

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РАЗНЫХ СТРАНАХ, КАКИЕ  
СОВМЕСТНЫЕ ДЕЙСТВИЯ МЫ МОЖЕМ ПРЕДПРИНЯТЬ В  
БУДУЩЕМ?



проф. Рахимбаева Г.С.

# Дефиниция РС: МКБ–Х G 35

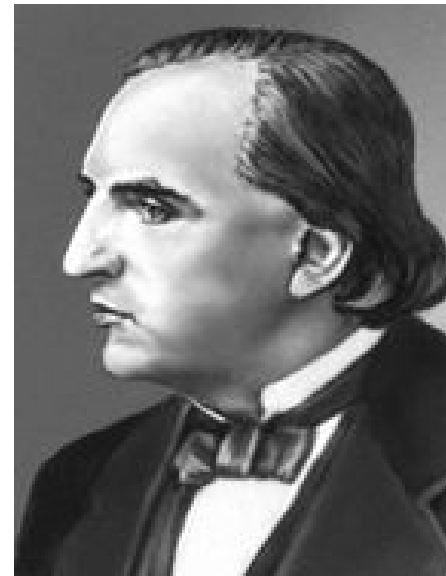
**Рассеянный склероз– хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание, характеризующееся:**

- **многоочаговостью поражения белого вещества ЦНС**
- **ремиттирующе–прогредиентным течением**
- **вариабельностью неврологических симптомов**
- **Особенностью болезни является одновременное поражение нескольких различных отделов нервной системы, что приводит к появлению у больных разнообразной неврологической симптоматики.**
- **преимущественным поражением лиц молодого возраста.**

- ▶ **Жан Мартен Шарко** впервые описал РС и выделил его в отдельную нозологическую форму 1868 год.



- ▶ **Луис Ранвье** открыл миелин и описал олигодендроциты, образующие миелин 1878 год.



# Эпидемиология

**0.1%**  
Worldwide incidence

**400,000**  
people in US  
have MS

## MULTIPLE SCLEROSIS AFFECT:

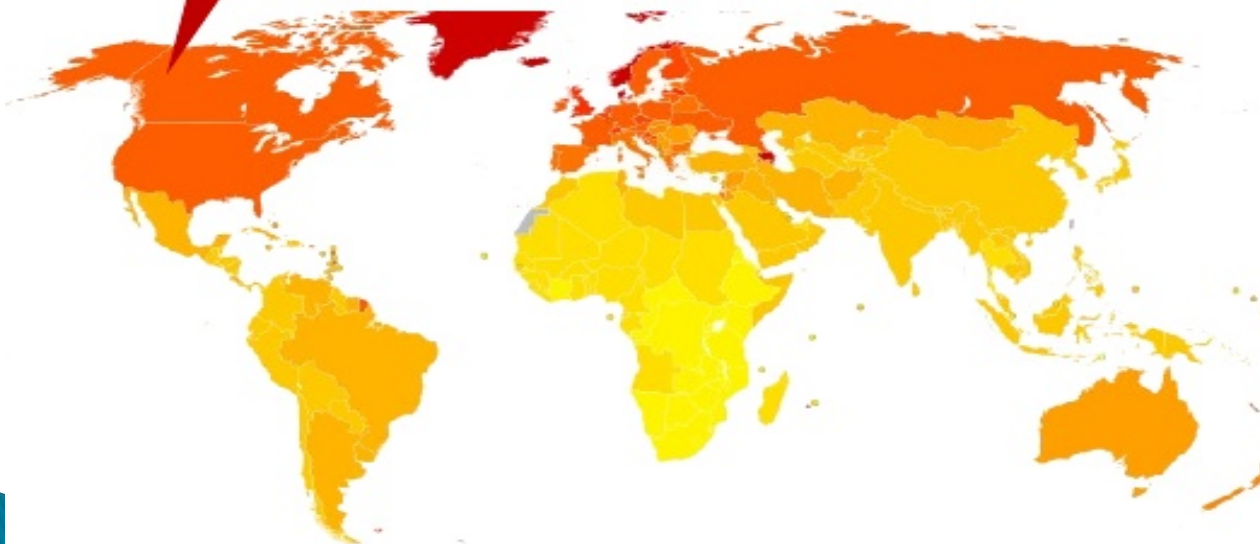
The ratio  
is  
increasing  
now



worse  
prognosis

Predominant age: **20-40**

**1-3%** risk of MS among 1st-degree relatives  
Highly variable and unpredictable



Higher  
incidence in  
**Northern  
European**  
descent and in  
temperate  
climate, but the  
latitude gradient  
is **decreasing**

