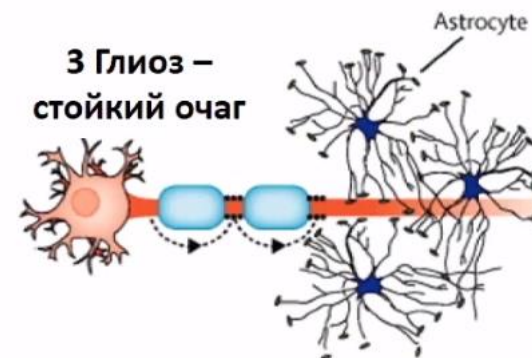
1 Ремиелинизация



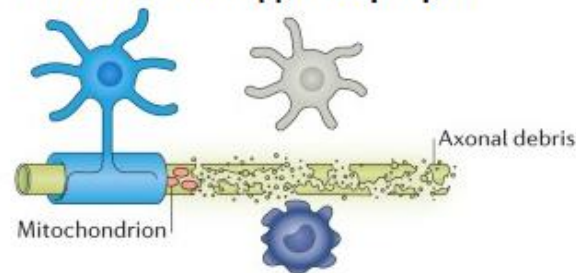
2 Формирование безмиелиновых путей



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**

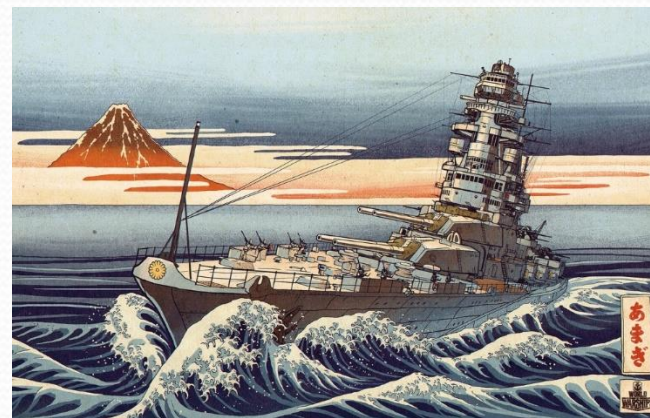


Но что кроме ПИТРС?

Цель

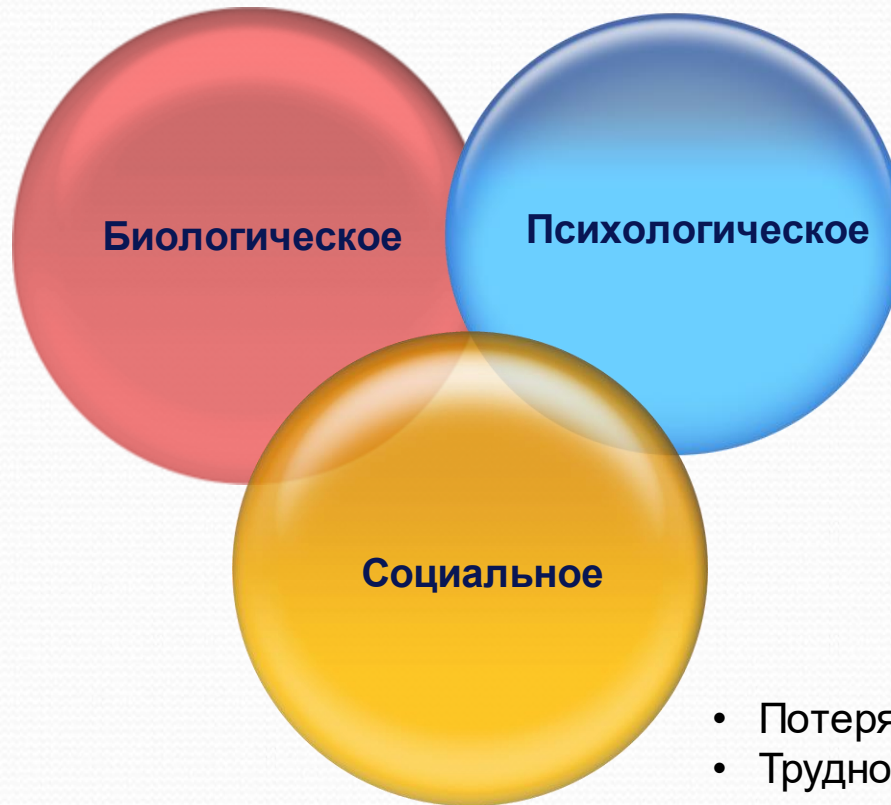
Не бойтесь будущего. Вглядывайтесь в него, не обманывайтесь на его счет, но не бойтесь... Вчера я поднялся на капитанский мостик и увидел огромные, как горы, волны и нос корабля, который уверенно их резал. И я спросил себя, почему корабль побеждает волны, хотя их так много, а он один? И понял — причина 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

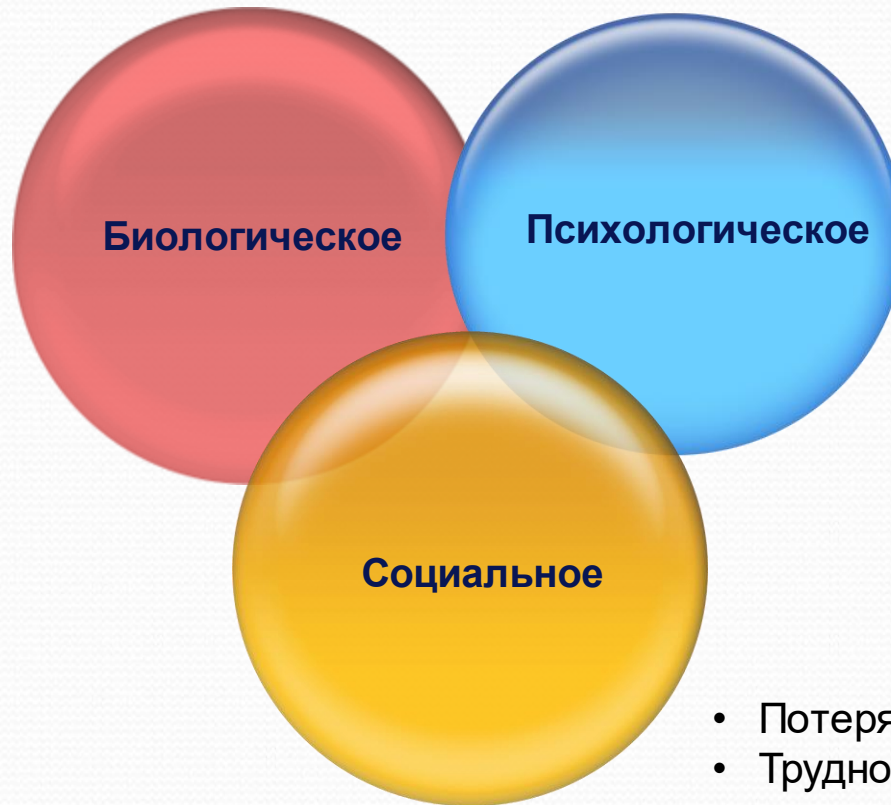


- **Цель**
- Убеждения
- Темперамент
- Страдания
- Эмоции
- Информированность
- Коупинг-стратегии

