

# Мултипла склероза из угла медицинског тима лекар-сестра

Литература за тест

Мултипла склероза (МС), (лат. Sclerosis multiplex) је неуродегенеративно обољење и аутоимуна болест која првенствено „напада“ белу масу централног нервног система. Комплексна патогенеза мултипле склерозе обухвата инфламацију и потенцијалне фокалне лезије које су у вези са хетерогеним, често деструктивним патолошким променама дисеминоване у белој маси централног нервног система.

Мултипла склероза захвата аксоне, дугачке продужетке нервне ћелије, на којима поједини делови мијелинског омотача запаљенски реагују и пропадају. Стога се мултипла склероза сматра запаљенском, демиелинизирајућом болешћу изазваном имунолошким променама непознате етиологије. Кад је одређени део мијелинског омотача запаљен и оштећен, преношење импулса кроз аксон је поремећено, успорено или испрекидано, због чега поруке из мозга долазе на „циљ“ са закашњењем, „грешкама“ или их уопште нема (изостају). Болест је врло променљивог тока, испољава се неуролошким симптомима и знацима и карактеришу је честа погоршања различитог степена, која се смењују са наглим побољшањим клиничке слике (ремисија болести). Настанак мултипле склерозе прате многи поремећаји различитог степена, од благе укочености и отежаног ходања, до потпуне одузетости, слепила, итд.

У свету од мултипле склерозе болује око милион људи и то углавном у развијеним земљама света. Болест је нешто чешћа код жена него код мушкараца (3:2). По својој фреквенцији, хроничитету и тенденцији јављања код млађе популације МС је један од водећих узрока инвалидитета.



Историјат

Цртеж из Шаркоове књиге који приказује лезије код мултипле склерозе можданог стабла и кичмене мождине, из 1838. Ово је једна од првих анатомских илустрација МС Један од првих медицинских описа мултипле склерозе дао је Вилијам Макензи (1791—1886), шкотски офталмолог, описавши случај двадесеттворогодишњег мушкараца којем је први симптом болести био поремећај вида, а помоћ у Лондону је потражио након појаве парализе. Убрзо су се код овог болесника развили и поремећај говора (дизартрија) и уринарна инконтиненција (немогућност задржавања мокраће). Сви симптоми болести нестали су након два месеца, али су се, знатно појачани, убрзо поново појавили.

Мултиплу склерозу, као посебну болест, први пут је 1868. описао француски неуролог Жан Мартен Шарко (Жан-Мартин Цхарцот, 1825—1893). Патолошке налазе у својим

истраживањима мултипле склерозе Шарко назива склероза са плаковима (франц. sclerose en plaques). Три основна симптома мултипле склерозе, која су позната под општим називом Шаркоов тријас симптома, су: нистагмус, тремор и „певајући“ говор - дизартрија (што није типично само за мултиплу склерозу). Код ових болесника Шарко је приметио и промене у когнитивним функцијама описавши их као „значајно слабљење памћења“ и „лагани губитак идеја“.

И други стручњаци пре Шаркоа описивали су симптоме, илустровали промене и клиничку слику мултипле склерозе. Најзначајнији међу њима су британски професор Роберт Карсвел (1793—1857) и француски професор анатомске патологије Жан Кривије (1791—1873), али ниједан од њих није описао мултиплу склерозу као засебну болест.[5] Након Шаркоовог описа мултипле склерозе, посебне случајеве ове болести описали су још и Ежен Девик (1858—1930), Јожеф Бало (1895—1979), Пол Фердинанд Шилдер (1886—1940) и Ото Марбург (1874—1948).

Један од првих књижевних описа мултипле склерозе налазимо у дневнику Фридриха Аугуста Естеа (1794—1843). Есте је од мултипле склерозе оболео у двадесет осмој години живота, а први симптом је био смањење оштрине вида:[8][9]

„ У децембру 1822. путовао сам из Рамсгејта у шкотске планине на неколико дана да обиђем сина. Кад сам стигао он је већ био умро... Убрзо након сахране, морао сам да прочитам примљена писма и напишем одговор свима који су ми писали, али вид ми је био тако оштећен да сам мање предмете видео замагљено. Због слабог вида уопште више нисам могао да читам и пишем. Убрзо сам отпутовао у Ирску и вид ми се опоравио без икаквих лекова, а мени се повратила снага и јасноћа вида. ”

Међутим, убрзо су се јавили многи типични симптоми болести као што су двоструке слике, слабост ногу и обамрлост:

„ На моје изненађење, 17. октобра 1827. приметио сам (у Венецији) обамрлост или губитак јасноће осећаја у регији изнад левог ока. У Фиренци ми се погоршао вид. Шестог новембра почео сам да видим дупле слике. Свако око видело је посебну слику. Др Кисок претпоставља да је узрок томе вишак жучи: поставили су ми две пијавице и применили су испирање црева, након чега сам повраћао, а два пута сам и тешко крварио. Стање вида се поправило и двоструких слика више није било. Почео сам и отежано ходати. Нова болест је узимала маха. Сваки дан сам био све слабији. Тупост и сензорни поремећаји јавили су се у пределу тртице и перинеума. Око 4. децембра снага у ногама ми се потпуно повратила. У том необичном стању слабости био сам око 21 дан. Епидемиологија

Мултипла склероза се може појавити у сваком животном добу, мада се најчешће јавља, између 20. и 40. године живота. Тренутно у свету око 2,5 милиона људи болује од ове болести. Мултипла склероза се обично појављује код одраслих особа у тридесетим годинама, али је њена појава могућа и код деце млађе од 15 година. Код деце, однос обољевања од ове болести између полова може бити 3:1 (три девојчице на једног дечака). Примарно прогресивни подтип болести је чешћи код оболелих особа почев од педесете године живота. Као и код многих аутоимуних болести, проценат оболелих од мултипле склерозе виши је у женској популацији, с тенденцијом ка расту. Код деце, однос оболелих међу дечацима и девојчицама је још изразитији (3:1), док изнад педесете године старости, мултипла склероза захвата мушкарце и жене готово подједнако.



Код мултипле склерозе постоји епидемиолошки видљива разлика у обољевању између становника јужне и северне хемисфере, а болест се ређе јавља код становника који живе у близини екватора. Мултипла склероза је пет пута учесталија у климатским условима који владају у северним деловима Сједињених Америчких Држава, Канади и Европи него у тропским регијама и на Далеком истоку. Клима, сунце и узимање витамина D, наводе се у бројним истраживањима као могући разлози постојања разлике у учесталости МС у односу на географску ширину. Међутим, постоје и нека важна одступања између севера и југа, као и промене у стопама преваленце током времена. У целини гледано, овај тренд се полако све више губи. То значи да се остали фактори, као што су бројни еколошки фактори околине и генетика, требају узети у обзир при тумачењу порекла мултипле склерозе у данашње доба. У појединим регијама, које карактерише већа учесталост мултипле склерозе, неке етничке групе имају нижи ризик развоја болести. Ту спадају; Семићани, Туркмени, амерички Индијанци, канадски Хутерити, Африканци, и новозеландски Маори. Најугроженији народи и расе од мултипле склерозе су европски народи. Угроженост је мања код црне расе за 50%, док је преваленца МС најнижа код монголоидних народа. Највећу преваленцу мултипле склерозе у свету имају становници Шкотске.



Еколошки фактори којима је организам био изложен у детињству могу имати већи утицај на евентуалну појаву и даљи ток мултипле склерозе, код оболеле особе у њеном каснијем животном развоју. Неколико студија спроведених код миграната показују да ако се миграција догодила пре 15 године старости, она ствара предиспозицију за развој мултипле склерозе. Ако се миграција десила након 15 године старости, мигрант задржава осетљивости земље свог порекла.

На појаву мултипле склерозе такође утиче годишње доба у ком се особа родила. Због недовољне изложености сунцу и оскудног генерисања и уноса витамина D, појава мултипле склерозе је учесталија код особа рођених у мање сунчаним месецима.

Према истраживањима спроведеним у Холандији, стрес повећава ризик од погоршања постојећих или појаве нових симптома болести, што директно утиче и на увећање степена инвалидности болесника. Код 73 болесника са МС чији су развој лекари редовно пратили, забележено је 457 стресних догађаја (који су укључивали стрес на послу, финансијске проблеме или смрт неког од блиских чланова породице). Након тих догађаја, забележена је појава 134 погоршања код 56 болесника, и 136 инфекција код 57 болесника. Стрес је био повезан са двоструко већим ризиком од погоршања постојећих или појаве нових симптома болести, али у овој студији није било доказа о погоршању инфекција после стресних догађаја.

#### Морталитет

Код болесника који немају тешке симптоме или знаке болести, стопа морталитета није значајно увећана. Просечан животни век болесника са мултиплом склерозом је шест до десет година краћи него код здравих особа, и првенствено зависи од животног доба (старости) болесника у моменту појаве првих симптома болести. У последњих неколико десетина година, на основу бројних извештаја из многих земаља света, примећен је значајан пад смртности од мултипле склерозе.

#### Етиологија

Узрок настанка мултипле склерозе и поред многобројних савремених истраживања, није познат. Сматра се да је оштећење ткива у МС последица абнормалног одговора на један или више антигена мијелина који се дешава код генетички предиспонираних особа, а после излагања још неидентификованим факторима спољне средине. Зато разне теорије покушавају да објасне узрок настанка мултипле склерозе комбинацијом познатих података о симптомима болести и бројним истраживањима. Према досадашњим сазнањима њена појава је највероватније резултат интеракције (комбинованог дејства) еколошких фактора средине и генетичке предиспозиције, међутим до данас ови фактори нису јасно дефинисани.



