

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени
профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой:
д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат на тему:
«Рассеянный склероз»

Выполнил ординатор 2 года

обучения:

кафедры нервных болезней с курсом ПО

Трушкин А.Б.

Красноярск 2022

Определение

Рассеянный склероз (РС) - хроническое прогрессирующее аутоиммунно-воспалительное и нейродегенеративное заболевание, характеризующееся образованием множественных очагов поражения преимущественно в белом веществе ЦНС и прогрессированием очаговой и диффузной атрофии мозга.

Синонимы: множественный склероз, диссеминированный склероз, пятнистый островковый склероз, бляшечный склероз.

Этиология

РС относится к мультифакториальным болезням, его развитие обусловлено взаимодействием факторов внешней среды (вирусов и/или других микроорганизмов, экологических и географических факторов) и наследственной предрасположенности, реализуемой полигенной системой, определяющей особенности иммунного ответа и метаболизма.

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, показали, что особенности окружающей среды оказывают влияние на возникновение заболевания. Изучение миграционных процессов выявило, что лица, переехавшие из зоны высокого в зону низкого риска до 15-летнего возраста, болеют РС значительно реже, чем это имеет место на их родине. Напротив, для лиц, мигрировавших старше 15 лет, риск заболевания такой же, как и в местности их предыдущего проживания.

К внешним факторам риска относятся:

- 1) ультрафиолетовое облучение (УФО) и количество солнечных дней в году, а также связанный с этим, как и с особенностями питания, уровень витамина D;
- 2) инфицирование вирусами, в первую очередь вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) и ретровирусами;
- 3) курение;
- 4) смена с растительного на мясное питание, ожирение и повышенное потребление соли;
- 5) изменения микробиома кишечника;
- 6) токсическое влияние загрязнения окружающей среды, в частности контакт с продуктами нефтепереработки.

Традиционная разница в распространенности по широте для РС отчасти может быть объяснена воздействием солнечного УФО-излучения, поскольку существует определенная связь между низким уровнем УФО-излучения и развитием РС. Это может также объяснить и роль сезона рождения, когда рожденные весной (в апреле) в странах Северного полушария обладали значительно большим риском развития РС, чем рожденные в зимние месяцы. Это может быть связано с воздействием УФО-излучения на организм матери. Существует

определенная связь между низким уровнем витамина D и РС. УФ-излучение является главным источником витамина D, однако в популяциях, получающих УФ в недостаточном количестве, но употребляющих в пищу много жирной рыбы, богатой витамином D, распространенность РС ниже, чем могло бы быть при данной широте.

Исследования показали, что риск РС ниже в группах, регулярно принимающих витамин D, и высокий уровень концентрации витамина D связан с более низкой

частотой обострений и меньшей активности РС по данным МРТ. Смена с растительной и рыбной диеты, богатой витамином D, на мясное питание, может иметь определенный вклад в повышение заболеваемости РС.

Подтверждением роли вирусов в эпидемиологии РС являются описанные случаи эпидемического повышения распространенности болезни, дебюта или обострения в связи с перенесенной инфекцией, создание различных и индуцированных моделей экспериментального аллергического энцефаломиелита, идентификация вирусов и противовирусных антител у больных. Пока не выявлен какой-то один вирус как первопричина РС, наибольшее внимание сейчас привлекают ВЭБ и ретровирусы. При этом любая вирусная инфекция рассматривается в качестве триггерного фактора обострения или активации заболевания. Показано, что антигены ВЭБ имеют последовательности, гомологичные ряду последовательности белков миелина, например в основном белке миелина (ОБМ) - наиболее

энцефалитогенном у животных и иммуногенном у человека антигеном миелина (вариант молекулярной мимикрии). ВЭБ представляет собой условно-патогенный вирус с двухцепочечной ДНК, который передается со слюной. Инфицирование

ВЭБ обычно протекает бессимптомно. Вызванное ВЭБ острое заболевание - инфекционный мононуклеоз - чаще наблюдается у детей и в подростковом возрасте. Лица с РС редко оказываются серонегативными в отношении ВЭБ (показана обязательная сероконверсия на серопозитивный статус за 3-7 лет до

начала РС), причем прослеживается четкая взаимосвязь между предшествующим амнезом в отношении инфекционного мононуклеоза и РС, выраженная в виде двукратного увеличения риска РС в этой группе пациентов. Существует также

связь между титрами антител к ВЭБ и риском развития РС. Клоны сенсibilизированных к ВЭБ клеток выявлены и в крови, и в ликворе, и в ткани мозга больных РС. Природа связи РС с ВЭБ еще не установлена, эта инфекция может запускать или потенцировать аутоиммунные процессы.

С 1989 г. известны так называемые РС-ассоциированные ретровирусы (MSRV - multiple sclerosis retroviruses). Этот вирус представляет собой химерную форму двух типов вирусов и относится к семейству HERV-W (human endogenous retroviruses W-типа). Позже в ткани мозга больных РС были выделены ретровирусы типа HERV H/F. Пациенты, в сыворотках и образцах ткани мозга которых выявлены эндогенные ретровирусы, были

выявлены в разных странах, их число колеблется от 50 до 100% всех пациентов РС в данной популяции. Показано, что экспрессия MSR_V тесно связана с иммунорегуляцией, в первую очередь с антиген-представлением, функцией Toll-подобных рецепторов, продукцией провоспалительных цитокинов и активностью Т-клеток.

Убедительно доказано, что курение связано и с риском развития РС, и с более тяжелым клиническим течением заболевания. Риск РС намного выше у тех, кто когда-либо курил, по сравнению с теми, кто не курил никогда, при этом риск напрямую связан с длительностью и интенсивностью курения. Риск

неблагоприятного течения РС выше у курящих мужчин (3:1), чем у курящих женщин (2:1). Определенный вклад в увеличение заболеваемости РС имеют культурные изменения, приводящие к увеличению числа курящих женщин.

Все большее внимание в последнее время привлекают изменения в микробиоме кишечника, что может существенно влиять на иммунорегуляцию. Микрофлора кишечника играет огромную роль в поддержании как реактивности, так и толерантности к ряду антигенов.

Всеобщее распространение и бесконтрольный прием таблетированных антибиотиков также может внести определенный вклад в повышение риска развития РС.

В ряде исследований показана связь между риском развития РС и ожирением, повышенным потреблением соли, загрязнением окружающей среды, контактом с продуктами переработки нефти и нефтепродуктов. С ухудшением экологической ситуации связывали значительное повышение заболеваемости РС на острове

Сардиния (Италия), в Западной Норвегии, Богемии (Чехия), регионах Саскичевань (Канада) и Ки-Уэст (Флорида, США), где рост частоты РС следовал за ухудшением экологических характеристик.

Наличие семейных случаев (от 3 до 10% всех случаев РС в разных популяциях) подтверждает роль наследственности в этиологии РС.

Отмечено, что

предрасположенность к РС в семье чаще передается по женской линии (мать-дочь, две сестры, тетья-племянница и т.д.), хотя бывают варианты передачи по мужской линии (например, отец и сын, два брата).

Установлено, что на риск развития РС оказывает влияние принадлежность к определенной расе и этнической группе. Так, в США распространенность заболевания среди чернокожего населения ниже, чем среди белого, но выше, чем у коренного населения Африки, причем риск развития РС снижается в южных областях страны для всех расовых групп по сравнению с северными. Обсуждают возможную роль сочетанного влияния генетических, климатических, токсических, социальных и культурных факторов.

Результаты эпидемиологических исследований, указывающие на различную частоту РС в разных этнических группах, подтверждают наличие генетической предрасположенности к этому заболеванию. Установлено, что РС чаще развивается у членов семьи больного, а не в популяции в целом. На семейный РС приходится 2-10% всех случаев в зависимости от популяции

(в России - не более 3%), причем наибольший риск заболевания имеют родственники первой линии родства, прежде всего братья, сестры. Конкордантность между однояйцевыми (монозиготными, идентичными) близнецами-женщинами достигает 40%, тогда как у двуяйцевых (дизиготных, неидентичных) близнецов - примерно 4%, а у братьев и сестер (сиссов, не близнецов) относительный риск в 15-20 раз превышает риск в местной популяции. Считается, что выровненный по возрасту риск РС наиболее высок для дочерей больных РС. Частота повторных случаев РС в семье не превышает 10%, что является сильным аргументом в пользу мультигенного характера наследования предрасположенности. Убедительно доказано, что передача заболевания в семье происходит не по менделевскому типу наследования.

Величина относительного риска заболевания для родственников больных РС в 20-50 раз выше, чем в популяции в среднем, причем наблюдается систематическое уменьшение относительного риска в зависимости от генетической дистанции по отношению к пациенту. Такой тип наследования характерен для полигенных заболеваний, которые возникают в результате совместного вклада множественно независимо действующих или взаимодействующих полиморфных генов.

Существует сильная ассоциация между восприимчивостью к РС и специфическим аллелем HLA, кодирующим антигены главного комплекса гистосовместимости II класса. Эти антигены экспрессируются на антигенпредставляющих клетках (в том числе дендритных клетках, макрофагах и В-лимфоцитах). В настоящее время считается, что риск развития РС для популяций стран Европы и Северной Америки ассоциируется с определенными антигенами HLA: A3 и B7, DR2-гаплотип (HLA-

*DRB1*1501*), включающий DQ6, и в меньшей степени с DR4-гаплотипом. Возможно, что эффект от одного гена модифицируется под воздействием других генов (эпистатическое взаимодействие или эпистаз). Носительство одного этого варианта аллеля (гетерозиготность) повышает риск возникновения РС в 3 раза, а двух таких аллелей (гомозиготность) - в 6 раз по сравнению с неносителями. Более того, эпигенетические модуляции главного комплекса гистосовместимости, вызванные воздействием внешних факторов, таких как витамин D, курение и инфицирование ВЭБ, могут влиять на эффект вариантов аллеля в этом локусе. В последние годы проведен *полногеномный поиск ассоциаций* (genome-wide association screening - GWAS), который опирается на огромные возможности современных методов высокопроизводительного анализа ДНК, таких как ДНК-микрочипы (DNA microarrays), которые анализируют более миллиона полиморфных участков с однонуклеотидными заменами (single nucleotide polymorphisms, или SNP). Были опубликованы

результаты анализа генетической предрасположенности к РС в разных популяциях, полученные Международным генетическим консорциумом по РС методом GWAS с использованием более 500 тыс. SNP. Большая часть аллелей риска, связанных с РС, имеют отношение к функции иммунной и антиоксидантной систем. Ассоциация с классическим фактором риска РС - геном HLA *DRB12(15)* на хромосоме 6p21.3 достигла высокого уровня значимости ($p < 1 \cdot 10^{-81}$). Полученные данные свидетельствуют также об ассоциации РС с генами *IL-7RA* ($p = 2,94 \cdot 10^{-7}$) и *IL-2RA (CD25)* ($p = 2,96 \cdot 10^{-8}$), кодирующими α -субъединицы рецепторных комплексов ИЛ-7 и ИЛ-2 соответственно. В настоящее время изучаются не только отдельные локусы предрасположенности к РС, число которых уже превышает 200, а комбинации двух, трех и четырех маркеров, существенно повышающих риск РС по принципу эпистатического взаимодействия. Анализ сочетаний генов обеспечивает большую статистическую мощь при выявлении генов предрасположенности к РС. Эффект сочетания определяется или аддитивностью вклада отдельных генов, или ген-генными взаимодействиями (эпи-стазис), а потому его анализ представляется весьма перспективным для прогноза развития заболевания. Также интенсивно изучаются сочетания внешних факторов с генетическими маркерами: так, при сочетании повышенного титра антител к определенным антигенам ВЭБ и гаплотипа HLA *DRB12(15)* риск развития РС повышается более чем в 20 раз. На современном этапе генетические исследования направлены на изучение функциональной генетики, в частности связи РС и его клинических вариантов с генами различных цитокинов, ростовых факторов и молекул адгезии, а также фармакогенетики.