- 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

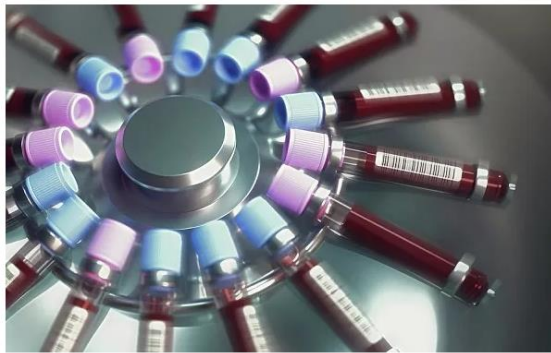
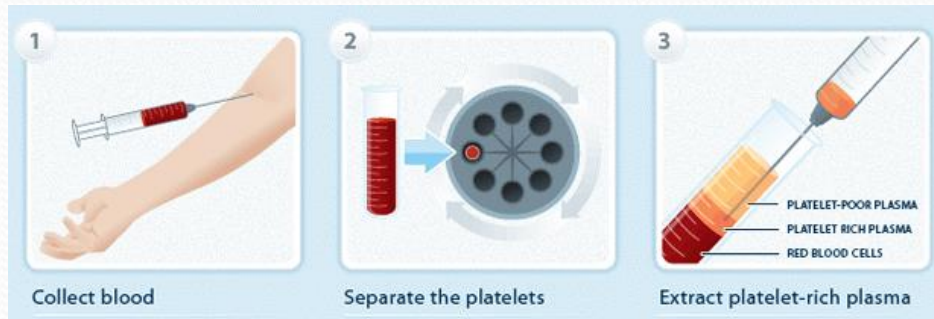
- Удаление части плазмы с крови последующим ее замещением и в объемах соответствующих характеру патологии



Плазмосепарация (плазмаферез)

Две основные технологии получения плазмы

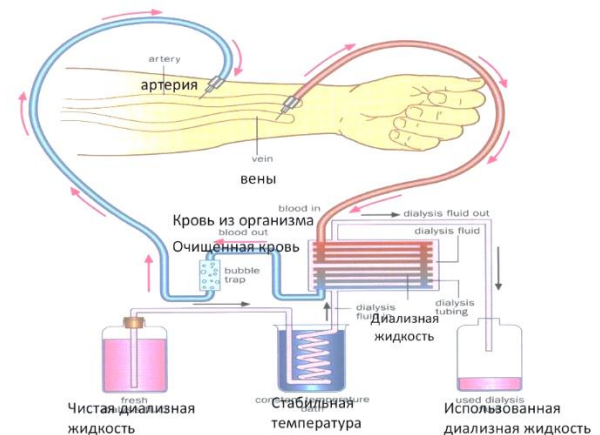
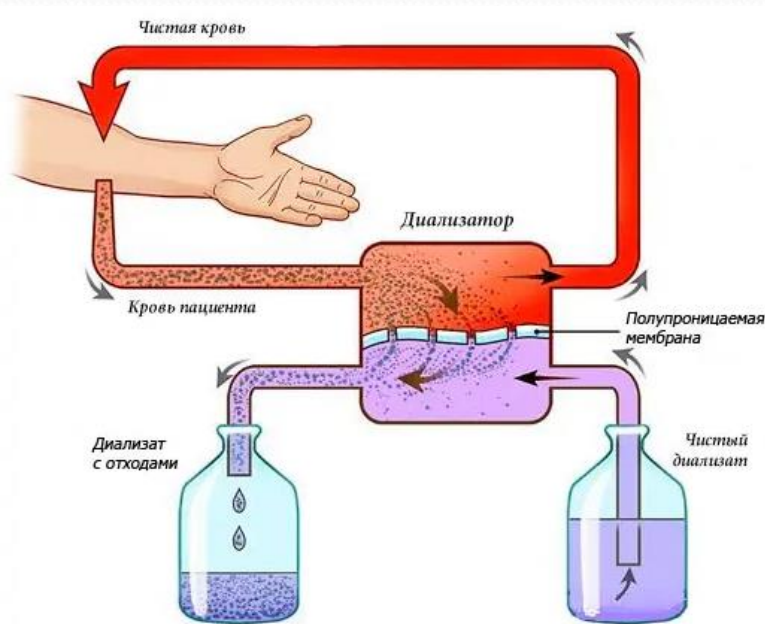
Центрифужный метод (гравитационная сепарация клеток)



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



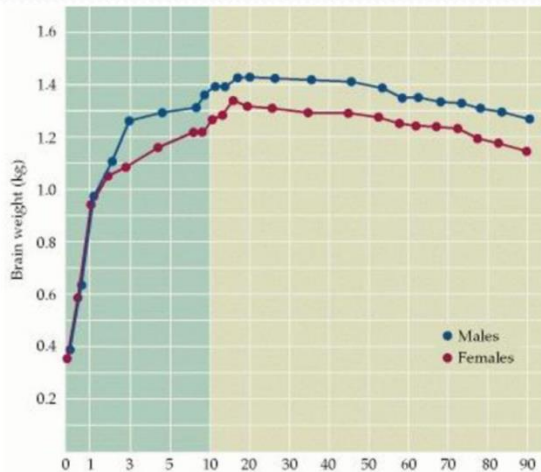
Название препарата	Форма выпуска	Цены	Предложений	Действующее вещество	АТХ код	Опи
Габриглобин -igg	Р-р д/инф фл 25 мл	3444 руб.	4	Иммуноглобулин человеческий нормальный	J06BA02	Опи
Габриглобин -igg	Р-р д/инф фл 50 мл	8122 - 8123 руб.	4	Иммуноглобулин человеческий нормальный	J06BA02	Опи
Гамунекс с	Р-р 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

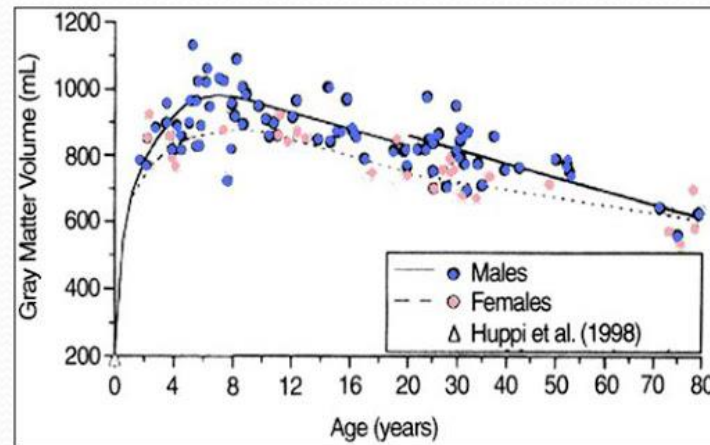
- Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) остаются актуальными в плане лечения послеродовых обострений во время кормления грудью.
- У детей до 12 лет ВВИГ – терапия I линии, у детей старше 12 лет – II линия, при непереносимости Ребифа
- ВВИГ сохраняют своё значение в качестве терапии III линии обострений
- 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