Total amount is about 3  
million

# Этиология (Etiology)

**Причины возникновения РС точно не выяснены**  
The causes of MS are not exactly ascertained.

Инфекционный  
фактор–  
Вирусная инфекция

Infectious factor–  
Viral infection

Географический  
фактор– развитие  
заболевания  
зависит от места  
проживания в  
соответствующей  
географической  
зоне

Geographical factor  
– the development  
of the disease  
depends on the  
place of residence in  
the corresponding  
geographical area

Наследственная  
склонность к  
ускоренному  
разрушению  
миелина

Hereditary tendency  
to accelerated  
destruction of  
myelin

# Pathophysiology

## Blood-brain barrier breakdown

The BBB prevent entrance of T cells into the nervous system. The blood–brain barrier is normally not permeable to these types of cells, unless triggered by infection or a virus, which decreases the integrity of the tight junctions. When the blood–brain barrier regains its integrity, usually after infection or virus has cleared, the T cells are trapped inside the brain.

## Autoimmunology

The immune system attacks the nervous system, forming plaques or lesions. Commonly involves white matter. Destroys oligodendrocytes- causing demyelination Remyelination occurs in early phase but not completely. Repeated attacks lead to fewer remyelination.

## Inflammation

T-cells attacks on myelin triggers inflammatory processes, stimulating other immune cells and soluble factors like cytokines and antibodies. Leaks form in the BBB cause swelling, activation of macrophages, and more activation of cytokines and other destructive proteins

# «Клинически изолированный синдром»

- Клинически изолированный синдром (КИС) можно рассматривать как «первый приступ» рассеянного склероза. Это единичное клиническое обострение, указывающее на наличие демиелинизирующих изменений. Например, симптомом Лермитта, односторонний неврит зрительного нерва или онемение одной стороны тела могут быть расценены как КИС.
- Клинически изолированный синдром обычно не сопровождается никакими другими клиническими признаками или симптомами, можно придумать множество других областей внезапного онемения

# Clinically isolated syndrome

- ▶ Clinically isolated syndrome (CIS) can be considered as the “first attack” of multiple sclerosis. This is a single clinical exacerbation, indicating the presence of demyelinating changes. For example, a symptom of Lhermitte, unilateral optic neuritis, or numbness of one side of the body can be regarded as CIS.
- ▶ A clinically isolated syndrome is usually not accompanied by any other clinical signs or symptoms, you can come up with many other explanations for the sudden numbness of one arm or the deterioration of vision.



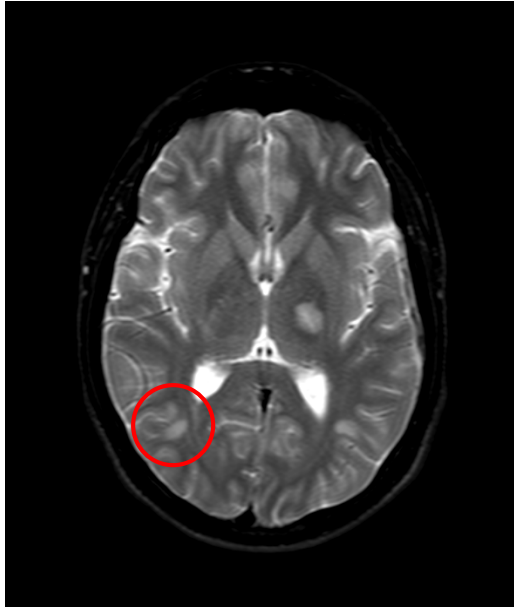
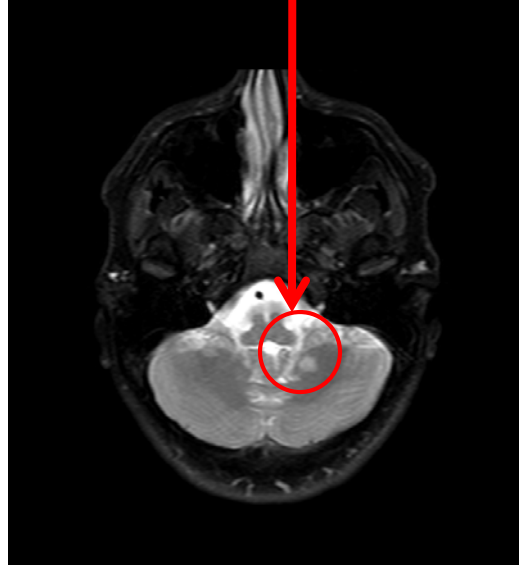
## «Радиологически изолированный синдром»