Патогенез

Ведущую роль в патогенезе РС играют иммунопатологические реакции и развивающиеся параллельно (как вследствие, так и независимо) нейродегенеративные изменения в ткани мозга. Установлено, что развитие РС, как и других аутоиммунных заболеваний, обусловлено нарушением супрессорных механизмов, которые контролируют толерантность Т- и В-лимфоцитов к

аутоантигенам. РС традиционно считается Т-клеточным воспалительным демиелинизирующим заболеванием, инициированным извне ЦНС вследствие потери ее толерантности к одному или нескольким антигенам ЦНС. Эта гипотеза сейчас считается излишне упрощенной, нейрпатологические исследования, а также исследования биомаркеров и методов лечения подтвердили роль В-лимфоцитов, регуляторных Т-лимфоцитов и факторов в ткани ЦНС как критических патофизиологических детерминант.

Одним из первых событий в патогенезе этого заболевания является активация

анергичных аутореактивных по отношению к антигену миелина CD4⁺ Т-клеток на периферии (вне ЦНС). В этом процессе происходит взаимодействие рецептора Т-клетки и антигена, связанного с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости на антигенпрезентирующих клетках, в качестве которых выступают дендритные клетки, макрофаги и другие антигенпрезентирующие клетки. В результате Т-клетки пролифелируют и дифференцируются

преимущественно в Т-хелперы типа 1, которые продуцируют провоспалительные цитокины, что способствует активации других иммуно-компетентных клеток. В первичной активации CD4⁺ Т-клеток определенную роль могут играть и такие

факторы, как избыточная экспрессия провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерферон- γ) и белков теплового шока, которая может быть обусловлена вероятной персистенцией инфекционного агента. Кроме того, при активации аутоспецифических клонов лимфоцитов, в частности вследствие воздействия провоспалительных цитокинов, наблюдается характерный для РС и других аутоиммунных заболеваний феномен распространения эпитопа. Суть явления состоит в том, что при ответе на одну из антигенных детерминант появляются клоны клеток, специфичные к другим детерминантам и даже к другим антигенам, что расширяет спектр аутоиммунных реакций.

На следующем этапе Т-хелперы мигрируют через ГЭБ. В ЦНС происходит реактивация Т-клеток антигенпрезентирующими клетками (макрофаги и микроглия, в меньшей степени эндотелий сосудов мозга). Продукция

провоспалительных цитокинов возрастает, и развивается воспалительная реакция. Проницаемость ГЭБ усиливается. Нарушается В-клеточная толерантность с нарастанием титров аутоантител к различным структурам миелина и олигодендроглии. Усиливается продукция провоспалительных цитокинов,

активных форм кислорода, эйкозаноидов активированными Т-клетками, макрофагами и микроглией, а также активность системы комплемента. В результате этих событий развивается демиелинизация с повреждением нервного волокна уже на ранних стадиях патологического процесса с гибелью олигодендроглиоцитов и формированием бляшек. Ключевая роль в механизмах подавления аутоантигенспецифической

пролиферации и эффекторных реакций аутореактивных лимфоцитов, по мнению современных авторов, принадлежит регуляторным Т-клеткам (Трег). Характерными маркерами Трег, которые позволяют идентифицировать эту субпопуляцию лимфоцитов, являются постоянная экспрессия на мембране клетки α -цепи рецептора ИЛ-2 (IL-2R₂) CD²⁵⁺ и экспрессия продукта гена Foxp3, который кодирует дифференцировку и функциональную активность этих клеток. Полностью фенотип регуляторных Т-лимфоцитов обозначается как CD⁴⁺CD²⁵⁺Foxp3⁺. Количество Трег и их функциональная активность снижены во время обострения РС, но в последующем, в среднем через месяц, т.е. в стадии формирования ремиссии, их число

увеличивается, приближаясь к показателям нормы. Установлена значимость между количеством Трег и длительностью течения болезни, число этих клеток снижалось у пациентов долго болеющих, что обусловлено истощением их пула продолжительно существующим иммунопатологическим процессом. В последние годы получены данные о значении недавно описанной независимой линии (аутоантиген-специфичных) Т-клеток, продуцирующей воспалительные цитокины ИЛ-17 (Th17). ИЛ-17 представляют собой семейство из 6 цитокинов: от ИЛ-17А (ИЛ-17) до ИЛ-17F. Показан реципрокный характер развития и функциональная дихотомия между генерацией патогенных Th17 Т-клеток, индуцирующих аутоиммунные реакции, и регуляторными (Foxp3+) Т-клетками, угнетающими

аутоиммунное повреждение. Подобная взаимосвязь между этими подтипами CD4 Т-клеток зависит от исходного иммунного статуса, цитокинового микроокружения. По мнению ряда авторов, взаимоотношение количества Th17- и регуляторных клеток может определять, перейдет ли воспаление в ЦНС в хроническую стадию.

ИЛ-17 индуцирует продукцию других цитокинов (например, ФНО α) и хемокинов различными типами клеток, координирует рекрутмент миелоидных клеток, таких как моноциты и нейтрофилы, в место воспаления, усиливает созревание

дендритных клеток, что подчеркивает критическую роль ИЛ-17 в воспалительном ответе. При РС показано, что количество Th17-клеток в периферической крови в 7 раз выше при активном РС по сравнению с неактивным течением или группой контроля (здоровые лица). При этом взаимосвязь повышения уровня Th17-клеток с активацией болезни подтверждена динамическим исследованием. Показана специфичность Th17-клеток к ОБМ. Во время фазы уменьшения клинической и МРТ-активности возрастает системная продукция противовоспалительных цитокинов, таких как трансформирующий ростовой фактор- β и ИЛ-10.

До настоящего времени механизмы нарушения иммунной толерантности к аутоантигенам при РС не выявлены. Нарушения элиминации аутореактивных лимфоцитов могут быть обусловлены ингибированием апоптоза этих клеток, что приводит к развитию постоянно текущего иммунопатологического процесса. По данным экспериментальных

исследований, механизмы нарушения апоптоза лимфоцитов при РС разнообразны. К ним относятся: 1) нарушение функциональной активности Fas (CD95) рецепторов или их ингибирование растворимым Fas-протеином; 2) повышенная экспрессия Vcl-2 протеина; 3) повышенная экспрессия специфических протеинов, ингибирующих апоптоз (inhibitor apoptosis protein, IAP).

Повреждающее действие активированных макрофагов и микроглии связано со повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, глутамата, различных протеаз и липаз. Одним из основных патохимических механизмов демиелинизации является активация процессов перекисного окисления липидов. Повреждающее действие перекисного окисления липидов связано с изменением физико-химических свойств липидного бислоя миелина, что значительно изменяет его проницаемость для различных протеолитических ферментов и липаз из окружающих макрофагов и микроглии.

Изменения текучести и асимметрии бислоя отражаются на конформационной активности белков миелина, изменение его асимметрии делает более доступными белки миелина для различных протеаз. Повреждающее действие вторичных продуктов перекисного окисления липидов связано с олигомеризацией интегральных белков миелина, при этом образование внутри- и межмолекулярных

сшивков приводит к существенной модификации функциональных свойств белков, снижению их катионного заряда, нарушению липидно-белковых и межбелковых взаимодействий. По мнению ряда исследователей, развитие окислительного

стресса и эксайтотоксичности наблюдаются именно в тех случаях РС, при которых более выражен дегенеративный компонент, а не воспалительный.

Прерывание аксона вызывает быструю дегенерацию его дистальной части, тогда как проксимальный конец, связанный с телом аксона, сохраняется.

Молекулы и

органеллы, синтезирующиеся в теле нейрона, скапливаются в проксимальной части аксона с образованием аксональных сфероидов.

Маркером нарушения быстрого

аксонального транспорта является белок APP (amyloid precursor protein), накопление которого наблюдается в острых и активных хронических бляшках и коррелирует с выраженностью воспаления.

До настоящего времени вопросы иммуноопосредованной дегенерации не решены. Рассматриваются несколько механизмов, включающих: прямое цитотоксическое действие антиген-специфичных CD8⁺T-клеток; повреждения, обусловленные сенсibilizированными Th1 и Th17 CD4⁺T-клетками; антителоопосредованное аксональное повреждение; макрофаг- и микроглия-индуцированные повреждения. Клеточно-опосредованная цитотоксичность играет основную роль в разрушении миелина и повреждении аксонов. Антитела, направленные

против молекул, экспрессирующихся на аксонах и нейронах, являются потенциальными кандидатами в развитии нейро-дегенерации. Действие активированных макрофагов и микроглии в механизмах иммуноопосредованной дегенерации обусловлено такими токсическими соединениями, как цитокины (ФНО α и другие), глута-мат, протеазы и свободнорадикальные соединения.

Ключевым фактором при этом является активация iNOS (индуцибельная синтаза оксида азота) и продукция оксида азота NO' и пероксинитрита ONOO'.

Повреждающее действие NO' и ONOO' обусловлено ингибированием K⁺- и Ca²⁺- каналов и, соответственно, нарушением проведения импульса, которое может быть как обратимым, так и необратимым, а также нарушением Na⁺K⁺-баланса, ингибированием мито-хондриального окислительного фосфорилирования и дефицитом АТФ в аксонах.

При обсуждении механизмов развития ремиссии придают значение как снижению активности воспаления и уменьшению локального отека, так и ремие-линизации, обусловленной местными репаративными процессами, развивающимися в условиях угнетения иммунопатологических реакций и снижения проницаемости гематоэнцефалического барьера, с одной стороны, и возрастания продукции противовоспалительных цитокинов и нейротрофических факторов - с другой. В исследованиях *in vitro* была продемонстрирована способность аутореактивных CD4⁺T-клеток и В-клеток продуцировать нейротрофические факторы. В настоящее время и в бляшках РС идентифицированы CD4⁺T-клетки, экспрессирующие нейротрофи-ческий фактор мозгового происхождения (BDNF). Иными словами, параллельно с нейродегенератив-ным процессом идет процесс восстановления нервной ткани и ремиелинизации, активность которого обуславливает

выраженность необратимых нарушений функций нервной системы. При этом митохондриаль-ная дисфункция и энергетический дефицит являются ключевыми факторами прогрессирующего течения РС в результате диффузного поражения серого и белого вещества, аксональной дегенерации. Обсуждается роль патологии

митохондрий и нарушения синапти-ческой передачи в патогенезе стойких неврологических нарушений при РС.