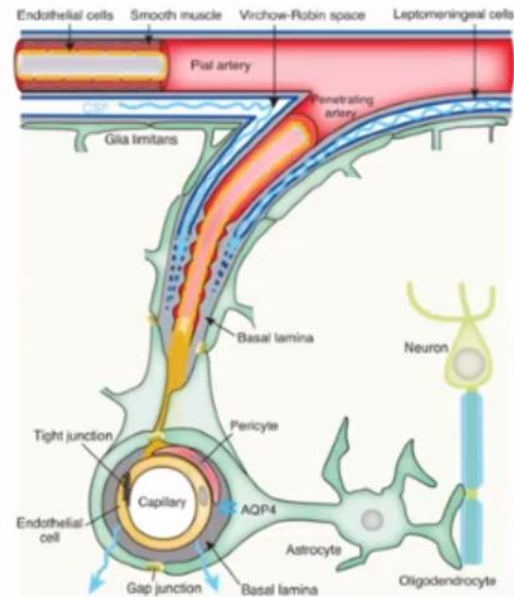
Механизмы естественного старения

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

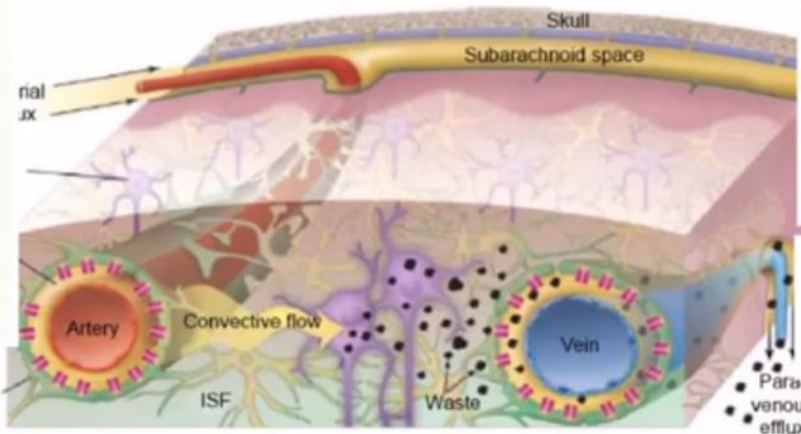


Oxidative Stress = Oxidative Stress ↑
 Obesity ↓ Cellular function ↓
 Insulin Sensitivity ↑ Insulin Sensitivity ↓

3. Уменьшение числа митохондрий и повышенный их распад



1. Снижение способности регулировать кровоток по капиллярам

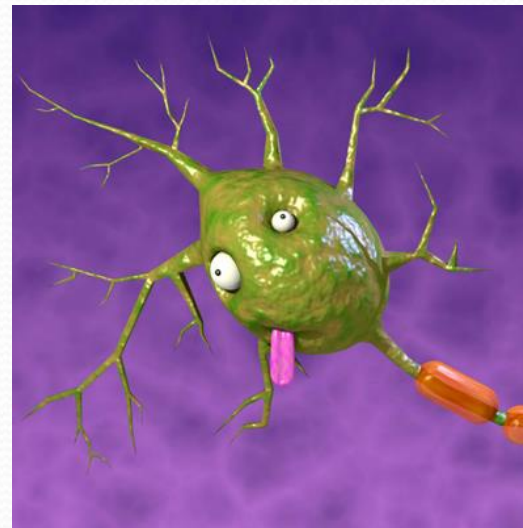


1 Neurochem Res. 2015 Dec; 40(12): 2583–2599.
 2 Nat Rev Neurol. 2015 Aug;11(8):457-70. doi:
 10.1038/nrneurol.2015.119.

Процессы, ускоряющие нейродегенерацию

1. Ускоряют уменьшение количества клеток и синапсов

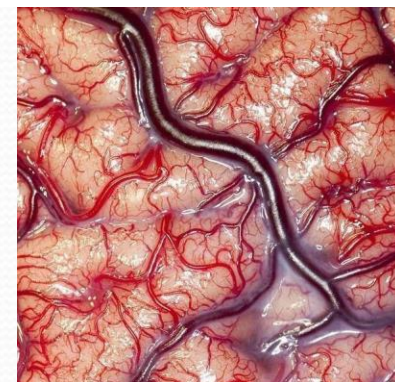
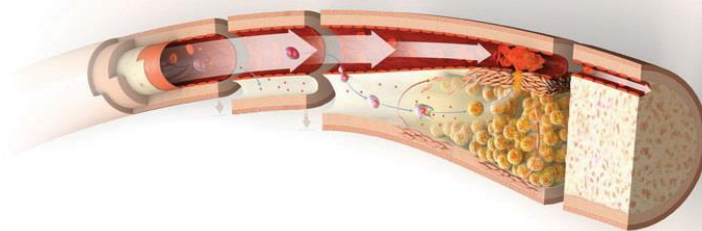
- Генетика
- Злоупотребление алкоголем
- Депрессия
- Отсутствие новой и разнообразной умственной активности
- Недостаточная физическая активность



Процессы, ускоряющие нейродегенерацию

2. Повреждение внутренней выстилки сосудов головного мозга (эндотелия)