- Все чаще в рутинной клинической практике у пациентов, подвергающихся МРТ для обследования по таким показаниям, как, например, черепно-мозговая травма или мигрень, дополнительно выявляют патологию белого вещества в центральной нервной системе (ЦНС). Эти изменения могут быть как неспецифичными (описываются радиологами как «неидентифицированные светлые объекты»), так и высоко характерными для демиелинизирующей патологии. Последние было предложено выделить в «радиологически изолированный синдром» (RIS).

# "Radiologically isolated syndrome"

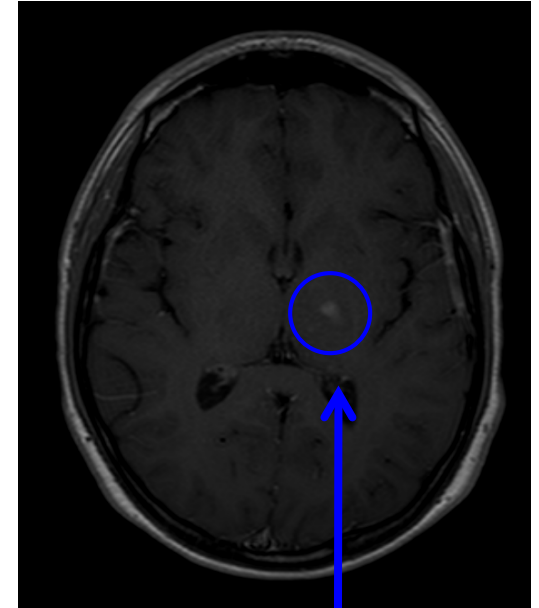
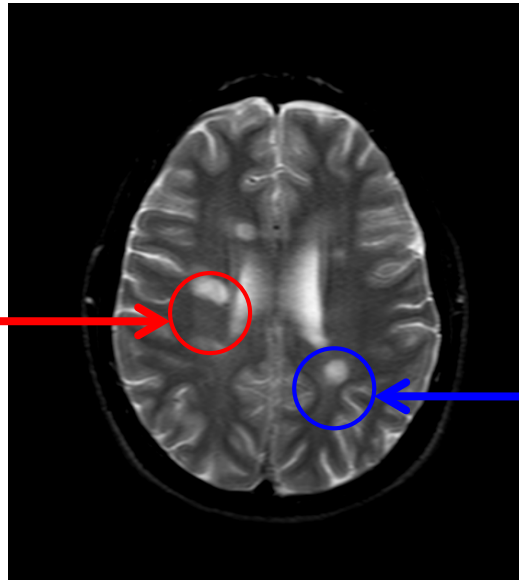
- ▶ Increasingly, in routine clinical practice in patients undergoing MRI examination for indications such as, traumatic brain injury or migraine, additional pathology of the white matter in the central nervous system (CNS) is detected. These changes can be both non-specific (described by radiologists as "unidentified light objects"), and highly characteristic of demyelinating pathology. The latter were proposed to be allocated to the "radiologically isolated syndrome" (RIS), preceding the clinically isolated syndrome (CIS).

Posterior fossa lesion



Juxtacortical lesion

Periventricular lesion



Asymptomatic gadolinium-enhancing lesion

Asymptomatic T2 lesion



Клиническое проявление рассеянного склероза отличается чрезвычайным полиморфизмом.

## Начало заболевания



**юношеский  
(17-19 лет)**

**поздний детский  
(13-14 лет)**

**более зрелый (30-50 лет) возраст**

## The most common initial symptoms

- changes in sensation in the arms, legs or face (33%)
- Optic neuritis (20%)
- weakness (13%)
- double vision- internuclear ophthalmoplegia (7%)
- unsteadiness when walking (5%)
- and balance problems (3%)

*Lhermitte's sign* (25-40%) is an electrical sensation that runs down the back and into the limbs and is produced by bending the neck forwards. The sign suggests a lesion of the dorsal columns of the cervical cord or of the caudal medulla.

*Uhthoff's phenomenon* is the worsening of neurologic symptoms in multiple sclerosis and other neurological, demyelinating conditions when the body gets overheated from hot weather, exercise, fever, or saunas and hot tubs.