Классификация

РС в настоящее время классифицируют по типу течения патологического процесса. Выделяют основные и редкие варианты развития болезни. К первым относятся ремиттирующее течение, вторично-прогрессирующее (с обострениями и без таковых) и первично-прогрессирующее.

Наиболее типично ремиттирующее течение, которое наблюдают у 85-90% пациентов. При этом выделяют период появления новых симптомов или

существенного усиления существующих длительностью не менее 24 ч (обострение,экзацербация) и период их регресса (ремиссия), причем продолжительность последней может составлять от 1 мес до нескольких лет и даже десятилетий. Выраженность симптомов заболевания в это время может значительно уменьшаться, они могут даже исчезнуть полностью. Первая ремиссия чаще бывает более длительной, чем последующие. Этот период обозначают как этап стабилизации. На ранних стадиях заболевания восстановление функций послеобострения (ремиссия) часто бывает практически полным, но при длительномзаболевании часто бывает и неполное восстановление, и в таких случаях у пациентов с РС инвалидизация нарастает при каждом последующем обострении.

В большинстве случаев после определенного периода времени, индивидуального для каждого пациента, ремиттирующее течение болезни сменяется на вторично- прогрессирующее, когда при наличии четких обострений и ремиссий в анамнезе наступает стадия хронического прогрессирования с периодами обострения и стабилизации, всякий раз с постепенно нарастающей остаточной симптоматикой. Подобная трансформация в течение 10 лет наступает почти у 50% пациентов, в течение 25 лет - у 80%. Причиной формирования стойкого, неуклонно нарастающего неврологического дефицита являются прогрессирующая дегенерация аксонов и снижение компенсаторных возможностей мозга. При первично-прогрессирующем течении РС, которое наблюдают у 10-15% больных, отмечают неуклонное нарастание признаков поражения нервной системы без обострений и ремиссий на протяжении всей болезни, что обусловлено преимущественно нейродегенеративным характером развития патологического процесса. Первично-прогрессирующий РС, как правило, характеризуется более поздним клиническим началом по сравнению с ремиттирующим РС.

Описаны и более редкие варианты течения РС, например доброкачественный излокачественный. В первом случае наблюдают многолетние ремиссии с почти полным регрессом неврологической симптоматики, во втором - быструю инвалидизацию больных (гиперкинетический вариант при поражении зубчато-красноядерных путей) или летальный исход (болезнь Марбурга). Следует отметить, что в последние годы появились сообщения о возможности ремиссии при болезни Марбурга на фоне активной иммуносупрессии. Доброкачественный РС - тип, к которому можно отнести примерно 5-8% пациентов, характеризуется отсутствием нарастания инвалидизации через более чем 20 лет течения болезни. Трудно предсказать, какой больной будет иметь доброкачественное течение РС, поэтому этот тип течения чаще определяется ретроспективно.

Выделяют псевдотуморозный вариант развития РС. При этом картину подостроразвивающегося объемного процесса, как правило, церебральной локализации, отмечают у пациентов с достоверным РС; иногда такое течение возможно и в дебюте демиелинизирующего процесса. В отдельных случаях псевдотуморозный синдром может рецидивировать.

В качестве редких вариантов РС описаны его спинальная форма, начало болезни в возрасте до 16 и после 50 лет, а также рецидивирующий ОН в сочетании с субклиническим многоочаговым поражением головного мозга по данным МРТ. В последнее время выделяют радиологически изолированный синдром - выявление типичных для РС изменений на МРТ при отсутствии клиники РС. Связь радиологически изолированного синдрома и РС изучается, но, главное, при радиологически изолированном синдроме не следует начинать патогенетическое лечение.

Клиническая картина

Клинический фенотип РС во многом зависит от расположения воспалительных очагов, которое обуславливает широкий спектр симптомов и знаков. В то время как большинство отдельных очагов, в частности в полушариях головного мозга, бессимптомны, патологические процессы в критических участках, таких как зрительный нерв, спинной мозг и ствол головного мозга, как правило, сопровождаются соответствующими клиническими синдромами. Первое проявление демиелинизации было названо клинически изолированным синдромом (КИС). У лиц с такими проявлениями нет клинически достоверного РС, тем не менее наличие бессимптомных очагов демиелинизации на МРТ при КИС говорит о высокой вероятности развития клинически достоверного РС (примерно 90% за 10- 20 лет). Клинически подтвержденным РС считается при наличии объективных свидетельств распространения (диссеминации) очагов в пространстве (ДВП) и во времени (ДВВ). Второй клинический эпизод должен развиваться в другом месте, а не в области первичного очага, как минимум спустя один месяц. При осмотре пациентов с КИС или РС необходимо проводить тщательный сбор неврологического анамнеза и детальное обследование для выявления новых симптомов или признаков демиелинизации в ЦНС. Важно отметить, что внедрение МРТ в современные критерии диагностики позволило диагностировать РС у некоторых пациентов на этапе КИС.

Клиническая картина РС отличается чрезвычайным полиморфизмом, нет ни одного признака, характерного для этого заболевания. Особенно сложна постановка диагноза в дебюте РС. Начало заболевания примерно одинаково часто бывает поли- и моносимптомным. Часто заболевание начинается со слабости в ногах. Вторые по частоте симптомы дебюта - чувствительные и зрительные

нарушения. Расстройства чувствительности проявляются парестезиями, чувством онемения в различных частях тела, реже - ощущением прохождения тока по позвоночнику при сгибании шеи (симптом Лермитта). Зрительные расстройства обычно проявляются оптическим (чаще ретробульбарным) невритом с выраженным снижением зрения и, как правило, с хорошим его восстановлением в последующем; редко заболевание дебютирует двусторонним невритом. Иногда РС начинается с шаткой походки и сопровождается головокружением, рвотой, нистагмом. В ряде случаев процесс начинается с поражения глазодвигательных и отводящих нервов, что проявляется

межъядерной офтальмоплегией с диплопией, реже в процесс вовлекаются лицевой и тройничный нервы, очень редко у больных могут быть бульбарные расстройства. Иногда в начале заболевания может быть нарушена функция тазовых органов в виде задержек или частых позывов на мочеиспускание. Характерная особенность ранних этапов РС - дробность появления отдельных симптомов. Более благоприятным для прогноза считается дебют с оптических и чувствительных нарушений, менее благоприятным - дебют с двигательных, координационных нарушений или полисимптомное начало. В развернутой стадии болезни в клинической картине чаще всего выявляются разной степени выраженности симптомы поражения пирамидных, мозжечковых и чувствительных путей, отдельных ЧН и нарушение функций тазовых органов. Обращает на себя внимание нестойкость отдельных симптомов, выраженность которых может варьировать не только в течение нескольких дней, но даже часов.

Типичными клиническими проявлениями РС являются следующие. Парезы занимают ведущее место среди проявлений заболевания. Особенно часто наблюдаются нижний спастический парапарез, реже - тетрапарез, причем слабость больше выражена в проксимальных отделах конечностей. Обращает на себя внимание зависимость выраженности спастичности от позы больного. Так, в положении лежа мышечная гипертония менее интенсивная, чем в вертикальной позе, особенно это заметно в процессе ходьбы. Спастичность возникает вследствие выпадения тормозящих импульсов, идущих от головного к спинному мозгу, которое приводит к сокращению мышц-агонистов и антагонистов. Это может проявляться в виде болезненных спазмов, судорог, скованности и клонусов. И слабость, и спастичность приводят к развитию инвалидизации. Типичные признаки РС, обусловленные поражением мозжечка и его связей: статическая и динамическая атаксия, дисметрия, гиперметрия, асинергия, интенционное дрожание, мимопопадание при выполнении координаторных проб, скандированная речь и мегалография, снижение мышечного тонуса. В случае поражения зубчато-красноядерных путей интенционный тремор может принимать характер гиперкинеза, который отличается

крупноразмашистым характером, резко усиливающимся при целенаправленном движении, в тяжелых случаях распространяется на голову и туловище. У людей с РС может наблюдаться спастическая походка, атактическая походка или то и другое, в зависимости от главной локализации патологии. Обычно страдает равновесие. Нарушения походки могут быть обусловлены мозжечковой, зрительной, двигательной и сенсорной дисфункцией.

В большинстве случаев отмечают повышение сухожильных и надкостничных рефлексов с расширением рефлексогенных зон, появление перекрестных рефлексов, особенно на ногах. Одним из характерных симптомов болезни считают отсутствие или снижение кожных брюшных рефлексов, часто асимметричное, в тоже время отмечают повышение глубоких рефлексов, в частности костоабдоминальных и глубоких рефлексов передней брюшной стенки. Реже возможны снижение и выпадение кремастер-рефлекса. При центральном моно-, гемипарезе или парапарезе выявляются патологические пирамидные знаки, чаще симптомы Бабинского или Россолимо. Нередки кистевые патологические рефлексы. Часто наблюдается клонус стоп, реже - надколенников, иногда - защитные рефлексы.

Характерен для очагов в спинном мозге симптом Лермитта - неприятное пароксизмальное ощущение, часто описываемое, как электрический разряд, распространяющийся по позвоночнику и конечностям при сгибании, разгибании или наклонах шеи. Это указывает на наличие очага раздражения на уровне шейного отдела спинного мозга и, вероятно, обусловлено раздражением гипервозбудимых нейронов задних столбов. Этот симптом не специфичен для РС, он часто бывает при РС, но может быть связан и с другими заболеваниями шейного отдела спинного мозга, например с опухолью спинного мозга.

Рефлексы орального автоматизма выявляются примерно в 30% наблюдений. У некоторых больных с длительным РС возможны насильственный смех и плач. Пациенты могут жаловаться на смазанность речи. Чаще всего это связано с поражением мозжечка и/или ствольных связей. Затруднения при глотании твердой и/или жидкой пищи могут возникнуть в любое время, хотя это более типично для более поздней стадии заболевания.

У многих больных выявляются нарушения чувствительности, как субъективные (парестезии и боли различной локализации), так и объективные, главным образом снижение вибрационной и суставно-мышечной чувствительности, преобладающее в ногах, причем последнее может обуславливать или усугублять нарушения статики и координации. Поверхностная чувствительность изменяется реже, в основном по радикулоневритическому типу. Пациенты могут жаловаться на онемение, парестезии и дизестезии. Ощущение жжения и болезненной гиперчувствительности при прикосновении

(аллодиния) или температурном воздействии часто возникает при демиелини-зации в спиноталамических проводящих путях.

Пароксизмальная боль, например невралгия тройничного или языкоглоточного нервов, встречается довольно часто. Невралгия тройничного нерва при РС клинически может не отличаться от идиопатической невралгии тройничного нерва, но возникает скорее в результате воспалительной демиелинизации в зоне выхода корешка V пары ЧН, чем в результате раздражения периферической (экстрапонтинной) порции нерва. Опоясывающее ощущение или боль в области туловища, которую часто называют «объятья РС», возникает из-за поражения спинного мозга. У пациентов с РС часто возникают нейропатические боли, которые могут ошибочно приниматься за периферические нейропатические компрессионные синдромы, например запястный туннельный синдром или пояс-нично-крестцовая радикулопатия.

Одним из типичных симптомов является нистагм в самых различных его вариантах (в связи с особенностями локализации очагов демиелинизации).