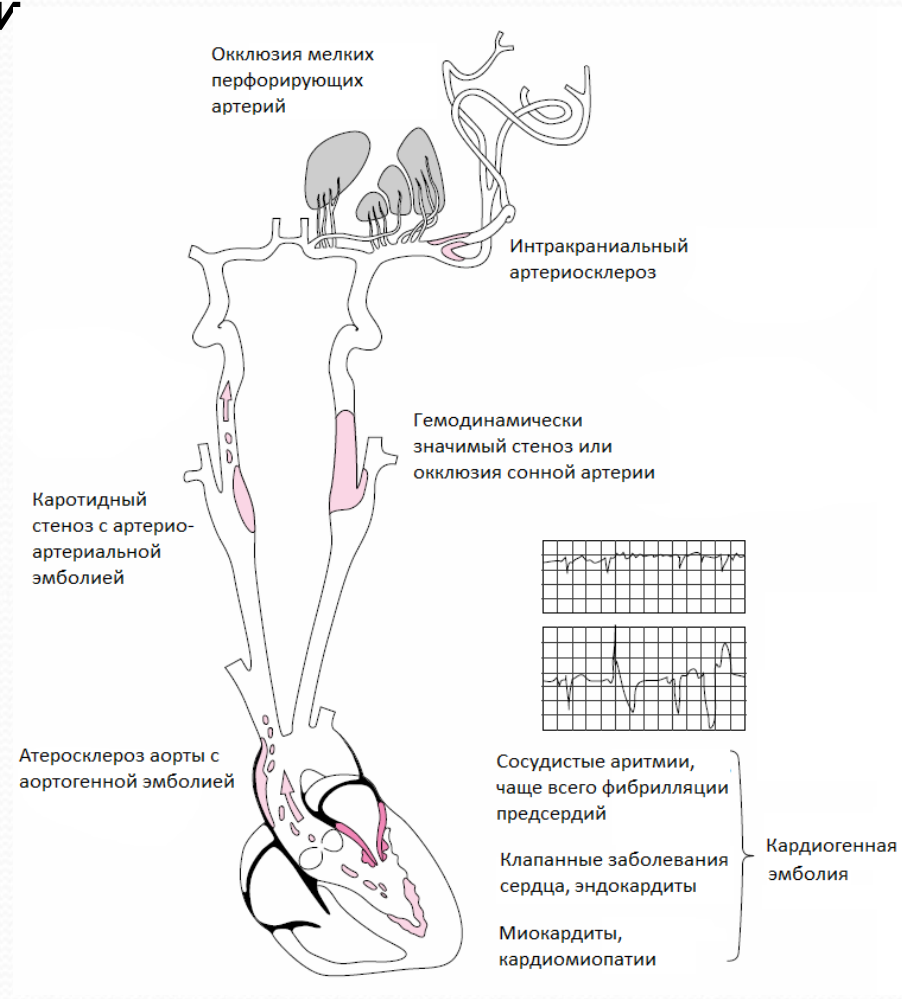
- Курение
- Злоупотребление алкоголем
- Сахарный диабет
- Нарушение уровня холестерина
- Колебания АД (гипертония)
- Ожирение
- Недостаточная физическая активность



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

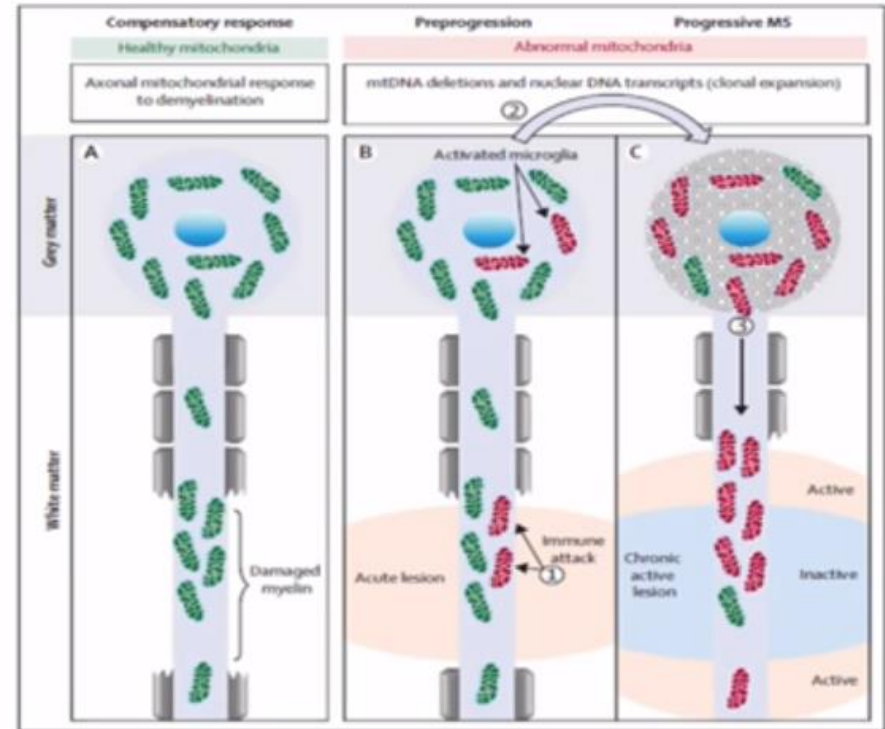
5. Снижение продукции энергии в клетках:

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

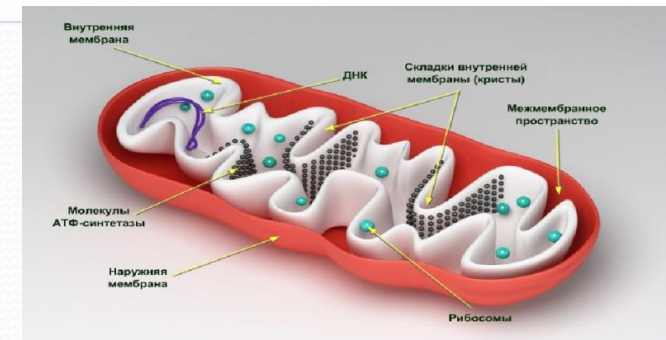
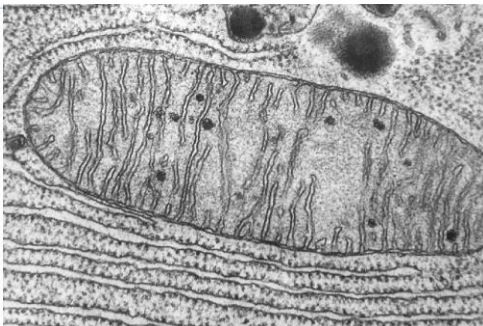


Нейродегенеративные процессы в «неизмененном» белом и сером веществе. Роль митохондриальных нарушений

- 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

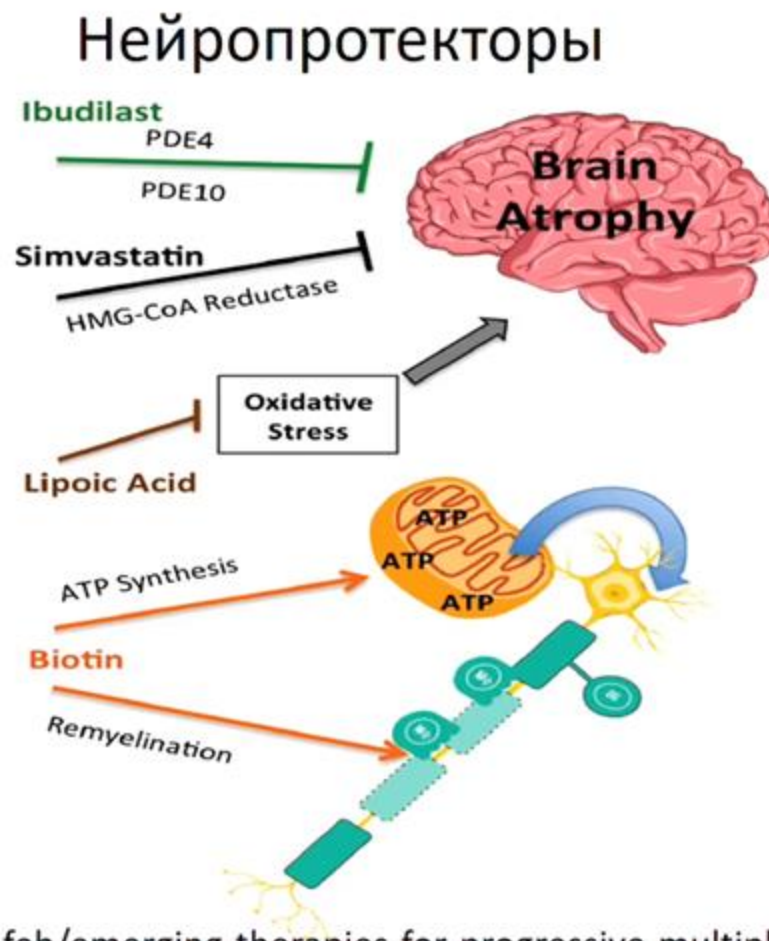


D.H. Mahad, B.D. Trapp, H. Lassmann Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis *Lancet Neurol* 2015; 14: 183–93