## Main symptoms of Multiple sclerosis

- Central:**
- Fatigue
  - Cognitive impairment
  - Depression
  - Unstable mood
- Visual:**
- Nystagmus
  - Optic neuritis
  - Diplopia
- Speech:**
- Dysarthria

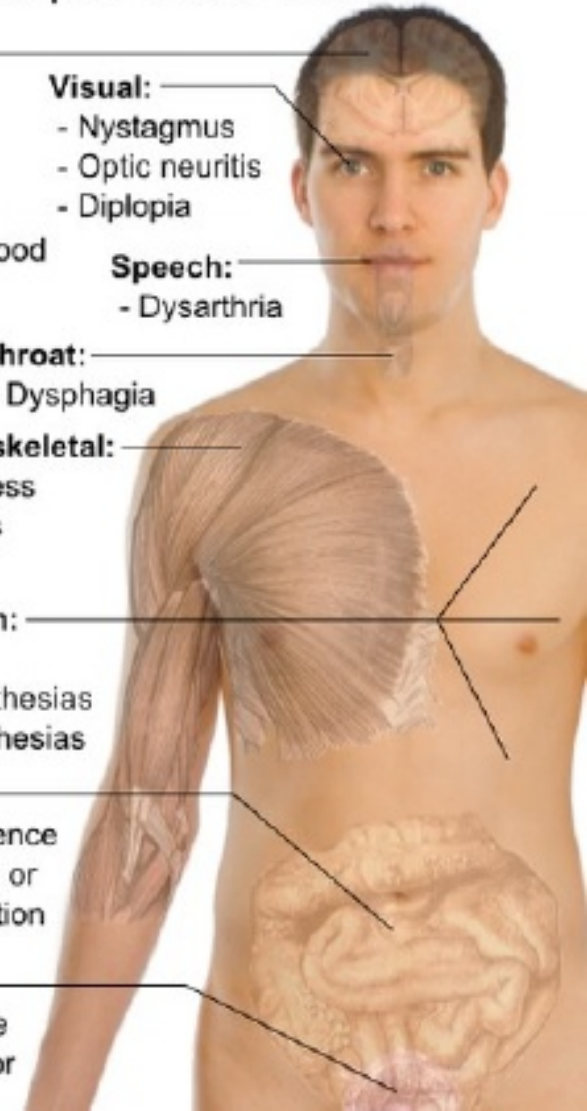
- Throat:**
- Dysphagia

- Musculoskeletal:**
- Weakness
  - Spasms
  - Ataxia

- Sensation:**
- Pain
  - Hypoesthesias
  - Paraesthesias

- Bowel:**
- Incontinence
  - Diarrhea or constipation

- Urinary:**
- Incontinence
  - Frequency or retention



# Диагностические критерии РС

Клинико-  
неврологическое обследование:  
Волнообразное течение с поражением нескольких проводниковых систем

времени»  
Наличие не менее 2 отдельных очагов поражения, их появление разделено промежутком

электрофизиологические, иммунологические методы и МРТ играют вспомогательную роль. Ценны в случае атипичного течения РС

и не  
ме

Диагно  
оз

# Диагностические критерии РС

Критерии Ч. Позера выделяют две категории диагноза РС – «достоверный» и «вероятный».

Диагноз основывается на данных неврологической клиники (количество очагов поражения, обострений) с учетом лабораторных методов исследования ЦСЖ, вызванных потенциалов и МРТ.