Так, горизонтальный нистагм, нередко с ротаторным компонентом, связывают с поражением ствола мозга, монокулярный - с вовлечением в процесс мозжечка, а вертикальный - с поражением оральных отделов ствола мозга. Весьма характерен для РС синдром межъядерной офтальмоплегии. Межъядерная офтальмоплегия - это характерный, но не патогно-моничный симптом РС, вызванный очагом, расположенным в ипсилатеральных волокнах медиального (заднего) продольного пучка в стволе головного мозга. Межъядерная офтальмоплегия часто протекает бессимптомно, но пациенты могут жаловаться на диплопию или нечеткость зрения

при взгляде в сторону. Внимательный осмотр саккадического движения глаз позволяет выявить недостаточность приводящих мышц на стороне поражения и установочный нистагм противоположного глаза.

Симптомы, связанные с нарушением функций мочевого пузыря, включают учащенное мочеиспускание, императивные позывы, urgentное недержание мочи, неполное опорожнение мочевого пузыря или задержку мочеиспускания, а также рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. Эти симптомы сначала необходимо исследовать с помощью УЗИ мочевого пузыря до и после опорожнения, чтобы оценить остаточный объем мочи и соответственно определиться с правильной тактикой лечения.

Когнитивные расстройства часто наблюдаются при длительно текущем РС, но у некоторых пациентов они могут начаться еще на стадии ранних обострений и играют значительную роль в потере работы и повседневной активности. Пациенты с РС особенно подвержены развитию подкоркового дефицита при обработке информации и пространственной памяти, снижению скорости реакций и мышления. Последние исследования в области гистопатологии продемонстрировали серьезное вовлечение при РС серого вещества коры и

глубинных структур головного мозга. Измерение объема мозга при помощи МРТ, на которой видна атрофия и в коре, и в глубинных структурах головного мозга, в совокупности с другими современными методами, в частности, методом переноса трансфера магнитизации (перенос намагниченности), подтвердили глубокие взаимосвязи между повреждением серого вещества и нарушением когнитивных функций.

Сексуальная функция у лиц с РС может нарушаться из-за физического и психологического воздействия заболевания. Люди с РС могут страдать из-за изменившегося внешнего вида. Диагноз и последующее течение заболевания может накладывать отпечаток на межличностные отношения. Пациенты могут испытывать измененные сексуальные ощущения, а инвалидность может препятствовать установлению личных взаимоотношений. Эти моменты должны заранее изучаться неврологом или специально обученной медсестрой при одновременном обсуждении вариантов лечения или практических аспектов.

Отличительная особенность РС - синдром клинического расщепления, или диссоциации, отражающий несоответствие между симптомами поражения одной или нескольких функциональных систем. Например, значительное снижение зрения при неизменной картине глазного дна в случае ОН и, наоборот, выраженные изменения на глазном дне, изменения полей зрения и наличие скотомы при нормальной остроте зрения. Другой пример - низкий мышечный тонус на фоне центрального парапареза с высокими рефлексами и патологическими пирамидными знаками из-за одновременного поражения проводников глубокой чувствительности или мозжечка.

Нередко отмечают своеобразную реакцию больных на воздействие тепла. Так, в отдельных случаях во время приема горячей ванны и даже горячей пищи наблюдают ухудшение состояния пациента: углубляются парезы, снижается зрение, координационные нарушения становятся более выраженными. Эти состояния продолжаются не более 30 мин и затем ситуация возвращается к исходной. Некоторые авторы придают этому феномену при РС диагностическую значимость и обозначают его как симптом «горячей ванны» (феномен Утхоффа).

Пароксизмальные кратковременные (менее 60 с) нарушения походки или произвольных движений (хореоатетоидные/дистонические) могут быть признаком появления эфатических разрядов (перекрестных), зачастую исходящих из ствола головного мозга. Их следует дифференцировать от эпилептических разрядов, хотя те, и другие могут купироваться противосудорожными препаратами. Тремор покоя регистрируют редко. В части случаев, особенно на поздних стадиях заболевания, выявляют признаки вовлечения в процесс ПНС в виде радикулопатии и ПНП. При РС возможны пароксизмальные симптомы: тонические судороги и

спазмы; преходящие дизартрия и атаксия, акинезия, нистагм, хореоатетоз; нарколепсия; невралгия тройничного нерва. Реже на поздних стадиях заболевания могут развиваться типичные эпилептические приступы. Расстройства функции тазовых органов проявляются в виде императивных позывов и/или задержек

мочеиспускания, запора, редко - недержания кала. Типичны половая слабость у мужчин и нарушение менструального цикла у женщин.

Нередко больные

предъявляют жалобы на боль, которая может быть как острой, так и хронической (различные невралгии, мышечные спазмы, ГБ, боли корешкового характера и в перiorбитальной области при оптическом неврите, а также в паховой и надлон-ной области при нарушении опорожнения мочевого пузыря и при артритах, обусловленных контрактурами, и др.).

У большинства больных выявляют различные ней-ропсихологические нарушения. В соответствии с преобладающим типом расстройств выявляются неврозо- подобные проявления (астенический синдром, истерические и истероформные реакции, обсессивные нарушения), аффективные нарушения (депрессивный синдром, эйфория) и своеобразное органическое слабоумие. КН могут быть выявлены при нейропсихоло-гическом обследовании уже на самых ранних стадиях развития заболевания, по мере увеличения длительности РС они прогрессируют, отражая активность нейродегенеративного процесса.

Изредка у больных

наблюдают острые шизофреноподобные психозы.

Риск обострения может быть увеличен почти в 3 раза после недавно перенесенных инфекций мочевых или дыхательных путей, других вирусных инфекции, которые должны быть документированы. Эти обострения следует дифференцировать с физиологическими псевдообострениями, которые могут возникать на фоне лихорадки, вызванной инфекцией. С этим может быть связана и предшествующая вакцинация в анамнезе, хотя проспективные исследования не выявили взаимосвязи между обычными прививками, например против гриппа или гепатита В, и обострением РС.

Диагностика

Диагноз РС ставят на основании признаков многоочагового поражения ЦНС, преимущественно белого вещества головного и спинного мозга, постепенного появления различных симптомов болезни, нестойкости отдельных из них, ремиттирующего (не менее 2 обострений) или прогрессирующего (не менее 1 года) течений заболевания и данных дополнительных исследований. Обязательным является выполнение критерия диссеминации в пространстве и времени, то есть наличие не менее 2 очагов, появление которых разделено по времени интервалом не менее чем в 1 мес. Диссеминация в месте и времени может быть подтверждена

клинически или с помощью дополнительных методов. В настоящее время используют диагностические критерии Макдональда (редакции 2005 и 2010 гг.).

Инструментальные и лабораторные методы диагностики используют, во-первых, для выявления субклинических очагов поражения (диссеминация в месте/ пространстве) и, во-вторых, для оценки активности патологического процесса и диссеминации во времени.

В настоящее время ведущим методом, подтверждающим диагноз РС, является МРТ. Этот метод позволяет оценить не только наличие и характерное топографическое распределение предполагаемых и «немых» очагов

демиелинизации, но и судить об этапах их эволюции. МРТ остается наиболее важным исследованием в диагностике и мониторинге РС. Очаги в белом веществе головного мозга лучше всего видны на T2-взвешенных томограммах и томограммах в режиме подавления инверсии (FLAIR).

Активный воспалительный

процесс лучше всего виден на T1-взвешенных изображениях с контрастированием. В большинстве новых очагов видно контрастирование гадолинием в течение короткого времени (2-6 нед), отражающее нарушение проницаемости ГЭБ, связанное с фокусами воспалительной демиелинизации. Свежие очаги на T1- взвешенных изображениях без контраста обычно изоинтенсивны или гипоинтенсивны (что говорит о воспалении или отеке). Некоторые из этих очагов постоянно будут оставаться гипоинтенсивными (T1 «черные дыры»), говоря о значительном разрушении аксонов. Однако обычные МРТ-серии не дают

специфической гистологической информации об очагах данного пациента, особенно в отношении репарации/ремиелинизации. Новейшие МРТ-технологии, включая перенос намагниченности (MTI), диффузионно-тензорную томографию (DTI), МР-спектроскопию и визуализацию водной фракции миелина, в будущем могут предоставить специфические патологические данные.

МРТ обычно используется для мониторинга активности и прогрессирования заболевания, а также реакции на терапию, изменяющую течение болезни [препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС)]. Выявление изменений на МРТ при первом исследовании может быть использовано для предсказания прогрессирования заболевания. Объем очага и его изменение на ранних этапах коррелирует со степенью инвалидизации. Скорость увеличения размеров очага была в 3 раза выше у лиц со вторичным прогрессирующим РС по сравнению с теми, у кого сохранялась ремиттирующая форма. По темпу атрофии всего головного мозга в первые 1-2 года заболевания (в норме не более 0,4% объема мозга) также можно предсказать, какой неврологический дефицит будет у пациента через 10-15 лет течения болезни.

Несмотря на то что патология, выявляемая на МРТ, в частности при

единичных исследованиях, не является специфичной для заболевания, определенные комбинации находок на томограммах головного мозга обладают высокой специфичностью для РС. К характерным супратенториальным локализациям очагов при РС относятся перивентрикулярные (где очаги часто имеют форму овала или языка пламени), юкстакортикарные зоны и очаги в мозолистом теле.

Инфратенториальные очаги (в стволе, мозжечке, ножках мозжечка и спинном мозге) являются типичными и помогают в дифференциальной диагностике, например при исключении сосудистой энцефалопатии. Очаги в спинном мозге, как правило, располагаются эксцентрично, дорсально и распространяются не более чем

на два сегмента, обладая такими же характеристиками на МРТ, что и очаги РС в головном мозге. Однако спинальные очаги могут быть малозаметными, но

современные методики, например инверсия-восстановление с коротким временем инверсии (STIR), являются более чувствительными, чем обычные T2-взвешенные изображения. Очаги РС в спинном мозге могут поражать центральное серое вещество, хотя это случается реже, чем при таких заболеваниях, как оптикомиелит (ОМ) или ОРЭМ. Хронические очаги в спинном мозге могут быть связаны с фокальной атрофией.

Путем исследования ЗВП, ССВП и слуховых вызванных потенциалов выявляют вовлечение в процесс на субклиническом уровне соответствующих афферентных систем; с этой же целью, но только по отношению к пирамидному тракту, используют ТМС; для регистрации клинически невыраженных нарушений статики, а также слуха и нистагма применяют соответственно стабิโลграфию и

аудиометрию, компьютерную электронистагмографию. В ряде случаев, особенно при прогрессирующих типах течения РС с поражением спинного мозга,

дополнительное диагностическое значение имеет выявление олигоклональных групп IgG в ликворе.

Вторая группа методов используется в меньшей степени. Нередко при РС коллоидная реакция Ланге имеет паралитический характер. Часто выявляемые иммунологические изменения ликвора (наличие олигоклональных групп, повышение индекса IgG) также неспецифичны и не исключают других заболеваний.

МРТ-исследование с контрастированием с большей уверенностью позволяет судить об активности демиелинизирующего процесса, поскольку при этом выявляют признаки повышения проницаемости ГЭБ, о чем свидетельствует накопление очагами парамагнитного контраста (препараты на основе гадолиния). Впрочем, эти изменения также неспецифичны для РС в дебюте болезни. Только повторное, не ранее чем через месяц, МРТ с

контрастированием позволяет подтвердить диссеминацию процесса во времени, не дожидаясь следующего клинического обострения болезни.