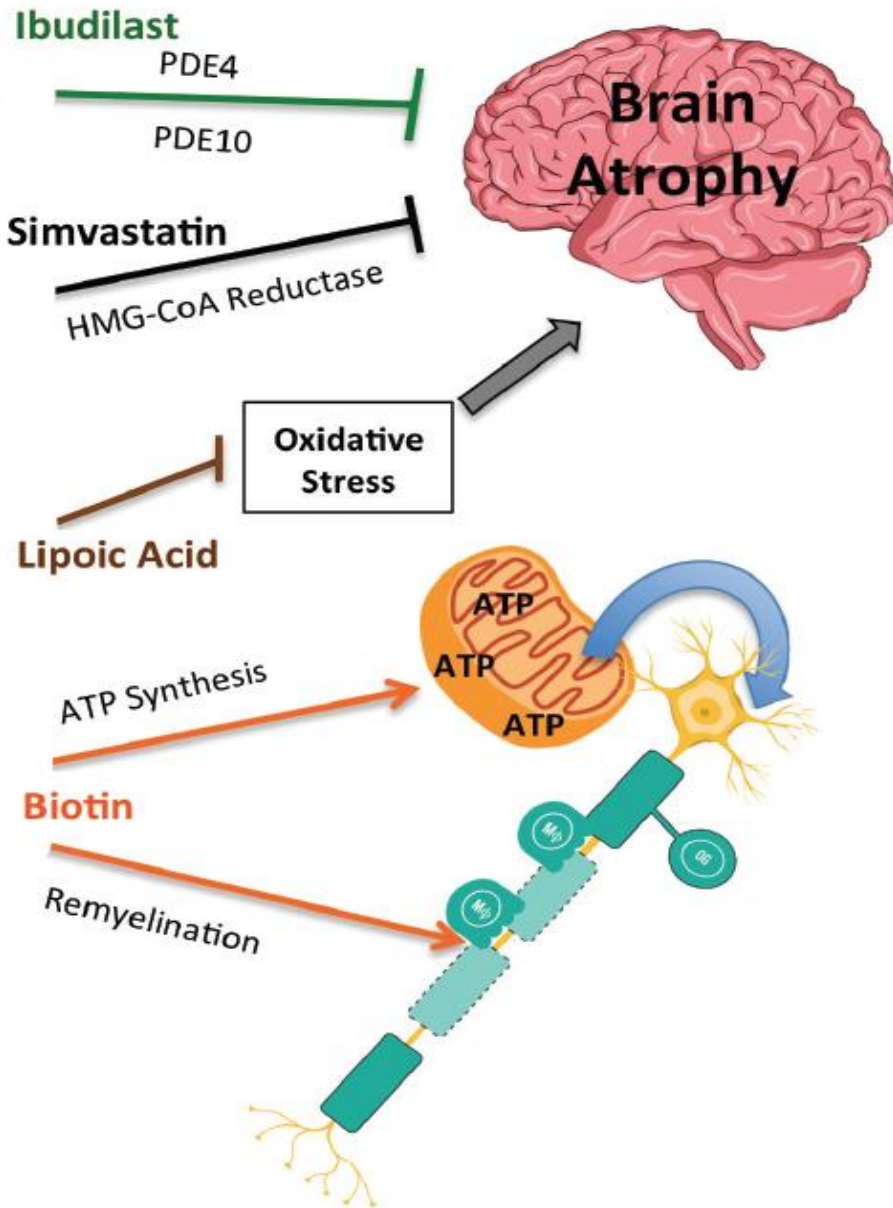


Помощь нейроном с помощью лекарственных средств

**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:

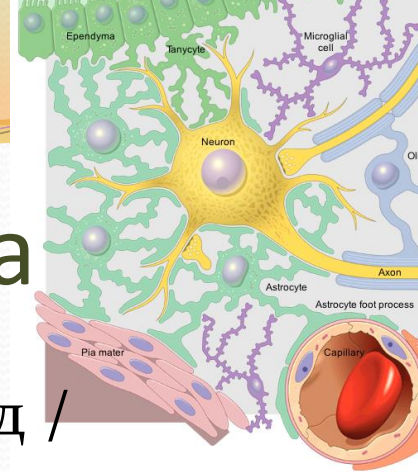
- Мексидол и его аналоги
- Элькар (L-карнитин)
- Милдронат (мельдоний)
- Цитофлавин
- Нанотропил/Актитропил/Фенотропил

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

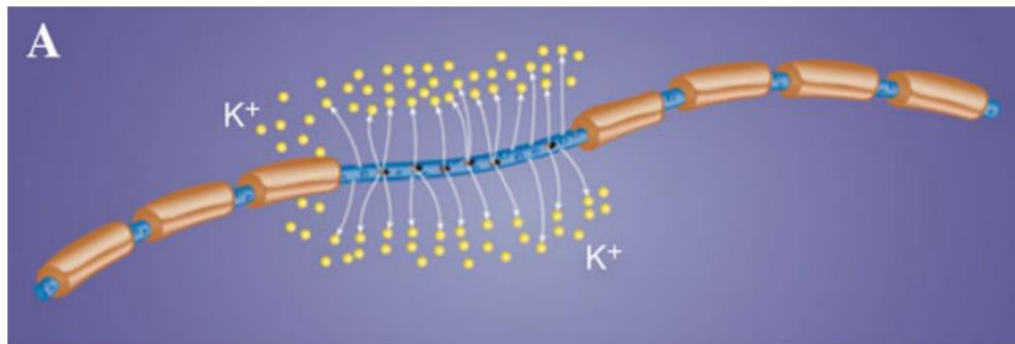
Улучшение проведения по нервам и на уровне синапса

- 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)