## Summary of 2017 McDonald Criteria for the Diagnosis of MS

✓ Requires elimination of more likely diagnoses	
✓ Requires demonstration of dissemination of lesions in the central nervous system in space and time	
CLINICAL PRESENTATION	ADDITIONAL CRITERIA TO MAKE MS DIAGNOSIS
<b>...in a person who has experienced a typical attack/CIS at onset</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 or more attacks and clinical evidence of 2 or more lesions; OR</li> <li>• 2 or more attacks and clinical evidence of 1 lesion with clear historical evidence of prior attack involving lesion in different location</li> </ul>	None. DIS and DIT have been met.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 or more attacks and clinical evidence of 1 lesion</li> </ul>	DIS shown by <u>one</u> of these criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- additional clinical attack implicating different CNS site</li> <li>- 1 or more MS-typical T2 lesions in 2 or more areas of CNS: periventricular, cortical, juxtacortical, infratentorial or spinal cord</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 attack and clinical evidence of 2 or more lesions</li> </ul>	DIT shown by <u>one</u> of these criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Additional clinical attack</li> <li>- Simultaneous presence of both enhancing and non-enhancing MS-typical MRI lesions, or new T2 or enhancing MRI lesion compared to baseline scan (without regard to timing of baseline scan)</li> <li>- CSF oligoclonal bands</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 attack and clinical evidence of 1 lesion</li> </ul>	DIS shown by <u>one</u> of these criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Additional attack implicating different CNS site</li> <li>- 1 or more MS-typical T2 lesions in 2 or more areas of CNS: periventricular, cortical, juxtacortical, infratentorial or spinal cord</li> </ul> <b>AND</b> DIT shown by <u>one</u> of these criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- additional clinical attack</li> <li>- Simultaneous presence of both enhancing and non-enhancing MS-typical MRI lesions, or new T2 or enhancing MRI lesion compared to baseline scan (without regard to timing of baseline scan)</li> <li>- CSF oligoclonal bands</li> </ul>
<b>...in a person who has steady progression of disease since onset</b>	
1 year of disease progression (retrospective or prospective)	DIS shown by at least <u>two</u> of these criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 or more MS-typical T2 lesions (periventricular, cortical, juxtacortical or infratentorial)</li> <li>- 2 or more T2 spinal cord lesions</li> <li>- CSF oligoclonal bands</li> </ul>

**DIT** = Dissemination in time  
**DIS** = Dissemination in space

**CNS** = central nervous system  
**T2 lesion** = hyperintense lesion on T2-weighted MRI

**CSF** = cerebrospinal fluid

Европейская коллаборативная исследовательская сеть по изучению магнитно-резонансной томографии (МРТ) при рассеянном склерозе (MAGNIMS) предложила новый пересмотр МРТ-критериев диагноза рассеянного склероза (РС). Документ с изложением предлагаемых изменений был опубликован в журнале **The Lancet Neurology** декабрь 2016.

*Original Research Paper*

## **Evaluation of 2016 MAGNIMS MRI criteria for dissemination in space in patients with a clinically isolated syndrome**

**Jae-Won Hyun, So-Young Huh, Woojun Kim, Min Su Park, Suk-Won Ahn, Joong-Yang Cho, Byung-Jo Kim, Sang-Hyun Lee, Su-Hyun Kim and Ho Jin Kim**

### *Abstract*

**Objectives:** We compared validity of 2010 McDonald and newly proposed 2016 Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis (MAGNIMS) criteria for dissemination in space (DIS) in predicting the conversion to clinically definite multiple sclerosis (CDMS) in patients with clinically isolated syndrome (CIS).

**Methods:** Between 2006 and 2016, we enrolled 170 patients who had a first clinical event suggestive of multiple sclerosis (MS) from seven referral hospitals in Korea. Patients were classified into two groups based on the main outcome at the last follow-up: CDMS converters, who experienced a second attack, and non-converters.

*Multiple Sclerosis Journal*

1–9

DOI: 10.1177/  
1352458517706744

© The Author(s), 2017.  
Reprints and permissions:  
[http://www.sagepub.co.uk/  
journalsPermissions.nav](http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

Correspondence to:

**HJ Kim**  
Department of Neurology,  
Research Institute and  
Hospital of National Cancer  
Center, 323 Ilsan-ro,  
Ilsandong-gu, Goyang 410-  
769, Korea.  
[hjinkim@ncc.re.kr](mailto:hjinkim@ncc.re.kr)

**Jae-Won Hyun**  
**Su-Hyun Kim**  
**Ho Jin Kim**  
Department of Neurology,  
Research Institute and  
Hospital of National Cancer  
Center, 323 Ilsan-ro,  
Ilsandong-gu, Goyang 410-  
769, Korea.

## Критерии MAGNIMS 2016 год.

В новом документе говорится, что для выполнения принципа «диссеминации в пространстве» требуется соблюдение хотя бы двух из следующих условий:

Три или более перивентрикулярных очага;

Один или более инфратенториальный очаг;

Один или более очаг с локализацией в спинном мозге;

Один или более очаг с поражением зрительного нерва; и

Один или более кортикальный или юстакортикальный очаг.