При РС, особенно на ранних стадиях болезни, обязательно проводят офтальмологическое исследование. Задачей офтальмолога при этом является идентификация нарушений, характерных для ОН (чаще с ретробульбарной локализацией очага), например при папиллите. В то же время часто при оптических невритах глазное дно выглядит без изменений. Характерно побледнение височных половин дисков зрительного нерва, свидетельствующее о перенесенном оптическом неврите и атрофических изменениях, но такое же побледнение может наблюдаться и при атрофии зрительного нерва другого генеза.

Очень важен поиск других заболеваний, которые могут маскироваться под РС. Эти анализы крови будут нормальными/негативными при РС, но у пациентов с

двойниками РС они могут выявить признаки: 1) системных маркеров воспаления (повышенный С-реактивный белок, СОЭ, антиядерные антитела, тест на

антинейтрофильные цитоплазматические антитела) - при васкулитах; 2) других первичных демиелинизирующих заболеваний (диагностика ОМ - выявление

антител к аквапорину-4); 3) других причин воспалительных процессов в ЦНС (антинуклеарные антитела, антитела к двухцепочечным ДНК, антифосфолипидам и β_2 -гликопротеину-1) при системных васкулитах.

ЦСЖ (ликвор) пациентов с РС характеризуется нормальным или умеренно повышенным содержанием белка и легкой воспалительной реакцией (типичное число лимфоцитов <50 клеток/дл). Если через ЦСЖ или сыворотку пропустить электрический ток (электрофорез), произойдет разделение белков в соответствии с их весом и зарядом. Если в этой жидкости присутствуют Ig, они отделятся, образуя характерные олигоклональные полосы. Наличие таких олигоклональных полос (или групп) в ЦСЖ (но не в сыворотке) свидетельствует о интратекальном синтезе IgG и присутствует более чем у 95% пациентов с РС. Тем не менее ЦСЖ-

специфичные олигоклональные полосы могут наблюдаться и при других иммуноопосредованных неврологических заболеваниях (например,

паранеопластическом энцефалите или энцефалите, вызванном аутоантителами) и при некоторых инфекциях ЦНС (например, нейроборрелиозе). Они, как правило, отсутствуют при ОРЭМ, ОМ и системных заболеваниях с вовлечением ЦНС. Исследование ЦНС должно проводиться дополнительно у пациентов с атипичными клиническими проявлениями или необычными проявлениями на МРТ.

Таким образом, диагностика РС основывается на принципе, согласно которому очаги в ЦНС должны быть диссеминированы в пространстве (ДВП), то есть в различных участках ЦНС, и во времени (ДВВ), то есть отделены друг от друга интервалами с улучшением длительностью не

меньше 1 мес или интервалом, в течение которого отмечалась четкая стабилизация нарушения функций, вызванного предыдущим обострением. По мере усложнения МРТ диагностические критерии

для РС многократно пересматривались. Диагностические критерии Макдональда, которые используются в настоящее время, названы в честь профессора Ина

Макдональда, врача-невролога Лондонского национального госпиталя неврологии и нейрохирургии, который стал первым автором сформулированных в 2001 г. критериев; с тех пор они дважды подвергались пересмотру: в 2005 и 2010 гг.

Целью последнего пересмотра в 2010 г. было упрощение МРТ критериев для ДВПи ДВВ и более четкого определения диагностических критериев для первично прогрессирующей формы РС (табл. 15.1 и 15.2).

Таблица 15.1. Критерии диссеминации в пространстве по данным магнитно-резонансной томографии (критерии Макдональда, модификация 2005 и 2010

| МРТ-критерии диссеминации в пространстве (Barkhof/Tintore) | МРТ-критерии диссеминации в пространстве (Swanton et al.) |
|---|--|
| <p>Не менее трех из четырех МР-признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 T_1-очага, накапливающего контраст, или 9 T_2-очагов при отсутствии очага с контрастным усилением; • ≥ 1 T_2-инфратенториального очага; • ≥ 1 T_2-юстакортикального очага; • ≥ 3 T_2-перивентрикулярных очага | <p>≥ 1 T_2-очага* в не менее чем в двух из четырех предложенных областей ЦНС:</p> <ul style="list-style-type: none"> • перивентрикулярно; • юстакортикально; • инфратенториально; • в спинном мозге** |

* Контрастного усиления не требуется.

** При наличии симптомов поражения ствола мозга или спинного мозга очаги, соответствующие клинической картине, не учитываются.

гг.)

Таблица 15.2. МРТ-критерии диссеминации во времени по данным магнитно-резонансной томографии (критерии Макдональда, модификации 2005 и 2010 гг.)

| МРТ-критерии диссеминации во времени (2005 г.) | МРТ-критерии диссеминации во времени (2010 г.) |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Появление нового очага, накапливающего контрастное вещество, выявляемого не менее чем через 3 мес после начала клинической атаки в месте, отличном от такового при атаке или • Появление нового T_2-очага, выявляемого на последующих МРТ в любое время при сравнении их с референсной томограммой, выполненной не менее чем через 30 дней после начала клинической атаки | <ul style="list-style-type: none"> • Появление нового T_2-очага и/или очага(ов), накапливающих контрастное вещество при сравнении с исходной томограммой независимо от времени ее проведения или • Одновременное выявление бессимптомных очагов, накапливающих и не накапливающих контрастное вещество, в любое время проведения МРТ |

Таким образом, в отдельных случаях дебюта демиелинизирующего заболевания ЦНС диагноз РС может быть поставлен на основании единственного МРТ-

исследования головного мозга, но только при условии одновременного выявления

активных бессимптомных и неактивных очагов в наиболее типичных участках ЦНС. Важно подчеркнуть, что во всех других случаях неудовлетворения вышеуказанного условия по-прежнему необходимо проведение динамических

МРТ-исследований для демонстрации диссеминации во времени путем выявления новых активных очагов или новых T_2 -очагов в ЦНС.

Кроме того, в 2010 г. были внесены изменения в критерии диагностики первично-прогрессирующего РС. В применявшихся с 2005 г. критериях пересмотрены необходимые условия ДВП, а критерии ДВВ остались без изменений. Новые критерии диагностики первично-прогрессирующего РС выглядят следующим образом:

- признаки диссеминации *во времени* - неуклонное прогрессирование заболевания в течение года (оценивается ретроили проспективно);
- признаки диссеминации *в пространстве* (выполняется 2 критерия из 3):
 - ◊ при проведении МРТ головного мозга - ≥ 1 T₂-очага в не менее чем одном участке ЦНС, типичном для РС (перивентрикулярно, юстакортикально, инфратенториально);
 - ◊ при проведении МРТ спинного мозга - ≥ 2 T₂-очагов в спинном мозге;
 - ◊ положительный анализ ликвора (олигокло-нальные группы IgG или повышенный индекс IgG, или оба параметра).

При этом, если у пациента выявляются очаги в стволе мозга или в спинном мозге, топографически соответствующие клинической картине заболевания, такие очаги принимаются во внимание при подсчете очагов. Отдельно следует остановиться на исследовании ЦСЖ (ликвор) в контексте предложенной последней модификации критериев Макдональда. К настоящему времени не существует убедительных данных о диагностической значимости олигоклональных групп в ЦСЖ в комбинации с новыми МРТ-критериями диссеминации в пространстве и времени, поэтому исследование олигоклональных групп IgG применимо только в случае использования модифицированных критериев Макдональда 2005 г.

Таким образом, предложенные в 2010 г. критерии Макдональда (табл. 15.3) позволяют только в некоторых случаях как можно раньше диагностировать РС. Во всех случаях атипичных или неспецифичных проявлений заболевания (например, общая утомляемость, генерализованная слабость и др.) и неспецифичных изменений на МРТ необходимо тщательное дообследование пациента и проведение дифференциального диагноза.

Таблица 15.3. Диагностические критерии рассеянного склероза Макдональда (2010)

| Клинически обострения | Объективно обнаруженные очаги | Дополнительные требования к постановке диагноза |
|-----------------------|---|---|
| 2 и более | 2 и более или объективное клиническое подтверждение 1 очага с | Дополнений не требуется, достаточно клинической картины (дополнительные данные возможны, но |

| | | |
|--|--|---|
| | анамнестическими доказательствами предшествующей атаки | должны соответствовать клинике РС) |
| 2 и более | 1 | Диссеминация <i>в месте</i> на МРТ или последующий клинический рецидив новой локализации |
| 1 | 2 и более | Диссеминация <i>во времени</i> на МРТ или вторая клиническая атака |
| 1 (клинически изолированное поражение - очаг) | 1 | Диссеминация <i>в месте</i> на МРТ или последующий клинический рецидив новой локализации + Диссеминация <i>во времени</i> на МРТ или вторая клиническая атака |
| 0 (неуклонное прогрессирование, предполагающее РС) | 1 | Диссеминация <i>во времени</i> - неуклонное прогрессирование в течение 1 года + Диссеминация <i>в месте</i> (2 критерия из 3): 1) при проведении МРТ головного мозга - >1 T ₂ -очага в не менее чем одном участке ЦНС, типичном для РС (перивентрикулярно, юкстакортикально, инфратенториально) ; 2) при проведении МРТ спинного мозга - >2 T ₂ -очагов в спинном мозге; |

| | | |
|--|--|--|
| | | 3) положительны й анализ ликвора (олигоклональные |
| | | группы IgG или повышенный индекс IgG, или оба параметра) |

Безусловно, применяемые в настоящее время критерии Макдональда нашли широкое применение для диагностики РС у пациентов европеоидной расы. В отношении пациентов азиатской или латиноамериканской популяции критерии Макдональда до настоящего времени не валидизированы, хотя, вероятно, применимы в случаях так называемого западного типа РС, но нуждаются в дальнейшем изучении. Прогностическая достоверность предложенных новых критериев диссеминации в пространстве и времени у детей, основанных на результатах единственного МРТ-исследования, нуждается в дальнейшем подтверждении.

Отдельного внимания заслуживают пациенты с КИС. В настоящее время любой первый эпизод неврологических нарушений принято называть КИС. КИС - острый или подострый единичный изолированный во времени эпизод неврологических нарушений, связанных с изолированным очагом. Возросший интерес к пациентам с первыми проявлениями заболевания, обусловленный изучением возможностей существующей патогенетической терапии влиять на иммунопатологический процесс и прогноз перехода в достоверный РС, послужил

поводом для формулирования определения КИС и выделения его типов.

На стадии КИС диагноз РС поставить невозможно, так как признаков ДВВ еще нет, признаки ДВП также могут отсутствовать, хотя КИС может быть моноочаговым и многоочаговым, моносимптомным и полисимптомным.