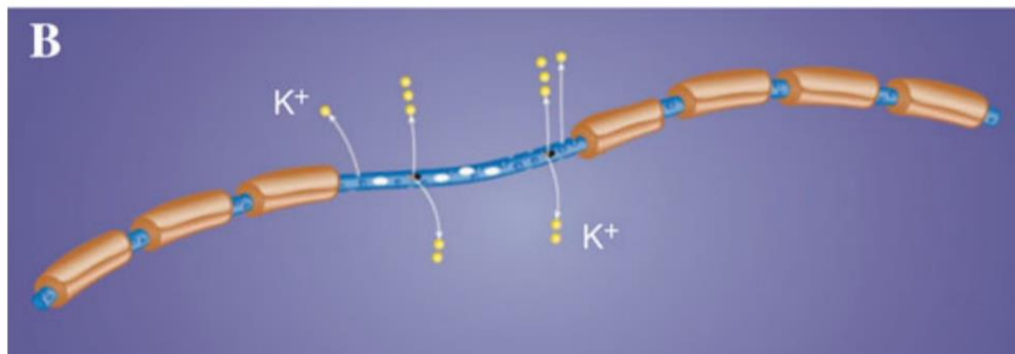


аминопиридин)

- 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., 2014¹

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

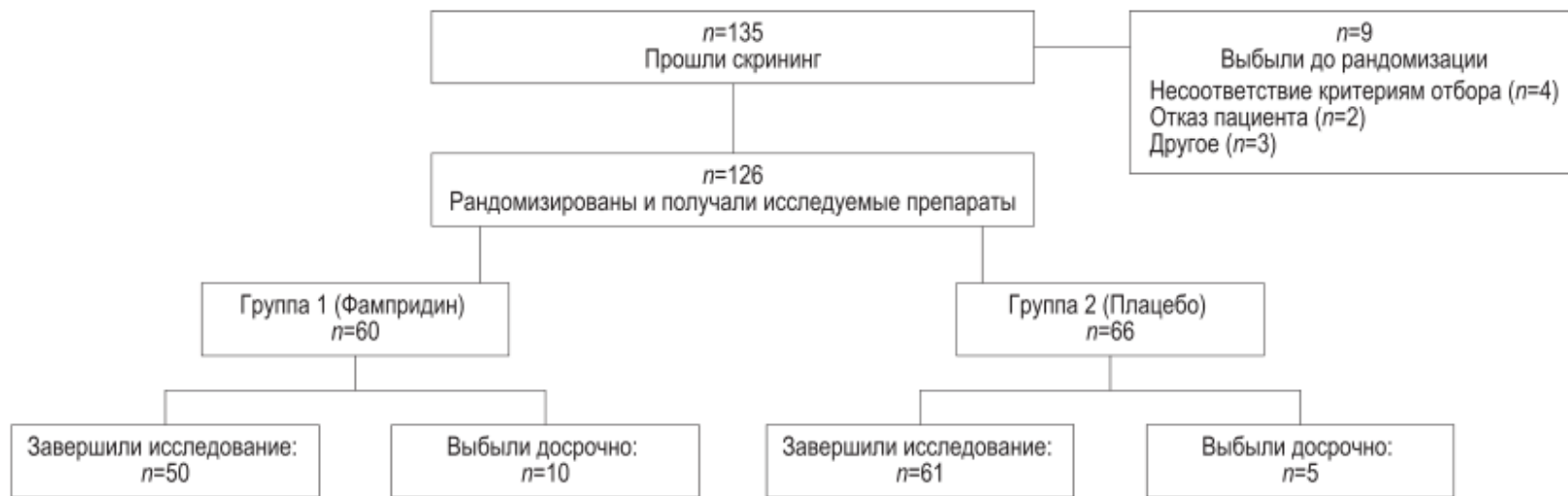
Кинезиа® (фампридин) Валента фармацевтика

- 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

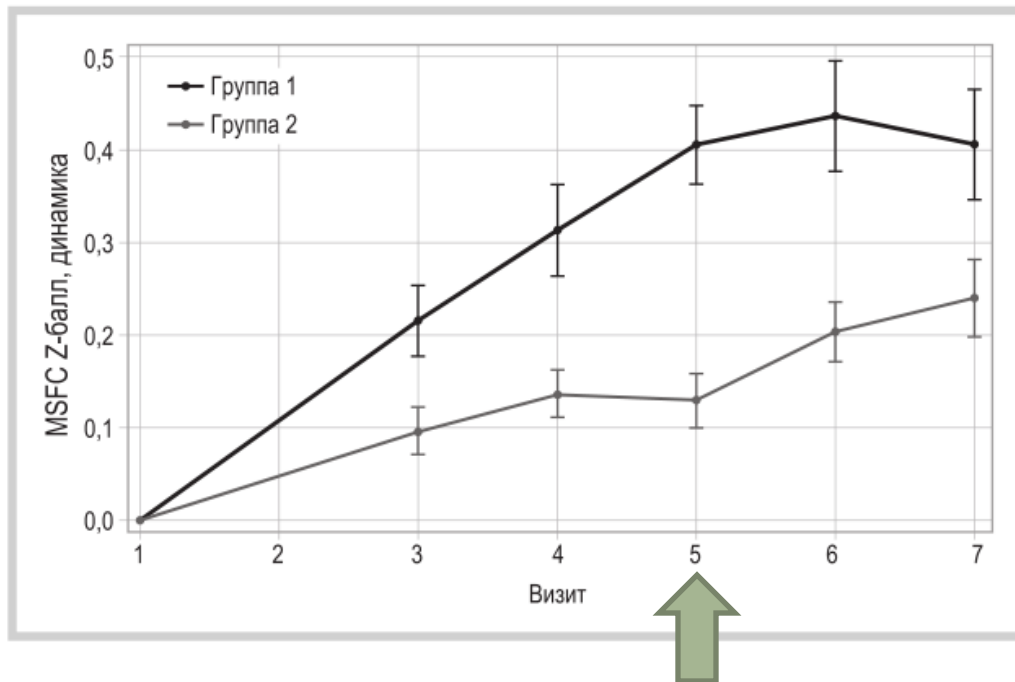


Рис. 3. Динамика результата MSFC относительно исходного уровня (Визит 1) в группах препарата Фампридин и плацебо (среднее и стандартная ошибка среднего).

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 не нужно делать?

- Прекратить или не начинать **курение табака**
- Не допускать **травм головы**
- Не допускать **повышения веса** (оптимально - **23,4 – 26,9 кг/м²**)
- 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**¹
- **Влияние питания может быть разделено на несколько позиций**¹:
 - Поддержание достаточного уровня необходимых **нутриентов** (витамин D, B12)
 - Нормализация и поддержание нормального состава **кишечной микрофлоры**
 - **Коррекция нарушений пассажа** пищи по кишечнику (запоры, диарея)