### Panel 2: Recommended 2016 MAGNIMS MRI criteria to establish disease dissemination in space in multiple sclerosis

Dissemination in space can be shown by involvement\* of at least two of five areas of the CNS as follows:

- Three or more periventricular lesions
- One or more infratentorial lesion
- One or more spinal cord lesion
- One or more optic nerve lesion
- One or more cortical or juxtacortical lesion †

\*If a patient has a brainstem or spinal cord syndrome, or optic neuritis, the symptomatic lesion (or lesions) are not excluded from the criteria and contribute to the lesion count. †This combined terminology indicates the involvement of the white matter next to the cortex, the involvement of the cortex, or both, thereby expanding the term juxtacortical lesion.

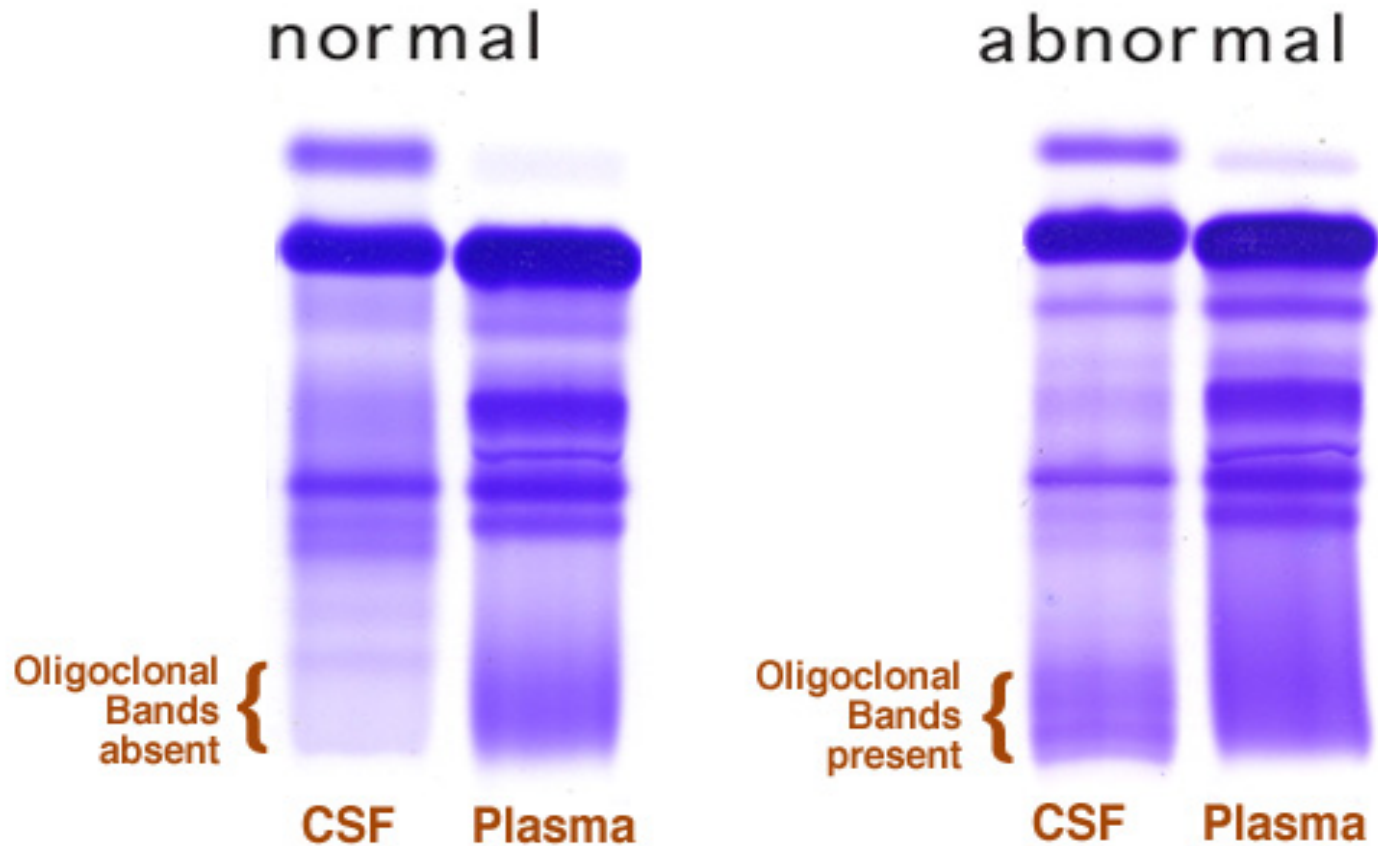
# ИЗМЕНЕНИЯ В АНАЛИЗАХ ЛИКВОРА

Достаточно наличия одного из нижеприведённых признаков.