#### Етиолошки фактори у МС.

##### 1. Наследни фактори

ХЛА регија хромозома 6. Промена у овој регији повећава вероватноћу обољевања од МС. Иако мултипла склероза није наследна болест, код ових болесника постоји одређена наследна склоност, у погледу начина развоја болести. Ако међу најближим рођацима

има оболелих од МС, особа из те породице, поседује 1-3% већу вероватноћу за добијање болести. Ризик обољевања од МС је већи међу рођацима особе са болешћу него у општој популацији, а посебно је изражена код браће и сестара, родитеља и деце. Код једнојајчаних близанаца, вероватноћа да ће и други добити мултиплу склерозу је око 30%. Код двојајчаних близанаца та вероватноћа је око 4%, а када је један од близанаца женског пола и мања. Чињеница да једнојајчани близанци не оболевају у 100% случајева, показује да болест није искључиво генетички условљена. Ова чињеница сугерише на значај, тзв. генетичке предиспозиције која се налази под контролом више гена. Поред тога највећи ризик од обољевања носе рођена браћа и сестре, док је ризик много мањи за њихово потомство.



Осим породичних карактеристика, присуство специфичних гена је повезано са МС. Разлике су у људском леукоцитном антигену (HLA). Специфични састав HLA групе гена у хромозому 6, који служи као главни хистокompatibilни комплекс МНС код људи, се зна да има утицаја на вероватноћу обољевања од МС.

Најпоузданији доказ за то је повезаност између МС и специфичних генских промена, експресије антигена класе II главног хистокompatibilног комплекса (МНС - енгл. main hystocompatibility complex) на ћелијама у пределу лезије, дефинисаних као DR15 и DQ6. Друга истраживања су показала заштитно дејство појединих гена, као што су HLA-C554 и HLA-DRB1\*11. Недавне популационо-генетичке студије, показале су постојање 8 до 10 још неиздвојених генских локуса, потенцијалних кандидата за МС.



Када се на крају 16 гена (ЦД58, РГС1, ЦХЦР4, ИЛ12А, ИЛ7Р, ПТГЕР4, ХЛА Б, ХЛА ДРБ1, ОЛИГ3/ТНФАИП3, ИЛ2РА, ЗМИЗ1, ЦД6, ТНФРСФ1А, МПХОСПХ9, ЦЛЕЦ16А, ИРФ8), који су до сада показали највећи степен повезаности са МС доведу у везу са наведеним познатим факторима средине добије се вредност која умерено може предвидети ризик од настанка МС.

Међутим, наведена испитивања и даље не могу предвидети настанак и ток болести. Зато се данас сматра да је генетичка основа МС резултат интеракције између бројних чинилаца (још недовољно јасне) повећане осетљивости и, могућег, постојања гена отпорности. Имунолошки, епидемиолошки и генетички докази подржавају став да је

изложеност генетички предодређене особе фактору или факторима околине током детињства,(можда неким од уобичајених вируса), с временом доводи до имунопосредоване инфламаторне демиелинизације.

## 2. Запаљењски фактори

Генетичка предиспозиција може објаснити само део епидемиолошких разлика у учесталости МС, као што су висока учесталост болести у неким породицама, односно смањени ризик зависности о генетичким утицајима код удаљених сродника, али не објашњава појаву МС у другим случајевима, као што су промене у ризику обољевања, које настају током миграција појединих особа у раним година живота.



Многи истраживачи сматрају да је мултипла склероза аутоимуна болест у којој организам, преко имунског система, ствара одбрамбене механизме против властитог ткива. У случају мултипле склерозе то је мијелин, а узрочни фактор („окидач“) из окружења, би могао бити вирус.

Објашњење за ова епидемиолошка открића може бити у чињеници да је настанак МС, можда радије повезан са заједничком инфекцијом, него са неким ретким патогентским механизмом. Током истраживања ове болести развијени су различити хипотетски механизми који покушавају да објасне узроке појаве МС.

Хигијенска хипотеза, тврди да су оболеле особе од МС, током детињства биле изложене дејству разних патогених фактора, који су стимулисали аутоимуне реакције у организму подложних појединаца, код којих се са годинама (старењем), створио увећан ризик да њихов организам реагује на инфекцију изазвану бројним заразним микроорганизмима.

Хипотеза преваленце, тврди да је МС узрокована патогеним микроорганизмима, што објашњава већу учесталост обољевања од МС у појединим подручјима света, регијама или државама. Присуство ових патогена у појединим подручјима је чешћа појава код појединаца код којих они узрокују асимптоматске, перзистентне (сталне) инфекције, али само у неколико случајева и много година након иницијалне инфекције ови патогени узрокују демиелинизацију нервних ћелија и појаву МС.



Докази који говоре да су неки вируси узрок МС су све бројнији. У мозгу и ликвору већине болесника са МС може се утврдити присутност олигоклоналних трака (чија је појава карактеристична код вирусних инфекција), док су неки вируси откривени у нервном систему директно повезани, са демиелинизирајућим енцефаломијелитисом код људи. Након експериментално унете вирусне инфекције, може се изазвати демиелинизација нервног система експерименталних животиња.

Потенцијални вируси који могу бити повезани са МС, су људски херпес вируси, који се у ликвору МС болесника могу пронаћи у облику варичела зостер вируса (изазивача водених богиња). Од осталих могућих МС узрочника, највише се пажње даје људским ендогеним ретровирусима и хламидофилима, из групе хламидија, који су изазивачи пнеумоније лат. *Chlamydomphila pneumoniae*. Левин и сарадници наводе да ризик од настанка МС расте уколико је у детињству постојала инфекција Епштајн-Баровим вирусом. Епштајн-Баров вирус по епидемиолошкој студији Асцхериа и сар.и лабораторијским студијама Цепока и сар.повезан је са високим ризиком за настанак МС. Ланг и сар. описују основе молекуларне мимикрије између Епстеин-Барр вируса и ћелијских протеина. Студијска истраживања патолошких промена налазе висок ниво Б ћелија акумулираних у лезијама хроничне мултипле склерозе, инфициране Епштајн-Баровим вирусом. Ипак, и поред примењених бројних софистицираних метода за детекцију вируса, са сигурношћу се не може говорити о вирусној етиологији МС, те се спекулативно сугерише да су неки фактори средине попут мањка светлости, дефицита витамина D и пушење тригери за настанак МС-а.



### 3. Незаразни фактори

Мултипла склероза је чешћа код људи који живе даље од екватора. Увећан ризик од МС је повезан са смањеним излагања сунцу. Смањена производња и мањи унос витамина D главни су биолошки механизми који објашњавају повећан ризик обољевања међу људима који су мање изложени сунчевој светлости.

Мултипла склероза не повећава ризик од компликација током трудноће. Није се показало у медицинској пракси, да постоји, значајно повећана, учесталост превремених порођаја, рађања недоношчади, урођених малформација или ране смрти новорођенчета код трудница са МС.

Истраживања која су спроведена код 18,8 милиона рођене деце у 38 држава, укључујући и новорођену децу, на 10.000 жена са МС, открила су следеће разлике између групе здравих и жена оболелих од МС;

Међу женама са МС, 2,7% фетуса показивало је знаке снижене телесне масе-недоношеност, (мерено ултразвуком), у поређењу са 1,9% фетуса код других жена. Вероватноћа неопходности царског реза код жена са МС такође је нешто виша и износи 42%, у поређењу са 33% код других жена.

Жене са МС имале су нижу стопу компликација у трудноћи него жене које су имале пре трудноће дијабетес.



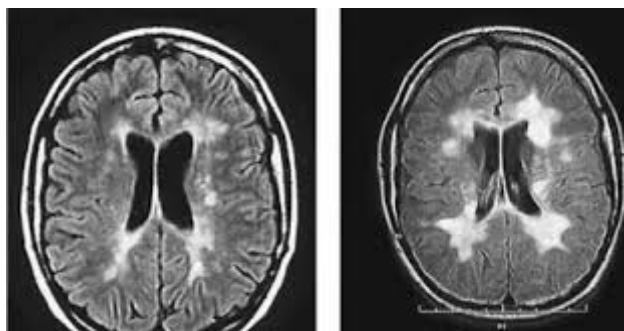
„ Познато је да трудноћа повољно делује на ток мултипле склерозе, и да смањује ризик од погоршања, што је нарочито изражено у првом триместру трудноће. С друге стране, ризик од погоршања МС расте непосредно после порађаја, нарочито у прва три месеца после порођаја. Није показано да су погоршања МС током трудноће и после порађаја тежа у односу на друга погоршања током болести. Међутим, увек су могући и изузеци. Дугорочно гледано, број трудноћа и начин порођаја немају утицаја на развој болести и њено напредовање. У сваком случају, жене са мултиплом склерозом, нарочито оне са благим неуролошким испадом треба охрабрити да оснују породицу што раније због прогресивног тока болести. ”

Особе које имају један од следећих аутоимуних поремећаја; болести штитне жлезде, (хипертиреоза), дијабетес тип I, запаљенске болести црева (Кронова болест, улцерозни колитис) итд. поседују већу вероватноћу да ће се код њих, као компликација основне болести, развити мултипла склероза.