Наиболее частые

клинические варианты моносимптомного КИС: ОН, стволовой синдром (включая головокружение, атаксию, альтернирующий синдромы и др.), спинальный

синдром, чувствительные нарушения, сенситивный парез в руке, реже - нарушения тазовых функций и пароксизмальные симптомы

(пароксизмальная дизартрия или атаксия, тонические спазмы и др.). При наличии клиники КИС необходимо

тщательно исключить другие заболевания как возможные причины такого поражения ЦНС. Если КИС расценивается как вероятное начало РС, то он должен иметь все типичные для обострения РС черты - начало на протяжении часов-дней, характерные для демиелинизации клинические и МРТ изменения (наличие на Т2- взвешенных изображениях гиперинтенсивных очагов при отсутствии или минимальном отеке и масс-эффекте, на Т1-взвешенном изображении - очагов, накапливающих парамагнитный контраст на основе гадолиния). При этом не должно быть признаков поражения других органов и систем, как, например, приваскулитах, а также данных в пользу наличия инфекции и т.д. Для дебюта РС характерно спонтанное или индуцированное пульс-курсом кортикостероидов улучшение состояния пациента, то есть полная или частичная ремиссия.

Наибольшее внимания в плане ранней диагностики РС заслуживают случаи, которые сопровождаются изменениями на МРТ (особенно при наличии 4 и более гиперинтенсивных очагов на Т2-изображениях). КИС, не связанный с РС, может наблюдаться при цереброваскулярных заболеваниях (например, транзиторных ишемических атак - ТИА, малые инсульты, симптомы артериовенозной

мальформации, и т.д.), при опухолях мозга (например, глиобластоме, астроцитоме, медуллобластоме, невриноме VIII пары ЧН, опухолях спинного мозга и т.д.), при

заболеваниях позвоночника и окружающих тканей с компрессией спинного мозга (грыжах дисков на шейно-грудном уровне, переломах, натечниках и т.д.), при инфекционных заболеваниях (нейроборрелиозе, ПМЛ при иммунодефицитах, энцефалопатиях, вызванных *Mycoplasma pneumoniae* и др. возбудителями), при

васкулитах (например, неврологических проявлениях системной красной волчанки др.), реже при наследственных заболеваниях с нарушением метаболизма (например, при митохондриальных энцефалопатиях, включая болезнь Лебера, с поздним началом и др.), а также как проявление монофазного

демиелинизирующего заболевания - ОРЭМ, постинфекционных и поствакцинальных энцефаломиелитов, болезни Девика (ОМ Девика)

и др.

В настоящее время под КИС понимают монофазный дебют с острым или подострым развитием симптомов, когда признаков ДВВ еще нет, а признаки ДВП либо есть, либо отсутствуют. Важно понимать, что имеющиеся у больного неврологические симптомы могут быть объяснены как моно-, так и многоочаговым поражением головного или спинного мозга.

Бывает ситуация, когда

неврологическое обследование при моносимптомном дебюте дополнительно выявляет признаки множественного поражения ЦНС, что подтверждает

диссеминацию процесса в пространстве. Если же выявляемые при КИС симптомы являются объективными признаками одного очага, доказательств диссеминации в пространстве нет. В подобной ситуации очевидна необходимость дополнительного обследования пациента с целью выявления объективных параклинических признаков демиелинизации. В 50-70% случаев КИС уже при первом МРТ-обследовании выявляются множественные субклинические очаги демиелинизации, что подтверждает диссеминацию в пространстве. Таким образом, на основании клинических и МРТ-признаков диссеминации в пространстве в настоящее время выделяют 4 типа КИС:

- тип 1 КИС: клинически моноочаговый, не менее 1 субклинического (бессимптомного) очага на МРТ;
- тип 2 КИС: клинически многоочаговый, не менее 1 субклинического очага на МРТ;
- тип 3 КИС: клинически моноочаговый, на МРТ нет субклинических очагов - изменения отсутствуют;
- тип 4 КИС: клинически многоочаговый, на МРТ нет субклинических очагов - изменения отсутствуют.

Обнаружение на первом МРТ девяти и более очагов является важным прогностическим признаком РС. Если выявленные очаги соответствуют всем четырем МРТ-критериям РС, в последующие 3 года после первой атаки риск развития РС по критериям Макдональда составляет более 80%.

Лечение

Обострение - это период острых неврологических нарушений, которые длятся не менее 24 ч и не связаны ни с какими другими причинами, например инфекцией или изменением температуры тела. Кортикостероиды - это основа неотложного лечения обострений РС. Данные исследований показали, что кортикостероиды сокращают длительность обострения, но не оказывают влияния на функциональный исход. Кортикостероидная терапия, таким образом, остается для

лечения пациентов с инвалидизирующими обострениями или пациентов, которым в силу профессиональной деятельности необходимо более быстрое восстановление функций, чем это происходит при естественном течении болезни.

Для купирования обострений РС наиболее целесообразной считают пульс-терапию метилпреднизолоном (по 1000 мг в/в в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в капельно в утренние часы ежедневно в течение 3-7 дней). Иногда при недостаточном эффекте после завершения пульс-терапии назначают метил-преднизолон (преднизолон) перорально по 1 мг/кг в сутки через день с

постепенным снижением дозы в течение 1 мес. Перед началом лечения необходимо исключить противопоказания к использованию глюкокортикоидов (в частности, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, СД).

Необходима сопроводительная терапия (гастропротекторы, препараты калия). Возможно применение дексаметазона. Лечение следует проводить в стационаре (при нетяжелых обострениях - в дневном стационаре).

В ряде случаев при тяжелых обострениях и вторично-прогрессирующем течении РС используют дексаметазон в пульс-дозах (с 32 или 16 мг постепенно снижая в 2 раза раз в 2 дня). Реже используют препарат АКТГ тетракозактид по 1 мг внутримышечно, по 1 инъекции три дня подряд, а затем поддерживающая доза один раз в три дня 3-4 раза).

При тяжелом обострении и неэффективности пульс-терапии возможно проведение плазмафереза (3-5 сеансов) с заменой 1-1,5 л крови с введением после каждой

манипуляции 500-1000 мг метилпреднизолона. При крайне тяжелых обострениях, болезни Марбурга возможно введение иммуносупрессоров - митоксантрона по 10-20 мг в/в капельно один раз в день.

Важнейшие направления патогенетической терапии - модулирование (изменение) течения РС, направленное на предотвращение обострений, стабилизация

состояния, предотвращение трансформации в прогрессирующее течение при ремиттирующем варианте болезни, а также снижение частоты обострений и замедление темпа нарастания инвалидизации при вторично-прогрессирующем течении. Эти лекарственные средства получили единое название ПИТРС. В

большей степени ПИТРС применяются у амбулаторных пациентов с ремиттирующим РС. У пациентов с прогрессирующими формами заболевания эффект от лечения меньше или не доказан. Хотя сейчас проводится ряд

исследований ПИТРС при прогрессирующих формах РС. У пациентов с ремиттирующим РС доступные на сегодняшний день средства снижают частоту заболеваний и замедляют скорость накопления очагов на МРТ, но ни один вид терапии не продемонстрировал обратное развитие или существенное замедление прогрессирования РС спустя длительный промежуток времени. Первое решение, которое предстоит принять при лечении РС - это когда начинать и какой вид

терапии выбрать. Пациенты с активной формой ремиттирующего РС, в принципе, должны получать лечение, и все больше и больше свидетельств говорит о том, что раннее начало лечения имеет ряд преимуществ перед отсроченным началом лечения.

Препаратами первой линии ПИТРС являются иммуномодуляторы, включающие интерфероны- β : интерферон β -1b для подкожного введения, интерферон β -1a для подкожного введения, интерферон β -1a для внутримышечного, глатирамера ацетат в дозировках 20 мг каждый день или 40 мг 3 раза в неделю, а также таблетированные препараты терифлуномид и диметилфумарат. Эти препараты изменяют иммунный баланс в направлении противовоспалительного ответа. К препаратам второй линии, обладающим определенными побочными эффектами, относят митоксантрон, натализумаб и финголимод.

ПИТРС первой линии, согласно клиническим исследованиям при РС, приводят к снижению частоты обострений на 33-38% за два года, и были зарегистрированы в большинстве стран для лечения пациентов с ремиттирующим РС, с двумя и более клинически значимыми обострениями за последние два года. Все иммуномодуляторы первой линии при длительном применении (годами) демонстрируют стабильно хороший эффект при ремиттирующем РС, особенно на ранних этапах болезни. Они снижают частоту обострений, образование новых очагов на МРТ и общий объем очагового поражения мозга, замедляют скорость прогрессирования. При использовании β -интерферонов необходим контроль анализов крови (лейкоциты, тромбоциты) и функциональных проб печени (билирубин, АЛТ, АСТ) (в течение первых 6 мес терапии - 1 раз в месяц, затем 1 раз в 3 мес).

Интерферон β -1b и интерферон β -1a подкожно эффективны и при вторично- прогрессирующем РС с обострениями за счет снижения частоты эксацербаций и уменьшения выраженности воспалительных реакций по результатам МРТ. Почти у 35% пациентов, принимающих интерферон, через 6-18 мес лечения вырабатываются нейтрализующие антитела против препарата. Это может снизить эффективность лечения и является показанием к рассмотрению альтернативных вариантов лечения (другие препараты первой линии или препараты ПИТРС второй линии).

Иммуномодуляторы обычно хорошо переносятся и редко вызывают выраженные побочные эффекты. Тем не менее у ряда больных, как правило, в начале лечения β -интерферонами могут развиваться реакции местного и общего характера (чаще гриппоподобный синдром), а также изменения со стороны печеночных проб. Для профилактики этих реакций важное значение имеет титрование дозы препарата (медленное ее повышение) и симптоматическая терапия (НПВС). Впрочем, при стойком сохранении патологических показателей АСТ и АЛТ, превышающих границы нормы более чем в 5 раз, лечение следует прекратить. На фоне применения глатирамера ацетата (20 мг каждый день или 40 мг 3 раза в

неделю)иногда могут развиваться состояния типа панических атак (необходима симптоматическая терапия), а также анафилактикоидные реакции (лечение прекращают). При лечении терифлуноmidом (14 мг/сут в таблетках) может развиваться истончение/потеря волос, что важно для молодых женщин. Также на фоне применения этого препарата нельзя планировать беременность (период полувыведения препарата составляет 6 мес), а в случае ее развития необходимо экстренное ускоренное выведение препарата (холе-стирамином*⁹ или активированным углем в больших дозировках). Диметилфумарат (таблетки, 2 раза в день по 240 мг, начало с 120 мг 2 раза в день неделю, затем 240 мг 2 раза в день) может вызывать ощущения жжения (горения), а также гастроинтестинальные побочные эффекты. При использовании таблетированных препаратов также необходим контроль печеночных проб.