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

ТАБЛИЦА ВИТАМИНОВ

<p>ВИТАМИН А</p> <p>Жирорастворимый Способствует</p> <ul style="list-style-type: none"> - росту и укреплению костей, здоровью кожи, волос, зубов и десен - нормальному обмену веществ - повышению сопротивляемости инфекциям органов дыхания - поддержанию ночного зрения 	<p>Яйца Масло Папайя Морковь Молоко Печень Капуста</p>
<p>ВИТАМИН В₁</p> <p>Водорастворимый Способствует</p> <ul style="list-style-type: none"> - улучшению умственных способностей - переводу энергии пищи - нормальной работе сердца, нервной системы и мышц 	<p>Горох Мясо Картофель Соевые бобы Молоко Зерно</p>
<p>ВИТАМИН В₂</p> <p>Водорастворимый Способствует</p> <ul style="list-style-type: none"> - обмену жиров, углеводов и белков - росту тканей - нормальной работе щитовидной железы - предотвращению развития сердечно-сосудистых заболеваний 	<p>Зеленые овощи Хлеб Мясо Сыр Соевые бобы Молоко</p>
<p>ВИТАМИН В</p> <p>Водорастворимый Способствует</p> <ul style="list-style-type: none"> - нормальной работе нервной системы - уменьшению вероятности развития болезни Альцгеймера 	<p>Томаты Картофель Орехи Бананы Овощи</p>
<p>ВИТАМИН В₆</p> <p>Водорастворимый Способствует</p> <ul style="list-style-type: none"> - усвоению белка и жира - предотвращению кожных заболеваний - нормальному обмену аминокислот - повышению устойчивости к болезням 	<p>Сухофрукты Горох Бобовые Рыбы Мясо Молоко</p>
<p>ВИТАМИН В₁₂</p> <p>Водорастворимый Способствует</p> <ul style="list-style-type: none"> - нормальному росту и развитию ребенка - повышению сопротивляемости к вирусным инфекциям - улучшению памяти 	<p>Яйца Мясо Печень Сыр Молоко</p>
<p>ВИТАМИН С</p> <p>Водорастворимый Способствует</p> <ul style="list-style-type: none"> - заживлению ран и герпеса - предотвращению авитаминоза - повышению иммунитета - укреплению кровеносных сосудов - повышению уровня усвоения железа 	<p>Гуава Томат Лимон Апельсин Лимоны Виноград Киви</p>
<p>ВИТАМИН D</p> <p>Жирорастворимый Способствует</p> <ul style="list-style-type: none"> - поведению - нормальному свертыванию крови - нормальному росту костей 	<p>Яйца Рыбий жир Молоко Рыба Лучи солнца</p>
<p>ВИТАМИН Е</p> <p>Жирорастворимый Способствует</p> <ul style="list-style-type: none"> - улучшению регенерации тканей - стимуляции иммунитета - улучшению тонуса организма - замедлению процессов старения в организме - улучшению циркуляции крови 	<p>Бананы Зеленые овощи Соевые бобы Яйца Миндаль Морковь</p>
<p>ВИТАМИН К</p> <p>Жирорастворимый Способствует</p> <ul style="list-style-type: none"> - нормальному свертыванию крови - укреплению костей - улучшению работы сердца 	<p>Томаты Соевые бобы Шпинат Мясо Редис Капуста</p>

Продукты питания, влияющие на нормальный состав микрофлоры кишечника^{1,2}

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 РС¹
- Добавление витамина D в дозах от 4000 до 40000 МЕ в сутки может иметь пользу в отношении прогноза²
- Дневные дозы свыше 10000 МЕ требуют периодического контроля уровня витамина в крови²
- Употребление высоких и ультравысоких доз - 50000 МЕ в сутки и выше может приводить к гипервитаминозу D³
- Гипервитаминоз D по клинической картине может напоминать прогрессирование РС (мышечная слабость, утомляемость, нарушение походки), отличиями являются нарушение функции почек, гастроинтестинальные симптомы (диарея, запоры)³

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-карнитин¹, альфа-липоевая кислота², мелатонин³
- 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

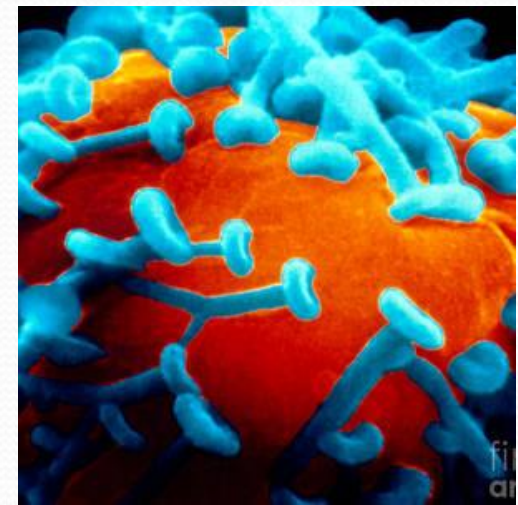
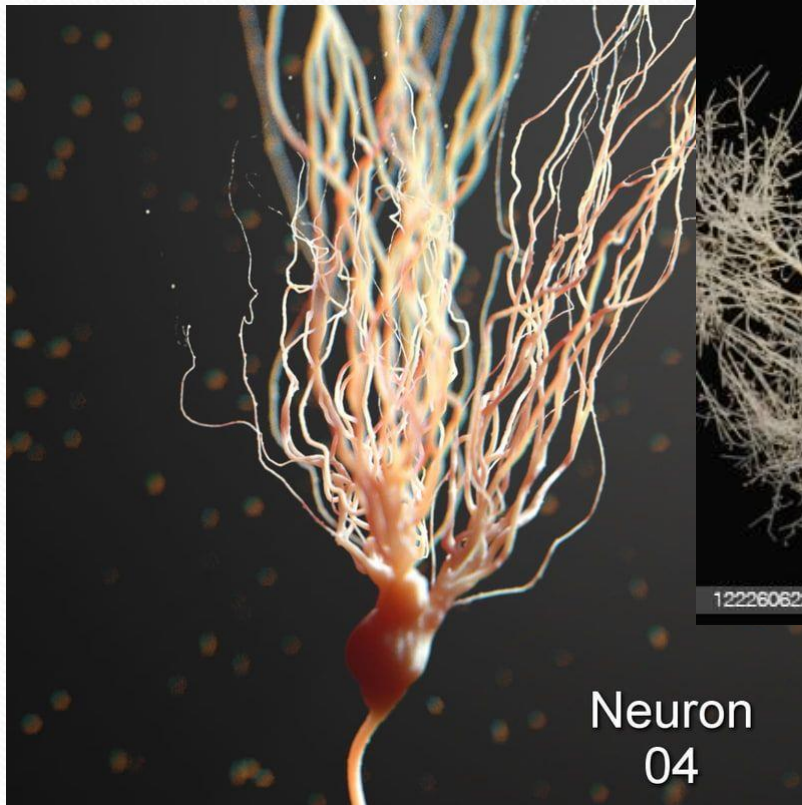
- Поиск лёгких путей вывел человечество из пещер, поэтому человеческий мозг всегда будет искать более лёгкий путь.