#### Патофизиологија

Иницијални узрок или узроци за настанак МС нису познати, али се сматра да патогенеза болести подразумева имуно посредовану инфламаторну демиелинизацију и оштећење аксона. Демиелинизационе болести у које спада и мултипла склероза су она патолошка стања при којима долази до оштећења мијелинске опне која обавија нервна влакна у мозгу и кичменој мождини или на периферним живцима. Зато је главни патофизиолошки механизам у мултиплој склерози поремећај структуре мијелинске опне нервне ћелије и нарушавање неуролошких функција у организму оболеле особе.





Патохистолошки преглед мозга у болесника са МС показује најзначајније особине патолошког процеса.

Интензивно умножавање (периваскуларна инфилтрација), CD4 Т лимфоцита изван централног нервног система, као и инфилтрација CD4 Т активираних лимфоцита и моноцита у централном нервном систему, основни је покретач болести. Ове ћелије су изузетно зависне од синтезе пуринских и пиримидинских нуклеозида, молекула неопходних за нормално одвијање процеса деобе ћелија. Овим патофизиолошким механизмом имунолошки систем грешком уништава мијелинску опну аксона нервних ћелија, што има за последицу запаљење и одвајање мијелина од аксона, и појаву демјелинизације.

Експресију антигена класе II главног хистокompatибилног комплекса (МНС) (енгл. main histocompatibility complex) на ћелијама у пределу лезије.

Секрецију хемокина, лимфокина и монокина, од стране активираних ћелија, у одсуству јасних знакова инфекције.

Додатни докази аутоимуне патогенезе МС укључују:

- имунолошке поремећаје у крви и цереброспиналној течности (ЦСТ) болесника оболелих од МС, посебно селективна интертектална хуморална имунолошка активност, поремећаје лимфоцитних подгрупа и велику активност ативираних лимфоцита у крви и цереброспиналној течности (CST),

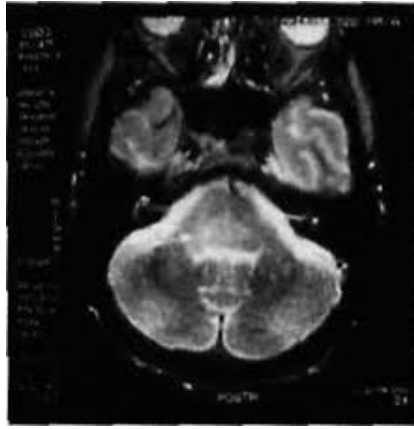
- повезаност између МС и одређених алотипова класе II histokompatibilnog kompleksa (МНС)

- клинички одговор болесника са МС на имуномодулаторну терапију. Стање болесника се поправља на имunosупресивну, а погоршава на терапију интерфероном гама (IFN- $\gamma$ ), који стимулише имуни одговор,

- сличности између МС и експерименталног алергијског енцефаломијелитиса (ЕАЕ). То је експериментални животињски модел у којем понављане епизоде инфламаторне демјелинизације могу бити подстакнуте уношењем протеина мијелина, попут мијелина базног протеина, или протеолипидног протеина, на осетљивим животињама.

Мијелинска опна

Веома слично изолацији око електричних жица, мијелинска опна је изграђена од (20%) протеина и (80%) масти, које су познате под називом липопротеини. Мијелинска опна, осим што има улогу заштите нервног ткива, има и једну врло важну улогу омогућавања врло брзог ширења електричног импулса кроз нервна влакна.[32] Нервни (електрични) импулс се шири нервним влакном које има неоштећену мијелинску опну веома великом брзином, што обезбеђује нормалну функцију нервног система човека. Значај мијелинске опне се најбоље може уочити код новорођенчади, где због непотпуног развоја и недовољне зрелости нервног система многи нерви немају зреле мијелинске опне па су њихови покрети незграпни, испуњени трзајима и приметном неусклађеношћу.



Најранији догађај у развоју лезија у МС је нарушавање крвно-мождане баријере праћено појавом перивенуларних мононуклеарних инфилтрата и, врло брзо потом развојем кружних регија распада мијелина. (слика лево) Макрофаге се без изузетака појављују на местима активне демиелинизације и неопходне су за губитак мијелина. (слика десно) Б-лимфоцити и плазма ћелије окружују мале крвне судове у ЦНС, а Т-лимфоцити и моноцити инфилтришу паренхим централног нервног система (ЦНС)

Код болесника са мултиплом склерозом, имунолошки систем грешком уништава мијелинску опну аксона, што има за последицу запаљење и одвајање мијелина од аксона, (демијелинизација). Овај процес се одвија кроз две фазе:

Прва фаза (запаљенска фаза) болести, карактерише се уласком сензибилизираних лимфоцита у нервни систем и излучивањем запаљенских фактора.

Друга фаза (демијелинизацијска фаза) болести, настаје под утицајем запаљенских фактора који доводе до стимулације макрофага, који својим дејством доводе до уништавања мијелинске опне, која постаје нагрижена (покидана) и коју карактерише појава неуролошких симптома.

Схема мултиполарне нервне ћелије Мијелинска опна делује као изолатор и омогућава брзо провођење електричних импулса дуж нервних влакана. У Ранвиеровим сужењима (чворићима), мијелин је прекинут и не дозвољава пролаз јона и раствора.

Мијелинска опна нервне ћелије, делује као изолатор и омогућава брзо провођење електричних импулса дуж нервних влакана. У Ранвиеровим чворићима, мијелин је прекинут и не дозвољава пролаз јона и раствора. Распад мијелинске опне изазива кашњење у провођењу електричног импулса кроз аксон неурона (живаца). Код здраве особе појединачна брзина провођења аксона је 100-120 m/sec док код појединих болесника од мултипле склерозе брзина пада поступно до 5 m/sec. Смањење брзине провођења нервних импулса кроз демиелинизована нервна влакна је одговорно за појаву симптома и знакова болести, што се клинички манифестује замаглењем вида, трњењем у удовима или у трупу, осјећајем губитка снаге у уду или удовима, и другим поступним погоршањем.

У раној фази болести, даља успоравања провођења могу настати због отока (едема) ткива, који може бити смањен у овим фазама, када се неуролошки поремећаји могу изгубити паралелно са реапсорпцијом отока (едема). Одређено време ћелије које стварају мијелин (олигодендроцити) имају способност обнављања оштећене мијелинске опне, због чега су неуролошки симптоми у почетној фази болести најчешће пролазни. Обновљено, ремиелиновоано нерво влакно најчешће нормално проводи нервне импулсе, али у стањима повишене телесне температуре, повишене температуре средине или премора, пренос импулса, најчешће постаје недовољан, и кроз нервна

влакна успешно пролазе само сигнали мање фреквенције (учесталости), што се манифестује погоршањем симптома или појавом симптома који су претходили ремиелинизацији. Таква се стања зову псевдорелапси.

Када је прогресија болести праћена тежим степеном уништења мијелинске опне, неуролошки дефицит (симптоми или клинички знаци) остају присутни у истом интензитету, не повлаче се, јер због трајних оштећења не постоји могућност опоравка таквих болесника. Честе запаљењске реакције на крају узрокују непоправљиво оштећење аксона са развојем трајних неуролошких симптома, који постепено напредују. Такав развој болести упућује на дегенеративну фазу болести у којој више нема регресије или опоравка формираних клиничких поремећаја.

#### Локализација демиелинизације

Уколико се демиелинизација (оштећење мијелинске опне) одигра у делу нервног система који преноси информације између мишића и мозга, тада могу настати проблеми са покретљивошћу болесника. Ако се процес демиелинизације дешава на нервима који преносе сензорне информације ка мозгу, мултиплу склерозу карактеришу поремећаји сензорних функција, као што је вид.

#### Развој болести

##### Главни симптоми мултипле склерозе

Рани симптоми и знаци мултипле склерозе су обично благи, због којих оболела особа најчешће у почетку не тражи медицинску помоћ нити мишљење специјалисте, а сами симптоми дођу и прођу, тако да понекад тек након другог или неког од наредних напада лекар од болесника сазнаје да је пацијент и раније имао типичне почетне симптоме ове болести који су нестали након неколико дана.

Почетни симптоми мултипле склерозе често су дупли вид, мешање црвене и зелене боје или чак слепило на једном оку. Необјашњиви видни проблеми обично се побољшавају тек у вишим стадијумима болести.

Код већине болесника са мултиплом склерозом јавља се и слабост мишића у удовима и проблеми са координацијом и равнотежом у току болести. Умор може бити изазван физичком исцрпљеношћу који се може отклонити одмарањем, мада овај симтом такође може попримити форму сталног умора. Многи болесници имају симптоме као што су неосетљивост, свраб коже, трнци (осећај мравињања), док други могу осећати болове. Тешкоће говора, тремор и вртоглавица су често присутне тегобе. Око половине људи са мултиплом склерозом има когнитивне тешкоће попут поремећаја: концентрације, пажње, памћења, тешкоће расуђивања и такви симптоми су често благи и обично се превиђају и занемарују.

Депресија која је повезана са когнитивним проблемима друго је заједничко обележје оболелих од мултипле склерозе. Око 10% болесника пати од тежих психолошких поремећаја. Код 60% оболелих топлота може узроковати привремено погоршање многих симптома мултипле склерозе. У тим случајевима смањење топлоте елиминише ове проблеме. Због тога пливање може бити добро за људе с мултиплом склерозом.