В 2012 г. для лечения рецидивирующих форм РС в США и Австралии, а с 2014 г. в России была одобрена к использованию схема приема терифлуномида по 14 мг 1

раз в сутки. Являясь печеночным метаболитом лефлуномида и признанным средством лечения ревматоидного артрита, терифлуноmid избирательно и обратимо ингибирует митохондриальный фермент дигидрооротат дегидрогеназу(DHODH), необходимый для нового синтеза пиримидина в пролифе-рирующих лимфоцитах. Медленно делящиеся или «отдыхающие» клетки, которые зависят от пути утилизации отходов метаболизма для синтеза пиримидина, в общем-то, остаются неповрежденными, что в большой степени обеспечивает иммунный надзор. По результатам III фазы клинических исследований терифлуноmid в дозе 14 мг 1 раз в сутки сокращал среднегодовую частоту обострений РС на 31,5-36,3% по сравнению с плацебо и снижал риск стойкого (подтвержденного за более 12 нед) прогрессирования инвалидизации примерно на 25-30%. Терифлуноmid также оказывал положительный эффект на данные МРТ, хотя и не показал замедления скорости атрофии мозга по сравнению с плацебо спустя 2 года. Наиболее частые побочные эффекты при приеме терифлуномида включают тошноту, диарею в первые месяцы лечения, истончение волос и бессимптомное, преходящее повышение уровня АЛТ (в первые 6 мес лечения необходимо ежемесячно контролировать уровень АЛТ). Реже лечение может осложняться токсичностью в отношении периферических нервов, требующей прекращения лечения. Терифлуноmid - это потенциальный тератоген, поэтому он противопоказан женщинам детородного возраста, не использующим надежную контрацепцию. У препарата длинный период полураспада (примерно 19 дней) и в случае незапланированной (или запланированной) беременности

в период приема препарата, препарат необходимо быстро вывести из организма холести-рамином*⁹ или активированным углем в больших дозировках.

Недавно в России был разрешен к применению диметилфумарат. Диметилфумарат принимается в дозировке по 240 мг 2 раза в сутки и является эффективным пероральным средством, показавшим себя перспективным и как препарат первой линии, и как препарат для эскалации терапии при РС. Несмотря на то что точный механизм действия пока неизвестен, диметилфумарат после превращения его в монометилфумарат активирует путь метаболизма ядерного фактора 2 (родственного эритроидному фактору 2, Nrf2), при участии которого происходит защита от оксидантного стресса на клеточном уровне. Фазы III двух исследований показали, что диметилфумарат дает стабильное снижение среднегодовой частоты обострений примерно у 50% пациентов с ремиттирующим РС. Объединенные данные этих двух исследований также показали значительное сокращение стойкого снижения прогрессирования инвалидизации в течение 2 лет и снижение на 90% числа новых очагов с накоплением контраста на МРТ. При сравнении с глатирамером ацетатом клинические результаты оказались сходными. Наиболее распространенный побочный эффект - гиперемия, возникает почти у 40% пациентов, но часто развивается в первый месяц лечения и может смягчаться приемом диметилфумарата с пищей.

Ацетилсалициловая кислота, принимаемая до начала лечения диметилфумаратом, тоже уменьшает степень гиперемии у пациентов со стойкими симптомами. Побочные эффекты со стороны ЖКТ обычно проходят самостоятельно и лечатся антидиарейными препаратами. Диметилфумарат снижает число лимфоцитов примерно на 30% и изредка может привести к более тяжелой лимфопении. Однако последние сообщения о возможной связи с этим видом лечения и ПМЛ (описаны уже 4 случая) на фоне значительной лимфопении еще раз подчеркивают необходимость подтверждения долгосрочной безопасности препарата.

Показания для прекращения курса препаратов ПИТРС первой линии: частые обострения (являющиеся показанием к переходу ко второй линии терапии), продолжающееся нарастание инвалидности без обострений (указания на прогрессирующую стадию заболевания, для которой в настоящее время не существует эффективных ПИТРС); выявление нейтрализующих антител у пациентов, получающих лечение β -интерфероном; непереносимые побочные эффекты (например, стойкие гриппоподобные симптомы, проблемы, связанные с нежелательными побочными реакциями в местах инъекции, гастроинтестинальные осложнения, связанные с приемом таблетированных препаратов, беременность).

Для купирования возможных обострений РС в период проведения ПИТРС используют стандартные методы (глюкокортикоиды и плазмаферез).

При применении ПИТРС клиническую эффективность терапии оценивают не реже 1 раза в 3 мес. Желательно ежегодное проведение МРТ с парамагнитным контрастом. Очень редко у пациентов встречается боязнь иглы, они могут не переносить инъекционное лечение. Несмотря на отсутствие данных по

долгосрочной безопасности в популяции больных РС, они, возможно, при таких показаниях предпочли бы выбрать пероральные препараты первой линии. Для некоторых пациентов было бы предпочтительным подкожное введение препаратов, но при этом необходимо было бы учитывать неудобство более частого введения

дозы. Местные реакции (покраснение, отек) являются частыми проявлениями для всех подкожно вводимых ПИТРС.

При непереносимости β -интерферонов и глатира-мера ацетата, а также у беременных и детей допустимо использовать

иммуноглобулин человека

нормальный для внутривенного введения в больших дозировках (ВВИГ), так как он снижает частоту обострений и замедляет прогрессирование инвалидизации.

Проводить терапию можно только в стационарных условиях в специализированном неврологическом или реанимационном отделении.

Режим дозирования зависит от тяжести заболевания, возраста, индивидуальной переносимости; разовая доза

составляет в среднем 0,2-0,4 г/кг. Препарат вводят внутривенно 5 дней подряд или 1 раз в месяц на протяжении длительного времени (более 2 лет).

Препаратами второй линии ПИТРС сейчас

являются натализумаб, финголимод. Натализумаб - это гуманизированное моноклональное антитело к $\alpha 4$ -молекуле клеточной адгезии. Она связывается с $\alpha 4$, элементом $\alpha 4\beta 1$ -интегрина и предотвращает адгезию лейкоцитов к васкулярной молекуле клеточной адгезии-1 (VCAM-1) эндотелия, препятствующей миграции иммунных клеток в ЦНС.

В связи с описанными случаями ПМЛ на фоне этого лечения препарат рекомендован в качестве монотерапии ремиттирующего РС лишь в случае

неэффективности или непереносимости первой линии терапии ПИТРС и только в рамках специальной программы управления рисками и после

подписания пациентом информированного согласия. В России проведено два наблюдательных исследования по использованию натализумаба в

повседневной практике. Показана высокая эффективность и хорошая переносимость препарата. Так как препарат назначался преимущественно

больным без предшествующей иммуносупрессии и с отрицательным титром антител к JC-вирусу (причина ПМЛ), в России пока не

зарегистрирован ни один случай ПМЛ при терапии натализумабом.

Натализумаб показан при высокоактивном, агрессивном течении ремиттирующего РС, обычно и с клинически выраженными обострениями, и с маркерами

активности по данным свежих МРТ, например очагами с накоплением гадолиния или существенным увеличением общего объема T₂-очагов.

Натализумаб продемонстрировал снижение среднегодовой частоты обострений на 68%, при сохранении риска прогрессирования инвалидизации в течение 24 нед по сравнению с 54% при применении плацебо. Натализумаб, который вводился в виде внутривенного введения по 300 мг 1 раз в месяц,

эффективно снижает воспалительную демиелинизацию и изменил план лечения пациентов с быстро развивающимся заболеванием. К сожалению, ограниченная миграция лимфоцитов в ЦНС помимо всего прочего снижает нормальный иммунологический надзор в ткани головного мозга и несет определенный риск развития ПМЛ, заболевания, вызванного реактивацией вируса JC, которое потенциально может привести к смертельному исходу.

Существуют определенные механизмы оценки риска развития ПМЛ, основанные на наличии в анамнезе предшествующей иммуносупрессивной терапии (например, митоксантрона или

азатиоприна), длительности лечения натализумабом и серологических свидетельствах предшествующего контакта с условно патогенным вирусом JC. Стратификация риска ПМЛ по группам, основанное на статусе антител к JC-вирусу, предшествующем использовании иммуносупрессоров и длительности лечения натализумабом. Показано, что наивысший риск >1/100 наблюдался у серопозитивных лиц (имеющих антитела к JC-вирусу), которые перед этим получали лечение иммуносупрессорами и на настоящий момент более 24 мес получают натализумаб.

У лиц, лечившихся натализумабом, с положительными анализами сыворотки крови на антитела к вирусу JC, МРТ головного мозга должно выполняться как минимум раз в 6 мес. У пациентов, прекративших лечение натализумабом из-за возросшего риска ПМЛ, терапевтический выбор ограничен, поскольку снижение активности лечения может привести к возврату активности РС. Введение натализумаба и мониторинг лечения весьма ограничены специализированными центрами и узкопрофильными врачами, специализирующимися на лечении РС.

Другой препарат из второй линии ПИТРС - финголимод, блокирует S1P1-рецептор, препятствуя выходу активированных T-клеток из лимфоузлов.

Это перераспределение лимфоцитов снижает миграцию патогенных воспалительных клеток в ЦНС. Финголимод, помимо этого, связывается с S1P-рецепторами нейронов в ЦНС, хотя о понижающих эффектах этого взаимодействия пока известно мало.

Финголимод - это был первый пероральный препарат, для лечения ремиттирующих форм РС, получивший лицензию на использование при РС и

активно внедренный в повседневную работу неврологов.

Клиническая эффективность финголимода изучалась в многоцентровых плацебо-

контролируемых двойных слепых рандомизированных исследованиях (0,5

мг в день). При сравнении с плацебо на фоне курса финголимода частота обострений снижалась на 54%, около 70% пациентов не имели обострений заболевания, на 30% замедлялось прогрессирование инвалидности, по данным EDSS, почти у 90% пациентов на МРТ не отмечались активные очаги, накапливающие контраст.

Препарат также замедляет прогрессирование атрофии мозга. Финголимод показал свою эффективность и при сравнении с плацебо, и при сравнении с низкодозным препаратом интерферон-β.

Основные вопросы, связанные с перспективой дальнейшего внедрения этого препарата в лечение РС, обусловлены спектром побочных эффектов. Это в первую очередь преходящая брадикардия и усиление атриовентрикулярной блокады во время начал курса финголимода (эффект первой дозы). Имеется пять типов S1P рецепторов, представленные в разных органах и тканях. Блокада этих рецепторов (особенно S1P1) приводит к системным эффектам, в том числе приводящим к брадикардии, атриовентрикулярной блокаде, усилению вентиляции легких, отеку макулы сетчатки. Кардиологические нежелательные эффекты особенно значимы в первые 6-12 ч после приема первой дозы препарата. В связи с этим разработан план управления рисками, включающий тщательный мониторинг состояния пациента с участием кардиолога в первые 6 ч после приема первой таблетки финголимода. Не рекомендуется назначение этого препарата пациентам с сердечно-сосудистыми и ЦВЗ в анамнезе, сочетание с другими препаратами, снижающими ЧСС, и определенными антиаритмиками. Мониторинг первой дозы должен проводиться минимум до утра следующего дня. Обязательные мероприятия при приеме первой дозы финголимода: измерить АД и ЧСС пациента, а также оценить функцию сердца при помощи ЭКГ, после приема первой дозы необходимо измерять АД и

ЧСС у пациента каждый час на протяжении 6 ч. Также на фоне курса финголимода имеется риск активации инфекций, в том числе герпетической. В первом

исследовании III фазы в двух случаях на фоне курса препарата в большой дозировке был зарегистрирован летальный исход из-за тяжелой

диссеминированной герпетической инфекции и герпетического энцефалита. Поэтому необходимо наличие вакцинации против ветрянки в анамнезе. Во время курса необходим тщательный контроль уровня ферментов печени. В нескольких случаях описан отек макулы.