1. Наличие олигоклональных групп IgG, выявляемых методом изоэлектрического фокусирования, отличных от таковых в сыворотке крови, и/или повышение индекса IgG.
2. Лимфоцитарный плеоцитоз (не превышающий 50 в 1 мкл).

# Олигоклональные клетки

## Oligoclonal Bands in CSF



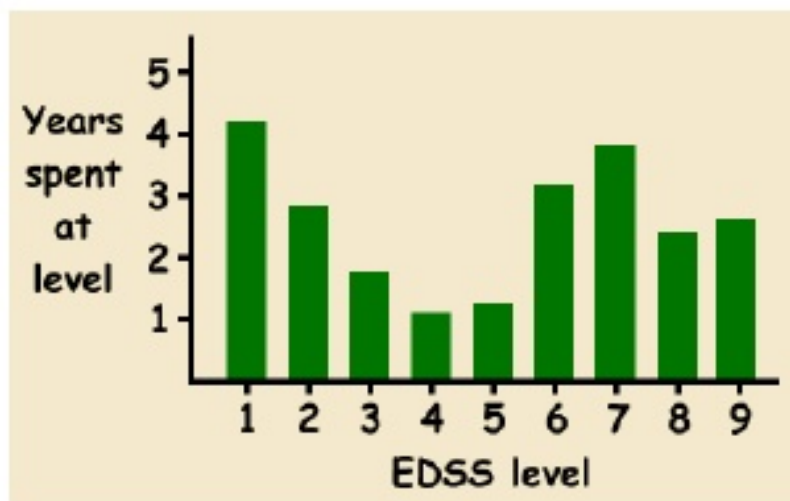
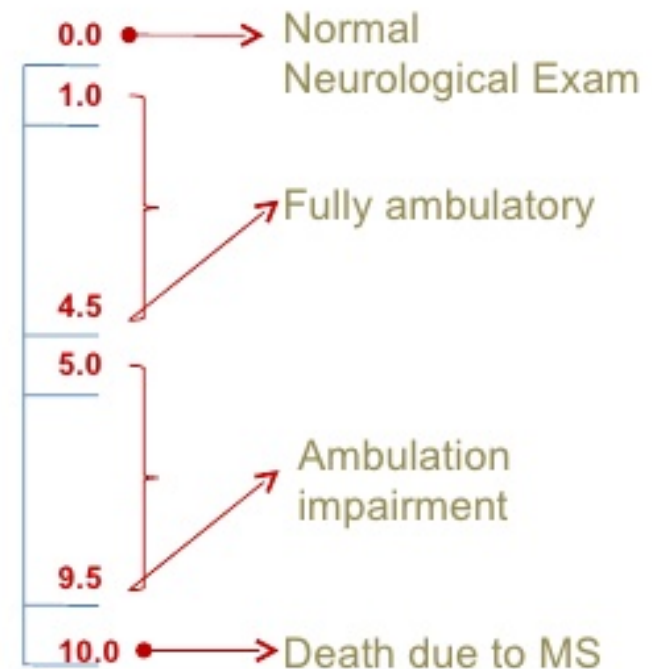
# EDSS (англ. *Expanded Disability Status Scale* — расширенная шкала оценки степени инвалидизации)

- метод оценки неврологических поражений при рассеянном склерозе, предложенный Дж. Куртцке в 1983 году и широко применяющийся.
- для оценки инвалидизации проводится оценка семи функциональных систем. Для каждой из систем используется шкала состояния функциональных систем (*Functional System Score*, шкала неврологического дефицита).

# Expanded Disability Status Scale (EDSS)

EDSS is a method of quantifying disability in multiple sclerosis based on eight Functional Systems (FS)

- Pyramidal (ability to walk)
- Cerebellar (coordination)
- Brain stem (speech and swallowing)
- Sensory (touch and pain)
- Bowel and bladder functions
- Visual
- Mental
- Other (any other neurological findings)



A graph showing the average time a person spends in each EDSS level.

# Государственный стандарт РУз

- ✓ Бетта интерфероны
- ✓ Глюкокортикоиды
- ✓ Плазмоферез
- ✓ Иммуномодуляторы
- ✓ Ноотропные препараты
- ✓ Анаболические препараты
- ✓ Средства, регулирующие ликворо-  
кровообращение
- ✓ Антихолинэстеразные препараты,
- ✓ Препараты нормализующие вегетативные  
дисфункции, мышечный тонус
- ✓ Лфк, массаж.