Симптоми и знаци мултипле склерозе зависе од локализације промена и јачине запаљења мијелинског омотача аксона. То је разлог због чега су симптоми мултипле склерозе толико различити и зашто их је тешко предвидети. Будући да мозак и кичмена мождина имају велик резервни капацитет, многа подручја запаљења мијелинског омотача неће дати никакве симптоме. На местима нестанка мијелинског омотача настају ожиљци који се називају склероза, плак или лезија.

Ток болести је разнолик и непредвидив. Карактеришу га измене, фазе погоршања (егзацербације) и фазе мировања (ремисије) болести. У почетку ремисије могу трајати месецима и годинама, чак и више од 10 година. Код болесника који имају честе нападе болести, поготово ако се болест појави у средњим годинама, ток болести може бити изразито брз и у кратком периоду довести до развоја инвалидности.

Клинички знаци и симптоми који се појављују у мултиплој склерози могу узроковати поремећаје вида, сензорне поремећаје, поремећаје координације покрета и равнотеже, поремећај мокрења, дефекације и сексуалних функција, интелектуалних функција итд. Никада један болесник нема све симптоме, а такође се неки симптоми појављују чешће у раној фази болести, док симптоми отежаног кретања, повећаног тонуса мишића у ногама, сметње мокрења и нестабилност у ходу и стајању чешће настају у каснијој фази болести.

Приказ клиничких знакова и симптоми који се јављају у мултиплој склерози

- Поремећаји вида

Оптички неуритис    Замагљен вид • Бол у оку • Губитак вида за боје • Слепило

Диплопија    Двоструко (удвојено) виђење

Нистагмус    Неволњи трзаји, поигравање, односно треперење очних јабучица у одређеним правцима...

Интернуклеарна офталмоплегија    Некоординисани (неволњи) покрети очних јабучица • Скретање покрета очних јабучица у појединим правцима • Због чега настаје двоструко виђење и нистагмус

- Моторни поремећаји

Пареза    Мишићна слабост • Монопареза (слабост једног од удова) • Парапареза (слабост ногу) • Хемипареза (слабост једне од страна тела) • Тетрапареза (слабост сва четири уда)

Плегија    Потпуни губитак мишићне снаге - одузетост

Спастичност    Укоченост • Бол • Ограниченост покрета у захваћеној руци или нози због укочености

Дизартрија    Неразговетан говор, због органских поремећаја у стварању гласова

Мишићни спазам    Неволња, болна грчења мишића

- Сензорни поремећаји

Парестезије    Трнци • Мравињање

Lhermitov знак    Осећај проласка „струје“ низ карлицу при савијању главе

Неуралгија, неуропатски бол Бол у облику пробадања или печења без неког другог познатог узрока • Неуралгија тригеминуса – краткотрајни пробадајући бол у подручју лица

Анестезија Губитак осећаја – појављује се ређе

- Поремећаји координације покрета и равнотеже

Атаксија Немогућност одржавања равнотеже • „Рушење“ и заношење при ходу

Интенциони тремор Појава дрхтања руку при извођењу покрета - дрхтање је најјаче кад је циљ на дохвату руку.

Дисметрија Поремећај координације удова - немогућност контроле тачности покрета тела, при чему долази до промашивања циља покрета

Вртоглавица Осећај ротације у простору, праћен мучнином, понекад и повраћањем

- Поремећај мокрења, дефекације и сексуалних функција

Ургентна инконтиненција Јак и неодложан нагон за мокрењем или дефекацијом - немогућност вољног задржавања мокраће или столице.

Ретенција мокрења Немогућност спонтаног и потпуног пражњења мокраћне бешике

Затвор (опстипација) Нередовна столица • Надутост трбуха

Инконтиненција алви Јак и неодложан нагон за дефекацијом - немогућност вољног задржавања столице

Импотенција Оштећење сексуалних функција • Немогућност ејакулације • Фригидност

- Когнитивни поремећаји

Депресија Безвољност • Губитак жеље за животом • Поремећаји спавања и апетита •

Појачано замарање • Слаба концентрација

Промене расположења -

Еуфорија Необјашњиво и неочекивано добро расположење које прати перцепција, екстремне среће, ексцесивног оптимизма и повећана моторна активност

- Остали поремећаји

Умор

Бол Бол и умор су врло чести и рани симптоми болести

Uthoffov знак Погоршање вида код болесника са оптичким неуритисом након излагања повишеној температури (у сауни, топлој води, итд)

Психолошки симптоми

Будући да је мултипла склероза јако непредвидива болест, важно је да болесник зна разврстати осећаје повезане са њом, јер различити осећаји могу доћи и нестати заједно са симптомима. Важно је да он те своје осећаје подели са својом околином, понекад и својим лекарем. Мултипла склероза је болест која оболелог чини фрустрираним, већ самим тиме што она уноси драстичне промене у људе, њихов живот и породицу. Страх, туга, љутња и стид, само су део свих оних фаза кроз које пролази болесник и његова породица након постављања дијагнозе мултипле склерозе. Са њима се болесник и његова породица требају носити, али болесници требају научити да када тај терет постане претежак, затраже помоћ средине и друштва, а пре свега, лекара али и специфичних организација и удружења као што су Друштва мултипле склерозе.



Око 50-90% болесника са МС пати од сексуалних поремећаја., Ови поремећаји могу бити последица органских сметњи због парализе мишића у гениталном пределу, или због оштећења живаца који обезбеђују рефлексне надражаје за покретање сексуалних функције (нпр. за ерекцију). Такође као последица МС јавља се и спастицитет бутних мишића ногу и карлице што може отежати или онемогућити полни сношај. Смањена функција влажења гениталија код жена оболелих од МС може изазивати јак бол током полног односа.

Сви ови поремећаји органске природе испољавају снажан психички утицај, који још више кочи сексуалну активност болесника, а он све више психички пати. У болесника се јавља константан умор или депресивна епизода директно повезана са губитком либида, а чести друштвени конфликти болесника са околином, његова изолација и срам од своје болести могу још више утицати на сексуалност у МС. Такође треба напоменути да и лекови који се користе у склопу лечења, могу изазвати сексуалне дисфункције и довести до губитка либида.

### Дијагностика

Више болести нервног система може имати сличне симптоме. Само правилним приступом и праћењем болесника лекар може се поставити дијагнозу МС. Она се најчешће не поставља при првој посети неурологу - јер не постоји једноставан налаз, или један тест, који ће дефинитивно потврдити или искључити МС.

Дијагностика клиничких симптома карактеристичних за МС се темељи на следећим поузданим поступцима за утврђивање болести;

Анамнеза (детаљно узета)

Неуролошки преглед

Параклинички дијагностички поступци;

Магнетна резонантна томографија (МРТ) мозга и вратне кичме.

Испитивање видних евоцираних потенцијала (VEP) и

Лабораторијска анализа ликвора у којима се утврђује присутност олигоклоналних трака имуноглобулина (IgG) у ликвору.

Компјутеризована томографија применом контрастне материје.

Магнетна резонантна томографија

Главни чланак: Магнетна резонантна томографија

У потврђивању клиничке слике мултипле склерозе, ово је најпоузданија дијагностичка метода, којом се могу видети плакови демиелинизације у нервном систему. Магнетна резонантна томографија (МРТ) је релативно нова дијагностичка метода која се примењује од 1980-тих година, и којом се помоћу електромагнетских таласа ниске енергије, снима стање поједини делови нервног система (мозак и мождани крвни судови, кичмени стуб, кичмена мождина итд.). МРТ је битна у дијагностици мултипле склерозе, јер се њеном применом могу открити промене (лезије) у мозгу или кичменој мождини које упућују на ову болест. На снимцима начињеним током снимања виде се бела округласта до овална подручја у нормално сивом приказу мозга или кичмене мождине. Та беличаста оштећења, заправо најчешће приказују колекцију воде, која је продрла у подручје оштећене мијелинске опне. Опна је хидрофобна, па њеним оштећењем нервно ткиво, које је хидрофилно привлачи воду.

Демиелинизацијска оштећења у мултиплој склерози нису подједнако распоређена у свим деловима нервног система. Она су најчешћа у подручју око можданих комора, у делу мозга који се спушта према кичменој мождини и носи назив мождано стабло, у малом мозгу, а често и у очном живцу, и вратном делу кичмене мождине. Постоји претпоставка да су демиелинизацијска оштећења локализована на споменутих местима због имунолошки или хемијски друкчије структуре мијелинске опне.



Мултипла склероза: Снимци начињени MRI показује разлике у мозгу у различитим временским интервалима. Стрелицама означиена места унутар ткива мозга указују на активна оштећења.

Клинички симптоми и MRT налаз нервног система се разликују код болесника са мултиплом склерозом у почетној, и у каснијој фази болести.

Запаљенска фаза болести је почетна фаза болести која се карактерише запаљењским демиелинизацијским оштећењима на типичним локацијама, које су вероватно везане за карактеристичне особине мијелинске опне у тим подручјима.

Дегенеративна фаза, која се јавља у каснијој фази болести, има следеће карактеристике: запаљењски процес се смирује, мијелинска опна на местима оштећења бледи због ремиелинизације или је ожиљкасто промењена, и нема нових демиелинизацијских оштећења. У тој фази болести због мијелинског оштећења поступно наступа и оштећење самих нервних ћелија, и потпорних ћелија, олигодендроцита, који су „измучени“ болесним процесом и сталним обнављањем мијелина. Укупни волумен мозга се смањује те доминирају знаци атрофије мозга и нарочито кичмене мождине. Управо се та атрофија вратне кичме сматра једним од главних разлога отежаног хода код болесника са мултиплом склерозом. Због развоја атрофије, та фаза болести је и добила назив дегенеративна фаза.