Нейропластичность и репарация

Нейропластичность



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

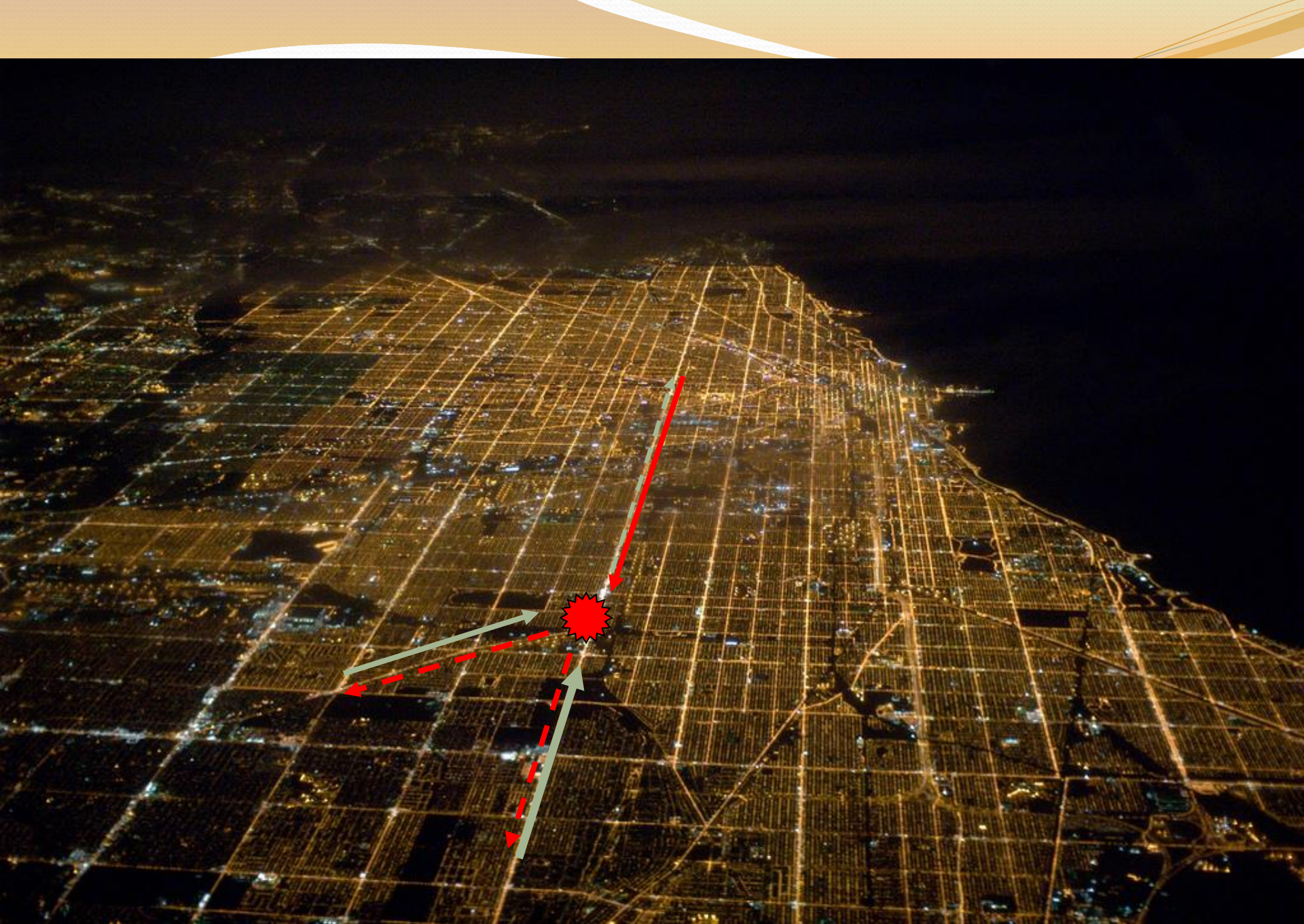
<https://www.gettyimages.com/photos/synapse>

<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/м²**)
- 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**¹
- **Влияние питания может быть разделено на несколько позиций**¹:
 - Поддержание достаточного уровня необходимых **нутриентов** (витамин D, B12)
 - Нормализация и поддержание нормального состава **кишечной микрофлоры**
 - **Коррекция нарушений пассажа** пищи по кишечнику (запоры, диарея)

¹ 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^{1,2}

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 РС¹
- Добавление витамина D в дозах от 4000 до 40000 МЕ в сутки может иметь пользу в отношении прогноза²
- Дневные дозы свыше 10000 МЕ требуют периодического контроля уровня витамина в крови²
- Употребление высоких и ультравысоких доз - 50000 МЕ в сутки и выше может приводить к гипервитаминозу D³
- Гипервитаминоз D по клинической картине может напоминать прогрессирование РС (мышечная слабость, утомляемость, нарушение походки), отличиями являются нарушение функции почек, гастроинтестинальные симптомы (диарея, запоры)³

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-карнитин¹, альфа-липоевая кислота², мелатонин³
- Вместе добиваться появления **доступности препаратов, влияющих на прогрессирующее течение РС**

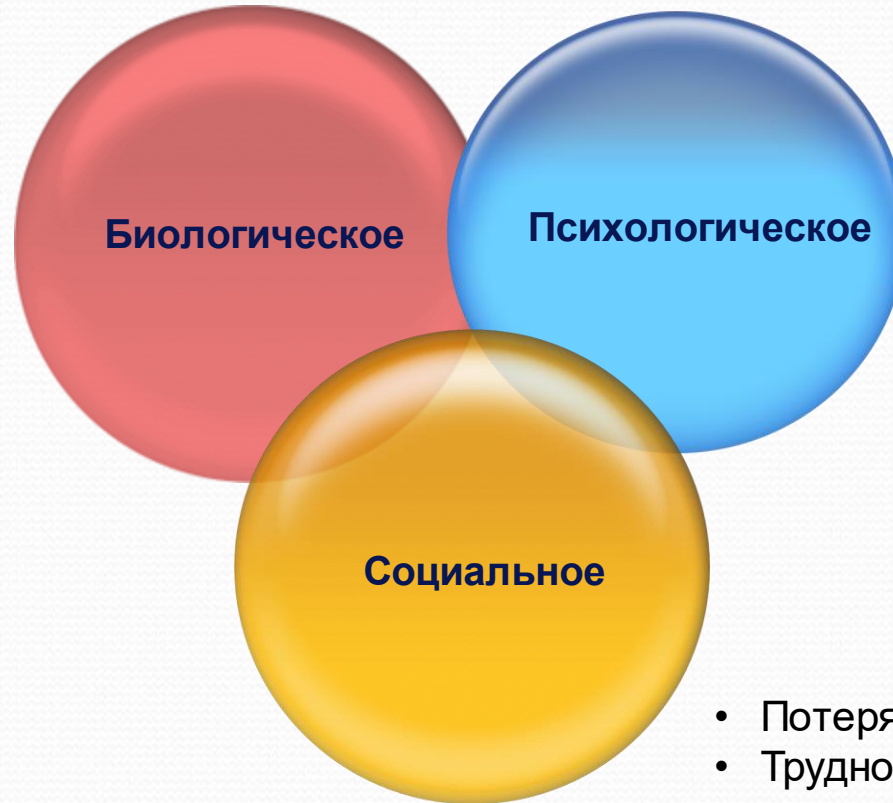
1 Ferreira GC, et al. *Neurochem Res.* 2017;42(6):1661-1675. doi:10.1007/s11064-017-2288-7

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