# Базисная терапия (Международный гайдлайнс)

---

## Disease modifying therapies for relapsing and remitting multiple sclerosis

Dean M Wingerchuk,<sup>1</sup> Brian G Weinshenker<sup>2</sup>

### **ABSTRACT**

Multiple sclerosis (MS) is a common, disabling, putatively autoimmune disease with worldwide distribution. It typically begins as a relapsing and remitting disease, but later evolves to a secondary progressive phase. Inflammatory and neurodegenerative mechanisms seem to operate in both phases, but their relative contributions and interactions are incompletely understood. Disease modifying therapies

## 8. Treatment algorithm for single clinical episode with radiological activity

Single clinical episode without MRI abnormalities allowing the diagnosis of MS

- No treatment [note 1]

Single clinical episode with MRI abnormalities fulfilling the McDonald criteria for relapsing remitting MS

- No treatment [note 1]
- Interferon beta 1a or glatiramer acetate [note 2]
- Alemtuzumab [note 3]

### Notes:

1. Trials of first-line therapies in people with the original definition of Clinically Isolated Syndrome (CIS) at high risk of conversion have NOT shown a convincing long-term effect on the accumulation of disability. In 2018, NICE concluded that it was "unable to make recommendations for treating clinically isolated syndrome because the diagnostic criteria for multiple sclerosis and clinically isolated syndrome have changed and the treatment pathway has evolved". These new diagnostic criteria are the 2010 and 2017 Mc Donald criteria.
2. Under 2018 NICE guidance: interferon beta 1a and glatiramer acetate can be offered to people with "relapsing-remitting" multiple sclerosis under the new diagnostic criteria.
3. In exceptional circumstances, where clinical or radiological markers indicate a poor prognosis for rapidly developing permanent disability, alemtuzumab may be considered after a single clinical episode with MRI activity. Physicians and patients should weigh up the considerable risks and burden of monitoring associated with this drug, against the potential benefit.

## 9. Treatment algorithm for first-line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)

RRMS: 2 significant relapses  
in last 2 years

- Interferon beta 1a and 1b (Extavia)
- Dimethyl fumarate [note 5]
- Glatiramer acetate
- Teriflunomide
- Alemtuzumab [note 7]

RRMS: 1 relapse in last 2 years AND  
radiological activity

- Interferon beta 1a and glatiramer acetate [note 6]
- Alemtuzumab [note 7]

Rapidly evolving severe MS

- Alemtuzumab [note 8]
- Cladribine [note 8]
- Natalizumab

# Наши предложения о сотрудничестве

- ▶ 1. Создать при Ассоциации неврологов Узбекистана инициативную группу по изучению вопросов эпидемиологии рассеянного склероза в Узбекистане.
- ▶ Особенности его течения в странах с жарким климатом
- ▶ Вопросы нейрогенетики РС в Узбекской популяции.

- ▶ **2.Ходатайствовать перед фондами ТІКА и Истедод об ежегодной годичной стажировке молодых неврологов из Узбекистана в научных центрах Турции в области рассеянного склероза.**
- ▶ **3.Организовать в стране специальные программы медицинской и социальной поддержки больных с рассеянным склерозом.**

- ▶ 4. Внедрить в практику медицинских учреждений определение биомаркеров рассеянного склероза в крови и цереброспинальной жидкости, таких как иммуноглобулин g и аквапорин – 4.
- ▶ 5. Результаты проводимых исследований обсуждать на последующих совместных научных конгрессах и форумах наших стран.

- ▶ **6. Совместные публикации результатов научных исследований в научных журналах «Неврология» Узбекистан и ведущих Неврологических журналах Турции.**
- ▶ **Продолжить наше сотрудничество на долгосрочной основе на благо пациентов, страдающих рассеянным склерозом, на основе международной ассоциации рассеянного склероза наших стран.**

# Summary

- ▶ To sum up, Uzbekistan now has all appropriate methods for early clinical diagnosing and correct treatment of MS. Nowadays we use international criteria of MS diagnosing like MAGNIMS and McDonald criteria. Of course, we also use serological diagnosing methods like AQP4 test. Also we pay attention to recovering patients in social life and for this reasons we use different evaluating scales like Expanded Disability Status Scale and Functional System Score. Besides that we must do great work on inserting modern ways of diagnosing and treatment MS.