Евоцирани потенцијали

Евоцирани потенцијали.gif

Евоцираним потенцијалима (ERP) мери се брзина спровођења електричних импулса кроз нервна влакана која воде према мозгу. У дијагностици демиелинизацијских болести изузетно су важни евоцирани потенцијали који мере брзину спровођења видног надражаја (стимулуса) од ока, аудитивног надражаја од увета, или соматосензорног надражаја према мозгу.

Како мултипла склероза захвата централни нервни систем, а како је очни живац изданак дела централног нервног система, он је врло осетљив на демиелинизацију изазвану запаљењем, чак и у случајевима када болесник нема субјективних симптома оштећења вида. У већини лабораторија нормална латенца видних евоцираних потенцијала (VERP) је мања од 105 m/s. Продужена латенца (одложено слање надражаја) указује на поремећај у оптичком нерву, на оној страни тела на којој је регистрована успорена брзина спровођења видног надражаја.



Испитивање видних евоцираних потенцијала спроводи се у замраченој просторији изолованој од буке где болесник седи и гледа телевизијски екран на коме је приказана шаховска плоча. Црни и бели квадратићи на плочи наизменично светле у одређеним временским размацама, што је видни надражај који у виду електричног импулса путује од ока према мозгу. На болесникову главу су постављене електроде које прате и региструју електричне импулсе до доласка у потиљачни моздани режањ, где се ти надражаји свесно препознају. Свако се око испитује засебно. При томе је важно да особа која носи наочаре или сочива испитивање обави са њима.

Спорије спровођење електричних импулса при поређењу са налазом здравих испитаника исте животне старости може да изазове запаљењска, демиелинизацијска оштећења видног живца. У мултиплој склерози спровођење импулса је успорено због оштећења мијелинске опне. За дијагнозу МС-а значајна је и појава продужене латенције (одложеног одашиљања) нервног импулса.

Истраживања су показала да се код више од 80% болесника са мултиплом склерозом манифестује успорење провођења, које се дијагностира употребом ERP-а. Међутим ERP примене се нису показале корисним у праћењу прогресије болести, или одговора на терапију.

#### Налаз у ликвору Ликовор у МС.јпг

То је дијагностички поступак који обухвата узимање и анализу ликвора, (моздане течности која се ствара у мозданим коморама, и циркулише око мозга и кроз канал кичмене мождине).Ликовор се добија лумбалном пункцијом.

Налаз у ликвору је врло битан у постављању дијагнозе мултипле склерозе. Параметри који се гледају при анализи ликвора су: постојање олигоклоналних трака, белих крвних ћелија и укупних протеина (беланчевина). Више од 80% болесника са мутиплом склерозом има позитивне олигоклоналне траке у ликвору и оне су златни стандард у истраживању ликвора, односно у дијагностичкој потврди ове болести. Олигоклоналне траке су антитела која производи имунски систем у борби против инфекције. Производња антитела код здравих особа се не догађа унутар централног нервног система, и зато њихова појава код болесника са мултиплом склерозом упућује на аутоимунске поремећаје[1] у централном нервном систему. Потешкоће у дијагностици се могу јавити због могућности да и друге аутоимуне болести[1] које захватају део централног нервног система могу бити праћене стварањем олигоклоналних трака, те њихов налаз није специфичан (патогномичан) за наведену болест.

Процена оштећења и њене прогресије код болесника са МС



Број година у ЕДСС нивоу.ГИФ

Степен инвалидности код болесника са мултиплом склерозом процењује се уз употребу стандардизованих скала оштећења од којих је најпознатија, (енгл. Kurtzke Expanded disability status scale (EDSS скала)).[6] Нпр. ЕДСС 1,0 до 4,5 одговара болесницима са мултиплом склерозом, који су самостално покретни. ЕДСС од 5,0 до 9,5 говори о присуству тежег поремећаја кретања.

Уз помоћу ове скале процењује се степен оштећења у 8 функционалних система:

структура мозганог стабла

вољна моторика (пирамидални систем)

структуре малог мозга

систем чула

видне функције

интелектуалне функције

функције сфинктера

остало

EDSS скала

Стандардизована Куртцкеова проширена скала стања инвалидитета у МС – (EDSS)

0,0 – Нормалан неуролошки статус

1,0 – Нема неуролошких испада, али постоје минимални знаци у једном функционалном систему (ФС)

1,5 – Нема неуролошког испада, али постоје минимални знаци поремећаја у више функционалних система (ФС)

2,0 – Врло мали испад једног функционалног система (ФС)

2,5 – Благи испад у једном функционалном систему (ФС) или минималан у 2 (ФС)

3,0 – Умерени испад у 1 функционалном систему (ФС), или знаци у 3 – 4 (ФС), потпуно покретан

3,5 – Потпуно покретан, али са умереним испадом у једном функционалном систему (ФС) и више од минималних знакова у осталим (ФС)

4,0 – Потпуно покретан без помоћи, самосталан око 12 часова на дан. Упркос релативно тешком испаду може ходати без помоћи или одмора око 500 метара

4,5 – Потпуно покретан уз помоћ, већи део дана покретан, али уз ограничење потпуне самосталности које захтева мању помоћ, може ходати без одмора 300 метара

5,0 – Покретан уз помоћ или уз одмор након хода од 200 метара; умањена је потпуна свакодневна активност

5.5 – Покретан без помоћи или уз одмор након хода од 100 метара; онеспособљеност је толико јака да потпуно утиче на све дневне активности.

6.0 – Покретан уз повремену или једнострану, сталну помоћ (штап, штака или протеза), за ход до 100 m са или без одмора. (Обично су (ФС) еквивалентни комбинацији више од два (ФС), најчешће нивоа 3+).

6.5 – Покретан уз сталну обострану помоћ (штап, штака или протеза) за ход до 20 метара без одмарања. (Обично су (ФС) еквивалентни комбинацији више од два (ФС) нивоа 3+).

7.0 – Неспособан за ходање више од 5 метра, чак и уз туђу помоћ, болесник је ограничен на употребу инвалидских колица ; самостално се креће у њима и обавља редовне активности; у колицима проводи 12 сати дневно. (Обично су ФС еквивалентни комбинацији више од једног (ФС) нивоа 4+).

7.5 – Неспособан за ход више од неколико корака; ограничен на употребу инвалидских колица; може бити потребна помоћ при обављању активности; може управљати

колицима али не може бринути о себи у стандардним колицима цео дан; може захтевати употребу моторних колица. (Обично су (ФС) еквивалентни комбинацији више од једног (ФС) нивоа 4+).

8.0 – Болесник је ограничен на кревет или столицу или самостални боравак у инвалидским колицима али већи део дана проводи ван кревета; очуване су многе функције личне неге; ефикасно користи руке. (Обично су (ФС) еквивалентни комбинацији, нивоа 4+ у неколико система).

8.5 – Болесник је ограничен на кревет већи део дана; има минималну ефикасност кориштења руке или руку; изостају неке функције личне неге. (Обично су (ФС) еквивалентни комбинацији, нивоа 4+ у неколико система).

9.0 – Болесник је беспомоћан у кревету, може да контактира и једе. (Обично су (ФС) еквивалентни комбинацији већине нивоа 4+).

9.5 – Болесник је потпуно беспомоћан у кревету; неспособан је да нормално контактира, да једе или гута. (Обично су (ФС) еквивалентни комбинацији скоро свих нивоа 4+).

10,0- Смрт изазвана МС.

Типови болести

Релапсно ремитентни облик МС

Приказ почетног релапсно ремитентног тока болести и прелазак у секундарно прогресивни облик. Више нема опоравка клиничких симптома, него се неуролошки испади повећавају.

Примарно прогресивни облик мултипле склероза

Релапсно прогресивни облик МС

Постоје три основна типа мултипла склерозе.[69]

3. Релапсно ремитентни облик мултипле склерозе (РРМС) се карактерише наизменичном појавом и повлачењем симптома болести. Код овог типа мултипле склерозе људи показују симптоме болести, али изгледа и да се опорављају јер се више мањих симптома могу спонтано повући након 24 часа или након нешто дужег времена, (најчешће након две до три недеље). Због спонтаног повлачења симптома болесници се често и не јављају лекару на почетку болести. После неког времена, симптоми се поново јављају, и тада су обично, друге локализације, и најчешће се јављају након два или више месеци, а понекад и након више година. Симптоми интензивнијег карактера у овој фази болести често се не могу повући без примене интензивног лечења. Циклус од симптома до опоравка се наставља током времена. Ово је најуобичајенији тип мултипле склерозе.

3.1. Секундарно прогресивни облик болести (СПМС) се јавља код око 70% болесника, а према неким истраживањима, код 90% нелечених болесника. СПМС облик се може јавити након краћег или дужег времена. Док релапсно ремитентни облик МС одговара запаљењској, демиелинизационој и потенцијално реверзибилној фази болести, секундарно прогресивни облик болести одговара прелазу у дегенеративну фазу болести, када је већи опоравак симптома немогућ. СПМС облик болести карактерише постепена прогресија и клиничко погоршање болести у којој се више не могу препознати шубови (релапси) болести, него се уочава постепено

погоршање клиничких симптома. Последица оваквог (у пракси незауостављивог) напредовања неуролошких симптома је оштећење нервних влакана.