Таким образом, перед началом курса финголимода, помимо полного неврологического осмотра, обязательным является развернутый общий клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза), анализ мочи,

рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ и холтеровское мониторирование по показаниям, офтальмологическое обследование.

Первая доза финголимода должна назначаться в лечебном учреждении под

контролем лечащего врача с возможностью наблюдения за пациентом не менее 6 ч, то есть в стационаре.

Рекомендуемая доза препарата - одна капсула 0,5 мг внутрь 1 раз в сутки. Первую дозу препарата желательно принять до 12:00 дня под контролем лечащего врача в связи с необходимостью последующего 6-часового наблюдения. Перед приемом препарата и затем каждый час в течение первых 6 ч проводится мониторинг ЭКГ и АД.

При развитии симптомов брадикардии пациент должен быть оставлен под наблюдением врача в лечебном учреждении более 6 ч до разрешения данной ситуации, обязательно проконсультирован кардиологом, совместно с которым

назначается необходимая терапия. Пациента следует предупредить о том, что если в течение 24 ч на фоне первой дозы он почувствует признаки брадикардии, то

должен сообщить об этом врачу. При возникновении клинических симптомов брадикардии в течение 24 ч на фоне первой дозы рекомендуется 6-часовое наблюдение после приема 2-й дозы.

Повторное 6-часовое наблюдение после

приема препарата может потребоваться также при перерыве в лечении более 2 нед. Женщины детородного возраста должны быть инструктированы о необходимости

соблюдать адекватные методы контрацепции 2 мес после последней дозы ФЛ. Если препарат прекращался на период более 14 дней, при повторном назначении терапии нужно соблюдать все инструкции, как при применении первой дозы.

Недавно у нескольких больных с выраженной лимфоцитопенией (без предшествующей терапии натализумабом) зарегистрированы случаи ПМЛ, что требует

дополнительного анализа. Терапия финголимодом, как и натализумабом, должна назначаться и контролироваться квалифицированными неврологами, имеющими опыт в диагностике и лечении РС.

При неэффективности иммуномодуляторов используются иммуносупрессоры, главным образом митоксантрон. Препарат применяют из расчета 5-12

мг/м² поверхности тела 1 раз в 3 мес (как правило 20 мг, допустимая кумулятивная доза 80 мг). При этом замедляется прогрессирование вторично-прогрессирующего РС как с обострениями, так и без таковых, препарат также показан при

злокачественном течении при ремиттирующей форме. Функция сердца исследуется через каждые 6 мес. При снижении сердечного выброса менее 50% митоксантрон отменяют; клинические и биохимические анализы крови проводятся 1 раз в 3 мес. Основное ограничение для использования митоксантрона

- существенное повышение риска лейкопений, которое составляет 1 на 100 пролеченных и возрастает при превышении кумулятивной дозы препарата выше 80 мг. Циклофосфамид применяется у пациентов с высоко активным ремиттирующим РС, при неэффективности ПИТРС и редко у пациентов с

прогрессирующим заболеванием и признаками продолжающегося воспаления либо в виде наслоения обострений, либо активности на МРТ (накопление парамагнитного контраста или увеличение объема T₂-очагов).

Циклофосфамид в дозировке 800-1000 мг, в/в, 1 раз в месяц, является основой неотложного лечения в резистентных случаях.

В настоящее время используют две тактики ведения больных РС - эскалацию и индукцию. Для пациентов с легкой и умеренной степенью активности заболевания была предложена тактика эскалации лечения, в сочетании с хорошо переносимой традиционной ПИТРС. Неполный клинический или радиологический ответ на лечение должен повлечь за собой принятие решения о переходе к терапии второй линии, от которой ожидается большая эффективность. При легкой степени РС большинство неврологов назначают традиционную терапию относительно безопасными препаратами ПИТРС, такими как интерферон-β или глатирамераацетат, и повышают терапию до более эффективной у пациентов с

продолжающимися проявлениями значительной клинической или МРТ-активности заболевания. Добавление пероральной терапии к арсеналу препаратов для РС расширило выбор средств ПИТРС, особенно у пациентов с умеренно выраженным заболеванием. Возрастающая роль этих средств при умеренно выраженном РС

очевидна, но будет зависеть от наличия положительных среднесрочных и долгосрочных данных по эффективности. У пациентов с тяжелым или высокоактивным РС, натализумаб и финголимод могут быть правильным выбором, особенно когда традиционные средства не дают эффекта.

Поскольку место

алемтузумаба еще не до конца выяснено, его было бы предпочтительней использовать у пациентов с тяжелым рецидивирующим заболеванием, особенно у тех, кто продолжает проявлять признаки выраженной активности заболевания, несмотря на натали-зумаб, или у лиц с тройным риском развития ПМЛ. На выбор лечения при ремиттирующем РС могут влиять не только эффективность и

безопасность, но и другие соображения, например соматическое состояние пациента и категорическое личное предпочтение пероральных препаратов.

При РС также используют препараты, эффективность которых специально не исследовалась, но вероятно по аналогии с другими патологическими процессами (антиоксиданты, вазоактивные средства, витамины группы С и В, ноотропы и др.).

В редких случаях, при неэффективности препаратов первой и второй линии используется аутолого-клеточная трансплантация клеток костного мозга (как терапия отчаяния). При использовании этого метода при злокачественном РС возможно добиться ремиссии на длительное время (от нескольких месяцев до нескольких лет), но даже при самом тщательном выполнении процедур сохраняется риск летальных исходов, связанных именно с использованием этого метода.

Трансплантация аутологичных гемопоэтиче-ских стволовых клеток - это, по сути, способ «перезагрузки» иммунной системы путем удаления костного мозга и замещения его собственными кроветворными стволовыми клетками из костного мозга. При отсутствии III фазы рандомизированных контролируемых исследований аутологичных гемопоэтических стволовых клеток предшествующие исследования РС показали сокращение почти на 90% частоты обострений по сравнению с уровнем до начала лечения. Сообщалось также о крайне позитивных результатах при использовании аутологичных гемопоэтических стволовых клеток по данным МРТ. Впечатляющая клиническая и радиологическая эффективность у пациентов с тяжелым активным заболеванием является расплатой за значительный риск заболеваемости и смертности, в большой степени связанной с интенсивностью схем химиотерапии (1-3% в специализированных подразделениях). В настоящее время этот метод обычно используется для пациентов с агрессивным заболеванием, не отреагировавших на другие виды лечения. Нет данных о том, будет ли эффективна иммуно-аблятивная терапия при постепенно прогрессирующих формах РС. Только начинаются международные многоцентровые клинические исследования, которые должны помочь определить популяцию пациентов, у которых анализ соотношения рисков/пользы склоняется в сторону данного метода лечения.

Список литературы

1. Бойко А.Н., Быкова О.В., Маслова О.И. и др. Рассеянный склероз у детей (данные литературы и результаты собственных клинико-томографических и иммуногенетических исследований) // Рос. педиатр. журн. 2001. № 1. С. 26-30.
2. Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Демина Т.Л. и др. Опыт длительного использования Бетаферона и Копаксона в повседневной практике неврологов результаты 5-летнего лечения больных рассеянным склерозом в Московском городском центре рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиатр. 2007. Т. 107, № 4 (2). С. 84-94.
3. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Быкова О.В. и др. Сравнение эффективности и переносимости бета-интерферона-1а для внутримышечного использования у взрослых и подростков с ремиттирующим рассеянным склерозом // Журн. неврол. и психиатр. 2012. № 2 (2). С. 98-10.
4. Бойко А.Н., Давыдовская М.Ф., Демина Т.Л. и др. Эффективность и переносимость глатирамера ацетата (копаксона) при длительном использовании: 10-летний опыт Московского городского центра рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиатр. 2012. № 2 (2). С. 86-92.

5. Бойко А.Н., Бойко О.В., Гусев Е.И. Выбор оптимального препарата патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы // Журн. неврол. и психиатр. 2014. № 10 (2). С. 77-91.
6. Бойко А.Н., Евдошенко Е.П., Воробьева О.В., You X. и др. Проспективное, открытое, нерандомизированное клиническое исследование безопасности и эффективности терапии натализумабом (тизабри) в течение одного года у российской популяции пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом // Журн. неврол. и психиатр. 2015. Т. 115, № 8 (2). С. 25-35.
7. Бойко А.Н. Выбор оптимального препарата для лечения рассеянного склероза // Мед. совет. 2015. № 5. С. 78-86.
8. Бойко А.Н., Гусева М.Е., Сиверцева С.А. Немедикаментозные методы лечения образ жизни при рассеянном склерозе. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 239 с.
9. Борисова НА, Качемаев В.П. Экологические ситуации и демиелинизирующие заболевания // Материалы Пленума Правления Российского общества неврологов. Иркутск, 1992. С. 37-38.
10. Быкова О.В., Бойко А.Н., Маслова О.И. Внутривенное применение иммуноглобулинов класса G в неврологии (обзор литературы и собственные наблюдения) // Неврол. журн. 2000. № 5. С. 32-39.
11. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Смирнова Н.Ф., Демина Т.Л. Факторы риска развития рассеянного склероза в Московской популяции. I. Экзогенные факторы риска // Журн. неврол. и психиатр. 1999. Т. 99, № 5. С. 32-40.
12. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Демина Т.Л. и др. Факторы риска развития рассеянного склероза в Московской популяции. II. Сочетание экзогенных и наследственных факторов // Журн. неврол. и психиатр. 1999. Т. 99, № 6. С. 47-52.
13. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Судомоина М.А., Фаворова О.О. Клиническая генетика рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиатр. 2001. Т. 101, № 9. С. 61-68.
14. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., Хорошилова Н.Л. и др. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в России // Журн. неврол. и психиатр. 2002. Спец. вып. Рассеянный склероз. С. 3-6.
15. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Завалишин И.А., Батышева Т.Т. и др. Эпидемиологические исследования рассеянного склероза. Методические рекомендации МЗ РФ № 2003/82. М., 2003. 80 с.
16. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д. Рассеянный склероз (справочник терминов). М.: Здоровье человека, 2015. 437 с.
17. Захарова М.Н., Логунов Д.Ю., Кочергин И.А., Бакулин И.С., Эндогенные ретровирусы: от фундаментальных исследований к этиотропной терапии рассеянного склероза // Анналы неврол. 2015. № 9. С. 49-53.

18. Попова Е.В., Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Бойко О.В. и др. Натализумаб в терапии рассеянного склероза. Опыт применения в Московском городском центрерассеянного склероза // Мед. совет. 2014. № 10. С. 52-54.
19. Попова Е.В., Коробко Д.С., Булатова Е.В., Мельникова А.А. и др. Ретроспективный анализ влияния беременности на течение рассеянного склероза //Журн. неврол. и психиатр. 2015. Т. 115, № 8 (2). С. 18-21.

20. Рекомендации Всероссийского общества неврологов для проведения курсалечения препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиатр. 2009. Т. 109, № 7 (2). С. 129-134.
21. Сидоренко Т.В., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Приверженность к длительному лечению препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС) //Журн. неврол. и психиатр. 2009. Т. 109, № 7 (2). С. 107113.
22. Сидоренко Т.В., Кольяк Е.В., Бойко А.Н. Натализумаб: новый препарат для лечения рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиатр. 2009. № 7 (2). С. 122-128.