2. Примарно прогресивни облик мултипле склерозе се карактерише сталном прогресијом болести са кратким раздобљима побољшања или стабилизације. Овај облик погађа око 10-15% болесника након почетних симптома МС и никада нема период ремисије. Одликује се поступним појачавањем тежине болести и инвалидитетом од самог почетка, без или са ретким и минималним побољшањем стања болести. Настаје најчешће код старијих болесника, отприлике око 40 до 50 година старости.

2.1. Релапсно прогресивни облик болести је подврста примарно прогресивног облика болести која се јавља код око 5% болесника. Болест се карактерише континуираном прогресијом неуролошког оштећења од почетка болести са повременим погоршањима, релапсима уз делимични опоравак неуролошког испада.

3. Бенигни облик мултипле склерозе карактерише се малом неспособношћу много година након дијагнозе, или врло спором акумулацијом неспособности током времена. Код мањег броја болесника (око 10%) болест остаје на релапсно ремитирајућем облику и никада не прелази у секундарно прогресивни облик. Код таквих болесника ради се о доброћудном или бенижном облику мултипле склерозе. Дијагноза бенигне МС може се поставити тек након вишегодишњег трајања болести, јер на њеном почетку није могуће са сигурношћу утврдити у ком ће се правцу кретати и када ће показати прогресивни, а када блажи клинички ток. Након 15 до 20 година може се са већом вероватноћом закључити да се ради о бенижном облику болести.

#### Клиничких облици МС

Најчешћи је релапсно ремитентни облик (РРМС) [који се јавља у 80 до 90% болесника. Око 80–90% нелечених болесника прелази након краћег или дужег времена у секундарно прогресивни облик болести (СПМС).

Само мањи број болесника (око 10%) задржава релапсни облик болести или бенигни или доброћудни облик мултипле склерозе.

Око 10–15% оболелих показује примарно прогресивни облик болести (ППМС), а око 5% болесника показује релапсно прогресивни карактер болести (ПРМС).

Последња два облика не показују одговор на лечење, и јављају се код болесника код којих се МС развија након четрдесете године живота.

#### Диференцијална дијагноза

Диференцијално дијагностички проблем код МС могу чинити: системска обољења компликована захватањем структура централног нервног система са релапсно ремитентним током (системски васкулитис), обољења мозга и кичмене мождине са губитком селективног физиолошког система и прогресивним током (хередитарна церебеларна атаксија), науросаркоидоза, туморска патологија и друге структуралне лезије које доводе до анатомских абнормалности и компресивног ефекта, монофазични поремећаји који афицирају многе неуроанатомске регије (акутни дисеминовани енцефаломиелиитис), као и неоргански синдроми (функционални и соматски поремећаји).

Две најчешће грешке које се јављају и које компромитују дијагностику МС су:

Код болесника који немају јасну неуролошку болест, али и алтернативну дијагнозу.

Код болесника са локализованом болешћу, када се мора поћи од претпоставке да лезија није демиелизационог карактера и која се не може дефинисати постоји.[33]  
У диференцијаној дијагнози мултипле склерозе треба имати у виду следеће болести или поремећаје.

Системске обољења            Болести  
Васкуларне болести  
Болест малих крвних судова мозга  
Васкулитис  
Структурне лезије  
Тумори краниоцервикалног прелаза, малформације базе лобање  
Аномалије  
Тумори задње лобањске јаме или артеривенске малформације  
Дегенеративне болести  
Обољења моторног неурона  
Спиноцеребеларна дегенерација  
Инфекције  
НТL V-1 инфекција  
ХИВ мијелопатија или церебритис повезан са ХИВ инфекцијом  
Лајмска болест  
Друге болести  
Акутни дисеминовани енцефаломиелитис  
Elsberg седална (сакрална) радикулопатија  
Дефицит витамина B-12  
Реуматоидни артритис (колагено васкуларна болест)  
Саркоидоза  
Хумани Т-ћелијски лимфотропни вирус (тропска спастична парепареза)  
Тешка адренолеукодистрофија  
Примарна латерална склероза  
Терапија

Мултипла склероза је болест непознатих узрока, и због тога се у њеном лечењу не примењује метода лечење према узроку болести. Иако још нема правог лека за мултиплу склерозу, постоје бројни медикаменти који утичу на ток болести, опоравак од релапса, и знаке и симптоме болести. Применом бројних комбинација лекова побољшава се квалитета живота болесника са мултиплом склерозом.

Лекови који се примењују у лечењу мултипле склерозе  
Активна супстанца    Заштићени назив лека    Референце  
Основна терапија (у складу са смерницама МСТКГ)  
Интерферон Betaferon®, Avonex®, Rebif®  
Глатирамер ацетат Copaxone®  
Алтернативна терапија (на основу контраиндикација за терапију)  
Азатиоприн Imurek®  
Имуноглобулин    Gamunex® 10%, Octagam®  
Ескалациона терапија  
НатализумабTysabri®  
Митоксантрон    Ralenova®  
Циклофосфамид    Endoxan®  
Цицлоспорин    Sandimmune®  
Метотрексат Methotrexate®  
Дексаметазон    Dexamethasone®

Триамцинолон ацетонид Triamcinolone acetonide®

Клиничка испитивања

Терифлуноמיד Teriflunomid®

Алемтузумаб Campath®

Даклизумаб Zenarax®

МБП8298 Dirucotide®

Ритуксимаб Rituxan®

БХТ-3009

Кладрибине Leustatin®

БГ-12 Dimetil fumarat

Естриол Trimesta®

ФТУ720 Fingolimod®

Лаквинимод Laquinimod®

Миноциклин Minocycline®

Статин Statin®

Темсиролимус Torisel®

Дирукотид Dirucotide®

Како је мултипла склероза болест која се разликује од болесника до болесника, па чак и код појединих болесника у различитим фазама болести, лечење симптома болести није истоветно код свих болесника. Током лечења мултипле склерозе изузетно је важно пажљиво праћење болесника како би се избегао развој дегенеративне фазе болести, која у великој мери ограничава даљи успех лечења. Многи болесници могу живети и без терапије, што зависи од самог тока болести. Неки лекови имају лоше пратеће појаве и ризике (првенствено кортикостероиди). Природно појављивање спонтаних ремисија (повлачења симптома) отежава утврђивање терапеутских ефеката експерименталних третмана. Ипак, уз помоћ магнетне резонанце могуће је регистровати развој лезија што омогућава одређивање најповољније терапије. До недавно већина лекара користила је у третирању мултипле склерозе стероиде који поседују против-запаљењска својства.



Моментално терапија која највише делује је примена бета интерферона. Ова терапија делује тако што смањује број релапса (погоршања) и тиме успорава прогресију болести. Ако се релапс ипак појави, он је краћи и слабији. Додатно, магнетна резонанца показује да бета интерферон смањује број лезија у нервном систему. Константно се испитују нови лекови за лечење мултипле склерозе.[120]

Подела МС лекова

Лекови који се примењују у лечењу мултипле склерозе се могу поделити у следеће групе.[д]

Лекови који се примењују у акутној фази болести када је настао релапс.

Лекови који се примењују након савладавања акутних симптоми за спречавање прогресије болести, односно релапса. Тада се даље лечење болесника наставља применом имуномодулацијских лекова који имају превентивно дејство, и спречавају развој дегенеративне фазе болести.

Симптоматски лекови. Мултипла склероза је праћена различитим клиничким симптомима који болеснику умањују квалитет живота, као што су: укоченост, трнци, проблеми са мокраћном бешиком и столицом. За смањење тих симптома се примењују лекови за њихово уклањање или ублажавање (тзв. симптоматско лечење).

Природни додаци исхрани - суплементи. Последњих неколико година суплементи са природним протеином карнозином све више интересују научнике. Карнозин се природно налази у свим људским ћелијама, не даје никакве нежељене ефекте нити нуспојаве. Пацијенти пријављују повећање снаге, смањење спазма, побољшање вида и говора, бољу моторику друге бенефит.

Лечење акутне фазе болести

У лечењу неуролошког погоршања (релапса) стандардно примењени лекови су кортикостероиди, чија се улога у лечењу МС огледа у:

Смањују отока, уклању вишка течности са оних места на којима је мијелинска опна оштећена, што поправља преношење нервних импулса.

Стабилизацији функција крвно-мождане баријере, чиме се спречава продор нових активних лимфоцита из периферне крви у централни нервни систем.

Смањењу активности имунског система, што успорава и стабилизује активност лимфоцита.

На почетку увођења кортикостероида у терапију МС примењивале су се мале дозе у току више година, што се показало као погрешан начин лечења. Ово је у израженој супротности са знатно кориснијом пулсном терапијом кортикостероидима, [е] у којој се велике дозе кортикостероида примењују у краћем временском периоду од 3 до 7 дана зависно од употребљене дозе.

Будући да примена кортикостероида има и нежељена дејства (оштећење слузокоже желуца и остеопорозу), уз кортикостероидну терапију дају се и лекови који штите желудачну слузокожу као што су Пепторан® или Ранитал® и витамин D (5000 јединица на дан), и таблете калцијума (за спречавање настанка остеопорозе). Од осталих нуспојава кортикостероиди могу изазвати црвенило у лицу, пролазно увећање крвног притиска и нивоа шећера у крви, појачано накопљање течности, немир и несаницу, али су те нуспојаве обично благе и пролазне. Дуготрајна употреба кортикостероида, данас се избегава (када је то могуће), јер она може изазвати озбиљније нуспојаве као што су пораст телесне тежине, шећерна болест, акне, остеопороза (стањивање и појачана ломљивост костију). Према неким препорукама, терапију великим дозама кортикостероида не би требало примењивати више од 3 пута годишње, али због честих релапса код неких болесника, она се мора применити и чешће.

Осим за лечење релапса, кортикостероиди се у МС примењују у лечењу и других облика примарних демиелинизационих поремећаја као што је CIS и ADEM такође у великој дози. Примена кортикостероида, даје добре резултате и код болесника са оптичким неуритисом, код којег она може имати превентивно дејство и спречити појаву

клиничких симптома чак и у наредне две године, након чега њихово даље дејство престаје. Код малог броја болесника, могу се јавити: алергијске манифестације на лечење кортикостероидима или одсуство повлачења релапса.

Ако болесник не реагује на лечење кортикостероидима, или испољава алергијске манифестације, што се може догодити код одређених болесника у акутној фази болести, могу се применити други поступци лечења као што су: плазмафереза, примена имуноглобулина, или имуносупресивна терапија.

Спречавање прогресије болести (релапса)

1. Основна терапија

1.1. Интерферон

Механизам дејства интерферона.ЈПГ

Највећи напредак у спречавању прогресије болести, почиње 1993, са открићем бетаинтерферона (Betaferon®). Пре овог открића код великог број болесника врло брзо су се развијали тешки неуролошки испади, најчешће моторичка слабост у доњим удовима, са отежаним кретањем и нестабилношћу у ходу. Након открића интерферона бета 1б (Betaferon®) убрзо су пронађени и интерферон бета 1а под називом (Rebif®) и интерферон бета 1а (Avonex®), чиме је за болеснике с мултиплом склерозом настао значајан помак у успоравању развоја симптома болести и промени њеног даљег тока. Бета интерферони су због њиховог утицаја на природни ток мултипле склерозе названи и имуномодулацијски лекови.

Од интерферона у нашем организму настају интерферон алфа и гама. У лечењу мултипле склерозе може се употребити и применити само интерферон бета. Дејство бета интерферона је позитивно у око 37% болесника. На основу искустава и праксе прихваћен је став да је бета интерферон ефикаснији ако се у лечењу примени, одмах након утврђивања дијагнозе болести, у већој дози и са учесталим режимом примене.

1.2. Глатирамер ацетат (Сорахон®)

Осим интерферона бета, у третману мултипле склерозе се користи и глатирамер ацетат, познат под називом Сорахон® [79]. Сорахон® се примјењује поткожним ињекцијама свакодневно, и врло добро се подноси. Механизам дејства Сорахона® је друкчији од интерферона бета. Према досадашњим истраживањима, он је имао код око 29% болесника нешто мањи учинак од бета интерферона.

Имуномодулацијско лечење показује следеће позитивне резултате код болесника с мултиплом склерозом:

смањење учесталост и тежине неуролошког погоршања (релапса)

смањује броја оштећења беле супстанце (лезија), које се види на магнетној резонантној томографији.

успоравање напредовања болести и развоја трајнога неуролошког оштећења.

Док су бета интерферон и Сорахон® облици лечења релапсно ремитирајућег облика болести, за лечење секундарно прогресивног облика мултипле склерозе у већини земаља Европе, САД и Канаде, уместо њега примењује се блажи цитостатик Mitoxantron®.

2. Ескалациона терапија

Код болесника код којих је неопходна интензивнија имуносупресивна терапија у европским земљама употребљава се моноклонално антителио Tysabri®. Овај лек није био одмах прихваћен у свету, и био је повучен из употребе када су се појавиле ретке компликације (прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија). Јуна 2006. FDA је поново одобрила Tysabri® као монотерапију код релапсне форме MS.

Овај лек се може применити само код појединих болесника који у почетној фази болести, имају учестале релапсе, показују слабији опоравак, и изостанак заустављања болести применом конвенционалног начина лечења. Tysabri® се примењује према одређеном протоколу и критеријумима због могућих озбиљних нежељених дејстава, који се могу избећи само пажљивим избором и посебним надгледањем болесника пре примене овог лека.

### 3. Алтернативна терапија

Осим набројених лекова, који имају утицај на ток болести примењују се интравенски имуноглобулини, углавном након порођаја (истраживања су показала да се учесталост рецидива симптома мултипле склерозе након порођаја може спречити имуноглобулином). Нажалост нека новија истраживања не потврђују њихову већу ефикасност у спречавању релапса.

Код болесника који не примају интерферон или Сорахон®, или код болесника код којих је интерферон неделотворан, примењује се имуносупресивно лечење азатиоприном (Imuran®), а каткад у комбинацији са Сорахоном®, па и са интерфероном.

Особе са MS могу слободно користити и ову врсту терапије ради смањења неких симптома болести, али се након примене, веома тешко може проценити њен реалан учинак. Неки облици алтернативне терапије који данас привлаче пажњу истраживача су: суплементација карнозином затим витамином D и витаминима антиоксидантима, дијете са малом количином засићених масти и високим количинама масних киселина.

### 4. Замена плазме

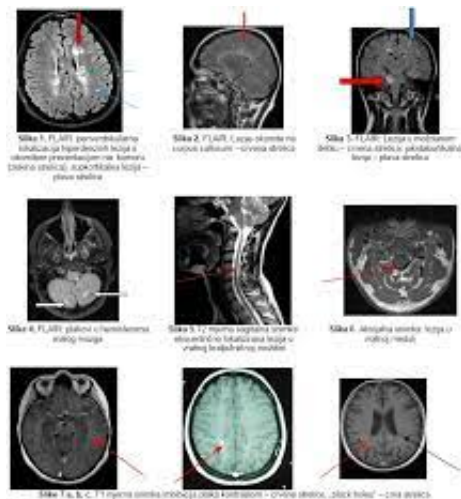
Плазмафереза (замена плазме) је врста терапије која се обично разматра код око 10% болесника са MS који нису добро реаговали на терапију стероидима, или код оних болесника код којих је потребно смањити дозу кортикостероида како би се избегле компликације које могу настати због њихове дуготрајне употребе. Код плазмаферезе замењује се течни део крви болесника (крвна плазма) у којој се налазе антителиа, за које се претпоставља да нападају мијелин нервних ћелија.

### 5. Терапија трудница, породиља и дојиља са MS

#### Терапија трудница

Мултипла склероза не повећава ризик од компликација током трудноће, али труднице и породиље у периоду дојења деце, захтевају посебан начин неге и лечења. Током трудноће лечење кортикостероидима се примењује само у случају тежих погоршања MS. Лечење кортикостероидима поготову треба избегавати током прва три месеца трудноће због увећаног ризика за оштећење плода. Најбезбеднија за плод је примена кратког третмана метилпреднизолона за лечење погоршања симптома MS током трудноће.





Примена Митоксантрона® и других цитостатика у трудноћи је контраиндикувана. За интерферон бета не постоје докази о његовом штетном дејству на плод. Зато се лечење интерфероном не прекида у трудноћи уколико је болесница на самом почетку трудноће била на овој терапији. Велики број жена које су лечене интерфероном-бета током првих неколико месеци трудноће имале су нормалну трудноћу, порођај и развој детета. Међутим, овај лек повећава ризик од настанка спонтаних побачаја, тако да се ова терапија треба обуставити, током трудноће, када то природа болести дозвољава „У сваком случају, терапију интерфероном бета или глатирамер ацетатом треба обуставити уколико се трудноћа планира због непознаница о дејству ових лекова на плод

#### Терапија породиља

Порођај код жена оболелих од МС, значајно се не разликује од порођаја код здравих жена. Начин порођаја одређује гинеколог према прописаним гинеколошким – акушерским, критеријумима. „Раније се сматрало да спинална анестезија повећава ризик од погоршања после порођаја, али употреба савремене епидуралне анестезије сматра се безбедном и показано је да не повећава ризик од погоршања после порођаја.“

#### Терапија дојиља

Дојење се препоручује и не треба га прекидати јер не повећава ризик за појаву погоршања. Међутим потребан је већи опрез ако мајке узимају лекове који се излучују преко млека.

Дојење се забрањује уколико мајка прима кортикостероиде или Митоксантрон® и не препоручује се током терапије интерфероном бета и глатирамер ацетатом, јер није познато да ли се наведени лекови излучују путем мајчиног млека.

#### 4. Симптоматска терапија

Главни чланак: Симптоматска терапија мултипле склерозе

Симптоми у мултиплој склерози су непредвидљиви и различити код различитих болесника, као и код истог болесника у различитим фазама болести. Док поједини симптоми долазе и пролазе, други могу бити дуготрајнији, али и стални. За лечење ових симптома се осим промене у начину живота, примењује:

физикална терапија,  
говорна терапија,  
радна терапија,

психотерапија,  
лекови,  
хируршке мере.

Примена симптоматске терапије, пре свега треба да спречи озбиљне компликације као што је: упала плућа, плућна емболија, тромбоемболија, остеопороза, декубитус, контрактуре, инфекције мокраћног система и дехидрација.

Компликације

Најчешће могуће компликације мултипле склерозе код појединих болесника су:

Мишићни спазми (грчеви), или укоченост

Парализа (одузетост), у већини случајева обично у ногама

Проблеми са мокраћном бешиком и цревима, немогућност контроле мокрења и дефекације (велике нужде)

Поремећај сексуалних функција

Ментални поремећаји, као што су заборавност, расејаност или потешкоће са концентрацијом

Депресија

Епилепсија

Прогноза

Инвалидитет особа са МС, на 100.000 становника у 2002, према подацима СЗО (WHO).

Непознато

до 13

13–16

16–19

19–22

22–25

25–28

28–31

31–34

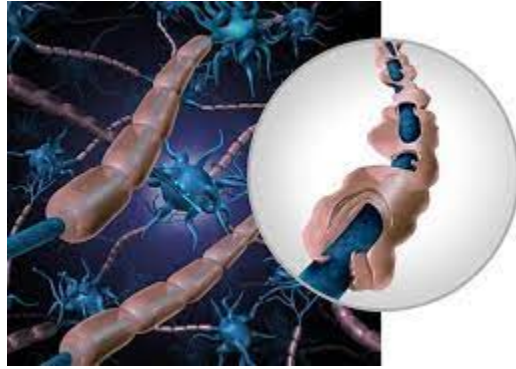
34–37

37–40

40–43

изнад 43

На почетку болести, готово је немогуће предвидети њен даљи ток, што на извештајан начин делује депресивно на оболеле од МС. У последњих неколико година, објављено је неколико епидемиолошких студија о могућој прогнози мултипле склерозе. Резултати су били изузетно позитивни и показали су да је болест често мање тешка него што се до сада претпостављало. Ова тврдња темељи се на студији којом је анализирано 1.059 болесника са МС у Минхену, и која је у обради података користила појединачне профиле ризика, који су се заснивали на: току болести, проширеној скали (енгл. Disability Status Scale), трајању болести, учесталости јављања, старости болесника, и времену када се болест развила.



Предвиђени будући развој болести за особе са мултиплом склерозом зависи од:

врсте болести,  
индивидуалних разлика организма појединих болесника,  
пола,  
старости болесника у моменту појаве болести,  
карактеристика првих знакова и симптома, и  
степен инвалидности након доживљене болести.

Болест се развија и напредује у току наредних неколико десетина година, а 30 година се узима као просечан број година од почетка болести до смрти болесника.

Очекивано трајање живота болесника са МС је 50 година, што је 10 година мање од трајања живота других особа. Готово 40% болесника доживљава 70 година живота. Ипак, две трећине смртних случајева, међу људима са МС директно је повезан са последицама болести. Веома честа је појава је да инфекција и компликације значајно повећавају ризик и потенцирају развој самоубиствених идеја код особа са МС. Самоубиства су такође честа. Она су и до 7 пута чешћа код особа са МС, него код особа непогођених МС.

Иако већина болесника губи способност ходања пре краја живота, око 90% болесника са МС су још увек у стању да ходају самостално 10 година након почетка болести, а 75% након 15 година.

Нова достигнућа у истраживањима и терапији

Главни чланак: Терапије у истраживању за мултиплу склерозу

Хронична цереброспинална венска инсуфицијенција

Још далеке 1863. др. Е. Ринтфлајш (E. Rindfleisch) је приметио током обдукције болесника са МС да се у ... „фокусима (жариштима) у мозгу и голим оком могу се видети мали крвни судови препуњени крвљу“... Током 1937. године др. Т. Џ. Путман, у својој студији (енгл. Evidence of vascular occlusion in multiple sclerosis), описује да тромбоза малих вена у оштећеном нервном ткиву може бити узрок мултипле склерозе.

Међутим прича о хроничној цереброспиналној венској инсуфицијенцији (CCSVI) практично почиње 1973. на Универзитету Инсбруку, када је др. Алфонс Шелинг (F. Alfons Schelling) започео истраживања последица великих индивидуалних разлика венске дренаже људске лобање. Др. Шелинг је 1981. открио код „жртава“ мултипле склерозе, значајно смањење отицања крви из лобање, што је као могући узрок указало на хроничну цереброспиналну венску инсуфицијенцију (CCSVI) и поставило смернице за даља истраживања у овој области.

Друштва за интервентну радиологију (САД) и Канаде у августу 2010. издала су саопштење у којем подржавају клиничка истраживања у области утврђивања безбедности и ефикасности интервентне (CCSVI) у терапији мултипле склерозе.

Велику пажњу јавности задњих неколико година, привлачи теорија проистекла из истраживања проф. Паола Замбонија (Ферара, Италија) и др Живадинова (Бафало, САД) о повезаности хроничне цереброспиналне венске инсуфицијенције (ЦЦСВИ), (енгл. Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency) и мултипле склерозе. Ова два аутора су изнела претпоставку да хронична цереброспинална венска инсуфицијенција, код које крв из мозга и кичмене мождине има застој (отпор) у повратку ка срцу, што узрокује застој у кретању крви на нивоу можданог ткива, што може бити један од узрока појаве мултипле склерозе. Овакав застој условљен је стенозом (сужењем), хипоплазијом (мањим промером него нормално) или тромбозом југуларне вене на врату и/или вене азигос која се налази дуж кичменог стуба. Ове две вене су у људском организму главне за повратак крви из мозга и кичмене мождине ка срцу. Урођен или стечен поремећај током живота, у отицању крви из мозга главни је разлог, по теорији ових аутора, за нагомилавање крви у можданом или ткиву продужене мождине.

Овако узрокован застој венске крви, може потенцијално имати различите последице.

Прва теорија је да овај застој доводи до хипоксије (недостатка кисеоника) у можданом ткиву и консеквентног пропадања врло осетљивог мијелинског омотача живаца. Друга теорија (CCSVI) објашњава да успорен проток крви кроз мождано ткиво, поред хипоксије, доводи и до нагомилавања гвожђа у можданом ткиву као последице пропадања и разградње еритроцита (црвених крвних зрнаца). Тим путем нагомилано гвожђе (хемосидерин) доводи до природне реакције имунских снага организма које изазивају запаљенски процес и активирају аутоимуноу реакцију која доводи до оштећења мијелинског омотача.

Уколико се дијагностиком докаже сужење (стеноза), вене југуларис и/или вене азигос ради се њихово растезање балон дилатацијом (лево). Или примарно пласирање стента. Уколико се дијагностиком докаже сужење (стеноза), вене југуларис и/или вене азигос улази се у процедуру њиховог растезања, балон дилатацијом. (види слику изнад) Ова процедура је безболна, иако је болесник све време свестан. Неки аутори примарно (одмах) стављају стент (арматуру) у вену, али ова процедура понекад са собом носи и ризик од тромбозе поменутог стента који се понаша као страном тело. Флебографија (снимање вена) са њиховим растезањем траје најчешће око 30 минута. Према досадашњим искуствима код оперисаних болесника, поправља се физичка активност, смањује се спазам мишића, а говор се у потпуности нормализује.

#### Хипербарична оксигенација у лечењу МС

У току неколико задњих година, све више је актуелна васкуларна теорија о настанку мултипле склерозе. Ова теорија претпоставља да је могући узрок за настанак МС васкуларно-исхемијска болест крвних судова мозга, која је праћена оштећењем малих крвних судова мозга, и трансформацијом ендотелних ћелија ка фагоцитној активности. Ови поремећаји изазивају прекид континуитета у посткапиларним венулама, што изазива формирање отока, последичну исхемију и секундарну имунолошку реакцију. Полазећи од ових претпоставки истраживачи су дошли до закључка да реактивни оксидациони процес и повишена липидна пероксидација као последица исхемије, може довести до појаве процеса демиелинизације у централном нервном систему. Имајући у

виду ова открића, бројни истраживачи започели су са применом хипербаричне кисеонотерапије у лечењу МС.



Лечење болеснице у једномесној хипербаричној комори

Нажалост примена ове методе наилази, у медицинским круговима, на разна опречна мишљења и ставове. Док је једни прихватају и примењују у пракси, код других она наилази на отпор и одбијање. Зато данас, код нас и у свету велики број истраживача студиозно ради на овом проблему.

Кисеоник под повишеним притиском (хипербарична кисеонотерапија) има значајно место у лечењу МС јер:

Елиминише хипоксију

Делује имуносупресивно

Стабилизује ендотел капилара, што има снажно антиедематозно (смањење отока ткива), а самим тим и јако антизапаљенско дејство,

Олакшава пренос крви кроз мождано крвну баријеру

Повећава продукцију антиоксидативних ензима (нпр. каталазе и СОД) у врло кратком времену.

Примена хипербаричне кисеонотерапије код МС, на основу спроведених бројних истраживања, дала је добре резултате, али само код болесника код којих се са лечењем започело у раној фази болести (углавном у млађих болесника са МС).

Након лечења у хипербаричним коморама, болесницима са МС значајно је продужено време трајања ремисије болести, значајно редукован спазам мишића, и побољшано опште стање организма уз редукацију степена инвалидности за преко два поена по ЕДСС скали).

Лечење хипербаричном кисеонотерапијом се обично спроводи у једномесним или вишемесним хипербаричним коморама, са 100% медицинским кисеоником у иницијалној серији од 20 једнодневних третмана на апсолутном притиску од 1,5 до 2,0 бара. Затим се лечење наставља стабилизирајућим сеансама на свака три месеца у серијама од 5 - 8 једнодневних боравака у барокомори у наредних 12 до 18 месеци.



**AUTORI:**

**Доц др специјалиста неурологије Зорица Кнежевић, Клиника за неурологију, УКЦ Крагујевац**

**Струковна медицинска сестра Наташа Јевтовић, Клиника за неурологију, УКЦ Крагујевац**

**Медицинска сестра-техничар Слађана Петровић, служба за клиничку фармакологију, УКЦ Крагујевац**